

N/Réf. : CIS : 6 562 637 9

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT**

TEBENTAFUSP IMMUNOCORE 200 microgrammes/ mL, solution à diluer pour perfusion.

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 07/09/2021

Nom du demandeur : CLINIGEN HEALTHCARE FRANCE

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) :

TEBENTAFUSP IMMUNOCORE 200 microgrammes/ mL, solution à diluer pour perfusion.

DCI/nom de code : Tebentafusp

Indication thérapeutique revendiquée :

Tebentafusp est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes positifs pour HLA-A*02:01 atteints d'un mélanome de l'uvée non résécable ou métastatique.

Avis de l'ANSM :

L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament «TEBENTAFUSP IMMUNOCORE 200 microgrammes/ mL, solution à diluer pour perfusion » dans l'indication thérapeutique :

« Tebentafusp est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes positifs pour HLA-A*02:01 atteints d'un mélanome de l'uvée non résécable ou métastatique. »

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Date : **22 DEC. 2021**

Signature :

Dr Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL

Directrice générale de l'ANSM

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique :

Le tebentafusp a été évalué et autorisé en France dans le cadre d'essais cliniques. Dans ce contexte, la qualité pharmaceutique et sécurité virale sont suffisamment démontrées pour garantir la sécurité des patients. Par ailleurs, une demande d'AMM européenne a été déposée incluant l'ensemble des données requises en termes de qualité pharmaceutique, aucune objection majeure n'a été soulevée pour la partie qualité dans le cadre de l'évaluation au premier tour de la procédure centralisée (EMA/H/C/004929).

Compte tenu de ces éléments au plan qualité, les données versées à l'appui de la demande n'ont pas soulevé d'objection majeure; ces données sont suffisantes pour permettre une utilisation du médicament en accès précoce.

- Au plan toxicologique/préclinique :

Le tebentafusp se lie uniquement aux cibles humaines, le laboratoire a donc choisi de ne pas réaliser d'étude animale in vivo de sécurité. Ceci est acceptable. Seules des études in vitro ou ex vivo ont été réalisées pour caractériser la pharmacologie primaire et secondaire. Ces études sont acceptables et montre une marge thérapeutique faible. Une étude de TCR (Tissue Cross Reactivity) a été soumise dans cette demande, elle est peu sensible. Les données non cliniques sont donc peu contributives pour la caractérisation de la sécurité du tebentafusp, cette évaluation de la sécurité repose par conséquent sur l'expérience clinique existante. La rubrique 5.3 du RCP reflète cette absence de modèle animal.

D'un point de vue non clinique, le tebentafusp peut être éligible pour l'obtention de l'AMM quand les demandes de clarifications seront résolues. Les réponses du demandeur aux clarifications seront évaluées lors du second tour de la procédure centralisée (EMA/H/C/004929).

Par conséquent, au plan non-clinique, les données versées à l'appui de la demande n'ont pas soulevé d'objection majeure; ces données sont suffisantes pour permettre une utilisation du médicament en accès précoce.

- Au plan clinique :

Besoin médical / nombre de patients estimés :

Le mélanome uvéal non résecable ou métastatique est une maladie grave qui engage le pronostic vital. A ce stade de la pathologie, la prise en charge des patients repose essentiellement sur une inclusion dans un essai clinique. La population cible du Tebentafusp dans son indication du traitement de mélanome uvéal non résecable ou métastatique, chez des patients HLA-A*02:01, en première ligne de traitement, serait au maximum de 150 patients par an. Il existe un besoin médical important et mal couvert pour la prise en charge du mélanome uvéal non résecable ou métastatique avec une nécessité de mise à disposition de nouveaux traitements efficaces permettant un gain de survie globale tout en conservant la qualité de vie. Dans le cadre de l'accès compassionnel permis depuis le 2 octobre 2020, 46 patients atteints de mélanome uvéal non résecable ou métastatique HLA*02:01 ont pu bénéficier d'un traitement par Tebentafusp dont 16 encore sous traitement. Aucun résumé n'est encore disponible.

Le tebentafusp est en cours d'évaluation au niveau européen dans le cadre d'une demande d'AMM centralisée. Les résultats de l'évaluation en cours pourraient conduire à une AMM européenne au premier trimestre 2022. L'indication revendiquée par le laboratoire dans le cadre de cette demande d'AMM est la suivante:

"Traitement en monothérapie pour le traitement des patients adultes positifs pour HLA-A*02:01 atteints d'un mélanome de l'uvée non résecable ou métastatique".

Les données cliniques en support de cette indication sont issues principalement de l'étude de phase III, IMCgp100-202 (study 202), en ouvert, randomisée, multicentrique ayant inclus au total 378 patients dont 252

dans le bras Tebentafusp et 126 dans le bras « traitement au choix de l'investigateur », en pratique, chimiothérapie par dacarbazine ou immunothérapie par anti CTLA4 ou anti PD1.

Rapport efficacité/effets indésirables :

L'ANSM considère que le rapport efficacité/effets indésirables du tebentafusp est fortement présumé positif en l'état actuel des données issues d'une étude de phase III menée dans la population d'intérêt et comparant le tebentafusp au standard de traitement en 1^{ère} ligne ou plus du traitement du mélanome uvéal non résecable ou métastatique, à savoir une mono-chimiothérapie au choix de l'investigateur (dacarbazine, ipilimumab et pembrolizumab)

Dans la population en intention de traiter (ITT), le tebentafusp a démontré :

- Une survie globale prolongée de 5,7 mois avec le tebentafusp, passant de 16 mois à 21,7 mois, HR 0,51 (95%CI : 0,37, 0,71) et une probabilité de survie à 30 mois de 33,6% avec le tebentafusp vs 10,2 % dans le groupe témoin.

La survie sans progression (SSP) a été améliorée de manière statistiquement significative avec le tebentafusp, avec une médiane prolongée de 0,4 mois, passant de 2,9 mois à 3,3 mois, HR 0,73 (95%CI : 0,58, 0,94).

Les principaux effets indésirables (EI) rapportés reliés au traitement par le tebentafusp sont : le syndrome de relargage des cytokines (89%) dont la pyrexie (78.5%), le prurit (72.0%), la fatigue (56.8%), les nausées (57.1%), les frissons (54.9%), le rash (51.0%), l'hypotension (41.5%), les vomissements (36.1%), la peau sèche (35.1%), les céphalées (32.9%), les éruptions maculo-papillaires (32.7%), et les œdèmes périphériques (32.0%). Il a été observé dans les études, une diminution de la fréquence et de l'intensité des EI au fil du temps au-delà des premiers cycles de traitement (souvent 3 cycles).

Au total, 239 patients (58,3%) ayant été traités par le tebentafusp ont présenté des EI liés au traitement de grade 3 ou 4 dont 47.6% ont été considérés comme liés au traitement par l'investigateur. La classe de système-organe dans laquelle des TEAE de grade 3 ou 4 liés au médicament ont été rapportés le plus fréquemment (≥ 20 % des patients du bras tebentafusp) était les troubles de la peau et du tissu sous-cutané (21,0 %).

Les toxicités rapportées avec tebentafusp sont gérables. L'incidence des événements de grade 4 est faible (9%). Un arrêt définitif en raison d'une toxicité a été nécessaire chez seulement 3,3 % des patients et aucun décès relié au traitement n'a été signalé.

Des données sur la qualité de vie liées à la santé ont été recueillies à l'aide du questionnaire spécifique EORTC QLQ-C30 et générique EQ-5D,5L par le biais d'une analyse secondaire non hiérarchisée. Au cours de l'étude, les scores (EORTC-QLQ-C30 et EQ-ED, 5L) ont été comparables entre les bras de traitement et sont restés stables pour la plupart des domaines.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament «TEBENTAFUSP IMMUNOCORE» dans l'indication thérapeutique :

«Traitement en monothérapie pour le traitement des patients adultes positifs pour HLA-A*02:01 atteints d'un mélanome de l'uvéa non résecable ou métastatique».

Cette indication correspond à l'indication revendiquée dans la demande d'AMM européenne du tebentafusp.

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints en annexe 2.

Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tebentafusp IMMUNOCORE 200 microgrammes/ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tebentafusp 200 microgrammes

Pour 1 ml de solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon contient 100 microgrammes de Tebentafusp

Le Tebentafusp est une protéine de fusion, produite dans des cellules d'*Escherichia coli* par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile).

Solution limpide, incolore à légèrement jaunâtre en flacon unidose.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Tebentafusp est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome uvéal non résecable ou métastatique, porteurs du groupe HLA-A*02:01.

4.2. Posologie et mode d'administration

Tebentafusp doit être administré sous la supervision d'un médecin, expérimenté dans l'utilisation d'agents anticancéreux et dans un environnement où l'ensemble des moyens de réanimation sont immédiatement disponibles (voir rubrique 4.4).

Précautions générales

Des cas de syndrome de relargage des cytokines (SRC) ont été observés après les premières injections de Tebentafusp.

Le diagnostic d'un SRC après injection de Tebentafusp a la plupart du temps été basé sur un épisode de fièvre suivi d'une hypotension et, dans de rares cas, d'une hypoxie. Les autres symptômes fréquemment observés, en cas de SRC, incluent frissons, nausée, vomissements, fatigue et maux de tête.

Par conséquent, le risque de SRC doit toujours être anticipé et du matériel médical approprié pour la prise en charge des réactions doit être disponible lors de l'administration de ce médicament. Une surveillance du patient est nécessaire durant au moins 16 heures après chacune des trois premières injections. En cas de survenue SRC, se référer au Tableau 1. pour la prise en charge du patient.

Posologie

Avant toute initiation de traitement, le statut positif HLA-A*02:01 doit avoir été déterminé par un test de génotypage HLA validé.

La dose recommandée de Tebentafusp est de 20 microgrammes le jour 1, 30 microgrammes le jour 8, 68 microgrammes le jour 15 et 68 microgrammes une fois par semaine par la suite (voir rubrique 6.6). Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé chez le patient ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Jour du traitement	Dose de Tebentafusp (microgrammes)
Jour 1	20
Jour 8	30
Jour 15, puis toutes les semaines ensuite	68

Trois premières doses de traitement

Les trois premières doses de Tebentafusp doivent être administrées dans un hôpital dans lequel les soignants ont un accès immédiat aux médicaments et à l'équipement de réanimation nécessaires pour prendre en charge le syndrome de relargage des cytokines (SRC). Le diagnostic d'un SRC post-injection de Tebentafusp a souvent été basé sur une fièvre suivie d'hypotension et, dans de rares cas, d'hypoxie. Les autres symptômes fréquemment observés avec le SRC incluent des frissons, des nausées, des vomissements, de la fatigue et des maux de tête.

Les patients doivent être surveillés pour repérer les signes et les symptômes du syndrome de relargage de cytokines pendant la perfusion et étroitement surveillés pendant au moins 16 heures après la fin de la perfusion.

Si la dose croissante à J15 ne pose pas de problème de sécurité (et que le patient ne présente pas d'effet indésirable impliquant un SRC de grade ≥ 2 , une hypotension ou une hypoxie nécessitant une intervention médicale) :

- La dose suivante à C2J1 et toutes les doses suivantes peuvent être administrées avec une surveillance standard (c'est-à-dire au moins 30 min d'observation médicale après la fin de la perfusion).

Si le patient présente un SRC de grade ≥ 2 , une hypotension ou une hypoxie nécessitant une quelconque intervention médicale au J15 :

- La dose C2J1 devra être administrée avec une surveillance étendue, similaire à celle de C1J1-C1J15.
- Si le patient ne présente pas d'hypotension ou d'hypoxie nécessitant une intervention médicale à la dose C2J1 administrée dans un environnement médical approprié, alors toutes les doses suivantes peuvent être administrées avec une surveillance standard.

La nécessité d'une surveillance prolongée les autres jours (par exemple, cycle 2 et au-delà) est déterminée à la discrétion du médecin sur la base des antécédents du patient et de sa tolérance aux doses initiales du médicament à l'exception des patients présentant un retard de traitement prolongé (veuillez-vous référer au point ci-dessous).

Les patients faisant l'objet d'une interruption ou un retard prolongé du traitement, quelle qu'en soit la raison, définie comme une interruption du traitement de plus de 2 semaines et ayant des antécédents d'hypotension ou d'hypoxie de grade 3 ou 4 lors de l'administration du Tebentafusp au cours des premières semaines de traitement, seront soumis à une surveillance prolongée d'au moins 16h en milieu hospitalier pour la première dose suivant l'interruption prolongée du traitement.

Doses de traitement ultérieures

Après la troisième perfusion et une fois que le patient tolère la perfusion la plus récente sans hypotension de grade ≥ 2 (nécessitant une intervention médicale), les doses suivantes peuvent être administrées dans un environnement ambulatoire approprié (ex : hôpital de jour). Les patients doivent rester sous observation au moins 30 minutes après chaque perfusion.

Prémédication

Afin de réduire au minimum le risque d'hypotension associé au syndrome de relargage de cytokines, un remplissage vasculaire est à réaliser (ex : solution saline), en fonction de l'évaluation clinique et du statut volémique du patient, avant de commencer l'injection de Tebentafusp.

En cas de SRC de grade 2 persistant (≥ 2 -3 heures) et/ou récurrents (≥ 2 événements après plusieurs injections) ou en cas de SRC de grade ≥ 3 , une prémédication à base de corticostéroïdes devra être instaurée avant chaque administration de Tebentafusp et ce, au moins 30 minutes avant l'injection.

En cas de rash de grade 1 persistant ou de grade ≥ 2 , ou de prurit de grade ≥ 3 , une prémédication par antihistaminique oral en prophylaxie est nécessaire avant chaque administration de Tebentafusp (cf Tableau 2).

Pour les patients présentant une insuffisance surrénalienne antérieure au traitement par Tebentafusp et traités en maintenance par corticothérapie systémique, la dose de corticoïdes peut être ajustée afin de contrôler le risque d'hypotension.

Prise en charge des effets indésirables spécifiques

En cas de suspicion de SRC, se référer aux recommandations du Tableau 1.

En cas de toxicités cutanées ou d'élévation sériques des transaminases hépatiques, se référer aux recommandations du Tableau 2.

Aucune réduction de dose de Tebentafusp n'est recommandée. Tebentafusp devra être suspendu ou arrêté en cas de survenue d'effets indésirables ne permettant pas la poursuite du traitement, tels que décrit dans les Tableaux 1 et 2.

Le traitement par tebentafusp devra être définitivement interrompu en cas de survenue d'un SRC de grade 4.

Tableau 1. Prise en charge du syndrome de relargage des cytokines.

Effets Indésirables*	Prise en charge
Syndrome de relargage des cytokines (SRC)	
Grade 1 Température $\geq 38^{\circ}\text{C}$ et Pas d'hypotension ou d'hypoxie	- Réaliser un bilan infectieux. - Instaurer un traitement symptomatique si besoin. - Surveiller l'évolution et la sévérité du SRC. - Traiter les symptômes selon les besoins.
Grade 2 Température $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Avec - Hypotension répondant à un remplissage vasculaire et ne nécessitant pas de vasopresseurs. Et/ou - Besoins en oxygène nécessitant une canule nasale à faible débit (débit d'oxygène $\leq 6\text{ L/min}$) ou une ventilation.	Prise en charge identique au grade 1 avec les mesures supplémentaires suivantes : - Réaliser un remplissage vasculaire par solutés de remplissage adaptés (cristalloïdes) en cas d'hypotension. - Pour les besoins en oxygène, utiliser une supplémentation en oxygène et une assistance respiratoire supplémentaire. - Renforcer la surveillance afin de déterminer une résolution ou une aggravation des symptômes. Si les symptômes de SRC de grade 2 ne s'améliorent pas rapidement à grade ≤ 1 dans les 2 à 3 heures, traiter comme pour le grade 3. En cas de SRC de grade 2 persistant (≥ 2-3 heures) et/ou récurrents (≥ 2 événements après plusieurs injections), instaurer une prémédication à base de corticostéroïdes (ex. : dexaméthasone 4 mg) avant chaque injection de Tebentafusp et ce au moins 30 minutes avant l'injection.

Effets Indésirables*	Prise en charge
Syndrome de relargage des cytokines (SRC)	
Grade 3 Température $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Avec - Hypotension nécessitant un vasopresseur avec ou sans vasopressine. Et/ou - Besoin en oxygène nécessitant une canule nasale nécessitant une canule nasale à haut débit (débit d'oxygène $> 6\text{ L/min}$), un masque facial ou un masque non respiratoire ou un masque Venturi.	Prise en charge identique au grade 2 avec les mesures supplémentaires suivantes : - Suspendre le traitement par Tebentafusp jusqu'à ce que l'effet soit grade ≤ 1 . - Administrer un corticostéroïde par voie intraveineuse à dose élevée (par exemple : par exemple 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent). - Renforcer la surveillance afin de déterminer une résolution ou une aggravation des symptômes. Dans l'essai pivot IMCgp100-202, le tocilizumab était recommandé en addition/alternative aux corticostéroïdes et devrait être considéré, en fonction des pratiques locales. Lors des injections suivantes, reprendre Tebentafusp à la même dose après une évaluation bénéfice/risque appropriée et administrer au patient une prémédication à base de corticostéroïdes (ex. : dexaméthasone 4mg) au moins 30 minutes avant chaque injection. Une surveillance étroite du patient est nécessaire lors de la réintroduction du traitement. Une fois que la dose est tolérée, il sera possible de reprendre le schéma posologique initialement prévu.
Grade 4 Symptômes mettant en jeu le pronostic vital. Température $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Avec - Nécessitant de multiples vasopresseurs avec ou sans vasopressine Et/ou Besoin d'une assistance respiratoire par pression positive (p. ex. CPAP, BiPAP, intubation et ventilation mécanique)	Prise en charge identique au grade 3 avec les mesures supplémentaires suivantes : - Administrer un corticostéroïde par voie intraveineuse à dose élevée. - En cas d'amélioration, prendre en charge comme indiqué ci-dessus (cf. grade 3), le cas échéant, envisager des mesures supplémentaires conformément à la pratique clinique. - Renforcer la surveillance afin de déterminer une résolution ou une aggravation des symptômes. Arrêter définitivement le traitement par Tebentafusp

* Sur la base des critères de classification consensuelle de SRC de l'ASTCT (Lee *et al.* 2019).

Tableau 2 : Prise en charge et ajustements posologiques pour les réactions cutanées aiguës

Effets indésirables	Sévérité de l'effet indésirable	Prise en charge
Réactions cutanées aiguës incluant rash, prurits, érythèmes et œdèmes cutanés (voir rubrique 4.4)	- Grade 1	- Utiliser un émollient et un traitement antihistaminique oral. - En cas de toxicité de grade 1 récurrente, administrer des antihistaminiques non sédatifs (ex : cetirizine 10 mg ou équivalent) en prémédication environ 1 à 2 heures avant chaque administration de Tebentafusp.
	- Grade 2 ou grade 3	- Utiliser un émollient et un traitement antihistaminique systémique. - Une corticothérapie topique peut être envisagée pour les éruptions cutanées symptomatiques qui ne répondent pas au traitement antiprurigineux. Envisager des stéroïdes systémiques pour traiter les symptômes persistants ou sévères. - Suspendre le traitement par Tebentafusp jusqu'à résolution à grade ≤ 1 et lors du traitement suivant, reprendre Tebentafusp au même dosage et surveiller le patient en conséquence. Une fois que la dose est tolérée, il est possible de reprendre le schéma posologique initialement prévu. - Pour les rashes de grade 2 ou les prurits de grade 3, administrer des antihistaminiques non sédatifs (ex : cetirizine 10 mg ou équivalent) en prémédication environ 1 à 2 heures avant les injections ultérieures de Tebentafusp.
	- Grade 4	Prise en charge identique aux grades 2 ou 3 avec les mesures supplémentaires suivantes : - Administrer une corticothérapie en intraveineux. - Suspendre le traitement par Tebentafusp jusqu'à résolution à grade ≤ 1 et lors du traitement suivant, reprendre Tebentafusp à la même dose. Une surveillance étroite du patient est nécessaire lors de la réintroduction du traitement.

Effets indésirables	Sévérité de l'effet indésirable	Prise en charge
		Une fois que la dose est tolérée, il est possible de reprendre le schéma posologique initialement prévu. - Pour les toxicités cutanées de grade 4, administrer des antihistaminiques non sédatifs (ex : cetirizine 10 mg ou équivalent) en prémédication environ 1 à 2 heures avant les injections ultérieures de Tebentafusp.
Elévation des transaminases hépatiques (voir section 4.4)	- Grade 1 ou 2	- Administrer des stéroïdes en intraveineux si aucune amélioration n'est observée dans les premières 24h.
Elévation des transaminases hépatiques (voir section 4.4)	- Grade 3 ou 4	- Suspendre le traitement par Tebentafusp jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 ou retour à la baseline Si l'évènement se produit durant l'escalade de dose, poursuivre l'escalade de dose. Si l'évènement se produit en dehors de l'escalade de dose, reprendre Tebentafusp au même dosage. - Administrer des stéroïdes en intraveineux si aucune amélioration n'est observée dans les premières 24h.

* Basé sur le National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Tebentafusp chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est requis pour les patients âgés (≥ 65 ans).

Insuffisance rénale

Sur la base des analyses pharmacocinétiques, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Tebentafusp est destiné à une administration par voie intraveineuse. Il est administré par perfusion intraveineuse après dilution dans une solution stérile injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) contenant de l'albumine humaine.

La durée de perfusion recommandée est de 15 à 20 minutes.

Chaque flacon de Tebentafusp doit être utilisé pour une dose unique. Les flacons ne doivent pas être secoués.

Pour les instructions relatives à la dilution du médicament avant son administration, voir la rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, la dénomination commerciale et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Sélection des patients

Le statut HLA-A*02:01 positif doit être déterminé avant l'instauration du traitement par Tebentafusp.

Syndrome de relargage des cytokines (SRC)

Des cas de SRC ont été observés après la perfusion de Tebentafusp. Le diagnostic de SRC après la perfusion de Tebentafusp était le plus souvent basé sur une fièvre suivie d'une hypotension et, dans de rares cas, d'une hypoxie. Les autres symptômes fréquemment observés avec le SRC comprenaient des frissons, des nausées, des vomissements, de la fatigue et des céphalées.

Dans l'essai pivot IMCgp 100-202, 89% des patients traités par Tebentafusp ont présenté un SRC (tel que défini par la classification consensus de l'ASTCT 2019). Cette incidence globale incluait : 12% de SRC de grade 1, 76% de grade 2, 0,8% de grade 3 et aucun effet de grade 4 ou de décès relié.

Dans la plupart des cas, le SRC est survenu après chacune des trois premières perfusions de Tebentafusp, avec une sévérité et une fréquence décroissantes. Dans la majorité des cas, le SRC est apparu le jour de la perfusion. De la fièvre a été observée dans presque tous les cas de SRC, et ces patients présentaient généralement une augmentation de la température corporelle dans les 8 premières heures après la perfusion de Tebentafusp. Le SRC a entraîné l'arrêt du traitement dans de rares cas (1,2%). En ce qui concerne les cas de SRC résolus, le temps médian de résolution était de 3 jours. Tous les symptômes du SRC étaient réversibles, généralement à l'aide d'une prise en charge standard avec des solutés de remplissages vasculaires, des antihistaminiques, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou une dose unique de corticoïde.

Surveiller les patients pour détecter des signes ou des symptômes de SRC pendant au moins 16 heures après les trois premières perfusions de Tebentafusp dans un hôpital où le personnel soignant a un accès immédiat aux traitements et à l'équipement de réanimation recommandés dans le management du SRC. Si un SRC est détecté, le patient doit être surveillé jusqu'à la résolution des symptômes. Évaluer et traiter les autres causes de fièvre, d'hypoxie et d'hypotension. Les patients qui présentent un grade 2 persistant ou récurrent ou un grade 3 devraient recevoir des corticostéroïdes en prophylaxie pour les injections suivantes. Pour plus de détails sur la prise en charge du SRC, reportez-vous à la prise en charge clinique décrite à la rubrique 4.2, Tableau 1.

Réactions cutanées aiguës

Des réactions cutanées aiguës ont été observées après la perfusion de Tebentafusp, et peuvent être dues à son mécanisme d'action et à l'expression de gp100 dans les mélanocytes normaux de la peau. Les réactions cutanées aiguës étaient principalement des éruptions cutanées, un prurit, des érythèmes et des œdèmes cutanés.

Dans l'essai pivot IMCgp100-202, des réactions cutanées aiguës ont été recensées dans 91% des patients traités par Tebentafusp, parmi lesquelles, tous grades confondus : rashes de tous types (83%), prurits de tous types (69%), érythèmes (25%) et œdèmes cutanés (27%). La plupart des réactions cutanées étaient de grade 1 (28%) ou 2 (44%) et certains patients ont présenté un grade 3 (21%).

Dans la plupart des cas, elles sont survenues après chacune des trois premières perfusions de Tebentafusp, avec une sévérité et une fréquence décroissantes. La majorité des symptômes ont disparu sans corticothérapie systémique ni séquelles à long terme.

Les réactions cutanées aiguës peuvent être contrôlées avec des antihistaminiques et des corticoïdes topiques. Envisager des stéroïdes systémiques pour traiter les symptômes persistants ou sévères. Aucune prophylaxie systématique pour les réactions cutanées n'est requise mais les patients présentant des rashes de grade 2, des

prurits de grade 3 ou des rashes de grade 1 persistants devraient recevoir un antihistaminique par voie orale en prophylaxie. Pour plus de détails sur la prise en charge des réactions cutanées aiguës, reportez-vous à la prise en charge clinique décrite à la rubrique 4.2, Tableau 2.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été conduite avec le Tebentafusp.

L'instauration du traitement par Tebentafusp peut provoquer un relargage transitoire de cytokines pouvant avoir une action suppressive sur les enzymes cytochromes P450 (CYP450). Le risque d'interaction médicamenteuse est le plus élevé au cours des 24 premières heures suivant les trois premières doses de Tebentafusp. Une surveillance particulière devra être réalisée chez les patients recevant des médicaments métabolisés par les CYP450 et dont la marge thérapeutique est étroite (par ex. la warfarine ou la cyclosporine) en raison du risque lié à un sur ou un sous-dosage de ces médicaments.

Note : une liste non exhaustive des médicaments substrats des CYP450 se trouve sur le site de l'ANSM ([Thésaurus des interactions médicamenteuses - ANSM \(sante.fr\)](https://www.ansm.sante.fr/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses))

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement et la poursuivre au moins 1 semaine après la dernière perfusion de Tebentafusp.

Les femmes en âge de procréer doivent effectuer des tests de grossesse avant l'instauration du traitement et au cours du traitement par Tebentafusp.

Grossesse

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation du Tebentafusp chez les femmes enceintes. Aucune étude sur la reproduction chez l'animal n'a été conduite avec le Tebentafusp (voir rubrique 5.3).

Le Tebentafusp ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si l'état clinique de la patiente nécessite un traitement par le Tebentafusp.

Allaitement

Aucune information n'est disponible concernant la présence de Tebentafusp dans le lait maternel et ses effets sur les nourrissons allaités et la production de lait. Les femmes ne doivent pas allaiter au cours du traitement par Tebentafusp et jusqu'à 1 semaine après la dernière perfusion de Tebentafusp.

Fertilité

Aucune étude sur la fertilité n'a été conduite avec le Tebentafusp (voir rubrique 5.3). Aucune donnée n'est disponible sur l'effet du Tebentafusp sur la fertilité humaine.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le Tebentafusp n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité de Tebentafusp est basé sur les données recueillies chez un total de 356 patients traités dans le cadre de l'étude pivotale IMCgp100-202 : 245 patients ont reçu du Tebentafusp et 111 le traitement choisi par l'investigateur.

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 30\%$) chez les patients traités par Tebentafusp étaient les suivants : syndrome de relargage de cytokines (89%), éruptions cutanées (terme groupé ; 83%), fièvre (76%), prurit (69%), fatigue (64%), nausées (49%), frissons (48%), hypo/hyperpigmentation (47%), douleurs abdominales (45%), œdème (45%), hypotension (39%), peau sèche (31%), céphalées (31%) et vomissements (30%).

Les effets indésirables ont conduit à un arrêt définitif du traitement chez 3,3% des patients recevant Tebentafusp et 6,3% des patients recevant le traitement choisi par l'investigateur. Les effets indésirables les plus fréquents

ayant entraîné l'arrêt du Tebentafusp étaient la fatigue, l'hypotension, le syndrome de relargage de cytokines et l'élévation des transaminases (une augmentation des taux d'ALT/AST – tous grades confondus – a été observé chez 65% des patients des patients traités par Tebentafusp et des élévations de la bilirubine ont été reportées chez 27% des patients).

Aucun décès lié au traitement n'a été rapporté. Des effets indésirables ayant entraîné au moins **une** interruption de dose sont survenus chez 42,4% des patients traités par Tebentafusp (administré une fois par semaine) et 13,5% des patients sous traitement choisi par l'investigateur (administré toutes les 3 semaines), avec des durées médianes d'interruption de 14 et 21 jours, respectivement. Des effets indésirables conduisant à au moins une réduction de dose sont survenus chez 7,3% des patients dans le groupe traité par tebentafusp et 1,8% des patients sous traitement choisi par l'investigateur, respectivement.

Liste des effets indésirables :

Le tableau 3 résume les effets indésirables survenus chez les patients traités selon le schéma posologique recommandé pour Tebentafusp : 20 microgrammes au jour 1, 30 microgrammes au jour 8 et 68 microgrammes au jour 15 et 68 microgrammes par semaine par la suite.

La fréquence des effets indésirables du médicament est répertoriée par classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA et par terme préféré. Les fréquences des effets indésirables sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$). Dans chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 3 : Effets indésirables chez les patients traités par Tebentafusp en monothérapie

Effets indésirables	
Infections et infestations	
Fréquent	Rhinopharyngite
Troubles du système immunitaire	
Très fréquent	Syndrome de relargage des cytokines ¹
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Perte d'appétit
Troubles psychiatriques	
Fréquent	Anxiété, insomnie
Troubles du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées ² , vertiges, paresthésie
Troubles cardiaques	
Très fréquent	Tachycardie ⁹
Troubles vasculaires	
Très fréquent	Hypotension ² , bouffée congestive
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Très fréquent	Toux, dyspnée
Fréquent	Douleur oropharyngée, hypoxie ¹⁰
Troubles gastro-intestinaux	
Très fréquent	Nausée ² , vomissement ² , diarrhée, douleur abdominale ⁶ , constipation
Fréquent	Dyspepsie
Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés	

Très fréquent	Éruption cutanée ³ , prurit, peau sèche, hypo-/hyperpigmentation ⁵ , érythème
Fréquent	Alopécie, sueurs nocturnes
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Très fréquent	Arthralgie, lombalgie, myalgie
Fréquent	Spasme musculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	fièvre ² , fatigue ⁴ , frissons ² , œdème ⁷
Fréquent	Syndrome pseudo-grippal
Investigations	
Très fréquent	élévation d'aspartate aminotransférase ⁸ , élévation d'alanine aminotransférase ⁸ , élévation de la bilirubine ⁸ , élévation de lipase ⁸ , anémie ⁸ , lymphopénie ⁸ , hypophosphatémie ⁸

¹ Le SRC a été déterminé sur la base de la classification consensuelle de l'ASTCT (Lee *et al.* 2019). Le SRC déterminé est indiqué à la place du SRC rapporté par l'investigateur.

² Certains événements peuvent être associés au SRC ou peuvent être des événements rapportés isolés.

³ Comprend : cloques, dermatite, dermatite acnéiforme, dermatite allergique, dermatite bulleuse, dermatite de contact, dermatose, éruption médicamenteuse, eczéma, eczéma des paupières, érythème polymorphe, éruption cutanée exfoliative, dermatite granulomateuse interstitielle, lichénification, kératose lichénoïde, syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire, papule, psoriasis, éruption cutanée, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée généralisée, éruption maculaire, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption vésiculeuse, séborrhée, dermatite séborrhéique, écorchure cutanée, érosion cutanée, exfoliation cutanée, irritation cutanée, plaque cutanée, dermatite solaire, éruption cutanée toxique, urticaire.

⁴ Comprend la fatigue et l'asthénie.

⁵ Comprend : achromotrichie acquise, taches de rousseur, décoloration des cils, hypopigmentation des cils, changement de couleur des cheveux, lentigo, trouble de la pigmentation, dépigmentation rétinienne, dépigmentation de la peau, décoloration de la peau, hyperpigmentation de la peau, hypopigmentation de la peau, lentigo solaire, vitiligo.

⁶ Comprend : gêne abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale inférieure, douleur abdominale supérieure, sensibilité abdominale, gêne épigastrique, douleur au flanc, douleur gastro-intestinale et douleur hépatique.

⁷ Comprend : œdème oculaire, gonflement des yeux, œdème des paupières, gonflement périorbitaire, œdème périorbitaire, gonflement des paupières, œdème pharyngé, œdème des lèvres, gonflement des lèvres, œdème facial, œdème généralisé, œdème localisé, œdème, œdème périphérique, gonflement périphérique, gonflement, gonflement du visage.

⁸ Sur la base de valeurs de laboratoire ; tous n'ont pas été rapportés comme des événements indésirables.

⁹ Comprend la tachycardie et la tachycardie sinusale.

¹⁰ Inclut l'hypoxie et la diminution de la saturation en oxygène.

Description des effets indésirables sélectionnés

Syndrome de relargage des cytokines (SRC)

Un syndrome de relargage des cytokines (déterminé sur la base de la classification consensuelle ASTCT 2019) est survenu chez 89 % des patients traités par Tebentafusp. L'incidence globale de SRC comprenait 12% d'événements de grade 1, 76% de grade 2 et 0,8% de grade 3.

Le SRC a entraîné l'arrêt du traitement dans de rares cas (1,2%). Tous les symptômes de SRC étaient réversibles et ont été généralement résolus avec des fluides intraveineux, des antihistaminiques, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou une dose unique de corticoïde. Deux patients (0,8%) ont reçu du tocilizumab.

Pour la prise en charge clinique du SRC, voir rubrique 4.4, Tableau 1.

Réactions cutanées aiguës

Des réactions cutanées aiguës sont survenues chez 91% des patients traités par Tebentafusp, il s'agissait : d'éruptions cutanées de tout grade (terme groupé ; 83%), le prurit (terme groupé ; 69%), d'érythèmes (25%) et d'œdèmes cutanés (terme groupé ; 27%). La plupart des réactions cutanées étaient de grade 1 (28%) ou 2 (44%) et certains patients traités par Tebentafusp ont atteint le grade 3 (21%).

Dans la plupart des cas, les réactions cutanées aiguës sont survenues après chacune des trois premières perfusions de Tebentafusp, avec une sévérité et une fréquence décroissantes. Le délai médian d'apparition était de 1 jour chez les patients traités par Tebentafusp et le délai médian d'amélioration à un grade ≤ 1 était de 6 jours. Les réactions cutanées aiguës n'ont causé aucun arrêt du traitement par Tebentafusp.

Pour la prise en charge clinique des réactions cutanées aiguës, voir rubrique 4.4, Tableau 2.

Élévation des paramètres de fonction hépatique

Dans l'étude IMCgp100-202, 95% des patients présentaient des métastases hépatiques préexistantes. Une augmentation des taux d'ALAT/ASAT (tous grades) a été observée chez 65% des patients traités par Tebentafusp.

Les élévations des taux d'ASAT/ALAT sont survenues majoritairement lors des 3 premières perfusions de Tebentafusp. La plupart des élévations d'ALAT/ASAT de grade 3 ou 4 se sont améliorées à grade ≤ 1 dans un délai de 7 jours. Des élévations de bilirubine ont été rapportées chez 27% des patients et étaient principalement liées à une augmentation de la taille des métastases hépatiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT RD).

4.9. Surdosage

Aucune information n'est disponible sur le surdosage avec Tebentafusp. En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme d'effet indésirable et un traitement symptomatique approprié doit être instauré immédiatement.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques ; autres agents antinéoplasiques, code ATC: non encore attribué

Mécanisme d'action

Le Tebentafusp est une protéine de fusion bispécifique, constituée d'un récepteur de lymphocytes T (TCR ; domaine de ciblage) fusionné à un fragment d'anticorps ciblant le CD3 (cluster de différenciation 3 ; domaine effecteur). L'extrémité TCR se lie avec une affinité élevée à un peptide gp100 présenté par l'antigène leucocytaire humain, A*02:01 (HLA-A*02:01) sur la surface de cellules tumorales de mélanome uvéal, et le domaine effecteur se lie au récepteur CD3 sur le lymphocyte T polyclonal.

Une synapse immunologique est formée lorsque le domaine de ciblage de TCR du Tebentafusp se lie aux cellules de mélanome uvéal et que le domaine effecteur CD3 se lie aux lymphocytes T polyclonaux. Cette synapse immunologique entraîne la réorientation et l'activation des lymphocytes T polyclonaux, quelle que soit la spécificité de leur TCR natif.

Les lymphocytes T polyclonaux activés par le Tebentafusp libèrent des cytokines inflammatoires et des protéines cytolytiques, qui entraînent la lyse directe des cellules tumorales de mélanome uvéal.

Effets pharmacodynamiques

Une réduction transitoire et non cliniquement significative du nombre de lymphocytes dans le sang a été observée après un traitement par Tebentafusp. Les lymphocytes ont diminué le jour suivant les 3 premières doses et sont revenus à leur taux initial avant les doses suivantes.

Après un traitement par Tebentafusp, des augmentations transitoires des taux sériques de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires ont été observées dans des échantillons prélevés après les trois premières doses. Les taux maximaux ont été observés entre 8 et 24 heures après le traitement par Tebentafusp et sont revenus aux valeurs initiales avant les doses suivantes.

Efficacité et sécurité clinique

Les données d'efficacité et de sécurité du Tebentafusp dans le traitement des patients atteints de mélanome uvéal non résecable ou métastatique, porteurs du groupe HLA-A*02:01, sont issues de l'étude pivotale IMCgp100-202 : essai de phase 3, international, multicentrique randomisée versus choix de l'investigateur, en ouvert chez des malades en première ligne.

Le patient ne devait pas avoir reçu précédemment un traitement systémique ou une thérapie localisée (ciblée vers le foie) pour un mélanome uvéal métastatique, à l'exception d'une résection chirurgicale antérieure d'une maladie oligométastatique. Une maladie cardiaque cliniquement significative et la présence de métastases cérébrales symptomatiques ou non traitées étaient des critères d'exclusion.

Les patients ont été randomisés (2:1) pour recevoir Tebentafusp une fois par semaine par perfusion intraveineuse, conformément au schéma posologique intra-patient recommandé (rubrique 4.2) ou le traitement choisi par l'investigateur (pembrolizumab, ipilimumab ou dacarbazine) aux doses approuvées de ces agents jusqu'à une progression de la maladie ou une toxicité inacceptable.

Les patients pouvaient continuer à recevoir Tebentafusp, le pembrolizumab ou l'ipilimumab après la progression de la maladie s'ils étaient cliniquement stables, présentaient un bénéfice clinique et ne présentaient aucun signe de toxicité inacceptable, selon le jugement de l'investigateur. La randomisation a été stratifiée en fonction du statut de lactate déshydrogénase (LDH), un facteur pronostique connu de mélanome uvéal non résecable ou métastatique.

Le critère d'évaluation d'efficacité principal était la survie globale (SG) chez tous les patients randomisés dans l'essai. Des évaluations de la tumeur ont été effectuées toutes les 12 semaines. Les critères d'évaluation d'efficacité additionnels étaient la survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur et le taux de contrôle de la maladie (TCM). Au total, 378 patients ont été randomisés ; 252 dans le bras Tebentafusp et 126 dans le bras contrôle (traitement choisi par l'investigateur soit pembrolizumab : 82% ; ipilimumab : 12% ; ou dacarbazine : 6%).

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion dans l'étude étaient : âge médian de 64 ans (plage de 23 à 92 ans) ; avec 49,5% des patients ≥ 65 ans, 87% de caucasiens, 50% de femmes. L'indice de performance ECOG avant traitement était de 0 (72%), 1 (20,4%) ou 2 (0,3%), 36% des patients avaient un taux élevé de LDH et 95% avaient des métastases hépatiques.

L'étude IMCgp100-202 a mis en évidence une amélioration statistiquement significative de SG en faveur du groupe traité par Tebentafusp [HR = 0,51 (IC 95% : 0,37-0,71), $p \leq 0,0001$].

Dans cette étude, 43% des patients ont reçu un traitement après progression initiale sous Tebentafusp sans qu'aucun nouveau signal de sécurité ne soit identifié. Chez les patients ayant progressés sous traitement par Tebentafusp : la durée médiane de poursuite du traitement était de 8 semaines dans cette situation. 21,5% des perfusions de Tebentafusp totales au cours de l'étude, ont été administrées après une progression initiale. Chez les patients présentant la meilleure réponse dans le cadre d'une progression de la maladie, la survie globale était améliorée dans le groupe Tebentafusp versus le groupe contrôle ; [HR = 0,43 (IC 95% : 0,27, 0,68)].

Le traitement par Tebentafusp a entraîné une amélioration statistiquement significative de la SSP médiane par rapport au groupe contrôle [HR = 0,73 (IC 95% : 0,58, 0,94)]. Le TCM (RC ou RP ou MS) était de 46 % (IC 95% : 39,4, 52) dans le groupe Tebentafusp versus 27% (IC 95% : 19,5, 35,6) dans le groupe contrôle.

Les résultats d'efficacité sont résumés dans le Tableau 4 et la Figure 1.

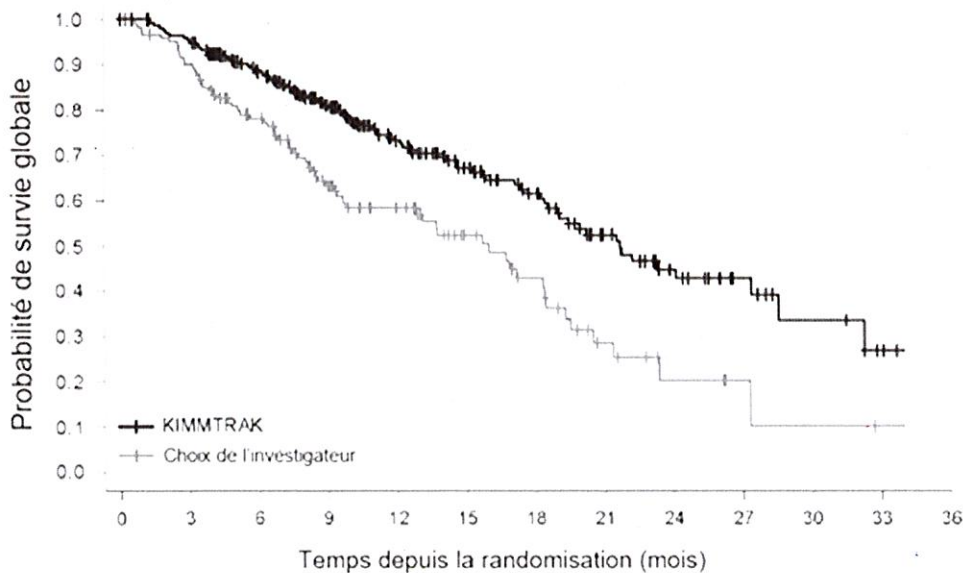
Tableau 4 : Résultats d'efficacité dans l'étude IMCgp100-202

Critères d'évaluation primaires et secondaires	Tebentafusp (N = 252)	Traitement choisi par l'investigateur (N = 126)
Survie globale (SG) ¹		
Nombre de décès	87 (34,5 %)	63 (50 %)
Mois médians (mois (IC 95 %))	21,7 (18,6, 28,6)	16,0 (9,7, 18,4)
HR (IC 95 %) ^{2, 4}	0,51 (0,37, 0,71)	
Valeur p du test de log-rank stratifié ₂	p =< 0,0001	
Survie sans progression ^{3, 4}		
Nombre (%) de patients avec événement	198 (78,6 %)	97 (77 %)
Médiane en mois (mois (IC 95 %))	3,3 (3,0, 5,0)	2,9 (2,8, 3,0)
HR (IC 95 %) ⁴	0,73 (0,58, 0,94)	
Valeur p du test de log-rank stratifié ₂	p = 0,0139	

IC = intervalle de confiance, HR = rapport de risque

- 1 Dans une analyse intermédiaire préplanifiée, 150 événements de SG ont été observés, et la limite de déclaration de l'efficacité (0,006) a été déterminée par une fonction de dépense du risque alpha de Lan-Demets avec une limite de type O'Brien Fleming.
- 2 Valeur p bilatérale basée sur le test du log rank stratifié par LDH.
- 3 Évaluée par l'investigateur à l'aide des critères RECIST v1.1.
- 4 Le rapport de risque est dérivé d'un modèle de risques proportionnels stratifié par statut LDH.

Figure 1: Courbes de Kaplan-Meier de survie globale dans l'étude IMCgp100-202



Nombre de patients à risque

Tebentafusp	252	242	221	197	167	132	109	90	71	59	44	33	22	17	9	6	5	0
Choix de l'investigateur	126	116	100	86	69	48	43	34	27	20	12	7	4	4	1	1	1	0

Dans l'analyse de sous-groupe prédéfinie par statut LDH, le HR pour la survie globale était de 0,35 (IC 95% : 0,21, 0,60) dans le sous-groupe LDH $\leq$ LSN et de 0,70 (IC 95% : 0,46, 1,09) dans le sous-groupe LDH $\geq$ LSN. Chez les patients présentant un diamètre de lésion hépatique $\leq$ 3 cm, le traitement par tebentafusp a entraîné une amélioration de SG par rapport au groupe de traitement choisi par l'investigateur [HR = 0,36 (IC 95% : 0,21, 0,61)].

Étude IMCgp100-102: mélanome de l'uvée métastatique précédemment traité

L'étude IMCgp100-102 est une étude multicentrique de phase 2 en ouvert conduite chez 127 patients. Les patients devaient être positifs pour HLA-A*02:01. Les patients étaient éligibles s'ils avaient connu une progression de la maladie après au moins une ou plusieurs lignes de traitement antérieures ciblées vers le foie ou systémiques, comprenant des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire dans le contexte métastatique. Une maladie cardiaque cliniquement significative et la présence de métastases cérébrales symptomatiques ou non traitées étaient des critères d'exclusion.

Les patients ont été recrutés pour recevoir Tebentafusp par voie intraveineuse en utilisant un schéma d'escalade de dose intra-patient comme recommandé à la rubrique 4.2. Les patients ont reçu Tebentafusp jusqu'à l'observation d'une toxicité inacceptable ou d'une progression de la maladie. Les patients pouvaient continuer à recevoir Tebentafusp après la progression de la maladie s'ils étaient cliniquement stables, présentaient un bénéfice clinique et ne présentaient aucun signe de toxicité inacceptable, selon le jugement de l'investigateur.

Des évaluations de la tumeur ont été effectuées tous les 2 à 3 mois. Les critères d'évaluation d'efficacité principaux comprenaient le TRG confirmé, déterminé par examen central indépendant (ICR) à l'aide des critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1. Les critères d'évaluation d'efficacité secondaires comprenaient SSP, TCM, DDR et SG.

Au total, 127 patients ont été recrutés dans la cohorte d'extension de phase 2. Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion dans l'étude étaient : âge médian de 61 ans, 50% de femmes, 99% de caucasiens, le score de performance ECOG était de 0 (70%) ou 1 (29%) et 96% des patients avaient des métastases hépatiques. Les traitements antérieurs comprenaient une immunothérapie (73% des patients) notamment avec des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (PD-1/PD-L1 ; 65% ; CTLA-4 ; 31%) et d'autres traitements ciblés vers le foie 45% (chimio embolisation, radio embolisation, ...)

Dans la cohorte d'extension de phase 2, le TRG était de 4,7 % (IC à 95% : 1,8%, 10%), correspondant à 6 réponses partielles chez les patients traités par Tebentafusp. Le TCM était de 22,8% (IC 95% : 15,7%, 31,2%).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études conduites avec Tebentafusp dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, pour le traitement du mélanome uvéal (voir rubrique 4.2 pour plus d'informations sur l'utilisation pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La pharmacocinétique du Tebentafusp a un aspect linéaire et proportionnel à la dose dans une plage de doses de 20 μ g à 68 μ g. Après une perfusion intraveineuse hebdomadaire chez des patients atteints de mélanome uvéal métastatique, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) étaient de 4,2ng/ml à 13,7ng/ml juste après la fin de la perfusion (T = 0,5 heure). Aucune accumulation n'a été observée avec un schéma posologique hebdomadaire aux doses thérapeutiques cibles.

Distribution

Le Tebentafusp n'a pas une distribution très large et présente un volume de distribution comparable au volume sanguin (5,25 L).

Biotransformation

Sans objet.

Élimination

L'excrétion du Tebentafusp n'est pas complètement caractérisée.

Après l'administration de Tebentafusp à des patients atteints de mélanome uvéal métastatique, la clairance systémique estimée était de 4,33 L/j, avec une demi-vie terminale de 6 à 8 heures.

Populations particulières

L'analyse pharmacocinétique de population indique que le poids (43 à 163 kg), le sexe, la race et l'âge (23 à 91 ans) n'ont aucun effet significatif sur la clairance du Tebentafusp.

Insuffisance rénale

Aucune étude pharmacocinétique formelle du Tebentafusp n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance rénale.

La clairance de Tebentafusp estimée a légèrement diminué (3,32 L/j) chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine [CrCL] dans la plage de 30 à 59 ml/min). Une variabilité inter-patients élevée a été observée (78%) et les valeurs de clairance chez les patients insuffisants rénaux étaient essentiellement situées dans la plage observée chez les patients ayant une fonction rénale normale. Aucun impact sur les paramètres de sécurité ou d'efficacité n'a été mis en évidence chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée et aucun ajustement posologique n'est recommandé. Aucune information n'est disponible pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (CrCL inférieure à 30 ml/min).

Insuffisance hépatique

Aucune étude pharmacocinétique formelle du Tebentafusp n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. Les élévations d'ALAT/ASAT avant et pendant le traitement n'ont pas eu d'incidence sur la pharmacocinétique du Tebentafusp. Aucun ajustement posologique basé sur les taux d'ALT/ASAT n'est recommandé.

5.3. Données de sécurité préclinique

Le Tebentafusp est une protéine spécifique à l'homme et aucune espèce animale ne permet de tester la toxicologie non clinique du Tebentafusp.

Aucune étude de cancérogénicité ou de génotoxicité n'a été conduite avec le Tebentafusp.

Aucune étude n'a été conduite pour évaluer les effets du Tebentafusp sur la fertilité.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acide citrique monohydraté, phosphate disodique, mannitol, tréhalose, polysorbate 20, Eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6

6.3. Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans

Après l'ouverture

Une fois ouvert, le médicament doit être dilué et perfusé immédiatement.

Après la préparation de la solution pour perfusion

La solution diluée pour perfusion peut être conservée à une température ne dépassant pas 30°C pendant 4 heures ou entre 2 °C et 8 °C pendant 24 heures (les délais incluent la période d'administration, voir rubrique 6.6).

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I avec bouchon en caoutchouc bromobutyle et capsule amovible en aluminium/plastique, contenant 0,5 ml de concentré.

Boîte de 1 flacon.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

Précautions générales

La solution pour perfusion doit être préparée par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique appropriée tout au long de la manipulation de ce médicament.

Des dispositifs de transfert en système fermé (CSTD) ne doivent pas être utilisés pour la préparation de doses de tebentafusp solution pour perfusion.

Les médicaments parentéraux et les poches de perfusion doivent être inspectés visuellement afin de détecter la présence de particules ou une décoloration avant l'administration, si la solution et le récipient le permettent.

Préparation

Tebentafusp doit être dilué avant administration intraveineuse.

Assurez-vous que les fournitures suivantes sont disponibles avant de préparer le tebentafusp pour l'administration :

- Seringues stériles de 1 ml avec des graduations de 2 décimales.
- Aiguilles stériles.
- Albumine humaine ; utiliser la concentration selon la disponibilité locale. Les concentrations locales comprennent, sans limitation, 4% (40 g/L, 5% (50 g/L), 20% (200 g/L), 25% (250 g/L).
- Une poche de perfusion de 100ml contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9mg/ml (0,9%)
 - o La poche de perfusion doit être constituée de polyoléfines (PO) (telles que le polyéthylène (PE) et le polypropylène (PP)) ou le poly(chlorure de vinyle) (PVC).
- Une tubulure de perfusion avec un filtre en ligne stérile, apyrogène et à faible liaison aux protéines de 0,2 micron pour l'administration de la poche de perfusion finale.

Dilution et administration

La préparation de la dose finale de Tebentafusp est un processus en 2 étapes :

Étape 1 : Préparer la poche de perfusion

- En utilisant une technique aseptique, préparer la poche de perfusion comme suit :
 - a. À l'aide d'une seringue de 1 ml et d'une aiguille stérile, prélever le volume calculé d'albumine humaine dans la seringue (voir Tableau 5 ci-dessous) et ajouter celui-ci à la poche de 100 ml de chlorure de sodium à 0,9 %, pour obtenir une concentration finale d'albumine humaine comprise entre 225 µg/ml et 275 µg/ml.

Tableau 5 : Exemples de concentration d'albumine humaine et de volumes de prélèvement acceptables

Concentration d'albumine humaine	Plage de volume acceptable pour l'ajout à une poche de perfusion de 100 ml pour la concentration d'albumine humaine comprise entre 225 µg/ml et 275 µg/ml
----------------------------------	---

4% (40 g/L)	0,63 ml (0,57 ml à 0,69 ml)
5% (50 g/L)	0,50 ml (0,45 ml à 0,55 ml)
20% (200 g/L)	0,13 ml (0,12 ml à 0,14 ml)
25% (250 g/L)	0,10 ml (0,09 ml à 0,11 ml)

b. Homogénéiser doucement la solution diluée au moyen des étapes suivantes :

- Retourner la poche de perfusion de sorte que l'orifice d'entrée soit positionné en haut de la poche et tapotez le côté de la tubulure afin de vous assurer que la solution résiduelle éventuelle est libérée dans le volume de solution.
- Mélanger en tournant doucement le sac dans le sens de la longueur au moins 5 fois. NE PAS secouer la poche de perfusion.
- Répéter (i) et (ii) trois fois supplémentaires.

Étape 2 : Préparation de la solution pour perfusion de Tebentafusp

- À l'aide d'une seringue de 1 ml et d'une aiguille stérile, prélever le volume requis de Tebentafusp 200 microgrammes/ml suivant la dose prévue (indiquée dans le Tableau 6 ci-dessous) et ajouter celui-ci à la poche de perfusion de 100 ml préparée contenant une solution à 9 mg/ml de chlorure de sodium (solution injectable à 0,9 %), plus de l'albumine humaine.
- NE PAS rincer l'aiguille et la seringue lors du transfert. Éliminer le flacon contenant la portion inutilisée de Tebentafusp conformément aux exigences locales. Ne pas préparer plus d'une dose à partir du flacon.

Tableau 6 : Volumes de Tebentafusp nécessaires pour ajout à la poche de perfusion

Jour de traitement	Dose (µg) de tebentafusp	Volume (ml) de tebentafusp
Jour 1	20	0,10
Jour 8	30	0,15
Jour 15 et une fois par semaine par la suite	68	0,34

e. Mélanger la poche de perfusion en suivant la procédure décrite à l'étape 1b.

Administration

- Administrer Tebentafusp en perfusion intraveineuse exclusivement.
- Administrer immédiatement la perfusion en 15 à 20 minutes par l'intermédiaire d'une voie intraveineuse dédiée. Une tubulure de perfusion avec un filtre en ligne stérile, apyrogène et à faible liaison aux protéines de 0,2 micron doit être utilisée. Administrer l'intégralité du contenu de la poche de perfusion de Tebentafusp au patient.
- Une fois que la perfusion de Tebentafusp est terminée, rincer la tubulure de perfusion avec un volume adéquat de solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%), afin de garantir que tout le contenu de la poche de perfusion est administré. Ne pas administrer Tebentafusp en poussée ou bol intraveineux. Ne pas mélanger Tebentafusp avec d'autres médicaments ou administrer d'autres médicaments par la même voie intraveineuse.

Conservation de la poche de perfusion préparée

- Tebentafusp ne contient pas de conservateur. La poche de perfusion préparée doit être administrée dans les 4 heures suivant la préparation, durée de la perfusion incluse. Dans la fenêtre de 4 heures, la poche de perfusion de Tebentafusp doit rester à une température ne dépassant pas 30°C.
- Si elle n'est pas utilisée immédiatement, conserver la poche de perfusion de Tebentafusp au réfrigérateur entre 2°C et 8°C jusqu'à 24 heures après la préparation, incluant le temps nécessaire pour l'équilibrage de la poche de perfusion à température ambiante et la durée de la perfusion.
- Une fois qu'elle est retirée du réfrigérateur, la poche de perfusion de Tebentafusp ne doit plus être réfrigérée. Ne pas congeler. Éliminer la solution de Tebentafusp inutilisée une fois que la durée de conservation recommandée a expiré.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

IMMUNOCORE IRELAND LIMITED

UNIT 1, SKY BUSINESS CENTRE

PORT TUNNEL BUSINESS AND TECHNOLOGY PARK,

DUBLIN 17, D17 FY82

IRLANDE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

- CIP 34009 589 035 6 4 : 0,5 ml de concentré de Tebentafusp dans un Flacon en verre (type I).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: {JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant à l'initiation du traitement.

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Boîte

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TEBENTAFUSP IMMUNOCORE 200 microgrammes/ml, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Un flacon de 0,5 ml contient 100 microgrammes de tebentafusp.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acide citrique monohydraté, phosphate disodique, mannitol, tréhalose, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration intraveineuse après dilution.

A usage unique seulement.

Ne pas secouer.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

Voir la notice pour plus d'information après première ouverture ou dilution.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A Conserver et transporter au réfrigéré.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Titulaire

IMMUNOCORE IRELAND LIMITED

Unit 1, Sky Business Centre
Port Tunnel Business and Technology Park,
Dublin 17, D17 FY82
IRLANDE

Exploitant

CLINIGEN HEALTHCARE France

20 AVENUE RENE CASSIN
69009
LYON

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Médicament autorisé N° : 34009 589 035 6 4

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: 34009 589 035 6 4

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Pictogramme relatif aux effets tératogènes ou foetotoxiques.

Le cas échéant, le pictogramme mentionné au III de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets tératogènes ou foetotoxiques) peut être apposé conformément à l'arrêté d'application prévu au même article.

PROJET

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUES

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sans objet.

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DU LOT

Sans objet.

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Flacon en verre

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

TEBENTAFUSP IMMUNOCORE 200 µg/ml, solution à diluer pour perfusion

Voie IV après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation. A usage unique seulement.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

0,5mL.

6. AUTRES

Sans objet.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

TEBENTAFUSP IMMUNOCORE 200 microgrammes/ml, solution à diluer pour perfusion

Tebentafusp

Encadré

- **Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'indication pour laquelle vous allez être traité, son utilisation est autorisée à titre dérogatoire dans le cadre d'une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) et est soumise à une surveillance étroite exercée par les autorités de santé, concernant notamment les effets indésirables qu'il peut provoquer.**
- **Lisez attentivement cette notice avant de prendre ce médicament :** elle contient des informations importantes pour votre traitement.
- **Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.**
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait lui être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.
- Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que TEBENTAFUSP IMMUNOCORE 200 microgrammes/ml et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser TEBENTAFUSP IMMUNOCORE 200 microgrammes/ml ?
3. Comment utiliser TEBENTAFUSP IMMUNOCORE 200 microgrammes/ml ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver TEBENTAFUSP IMMUNOCORE 200 microgrammes/ml ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE TEBENTAFUSP IMMUNOCORE 200 microgrammes/ml ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique - code ATC : Non encore attribué.

Qu'est-ce que TEBENTAFUSP ?

Le TEBENTAFUSP est un médicament anticancéreux utilisé pour traiter un cancer oculaire rare appelé « mélanome uvéal ».

Comment agit le TEBENTAFUSP ?

Le TEBENTAFUSP est constitué de deux protéines différentes qui sont fusionnées. L'une de ces protéines reconnaît une cible (un antigène) appelée « gp100 » est présente en grande quantité à la surface des cellules cancéreuses de mélanome de l'uvée. L'autre protéine du TEBENTAFUSP active le système immunitaire et permet la destruction spécifique des cellules cancéreuses reconnues par le TEBENTAFUSP.

Dans quels cas le TEBENTAFUSP est-il utilisé ?

TEBENTAFUSP est utilisé lorsque le mélanome uvéal s'est étendu malgré un traitement local ou qu'il s'est propagé à d'autres parties du corps.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER TEBENTAFUSP IMMUNOCORE 200 microgrammes/ml ?

N'utilisez jamais TEBENTAFUSP :

- si vous êtes allergique au Tebentafusp ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.
- En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère avant que l'on vous administre TEBENTAFUSP.

Avertissements et précautions

Si cela n'a pas encore été fait, votre médecin vous fera passer un test de détermination de votre génotype HLA avant le traitement afin de déterminer si TEBENTAFUSP vous convient.

Avant de débuter le traitement, votre médecin fera pratiquer un test de grossesse si vous êtes une femme en âge de procréer.

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère avant que l'on vous administre TEBENTAFUSP :

- si vous prenez des corticoïdes pour traiter une insuffisance surrénale (également appelée « maladie d'Addison »). Votre médecin peut être amené à ajuster votre dose de corticoïdes pendant votre traitement par TEBENTAFUSP.
- si vous êtes enceinte, pensez être enceinte ou planifiez une grossesse (voir rubrique « Grossesse »),
- si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter (voir rubrique « Allaitement »)
- si vous avez d'autres problèmes médicaux

Surveillances pendant le traitement par TEBENTAFUSP :

Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez un des symptômes suivants pendant ou après votre traitement :

- Fièvre, fatigue extrême, vomissements, frissons, vertiges, étourdissements, essoufflement, fréquence cardiaque élevée ou toux, qui peuvent être des symptômes d'une affection appelée « syndrome de relargage des cytokines ».
- Démangeaisons cutanées, éruptions cutanées, urticaire sévère, exfoliation ou desquamation cutanée, ou gonflement du corps et/ou de la peau autour des yeux qui peuvent être des symptômes de réactions cutanées.

Pendant le traitement, votre médecin ou votre infirmier/ère vous surveillera afin de détecter les signes et symptômes de ces réactions pendant et après chaque dose. Si vous présentez de graves symptômes, vous pouvez être hospitalisé afin de recevoir les soins appropriés et votre traitement peut être temporairement interrompu puis repris une fois que vous vous sentirez mieux.

Enfants et adolescents

TEBENTAFUSP ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans. Cela est dû au fait que les informations sont limitées sur les effets du médicament dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et TEBENTAFUSP

Informez votre médecin ou pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre. Ceci inclut les médicaments sur ordonnance, les médicaments obtenus sans ordonnances, les vitamines et les compléments à base de plantes.

TEBENTAFUSP avec des aliments, boissons et de l'alcool

Sans objet.

Grossesse, allaitement et fertilité

Demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament si vous êtes enceinte ou allaitez, si vous pensez ou pouvez être enceinte, ou planifiez une grossesse.

Grossesse

TEBENTAFUSP ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si vous et votre médecin décidez que le bénéfice de la prise de ce médicament l'emporte sur les risques potentiels. Votre médecin ou votre infirmier/ère vous fera passer un test de grossesse avant de commencer le traitement par TEBENTAFUSP. Si vous tombez enceinte pendant le traitement par TEBENTAFUSP, informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère.

Contraception

Si vous êtes une femme et en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pour éviter de tomber enceinte pendant le traitement par TEBENTAFUSP et pendant au moins 1 semaine après votre dernière dose. Il est recommandé de discuter avec votre médecin de la méthode contraceptive la plus appropriée.

Test de grossesse :

Vous devez faire un test de grossesse avant de commencer le traitement par TEBENTAFUSP et avant chaque administration de TEBENTAFUSP.

Allaitement

Informez votre médecin si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. Aucune étude n'a été conduite pour savoir si TEBENTAFUSP passe dans le lait maternel. Discutez avec votre médecin afin de déterminer si les risques et les bénéfices de l'allaitement de votre enfant l'emportent sur les bénéfices pour vous du traitement par TEBENTAFUSP et si vous devez arrêter l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été conduite sur la capacité à conduire et à utiliser des machines.

Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines si vous ne vous sentez pas bien pendant le traitement par ce médicament.

3. COMMENT UTILISER TEBENTAFUSP IMMUNOCORE 200 microgrammes/ml ?

Quelle dose vous est administrée ?

La posologie recommandée de TEBENTAFUSP est une injection par semaine avec le schéma posologique suivant:

- 1ère dose : 20 microgrammes
- 2ème dose : 30 microgrammes
- 3ème dose : 68 microgrammes
- Toutes les autres doses : 68 microgrammes

Le traitement sera poursuivi tant que vous percevez un bénéfice et que la tolérance au produit est acceptable. Ces effets seront surveillés par votre médecin.

Comment le médicament est-il administré ?

Ce médicament vous sera administré par un professionnel de santé dans un hôpital ou une clinique sous la surveillance d'un médecin expérimenté.

Votre médecin ou votre infirmier/ère vous administrera le TEBENTAFUSP par perfusion (goutte à goutte) dans votre veine (intraveineuse) en 15 à 20 minutes. Les trois premières doses vous seront administrées à l'hôpital. Vous serez surveillé pour tout effet secondaire pendant l'administration du traitement et pendant au moins 16 heures après la fin de l'administration.

Si les trois premières doses ne provoquent pas d'effets secondaires graves ou incontrôlables, vos prochaines doses pourront être administrées en hôpital de jour. Vous serez surveillé pour tout effet secondaire pendant l'administration du traitement et pendant au moins 30 minutes après la fin de l'administration.

Médicaments administrés au cours du traitement par TEBENTAFUSP

Avant chaque perfusion de TEBENTAFUSP, des médicaments pourront vous être administrés par voie intraveineuse afin de prévenir le risque d'hypotension artérielle due au syndrome de relargage des cytokines (liquides type cristalloïdes) et le risque de toxicité cutanées (antihistaminiques, paracétamol). Voir rubrique 4.

Vous pourrez également recevoir d'autres médicaments selon les symptômes que vous pourrez présenter.

Si vous manquez un rendez-vous pour votre prochaine dose de TEBENTAFUSP

Il est très important que vous vous rendiez à tous vos rendez-vous. Si vous ne pouvez pas vous y rendre, contactez votre médecin ou votre infirmier/ère dès que possible afin de replanifier votre rendez-vous.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Votre médecin discutera avec vous des effets secondaires possibles et vous expliquera les risques et les bénéfices de TEBENTAFUSP avant le traitement.

Effets indésirables graves

Informez immédiatement votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien ou consultez un médecin d'urgence si vous ressentez pendant ou après le traitement un ou plusieurs des effets indésirables suivants pouvant être le signe d'une affection grave :

- Signes possibles de syndrome de relargage des cytokines : fièvre, vertiges, étourdissements ou encore difficultés respiratoires, nausées, vomissements, fatigue, douleurs musculaires, douleurs articulaires, gonflement d'une partie du corps, pression artérielle basse, fréquence cardiaque rapide, maux de tête.
- Signes possibles de toxicités cutanées : démangeaisons cutanées, éruptions cutanées, urticaire sévère, exfoliation ou desquamation cutanée, ou gonflement du corps et/ou de la peau autour des yeux.

Ces symptômes surviennent généralement après les trois premières perfusions.

Les autres effets indésirables possibles sont :

Effets indésirables très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- Perte d'appétit
- Picotements, démangeaisons ou engourdissements dans une partie quelconque du corps
- Toux
- Diarrhée ou constipation
- Douleur d'estomac
- Frissons
- Douleurs articulaires ou musculaires
- Perturbation des bilans sanguins :
- élévation des taux d'enzymes hépatiques
- élévation des taux de bilirubine
- Faible taux de phosphate
- élévation du taux de lipase pancréatique
- Diminution du taux de globules blancs
- Diminution du taux d'hémoglobine

Effets indésirables fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Infection des voies nasales (rhinopharyngite)

- Troubles du sommeil
- Sueurs excessives pendant la nuit
- Douleur buccale
- Indigestion
- Perte de cheveux
- Changements d'humeur inhabituels avec anxiété
- Symptômes pseudo-grippaux
- Contractions involontaires d'un muscle

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi pour tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER TEBENTAFUSP IMMUNOCORE 200 microgrammes/ml ?

TEBENTAFUSP vous sera administré dans un hôpital ou une clinique et le professionnel de santé sera responsable de sa conservation.

Les conditions de conservation sont les suivantes :

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Flacon non ouvert

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Ne pas utiliser ce médicament si vous observez des signes visibles de dégradation (des particules ou une décoloration).

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient TEBENTAFUSP IMMUNOCORE 200 microgrammes/ml

- La substance active est :
Tebentafusp 200 microgrammes :ml
Chaque flacon contient 100 microgrammes de TEBENTAFUSP dans 0,5 ml de concentré.
- Les autres composants sont l'acide citrique monohydraté, le phosphate disodique, le mannitol, le tréhalose, le polysorbate 20 et l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que TEBENTAFUSP IMMUNOCORE 200 microgrammes/ml et contenu de l'emballage extérieur

Tebentafusp solution à diluer pour perfusion est une solution limpide, incolore à légèrement jaunâtre dans un flacon unidose.

L'emballage contient 1 flacon par boîte en carton.

Titulaire de l'autorisation d'accès précoce

IMMUNOCORE IRELAND LIMITED

UNIT 1, SKY BUSINESS CENTRE
PORT TUNNEL BUSINESS AND TECHNOLOGY PARK,
DUBLIN 17, D17 FY82
IRLANDE

Exploitant de l'autorisation d'accès précoce

CLINIGEN HEALTHCARE FRANCE

20 AVENUE RENE CASSIN
69009 LYON

Fabricant

CLINIGEN IRELAND LTD

MAYFIELD BUSINESS PARK,
LISMORE, CO WATERFORD
IRELAND

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Important : Veuillez-vous référer au Résumé des caractéristiques du produit (RCP) avant utilisation.
Respectez les procédures spécifiques en vigueur pour la manipulation et l'élimination de ce type de produit.

Précautions générales

La solution pour perfusion doit être préparée par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique appropriée tout au long de la manipulation de ce médicament.

Les médicaments parentéraux et les poches de perfusion doivent être inspectés visuellement afin de rechercher la présence de particules ou une décoloration avant l'administration, si la solution et le récipient le permettent.

Préparation

TEBENTAFUSP doit être dilué avant administration intraveineuse. Chaque flacon de TEBENTAFUSP doit être utilisé pour une dose unique. Ne pas secouer le flacon de TEBENTAFUSP.

Assurez-vous que les fournitures suivantes sont disponibles avant de préparer TEBENTAFUSP pour l'administration :

- Seringues stériles de 1 ml avec des graduations de 2 décimales.
- Aiguilles stériles.
- Albumine humaine ; utiliser la concentration selon la disponibilité locale. Les concentrations locales comprennent, sans limitation, 4% (40 g/L), 5% (50 g/L), 20% (200 g/L), 25% (250 g/L).
- Poche de perfusion de 100 ml contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%).
 - La poche de perfusion doit être constituée de polyoléfines (PO) (telles que le polyéthylène (PE) et le polypropylène (PP)) ou de polychlorure de vinyle (PVC).
- Une tubulure de perfusion avec un filtre en ligne stérile, apyrogène et à faible liaison aux protéines de 0,2 micron pour l'administration de la poche de perfusion finale.

Dilution et administration

La préparation de la dose finale de TEBENTAFUSP est un processus en 2 étapes :

Étape 1 : Préparer la poche de perfusion

En utilisant une technique aseptique, préparer la poche de perfusion comme suit :

- a. À l'aide d'une seringue de 1 ml et d'une aiguille stérile, prélever le volume calculé d'albumine humaine dans la seringue (voir Tableau 1 ci-dessous) et ajouter celui-ci à la poche de 100 ml de chlorure de sodium à 0,9%, pour obtenir une concentration finale d'albumine humaine comprise entre 225 µg/ml et 275 µg/ml.

Exemples de concentration d'albumine humaine et de volumes de prélèvement acceptables

Concentration d'albumine humaine	Plage de volume acceptable pour l'ajout à une poche de perfusion de 100 ml pour la concentration d'albumine humaine comprise entre 225 µg/ml et 275 µg/ml
4% (40 g/L)	0,63 ml (0,57 ml à 0,69 ml)
5% (50 g/L)	0,50 ml (0,45 ml à 0,55 ml)
20% (200 g/L)	0,13 ml (0,12 ml à 0,14 ml)
25% (250 g/L)	0,10 ml (0,09 ml à 0,11 ml)

- b. Homogénéiser doucement la solution diluée au moyen des étapes suivantes :
 - i. Retourner la poche de perfusion de sorte que l'orifice d'entrée soit positionné en haut de la poche et tapotez le côté de la tubulure afin de vous assurer que la solution résiduelle éventuelle est libérée dans le volume de solution.
 - ii. Mélanger en tournant doucement le sac dans le sens de la longueur au moins 5 fois. NE PAS secouer la poche de perfusion.
 - iii. Répéter (i) et (ii) trois fois supplémentaires.

Étape 2 : Préparation de la solution pour perfusion de TEBENTAFUSP

- c. À l'aide d'une seringue de 1 ml et d'une aiguille stérile, prélever le volume requis de TEBENTAFUSP 200 microgrammes/ml suivant la dose prévue (indiquée dans le Tableau 6 ci-dessous) et ajouter celui-ci à la poche de perfusion de 100 ml préparée contenant une solution à 9 mg/ml de chlorure de sodium (solution injectable à 0,9 %), plus de l'albumine humaine.
- d. NE PAS rincer l'aiguille et la seringue lors du transfert. Éliminer le flacon contenant la portion inutilisée de TEBENTAFUSP conformément aux exigences locales. Ne pas préparer plus d'une dose à partir du flacon.

Volumes de TEBENTAFUSP nécessaires pour ajout à la poche de perfusion

Jour de traitement	Dose (µg) de TEBENTAFUSP	Volume (ml) de TEBENTAFUSP
Jour 1	20	0,10
Jour 8	30	0,15
Jour 15 et une fois par semaine par la suite	68	0,34

- e. Mélanger la poche de perfusion en suivant la procédure décrite à l'étape 1b.

Administration

- Administrer TEBENTAFUSP en perfusion intraveineuse exclusivement.
- Administrer immédiatement la perfusion en 15 à 20 minutes par l'intermédiaire d'une voie intraveineuse dédiée. Une tubulure de perfusion avec un filtre en ligne stérile, apyrogène et à faible liaison aux protéines de 0,2 micron doit être utilisée. Administrer l'intégralité du contenu de la poche de perfusion de TEBENTAFUSP au patient.
- Une fois que la perfusion de TEBENTAFUSP est terminée, rincer la tubulure de perfusion avec un volume adéquat de solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%), afin de garantir que tout le contenu de la poche de perfusion est administré. Ne pas administrer TEBENTAFUSP bolus intraveineux. Ne pas mélanger TEBENTAFUSP avec d'autres médicaments ou administrer d'autres médicaments par la même voie intraveineuse.

Conservation de la poche de perfusion préparée

- TEBENTAFUSP ne contient pas de conservateur. La poche de perfusion préparée doit être administrée dans les 4 heures suivant la préparation, durée de la perfusion incluse. Dans la fenêtre de 4 heures, la poche de perfusion de TEBENTAFUSP doit rester à une température ne dépassant pas 30°C.
- Si elle n'est pas utilisée immédiatement, conserver la poche de perfusion de TEBENTAFUSP au réfrigérateur entre 2°C et 8°C jusqu'à 24 heures après la préparation, incluant le temps nécessaire pour l'équilibrage de la poche de perfusion à température ambiante et la durée de la perfusion.
- Une fois qu'elle est retirée du réfrigérateur, la poche de perfusion de TEBENTAFUSP ne doit plus être réfrigérée. Ne pas congeler. Éliminer la solution de TEBENTAFUSP inutilisée une fois que la durée de conservation recommandée a expiré.

PROJET