

Autorisation d'accès précoce
(tébentafusp) KIMMTRAK 100 µg/0,5 mL,
Résumé du rapport de synthèse n°2
Période couverte : du 01/09/2022 au 28/02/2023
Date du rapport : 14/04/2023

1. Introduction

Le 27 janvier 2022, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP) pour le médicament Tebentafusp Immunocore 200 microgrammes(µg)/ml dans l'indication « en monothérapie pour le traitement des patients adultes HLA-A*02 :01-positifs atteints de mélanome uvéal non résecable ou métastatique ».

La commercialisation du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 01/09/2022.

Ce médicament a obtenu de l'Agence européenne des médicaments (EMA) une autorisation de mise sur le marché (AMM) le 1^{er} avril 2022. L'AAP post-AMM a été octroyée par la HAS le 13 juillet 2022 à la spécialité KIMMTRAK® 100 µg/0,5 mL dans l'indication « en monothérapie pour le traitement du mélanome uvéal non résecable ou métastatique chez les patients adultes positifs à l'antigène leucocytaire humain HLA-A*02:01 ».

Cette spécialité, a été exploitée en France par la société Clinigen Healthcare France pour la période d'AAP pré-AMM et par Alloga depuis le 01/09/2022, pour le compte des laboratoires Immunocore.

2. Données recueillies

Les données présentées concernent l'ensemble des patients inclus dans l'AAP du 30/03/2022 (date du premier patient inclus dans l'AAP) au 28/02/2023.

Il convient de noter que les prescripteurs ont renseigné très peu de données sur l'ensemble des fiches du PUT-RD. La majorité des données disponibles concernent les fiches de demande d'accès au traitement.

2.1 Caractéristiques des patients / prescripteurs

- Suivi des patients

Un total de 88 demandes d'accès au tebentafusp ont été reçues depuis l'octroi de l'AAP. Entre 3 et 16 patients ont été inclus par mois.

Tous les patients ont été exposés au KIMMTRAK® : ils ont reçu entre 2 et 44 cycles de traitement.

L'arrêt du traitement en raison de la progression de la maladie a été rapporté pour 10 patients. La progression du mélanome uvéal a été confirmée par radiographie pour 6 patients, par évaluation clinique pour 3 patients, et par évolution radiographique primaire pour 1 patient. Aucun arrêt de traitement n'est lié au KIMMTRAK®.

- Caractéristiques générales des patients

Le sex-ratio des patients inclus est équilibré (0,96 homme / femme). L'âge moyen global est de 65 ans et l'âge médian de 67 ans (Tableau 1).

Tableau 1 : Principales caractéristiques des patients pour la période couverte par le rapport et la période totale de l'AAP

	Période du rapport 01/09/22 – 28/02/23	Période totale AAP* 30/03/22 – 28/02/23
Sexe		
Femme (n, % total)	26 (51,0%)	40 (48,8%)
Homme (n, % total)	25 (49,0%)	42 (51,2%)
Total (n, % total)	51 (100,0%)	82 (100%)
Age	N=51	N=82
Moyenne	65,2	65,4
Médiane	67,0	67,0
Min. – Max.	[41-87]	[59-75]
* Données manquantes pour 6 patients de la période 30/03/2022 - 31/08/2022.		

Les prescripteurs ont confirmé que tous les patients étaient éligibles au traitement conformément aux critères définis dans le PUT-RD.

- **Caractéristiques des prescripteurs**

Sur la période, 25 prescripteurs issus de 24 établissements hospitaliers répartis sur l'ensemble du territoire français ont contribué à l'inclusion des patients dans l'AAP. Près de la moitié des patients (47,6%) ont été inclus à l'Institut Curie (Paris), centre référent national du mélanome de l'uvée. Les prescripteurs sont oncologues ou dermatologues.

- **Conclusions sur la population**

Tous les patients éligibles ont reçu au moins un cycle de traitement. Aucune demande d'accès au traitement n'a été refusée après renseignement de la fiche d'accès au traitement.

Aucun écart n'a été observé entre la population incluse dans l'AAP et les critères d'éligibilité prévus par le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données (PUT-RD).

Il n'y a pas de différence significative sur les caractéristiques des patients selon la période d'inclusion dans le programme d'accès précoce, pré-AMM ou post-AMM.

2.2 Conditions d'utilisation du médicament

Le traitement par KIMMTRAK® a été instauré après confirmation du statut positif HLA- A*02:01 par un test de génotypage HLA validé chez les patients adultes atteints de mélanome uvéal non résecable ou métastatique.

Le schéma posologique recommandé décrit dans le Tableau 2 a été suivi.

Tableau 2 : Schéma posologique du KIMMTRAK® recommandé dans le PUT-RD

Cycle	Jour du traitement	Dose de Tebentafusp (µg)
Cycle 1 (C1)	Jour 1 (C1-J1)	20
	Jour 8 (C1-J8)	30
	Jour 15 (C1-J15)	68
Cycles suivants (C2, C3...)	Une seule administration hebdomadaire	68

Le traitement a été administré selon les recommandations du résumé des caractéristiques du produit (RCP), à savoir :

- Les 3 premières doses de tebentafusp (cycle 1) sont administrées 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. Les patients restent étroitement surveillés pendant au moins 16 heures après la fin de la perfusion.

- Une fois que la dose de 68 microgrammes (3^e dose du cycle 1) est tolérée (absence d'hypotension de grade ≥ 2 nécessitant une intervention médicale), les doses suivantes peuvent être administrées dans un centre de soins ambulatoires approprié. Les patients doivent être gardés en observation pendant un minimum de 60 minutes après chaque perfusion. Chez les patients qui ont reçu le traitement par KIMMTRAK en ambulatoire pendant au moins 3 mois sans interruption de plus de 2 semaines, la durée de surveillance en ambulatoire après chaque perfusion peut être réduite à 30 minutes minimum lors des administrations suivantes.

Les traitements concomitants reçus par les patients, en dehors du protocole, sont attendus dans les fiches de suivi médical et de collecte de données du PUT-RD. Cependant, aucun traitement concomitant n'a été mentionné dans les fiches complétées.

Le médicament a été utilisé dans les conditions définies dans le cadre du PUT-RD et du RCP octroyé dans l'AAP. Aucun mésusage n'a été observé.

2.3 Données nationales de pharmacovigilance

Sur la période concernée par ce rapport, 4 nouveaux cas de pharmacovigilance ont été reçus pour la France, dont 2 graves, ce qui porte à 6 le nombre de cas reçus dont 3 graves pour la période totale de l'AAP. Aucun cas d'évolution fatale n'a été recensé.

Tableau 3. Nombre de cas graves et non graves reçus sur la période couverte par le rapport et la période totale de l'AAP

	Période du rapport 01/09/22 – 28/02/23	Période totale AAP 30/03/22 – 28/02/23
Nombre de cas graves	2	3
Nombre de cas non graves	2	3
Total	4	6

Sur la période totale de l'AAP :

- aucun effet indésirable ayant conduit à une modification/arrêt/interruption du KIMMTRAK® n'a été rapporté,
- aucun cas d'exposition avec et sans effet indésirable au médicament pendant la grossesse ou au cours de l'allaitement n'a été rapporté,
- aucun cas notifiant une situation particulière avec ou sans effet indésirable au médicament n'a été rapporté.

3. Conclusion

Ce rapport est basé sur les fiches de demande d'accès au traitement qui permettent de vérifier que les patients inclus dans l'accès précoce entrent bien dans le cadre de l'indication du traitement. Aucun patient n'a été refusé après la demande d'accès au traitement. Le nombre de cycle de traitement varie de 2 à 44 cycles.

Le profil de sécurité du produit est comparable au profil de sécurité des essais cliniques et confirme les données du profil de sécurité annoncé dans l'AMM et repris dans le PSUR n°1 du 1^{er} décembre 2022.

Considérant les informations actuellement disponibles, le profil de sécurité connu de (tébentafusp) KIMMTRAK 100 µg/0,5 mL, solution à diluer pour perfusion, n'a pas été modifié durant la période totale de l'AAP et son rapport bénéfice-risque reste favorable.

De ce fait, il n'y a pas lieu de modifier le PUT-RD, le RCP, la notice patient ni le guide sur le traitement destiné aux professionnels de santé, ni celui destiné aux patients.

Lors de la rédaction de ce rapport, peu de fiches de suivi ont été complétées par les prescripteurs. Le laboratoire Immunocore est en cours de finalisation du protocole d'un registre national qui permettra de collecter les informations relatives aux patients inclus dans l'accès précoce.