

RESUME DU RAPPORT DE SYNTHESE

Autorisation d'accès précoce (AAP)

Tebentafusp Immunocore 200 microgrammes/ml, solution à diluer
pour perfusion

Rapport de synthèse n°1

Période couverte : du 30/03/2022 (début d'AAP) au 31/08/2022

Date du rapport : 30/09/2022

Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) 143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex Tél : 33 (0)1 55 87 36 24 Fax: 33 (0)1 55 87 34 02 mail : aac@ansm.sante.fr	<u>TITULAIRE DE L'AAP</u> IMMUNOCORE Immunocore Ireland Limited Unit 1 Sky Business Centres Unit 21 Block Port Tunnel Business Park Clonshaugh Dublin 17 Dublin D17 FY82 Ireland
	<u>LABORATOIRE EXPLOITANT</u> CLINIGEN Clinigen Healthcare France 20 avenue René Cassin 69009 Lyon France Tel : +44 (0) 1283 494 340 Tel: (équipe française régionale) +44 (0) 800 903406 Fax: (équipe française régionale) +44 (0) 805 109994 mail: medicineaccess@clinigengroup.com safety-france@clinigengroup.eu

1. Introduction

Ce premier rapport périodique de synthèse couvre la période du 30/03/2022 au 31/08/2022. Il concerne la spécialité pharmaceutique Tebentafusp Immunocore 200 microgrammes/ml, solution à diluer pour perfusion qui a bénéficié en France d'une autorisation d'accès précoce pré-AMM (AAP) octroyée le 28/01/2022 et effective depuis le 30/03/2022.

Cette spécialité, exploitée en France par la société Clinigen Healthcare France pour la période d'Accès précoce pré-AMM, pour le compte des laboratoires Immunocore, est indiquée en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome uvéal non résecable ou métastatique, porteurs du groupe HLA- A*02:01.

La spécialité Kimmtrak[®] (tebentafusp) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe le 01/04/2022.

2. Données recueillies dans le cadre de l'AAP

S'agissant du premier rapport de synthèse d'accès précoce pré-AMM, la période concernée par le rapport est identique à la période totale de l'AAP, soit du 30/03/2022 et le 31/08/2022.

a. Caractéristiques des patients / prescripteurs

• Caractéristiques des patients

Sur la période couverte par ce rapport, entre le 30/03/2022 et le 31/08/2022, des demandes d'accès au traitement ont été faites pour 37 patients. Parmi eux, 31 patients ont fait l'objet d'une fiche d'initiation de traitement.

Ces 31 patients sont répartis comme suit :

- Répartition par sexe des patients : 17 hommes et 14 femmes ;
- Répartition par mois des inclusions :

Tableau 1 : Répartition par mois des nouvelles inclusions

Mars 2022	Avril 2022	Mai 2022	Juin 2022	Juillet 2022	Août 2022
4 patients	3 patients	Pas de nouvelle inclusion	8 patients	16 patients	Pas de nouvelle inclusion

Ces 31 patients ont reçu entre 1 et 6 cycles.

Les patients étaient âgés de 59 à 75 ans selon les réponses des médecins aux questionnaires de suivi.

Dans les causes d'arrêt de traitement déclarés par les médecins on retrouve la progression clinique du mélanome uvéal ou la confirmation radiologique de la progression du mélanome uvéal.

Tableau 2 : Patients ayant arrêté le traitement durant la période

Sujet	Date d'initiation du traitement	Date d'arrêt du traitement	Date de la visite de fin de traitement	Motif d'arrêt
TEBE-D2250	28/06/2021	14/06/2022	08/07/2022	Progression clinique du mélanome uvéal
TEBE-Y6694	13/07/2021	07/06/2022	08/07/2022	
TEBE-V4556	22/09/2021	09/03/2022	31/03/2022	Confirmation radiologique de la progression du mélanome uvéal
TEBE-G5997*	29/09/2021	26/01/2022	31/03/2022	

*Patient décédé le 11/06/2022 (cause exacte du décès inconnue)

Six patients ayant reçu Tebentafusp Immunocore dans le cadre de l'essai clinique étaient encore sous traitement dans la période du rapport et ont été inclus dans l'accès précoce. Les médecins prescripteurs avaient fourni des données présentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 3: Données patient disponibles fournies sur la période

Sujet	Age à l'inclusion	Sexe	Date de diagnostic du mélanome uvéal	Date d'initiation du tebentafusp	Date de la visite d'enregistrement à l'AP	Date de diagnostic des métastases	Localisation des métastases
TEBE-EB2044	65	F	22/05/2018	15/06/2018*	30/03/2022	28/02/2022	Hépatique
TEBE-DZ9404	59	F	25/03/2019	16/04/2019*	30/03/2022	21/11/2020	Hépatique
TEBE-A6244	71	Non renseigné	30/09/2019	15/10/2019*	Non renseigné	21/10/2020	Hépatique
TEBE-DQ4920	64	Non renseigné	01/10/2018	01/03/2022*	Non renseigné	30/11/2021	Hépatique
TEBE-EE6624	66	F	07/12/2018	31/03/2022	28/04/2022	16/02/2021	Hépatique + extra-hépatique
TEBE-EF2324	75	F	17/03/2017	26/04/2022	28/04/2022	22/02/2021	Hépatique

*Pour ces 4 patients, l'initiation de tebentafusp était antérieure à la date d'octroi de l'AAP (28/01/2022) et à sa mise en application (30/03/2022) donc les patients bénéficiaient déjà du traitement dans le cadre d'un usage compassionnel.

- **Caractéristiques des prescripteurs**

Sur la période, 15 prescripteurs différents répartis sur 14 établissements hospitaliers ont contribué à l'enregistrement des patients au programme d'accès précoce pré-AMM.

Ces prescripteurs étaient soit oncologues, soit dermatologues.

Tableau 4 : Données prescripteurs ayant conduit les visites

Centre	Département	Prescripteurs	Nombre de patients enregistrés	Qualité des prescripteurs
Centre Régional Leon Berard	69	1	4	Médecin oncologue
Hôpital Privé Jean Mermoz		1	1	Médecin oncologue
Institut Curie – Hôpital (centre référent national du mélanome de l'uvée)	75	2	12	Médecins oncologues
Hôpital Necker - Enfants malades		1	1	Médecin en onco-dermatologie
CHRU Montpellier	34	1	1	Médecin dermatologue
Hôpital de la Timone Marseille	13	1	1	Médecin en onco-dermatologie
CHR Nantes Hôpital St Jacques	44	1	1	Médecin dermatologue
CHRU de Lille	59	1	1	Pharmacien hospitalier
Centre Oscar Lambret		1	1	Médecin oncologue
Centre Antoine Lacassagne	06	1	3	Médecin oncologue
CH Saint-Malo	35	1	1	Médecin oncologue

Hôpitaux Civils De Colmar	68	1	2	Médecin (spécialité inconnue)
CHRU de Caen	14	1	1	Médecin (spécialité inconnue)
Centre Jean Perrin	63	1	1	Médecin oncologue

- **Conclusions sur la population**

Tous les patients éligibles à l'indication de l'AAP pré-AMM ont reçu au moins un cycle de traitement. Aucun patient n'a été rejeté 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 PUT-RD.

Des patients sortis de l'étude clinique ont pu continuer à bénéficier du traitement dans le cadre de l'AAP pré-AMM.

b. Conditions d'utilisation du médicament

- **Prérequis**

Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données (PUT-RD) rappelle que le traitement par tebentafusp ne doit être instauré qu'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 résécable ou métastatique.

- **Posologie**

Le schéma posologique recommandé est décrit dans le tableau ci-dessous :

Tableau 5: Schéma posologique recommandé dans le PUT-RD

	Jour du traitement	Dose de Tebentafusp (microgrammes)
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

- **Durée de traitement**

La durée de traitement n'est pas établie puisque le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé chez le patient ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

- **Surveillance**

Les 3 premières doses de tebentafusp doivent être 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 resteront étroitement surveillés pendant au moins 16 heures après la fin de la perfusion.

Si la tolérance le permet (absence de syndrome de relargage de cytokines de grade ≥ 2 , d'hypotension ou d'hypoxie), 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).

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.

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 (grade ≥ 3) 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. 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.

- **Co-prescriptions**

Aucun médicament concomitant n'est prévu dans le cadre de cet accès précoce d'après le PUT-RD.

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. Aucun traitement concomitant n'est mentionné.

- **Visite et suivi des patients**

Selon le PUT-RD, les patients éligibles au traitement doivent assister à plusieurs visites de suivi au cours desquelles les médecins collectent des données sur les caractéristiques des patients, sur les conditions d'utilisation du traitement ainsi que sur l'efficacité et sur la tolérance du traitement :

- Une visite pour formaliser la demande d'accès au traitement
- Une visite après la première administration
- Des visites de suivi du traitement : visites mensuelles les 3 premiers mois puis visite trimestrielle pendant la durée du traitement.
- Une visite à l'arrêt du traitement

- **Conclusion sur les conditions d'utilisation**

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

c. Données d'efficacité

Sur la période couverte par ce rapport, et conformément au PUT-RD discuté avec l'ANSM, aucune donnée d'efficacité n'a été demandée dans les fiches de suivi.

Les causes d'arrêt de traitement déclarés par les médecins étaient la progression clinique du mélanome uvéal ou la confirmation radiologique de la progression du mélanome uvéal.

d. Données de qualité de vie

Sur la période couverte par ce rapport et dans le cadre de l'AAP pré-AMM (données des programmes d'ATUn et d'accès compassionnel exclues), seules des visites d'enregistrement au programme ont été réalisées par les prescripteurs d'après les informations disponibles.

Un questionnaire de qualité de vie EQ5D était prévu au protocole et diffusé à tous les centres. Cependant, aucune donnée sur la qualité de vie des patients traités dans le cadre de l'AAP pré-AMM n'a pu être collectée à la date de clôture de la période.

e. Données nationales de pharmacovigilance

- **Données recueillies sur la période concernée par le rapport**

- Données chiffrées / listées

Sur la période concernée par ce rapport, entre le 30/03/2022 et le 31/08/2022, un nouveau cas de pharmacovigilance (cas initial : 2022-IMC-000888) a été collecté en France dans le cadre de l'AAP pré-AMM. Un autre cas survenu dans le cadre de l'ATUn a par ailleurs été reçu (cas initial : 2022-IMC-000744).

Tableau 6: Nombre de cas reçus sur la période

Nombre de cas total (cas initiaux)	Nombre de cas graves	Nombre de cas d'évolution fatale
2	1	0

Tableau 7 : Répartition des effets par SOC

SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
SOC Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Progression de la maladie	0	0	0	1	0	1
Fièvre	1	0	0	0	1	0
SOC Affections du système immunitaire						
Syndrome de relargage des cytokines	1	0	0	0	1	0
SOC Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Rash	1	0	0	0	1	0
SOC Affections vasculaires						
Hypotension	1	0	0	0	1	0
Total	4	0	0	1	4	1
TOTAL GENERAL					5	

En outre, des informations additionnelles (follow-up) ont été recueillies pour un cas rapporté sur une période précédente (2022-IMC-000647 : cas grave) dans le cadre de l'administration compassionnel de Tebentafusp Immunocore.

Il faut par ailleurs noter que, sur la période couverte par ce rapport, :

- 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.
- Aucun effet indésirable ayant conduit à une modification/arrêt/interruption du traitement n'a été rapporté sur la période couverte par ce rapport.

Les fiches CIOMS et le listing des cas « graves et reliés au traitement » rapportés en France sur la période (y compris follow-up de cas graves par rapport à une période précédente) est disponible en Annexe 1 du rapport de synthèse.

Le line-listing des cas d'effets indésirables reliés au traitement survenus en France pendant la période est disponible en Annexe 2 du rapport de synthèse.

➤ Analyse des données

Cas non-grave initial 2022-IMC-000744 : Ce cas concerne un patient de sexe et d'âge inconnus (sujet TEBE-N2739 de l'ATUn) pour lequel une **progression de la maladie** a été observée malgré l'administration de tebentafusp qui a alors été arrêté. Aucune information additionnelle n'est disponible pour ce cas (informations démographiques, antécédents, durée d'administration...).

Le lien de causalité n'a pas été évalué par l'investigateur ayant notifié le cas et plusieurs facteurs peuvent intervenir dans la progression du mélanome.

Cas grave initial 2022-IMC-000888 : Ce cas concerne une femme de 67 ans (sujet TEBE-EL0149 ; poids : 78 kg) qui a présenté un **syndrome de relargage des cytokines** de grade II (SRC), associé à une hypotension (80/50 mmHg), une fièvre (38.6°C) et une éruption cutanée sur le visage et les membres (non décrite) le jour-même de l'administration de 20 µg de tebentafusp pour le traitement d'un mélanome uvéal. La saturation en oxygène, l'électrocardiogramme et le bilan sanguin ne montraient pas d'anomalie.

Le SRC, l'hypotension et la fièvre étaient résolutifs sous 24 heures après introduction d'un traitement correcteur (remplissage au chlorure de sodium, cétirizine, crème dermo-corticoïde). L'éruption cutanée présentait également une évolution favorable une semaine après l'administration.

Les effets étaient considérés comme liés au tebentafusp d'après le notificateur.

Il s'agit d'effets libellés dans le RCP de Tebentafusp IMMUNOCORE 200 microgrammes/ml solution à diluer pour perfusion (version en ligne sur le site de l'ANSM, consultée le 19/09/2022 <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/tebentafusp-immunocore>).

Cas grave follow-up 2022-IMC-000647 (notification initiale reçue le 03/02/2022, vagues de FU le 18/03/2022 puis le 05/04/2022) : Ce cas concerne une femme d'âge inconnu

(identification non rapportée), dont les antécédents incluent l'administration de chimiothérapies cytotoxiques (non détaillées), qui a été diagnostiquée avec une **leucémie aiguë secondaire de type LAM4** alors qu'elle avait reçu du tebentafusp.

Les détails sur les chimiothérapies précédemment reçues, la chronologie de survenue, l'évolution, la mesure prise avec le traitement et la relation de causalité selon le notificateur ne sont pas rapportés.

Il s'agit d'un effet non libellé dans le RCP de Tebentafusp IMMUNOCORE 200 microgrammes/ml solution à diluer pour perfusion (version en ligne sur le site de l'ANSM, consultée le 19/09/2022 <https://ansm.sante.fr/documents/reference/referentiel-des-specialites-en-acces-derogatoire>) mais le cas est trop peu documenté et un effet secondaire d'une chimiothérapie oncogène reste plausible.

A noter que cette patiente fait par ailleurs l'objet de 6 épisodes de SRC, chacun correspondant à un cas de PV.

- **Données cumulées**

Non applicable puisque qu'il s'agit du premier rapport périodique de synthèse pour Tebentafusp Immunocore dont l'AAP est effective depuis le 30/03/2022.

3. Conclusion

Considérant les informations actuellement disponibles, le profil de sécurité connu de Tebentafusp Immunocore 200 microgrammes/ml, solution à diluer pour perfusion, n'a pas été modifié durant la période couverte par ce rapport et son rapport bénéfice-risque reste favorable.

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. Ce rapport est basé sur les fiches de demande d'accès au traitement et permet de savoir que les patients rentraient bien dans le cadre de l'indication au traitement. Aucun patient n'a été refusé après la demande d'accès au traitement. Le nombre de cycle de traitement varie de 2 à 13 cycles.

Le profil de sécurité du produit est comparable au profil de sécurité des essais cliniques et confirme les données le profil de sécurité annoncé dans l'AMM.