

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

tébentafusp

**KIMMTRAK 100 µg/0,5 mL,**

solution à diluer pour perfusion

Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 4 janvier 2023

- Mélanome de l'uvée
- Secteur : Hôpital

**L'essentiel**

Avis favorable au remboursement en monothérapie pour le traitement du mélanome uvéal non résécable ou métastatique chez les patients adultes positifs à l'antigène leucocytaire humain HLA-A\*02:01.

**Quel progrès ?**

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

**Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?**

Environ 50 % des patients atteints d'un mélanome uvéal développent des métastases.

Les métastases hépatiques sont les plus fréquentes (60 %). La chirurgie peut être envisagée pour traiter ces métastases, mais peu de patients sont éligibles à la résection (< 10 %).

Les protocoles de chimiothérapie indiqués dans le traitement du mélanome cutané incluant la cisplatine, fotemustine, dacarbazine et temozolomide, se sont avérés peu efficaces dans le traitement du mélanome uvéal.

Les immunothérapies sont utilisées dans le traitement du mélanome uvéal métastatique par analogie avec le mélanome cutané (pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab). Néanmoins, ces immunothérapies ne sont pas spécifiques au traitement du mélanome uvéal et le taux de réponse obtenu avec ces traitements est inférieur à celui observé dans le traitement du mélanome cutané.

Les recommandations de l'ASCO (2022) et du NCCN (2022) préconisent l'utilisation du tébentafusp chez les patients ayant un mélanome uvéal métastatique et qui sont positifs l'antigène leucocytaire humain HLA A\*02:01. Pour le reste des patients qui ne peuvent pas bénéficier du

tébentafusp, les recommandations de l'ASCO (2022) indiquent qu'à l'heure actuelle, aucune recommandation ne peut être faite sur l'utilisation des traitements systémiques. Pour ces patients, l'inclusion dans les essais cliniques reste possible.

**Place de KIMMTRAK (tébentafusp) dans la stratégie thérapeutique :**

KIMMTRAK (tébentafusp) en monothérapie est un traitement de première intention du mélanome uvéal non résecable ou métastatique chez les patients adultes positifs à l'antigène leucocytaire humain HLA A\*02:01.

Conformément au RCP, la Commission souhaite attirer l'attention sur le profil de toxicité spécifique de KIMMTRAK (tébentafusp), notamment les risques de survenue de réactions cutanées aiguës et d'un syndrome de relargage des cytokines (SRC) nécessitant une surveillance pendant au moins 16 heures après les trois premières perfusions de tébentafusp dans un environnement hospitalier offrant un accès direct aux médicaments et à l'équipement de réanimation nécessaires à la prise en charge du SRC. Le risque de séquelles associées au SRC peut être plus important chez les patients présentant des troubles cardiovasculaires préexistants et ceux-ci doivent faire l'objet d'une étroite surveillance.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le plan de gestion des risques (PGR) doivent être respectés et une surveillance particulière pendant et après le traitement est requise, notamment un ECG qui doit être réalisé avant et après perfusion pendant les 3 premières semaines de traitement par tébentafusp, puis en fonction des indications cliniques par la suite.

<b>Motif de l'examen</b>	Inscription
<b>Indication concernée</b>	KIMMTRAK est indiqué en monothérapie pour le traitement du mélanome uvéal non résécable ou métastatique chez les patients adultes positifs à l'antigène leucocytaire humain HLA-A*02 :01.
<b>SMR</b>	<b>IMPORTANT</b>
<b>ASMR</b>	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>de la démonstration dans une étude de phase III comparative, randomisée, ouverte de la supériorité du tébentafusp (voie IV) par rapport au traitement comparateur laissé au choix de l'investigateur (pembrolizumab dans 82 % des cas), en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne chez des adultes HLA-A*02 :01-positifs atteints de mélanome uvéal métastatique, en termes de survie globale (SG) avec un gain en médiane de 5,7 mois ;</li> </ul> <p>Mais considérant d'autre part :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>la supériorité du tébentafusp démontrée par rapport au traitement comparateur laissé au choix de l'investigateur, en termes de survie sans progression (SSP) avec un gain médian de 0,4 mois, non cliniquement pertinent ;</li> <li>le profil de tolérance marqué par les risques importants de survenue, de réactions cutanées aiguës (94 %), de troubles cardiaques (15 %) ou d'un syndrome de relargage des cytokines (89 % des patients) nécessitant une surveillance avant et après l'administration du tébentafusp ;</li> <li>l'absence de données robustes sur la qualité de vie,</li> </ul> <p><b>la Commission de la Transparence considère que KIMMTRAK 100 µg/0,5 mL (tébentafusp), solution à diluer pour perfusion, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en monothérapie dans la prise en charge du mélanome uvéal non résécable ou métastatique chez les patients adultes positifs à l'antigène leucocytaire humain HLA-A*02 :01.</b></p>
<b>ISP</b>	KIMMTRAK (tébentafusp) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>KIMMTRAK (tébentafusp) en monothérapie est un traitement de première intention du mélanome uvéal non résécable ou métastatique chez les patients adultes positifs à l'antigène leucocytaire humain HLA A*02:01.</p> <p>Conformément au RCP, la Commission souhaite attirer l'attention sur le profil de toxicité spécifique de KIMMTRAK (tébentafusp), notamment les risques de survenue de réactions cutanées aiguës et d'un syndrome de relargage des cytokines (SRC), nécessitant une surveillance pendant au moins 16 heures après les trois premières perfusions de tébentafusp dans un environnement hospitalier offrant un accès direct aux médicaments et à l'équipement de réanimation nécessaires à la prise en charge du SRC. Le risque de séquelles associées au SRC peut être plus important chez les patients présentant des troubles cardiovasculaires préexistants et ceux-ci doivent faire l'objet d'une étroite surveillance.</p> <p>Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le plan de gestion des risques (PGR) doivent être respectés et une surveillance particulière pendant et après le traitement est requise, notamment un ECG qui doit être réalisé avant et après perfusion pendant les 3 premières semaines de traitement par tébentafusp, puis en fonction des indications cliniques par la suite.</p>

<b>Population cible</b>	La population cible de KIMMTRAK (tébentafusp) est estimée entre 125 et 150 patients par an.
<b>Recommandations</b>	<p>→ <b>Recommandations</b></p> <p>La Commission souhaite que la prescription de KIMMTRAK (tébentafusp) soit validée en réunion de concertation pluridisciplinaire et soit conditionnée par un typage HLA 02 :01 positif, conformément à son AMM.</p> <p>→ <b>Demande de données</b></p> <p>La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'analyse finale de la survie globale et de la survie sans progression dans l'étude IMCgp100-202 (CSR attendu pour 2026). Sur la base de ces résultats, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer ce médicament.</p> <p>La CT recommande la mise en place d'un registre pour suivre tous les patients traités par KIMMTRAK en vie réelle, en termes de respect des conditions de prescription, de suivi des patients, d'efficacité et de tolérance notamment chez les patients avec antécédents cardiaques.</p>

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>6</b>
<b>2. Indication</b>	<b>6</b>
<b>3. Posologie</b>	<b>6</b>
<b>4. Besoin médical</b>	<b>7</b>
<b>5. Comparateurs cliniquement pertinents</b>	<b>9</b>
5.1 Médicaments	9
5.2 Comparateurs non médicamenteux	9
<b>6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international</b>	<b>10</b>
<b>7. Analyse des données disponibles</b>	<b>10</b>
7.1 Efficacité	11
7.2 Qualité de vie	18
7.3 Tolérance	18
7.4 Données d'utilisation	23
7.5 Résumé & discussion	23
7.6 Programme d'études	26
<b>8. Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>27</b>
<b>9. Conclusions de la Commission</b>	<b>28</b>
9.1 Service Médical Rendu	28
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	29
9.3 Population cible	29
<b>10. Autres Recommandations de la Commission</b>	<b>29</b>
<b>11. Informations administratives et réglementaires</b>	<b>30</b>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Janvier 2023

# 1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité KIMMTRAK 100 µg/0,5 mL (tébentafusp), solution à diluer pour perfusion, dans l'indication de l'AMM obtenue le 1<sup>er</sup> avril 2022 : « **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** ».

Ce médicament a fait l'objet d'un accès précoce pré-AMM (décision de la HAS du 27 janvier 2022<sup>1</sup>) puis d'un accès précoce post-AMM (décision de la HAS du 13 juillet 2022<sup>2</sup>) dans l'indication faisant l'objet de la demande d'inscription.

Précédemment, le tébentafusp avait été mis à disposition dans le cadre d'un accès compassionnel à partir du 2 octobre 2020 dans la même indication.

Au total, 144 patients ont pu bénéficier du tébentafusp dans le cadre de ces dispositifs dont :

- 79 patients via l'ATU nominative et l'accès compassionnel (du 04/05/2021 au 29/03/2022),
- 37 nouveaux patients via l'accès précoce pré-AMM (du 30/03/2022 au 31/08/2022),
- 28 nouveaux patients via l'accès précoce post-AMM (du 01/09/2022 au 05/12/2022).

Par ailleurs, le tébentafusp a été désigné comme médicament orphelin le 2 février 2021, pour le traitement du mélanome uvéal.

Le tébentafusp est le premier représentant de la classe des ImmTAC (*Immune mobilising monoclonal T-cell receptors Against Cancer*). C'est une protéine de fusion composée d'un bras ciblant le récepteur de lymphocytes T (TCR) soluble à affinité accrue qui se lie au peptide gp100 présenté par l'antigène leucocytaire humain HLA-A\*02 :01 sur les cellules de mélanome, et d'un bras effecteur (anti-CD3) qui se lie aux cellules T et les active grâce au récepteur CD3. Les lymphocytes T polyclonaux activés par le tébentafusp libèrent des cytokines inflammatoires et des protéines cytolytiques, qui entraînent la lyse directe des cellules tumorales de mélanome uvéal.

# 2. Indication

« **KIMMTRAK est indiqué 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.** »

# 3. Posologie

« **KIMMTRAK doit être administré sous la direction et la supervision d'un médecin expérimenté en matière d'utilisation des agents anticancéreux et préparé à la prise en charge du syndrome de relargage des cytokines dans un environnement permettant d'accéder immédiatement à tout le matériel de réanimation nécessaire.** Une hospitalisation est recommandée au minimum pour les trois premières perfusions de KIMMTRAK (voir rubrique 4.4 du RCP).

<sup>1</sup> Décision n° 2022.0035/DC/SEM du 27 janvier 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité TÉBENTAFUSP IMMUNOCORE. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/tébentafusp\\_ap13\\_desicion\\_college\\_et\\_ct.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/tébentafusp_ap13_desicion_college_et_ct.pdf)

<sup>2</sup> Décision n°2022.0247/DC/SEM du 13 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant modification de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité KIMMTRAK. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/kimmtrak\\_ap104\\_decision\\_et\\_avis\\_ct.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/kimmtrak_ap104_decision_et_avis_ct.pdf)

Chez les patients traités par KIMMTRAK, le génotype HLA-A\*02 :01 doit avoir été confirmé par un test de génotypage HLA validé.

#### *Posologie*

La dose recommandée de KIMMTRAK 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 par KIMMTRAK doit être poursuivi tant que le patient en retire un bénéfice clinique et qu'aucune toxicité inacceptable n'est observée (voir rubrique 5.1 du RCP).

#### *Prémédication*

**Afin de limiter au maximum le risque d'hypotension associée au syndrome de relargage des cytokines (SRC)**, des solutés de remplissage intraveineux doivent être administrés avant de débiter la perfusion de KIMMTRAK, en fonction de l'évaluation clinique et du statut volémique du patient. Chez les patients présentant une insuffisance surrénalienne préexistante et recevant un traitement de fond par des corticoïdes systémiques, un ajustement de la dose de corticoïde doit être envisagé de façon à gérer le risque d'hypotension.

#### *Ajustement de la dose*

Aucune réduction de la dose de KIMMTRAK n'est recommandée. Le traitement par KIMMTRAK doit être suspendu ou arrêté définitivement pour gérer les effets indésirables, comme indiqué dans le tableau 1 et le tableau 2 (voir RCP). Si un SRC est suspecté, les symptômes doivent être identifiés et rapidement pris en charge en suivant les recommandations fournies dans le tableau 1. Voir le tableau 2 pour les recommandations de prise en charge des réactions cutanées aiguës.

[...]

#### *Trois premières doses du traitement*

Les trois premières doses de KIMMTRAK doivent être administrées dans un hôpital où l'apparition de signes et symptômes d'un SRC sera surveillée pendant un minimum de 16 heures. Les constantes vitales devront être contrôlées avant administration et au minimum toutes les 4 heures jusqu'à la résolution des symptômes. Si la situation clinique le justifie, les contrôles devront être plus fréquents ou l'hospitalisation devra être prolongée. Si le patient présente une hypotension de grade 3 ou 4 au cours de l'une des trois premières perfusions de KIMMTRAK, il devra être surveillé toutes les heures pendant au moins 4 heures en ambulatoire lors des trois perfusions suivantes.

#### *Doses suivantes du traitement*

Une fois que la dose de 68 microgrammes est tolérée (absence d'hypotension de grade  $\geq 2$  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. »

## 4. Besoin médical

Le mélanome uvéal (MU) non résécable ou métastatique est une maladie grave qui engage le pronostic vital. Il s'agit d'une tumeur rare qui affecte la choroïde (dans 90 % des cas), l'iris et les corps ciliaires

(dans 10 % des cas)<sup>3</sup>. Le MU est la tumeur intraoculaire primitive la plus fréquente de l'adulte<sup>4</sup> et représente 5 % de tous les mélanomes avec une incidence de 500 à 600 nouveaux cas par an en France<sup>5</sup>. L'âge médian au diagnostic est de 62 ans<sup>6</sup>.

Environ 50 % des patients atteints d'un mélanome uvéal ont des métastases<sup>4</sup>. Il s'agit le plus fréquemment de métastases hépatiques (60 %) ou pulmonaires (24 %)<sup>6</sup>.

De par son mécanisme d'action, l'utilisation du tébentafusp est limitée aux patients HL A-A\*02:01 positifs (ce qui représente environ 50 % des cas<sup>7</sup>).

Le mélanome uvéal métastatique est associé à un mauvais pronostic avec une survie médiane de 10 mois à 12 mois<sup>8,9</sup>.

Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés, incluant les mutations du gène BAP1, un gène suppresseur de tumeur localisé sur le chromosome 3. Cette mutation est retrouvée dans 47 % des cas de mélanome uvéal primaire et dans 84 % des cas de mélanome uvéal métastatique<sup>6</sup>. Les patients ayant un mélanome uvéal ont un risque plus élevé de développer d'autres tumeurs malignes que chez la population générale (mélanome cutané et carcinome rénal)<sup>6</sup>.

Dans le mélanome uvéal primaire, le symptôme le plus fréquent est la vision trouble (37,8 %)<sup>6</sup>. Néanmoins, de nombreux patients sont asymptomatiques au diagnostic (30,2 %)<sup>6</sup>. Le MU peut être responsable d'une perte de vue et d'un handicap visuel qui aura des répercussions sur la qualité de vie des patients.

La prise en charge du MU primaire au stade localisé consiste à traiter la tumeur et préserver l'œil.

La chirurgie peut être indiquée dans le traitement du MU primaire (ex : la résection locale de la tumeur et l'endorésection). L'énucléation est actuellement réservée aux tumeurs très volumineuses. Des traitements conservateurs (radiothérapie : protonthérapie, curiethérapie) sont également indiqués dans le traitement du mélanome uvéal primaire.

Les métastases hépatiques sont les plus fréquentes (60 %)<sup>6</sup>. La chirurgie peut être envisagée pour traiter ces métastases, mais peu de patients sont éligibles à la résection (<10%)<sup>10</sup>.

Aucun médicament n'a actuellement d'AMM spécifique dans le traitement du MU.

Les protocoles de chimiothérapie indiqués dans le traitement du mélanome cutané incluant la cisplatine, fotémustine, dacarbazine et temozolomide, se sont avérés peu efficaces dans le traitement du MU<sup>10</sup>.

Les immunothérapies sont utilisées dans le traitement du MU métastatique par analogie avec le mélanome cutané (pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab). Néanmoins, ces immunothérapies ne sont pas

---

<sup>3</sup> ORPHANET. Uveal melanoma. Disponible sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=39044](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=39044) [consulté le 07/12/2021]

<sup>4</sup> Patel M, Smyth E, Chapman PB, Wolchok JD, Schwartz GK, Abramson DH, et al. Therapeutic implications of the emerging molecular biology of uveal melanoma. *Clin Cancer Res.* 2011;17(8):2087-100.

<sup>5</sup> Alsafadi, Samar & Mobuchon, Lenha & Rodrigues, Manuel & Stern, Marc-Henri. (2018). Le mélanome uvéal: Une maladie modèle des anomalies de l'épissage et de l'oncogenèse. *médecine/sciences.* 34. 155-160. 10.1051/medsci/20183402013.

<sup>6</sup> Krantz BA, Dave N, Komatsubara KM, Marr BP, Carvajal RD. Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clin Ophthalmol.* 2017 Jan 31;11:279-289.

<sup>7</sup> EMA. EPAR KIMMTRAK. Version du 24 février 2022. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kimmtrak-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kimmtrak-epar-public-assessment-report_en.pdf) [consulté le 6 février 2023]

<sup>8</sup> Rantala ES, Hernberg M, Kivelä TT. Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res.* 2019;29(6):561-568.

<sup>9</sup> Khoja L et al. Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks: an international rare cancers initiative (IRCI) ocular melanoma study. *Ann Oncol.* 2019 Aug 1;30(8):1370-1380.

<sup>10</sup> Violanti SS, Bononi I, Gallenga CE, et al. New insights into molecular oncogenesis and therapy of uveal melanoma. *Cancers.* 2019;11:694.

spécifiques au traitement du mélanome uvéal et le taux de réponse obtenu avec ces traitements est inférieur à celui observé dans le traitement du mélanome cutané<sup>10</sup>.

Les recommandations de l'ASCO (2022)<sup>11</sup> et NCCN (2022)<sup>12</sup> préconisent l'utilisation du tébentafusp chez les patients ayant un mélanome uvéal métastatique et qui sont positifs l'antigène leucocytaire humain HL A A\*02:01. Pour le reste des patients qui ne peuvent pas bénéficier du tébentafusp, les recommandations de l'ASCO (2022) indiquent qu'à l'heure actuelle, aucune recommandation ne peut être faite sur l'utilisation des traitements systémiques. Pour ces patients, l'inclusion dans les essais cliniques reste possible<sup>11</sup>.

**Dans la mesure où les traitements d'immunothérapie et de chimiothérapies actuellement utilisés n'ont pas d'AMM dans le traitement du MU et se sont révélés peu efficaces, et en l'absence de recommandations quant à leur utilisation, le besoin médical peut être considéré comme non couvert. Par conséquent, il existe un besoin à disposer de traitements spécifiques du MU, efficaces et bien tolérés pour prolonger la survie des patients atteints de mélanome uvéal non résecable ou métastatique dont le pronostic vital est engagé à court terme et améliorer leur qualité de vie.**

## 5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de KIMMTRAK (tébentafusp) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement du mélanome uvéal non résecable ou métastatique chez les patients adultes positifs à l'antigène leucocytaire humain HLA-A\*02:01.

### 5.1 Médicaments

Aucun médicament ne dispose d'une AMM spécifique dans le traitement uvéal métastatique ou non résecable.

Les protocoles de chimiothérapies (tels que la dacarbazine et fotemustine ...) et des immunothérapies (telles que pembrolizumab, nivolumab et ipilimumab) sont utilisés en pratique courante dans le traitement du MU non résecable ou métastatique, par analogie avec leur utilisation dans le mélanome cutané. Toutefois, leur efficacité est limitée. Les recommandations de l'ASCO (2022)<sup>11</sup> et de NCCN (2022)<sup>12</sup> indiquent qu'à l'heure actuelle, aucune recommandation ne peut être faite sur l'utilisation des traitements systémiques chez les patients qui ne peuvent pas bénéficier du tébentafusp.

Par conséquent, ces médicaments ne sont pas retenus comme comparateurs cliniquement pertinents de KIMMTRAK (tébentafusp) compte-tenu de leur efficacité limitée et de l'absence de recommandations sur leur utilisation dans le mélanome uvéal métastatique ou non résecable.

### 5.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant.

---

<sup>11</sup> American Society of Clinical Oncology (ASCO 2022). Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. Disponible sur : <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.22.00944> [consulté le 07/09/2022]

<sup>12</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Melanoma: Uveal Version 2.2022

## → Conclusion

Il n'existe pas de comparateurs cliniquement pertinents.

## 6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

### → Prise en charge en Europe

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	-
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM
Pays-Bas	En cours	-
Belgique	En cours	-
Espagne	En cours	-
Italie	En cours	-

### → AMM aux Etats-Unis

La spécialité KIMMTRAK (tébentafusp) dispose d'une AMM aux Etats-Unis depuis le 25 janvier 2022 avec un libellé superposable à celui de l'AMM centralisée européenne.

## 7. Analyse des données disponibles

Les données cliniques disponibles pour le tébentafusp reposent sur une étude clinique, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du tébentafusp dans le MU métastatique :

- **étude IMCgp100-202** : étude de phase III, randomisée, ouverte, multicentrique, visant à démontrer la supériorité du tébentafusp par rapport au traitement choisi par l'investigateur (pembrolizumab, ipilimumab ou dacarbazine) en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne chez des adultes HLA-A\*02:01-positifs atteints de MU métastatique (MUm),

Le laboratoire a également fourni une étude de phase I/II d'un schéma d'escalade de dose hebdomadaire de tébentafusp qui ne sera pas détaillée dans cet avis car ne permettant pas d'apprécier l'apport thérapeutique du tébentafusp.

## 7.1 Efficacité

### 7.1.1 Étude IMCgp100-202

Référence	IMCgp100-202
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03070392
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du tébentafusp en monothérapie par rapport aux traitements actuels hors AMM selon le choix de l'investigateur (pembrolizumab, ipilimumab ou dacarbazine) en traitement de 1 <sup>re</sup> ligne chez des adultes HLA-A*02 :01-positifs atteints de MU métastatique (MUM) en termes de : <ul style="list-style-type: none"><li>– survie globale</li><li>– survie globale des patients ayant développé un rash au cours de la première semaine de traitement.</li></ul>
Type de l'étude	Etude de phase III de supériorité versus traitement (hors AMM) choisi par l'investigateur, randomisée (2 :1), ouverte et multicentrique. Stratification sur le taux de lactate déshydrogénase (LDH) <sup>13</sup> .
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement : <ul style="list-style-type: none"><li>– 1<sup>er</sup> patient inclus : 4 octobre 2017</li><li>– Dernier patient inclus : 18 juin 2020</li></ul> Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 13 octobre 2020 Etude réalisée dans 58 centres dans 14 pays (dont 2 centres en France ayant inclus 37 patients).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"><li>– Age de 18 ans ou plus,</li><li>– Mélanome uvéal métastatique confirmé histologiquement ou cytologiquement,</li><li>– Typage HLA-A*02 :01-positif,</li><li>– Absence d'antécédent de traitement systémique de la maladie métastatique, y compris la chimiothérapie, l'immunothérapie ou la thérapie ciblée,</li><li>– Absence d'antécédent de traitement local ciblant le foie, y compris la chimiothérapie, la radiothérapie ou l'embolisation. Une résection chirurgicale antérieure des métastases était autorisée.</li><li>– ECOG<sup>14</sup> 0 ou 1.</li></ul>

<sup>13</sup> **Stratification en fonction du taux de LDH** : des données récentes suggèrent que le taux de LDH au moment du diagnostic de métastases a un impact significatif sur le pronostic du MU métastatique. Dans l'étude PUMMA, une analyse multivariée des facteurs pronostiques potentiels a identifié qu'un taux de LDH supérieur à la limite supérieure de la normale (LSN) était associé à une SG plus courte (HR1,88,  $p < 0,0001$ )<sup>a,b</sup>. Des résultats similaires ont été obtenus dans l'étude Valpione et al. (2015), confirmant qu'un taux de LDH supérieur à la LSN est associé à une SG plus courte (HR1,6 ;  $p = 0,014$ )<sup>c</sup>.

Avec la forte valeur pronostique du taux de LDH, cette stratification visait à équilibrer le recrutement des patients de plus mauvais pronostic dans les deux bras.

<sup>a</sup> Nicholas M et al. Prognosticators of first line treatment for metastatic uveal melanoma (MUM). Journal of Clinical Oncology 2016 34:9570-9570

<sup>b</sup> Khoja L et al. Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks: an international rare cancers initiative (IRCI) ocular melanoma study Ann Oncol. 2019;30:1370-1380

<sup>c</sup> Valpione S et al. Development and external validation of a prognostic nomogram for metastatic uveal melanoma. PLoS One. 2015;10:e0120181

<sup>14</sup> Échelle de statut de performance

Référence	IMCgp100-202
<p><b>Principaux critères de non-inclusion</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Métastases du SNC symptomatiques ou non traitées, ou métastases du SNC ayant nécessité un traitement par corticoïdes dans les 3 semaines précédant l'inclusion dans l'étude. Les patients ayant des métastases cérébrales étaient éligibles si les lésions avaient été traitées par un traitement localisé et s'il n'y avait aucun signe de progression pendant au moins 4 semaines par imagerie par résonance magnétique (IRM) avant la première dose du médicament de l'étude.</li> <li>– Maladie cardiaque cliniquement significative ou altération de la fonction cardiaque, notamment : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie cardiaque cliniquement significative et/ou non contrôlée telle qu'une insuffisance cardiaque congestive (grade <math>\geq 2</math> NYHA), une hypertension non contrôlée ou arythmie cliniquement significative ayant nécessité un traitement médical.</li> <li>• QTc corrigé par la formule de Fridericia (QTcF) <math>&gt; 470</math> msec sur l'électrocardiogramme (ECG) de dépistage ou syndrome du QT long congénital.</li> <li>• Infarctus du myocarde aigu ou angor instable <math>&lt; 6</math> mois avant la sélection des patients.</li> </ul> </li> <li>– Valeurs biologiques hors des normes définies par : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Créatinine sérique <math>&gt; 1,5 \times \text{LSN}^{15}</math> et/ou clairance de la créatinine (calculée selon la formule de Cockcroft-Gault ou mesurée) <math>&lt; 50</math> ml/minute.</li> <li>• Bilirubine totale <math>&gt; 1,5 \times \text{LSN}</math>, sauf pour les patients atteints du syndrome de Gilbert qui étaient exclus si bilirubine totale <math>&gt; 3,0 \times \text{LSN}</math> ou bilirubine directe <math>&gt; 1,5 \times \text{LSN}</math>.</li> <li>• Alanine aminotransférase (ALT) <math>&gt; 3 \times \text{LSN}</math>.</li> <li>• Aspartate aminotransférase (AST) <math>&gt; 3 \times \text{LSN}</math>.</li> <li>• Nombre de polynucléaires neutrophiles <math>&lt; 1,0 \times 10^9/\text{L}</math>.</li> <li>• Nombre de lymphocytes <math>&lt; 0,5 \times 10^9/\text{L}</math>.</li> <li>• Nombre de plaquettes <math>&lt; 75 \times 10^9/\text{L}</math>.</li> <li>• Hémoglobine <math>&lt; 8</math> g/dL.</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Schéma de l'étude et traitements étudiés</b></p>	<p>Les patients ont été randomisées (2 :1) pour recevoir :</p> <p><b>Groupe tébentafusp :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– tébentafusp administré par voie IV. Les patients ont reçu 20 <math>\mu\text{g}</math> le premier jour du premier cycle, 30 <math>\mu\text{g}</math> à J8, et 68 <math>\mu\text{g}</math> à J15 puis une fois par semaine (posologie de l'AMM).</li> </ul> <p><b>Groupe « traitement choisi par l'investigateur » :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– dacarbazine 1000 mg/m<sup>2</sup> administré par voie IV le premier jour de chaque cycle de 21 jours (hors AMM) ;</li> <li>– ipilimumab 3 mg/kg administré par voie IV le premier jour de chaque cycle de 21 jours pour un maximum de 4 doses (hors AMM) ;</li> <li>– ou pembrolizumab 2 mg/kg jusqu'à un maximum de 200 mg ou 200 mg dose fixe administré par voie IV le premier jour de chaque cycle de 21 jours (hors AMM).</li> </ul>

<sup>15</sup> LSN : Limite supérieure de la valeur normale

<b>Référence</b>	<b>IMCgp100-202</b>
	<p>Dans les deux groupes, le traitement a été poursuivi jusqu'à une progression radiologique (sauf pour les patients recevant l'ipilimumab), une toxicité inacceptable, la décision de l'investigateur ou le retrait du consentement du patient. Le traitement pouvait être poursuivi si la progression n'était pas trop importante selon les critères définis dans le protocole<sup>16</sup>.</p> <p>Les traitements concomitants (par exemple, les antidiarrhéiques, les antiémétiques ou les solutés hydroélectrolytiques) jugés nécessaires pour assurer des soins de support adaptés ont été autorisés.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	Survie globale (SG) : définie comme le délai entre la randomisation et le décès toutes causes (population ITT).
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<p><b>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Survie sans progression (SSP), définie comme le délai entre la randomisation et la première progression documentée par l'investigateur ou décès toutes causes (population ITT).</li> <li>2. Taux de réponses objectives, défini comme le pourcentage de patients randomisés ayant une réponse complète ou une réponse partielle (population ITT). La meilleur réponse objective a été également analysée.</li> </ol> <p><b>Autres critères de jugement secondaires exploratoires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Qualité de vie évaluée par les questionnaires EQ-5D,5L<sup>17</sup> et EORTC QLQ-C30<sup>18</sup>.</li> <li>• Délai de réponse.</li> <li>• Délai jusqu'à la 2<sup>e</sup> progression.</li> <li>• Durée du traitement et réponse chez les patients traités au-delà de la progression selon les critères RECIST v1.1.</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>La survie globale (SG) était le critère de jugement principal de cette étude. En supposant un rapport de randomisation de 2:1 entre le tébentafusp et le traitement choisi par l'investigateur, 250 événements (décès) étaient nécessaires afin de détecter une différence de distribution de la survie caractérisée par un HR de 0,645 pour la SG, un <math>\alpha</math> bilatéral de 0,045 et une puissance de 89 %. Si l'on considère l'hypothèse que la SG est distribuée de manière exponentielle, cela pourrait se traduire par une SG médiane de 18,6 mois dans le groupe tébentafusp et de 12 mois dans le groupe traitement au choix de l'investigateur.</p> <p>Compte tenu d'un recrutement non uniforme d'environ 33 mois et d'un taux d'abandon annuel de 10 %, 369 patients devaient être randomisés afin d'observer 250 événements après 51 mois comme suit :</p>

<sup>16</sup> Critères permettant de poursuivre le traitement après progression (RECIST v1.1) :

- Absence de signes ou symptômes indiquant une progression cliniquement significative ;
- Aucune dégradation de l'état de santé selon le score ECOG ;
- Pas de défaillance imminente d'organes vitaux ou dans des sites critiques (exemple : compression de la moelle épinière, défaillance de la fonction hépatique) nécessitant le recours urgent à une alternative médicale ou si la poursuite du traitement devait permettre l'instauration d'une autre alternative thérapeutique,
- Absence d'aucun des critères d'arrêt du traitement (définis au protocole)

<sup>17</sup> **Questionnaire EQ-5D,5L** : il s'agit d'un questionnaire générique qui permet l'auto-évaluation de l'état de santé général. Il intègre 5 dimensions de la santé : mobilité, autonomie, activités courantes, douleur/gêne et anxiété/dépression.

<sup>18</sup> **Questionnaire EORTC QLQ-C30** : auto-questionnaire validé de 30 questions, qui a été conçu pour évaluer la qualité de vie des patients atteints d'un cancer.

<b>Référence</b>	<p><b>IMCgp100-202</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 246 patients dans le groupe tébentafusp,</li> <li>– 123 patients dans le groupe traitement au choix de l'investigateur.</li> </ul> <p>Trois analyses de la SG étaient prévues : 2 analyses intermédiaires (après la survenue de 60 % et 80 % décès ce qui correspond à 150 et 200 décès) et l'analyse finale. Ces analyses ont été basées sur la méthode de O'Brien-Fleming.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><b>Population d'analyse</b></p> <p><b>Population ITT (intention de traiter) :</b> tous les patients randomisés qu'ils aient reçu ou non le traitement.</p> <p><b>Population RAS (« Rash Analysis Set »)<sup>19</sup> :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– tous les patients traités par tébentafusp et ayant développé un rash cutané au cours de la première semaine de traitement,</li> <li>– et tous les patients du groupe traitement au choix de l'investigateur, indépendamment de l'apparition ou non d'un rash cutané.</li> </ul> <p><b>Population de tolérance :</b> la population de tolérance a inclus tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de tébentafusp ou du traitement choisi par l'investigateur.</p> <p><b>Analyse des critères de jugement</b></p> <p>Pour le critère de jugement principal (survie globale), deux analyses ont été effectuées, avec répartition du seuil <math>\alpha</math> de l'étude (5 %) : une analyse dans la population RAS (<math>\alpha = 0,5</math> %) et une autre dans la population ITT (<math>\alpha = 4,5</math> %).</p> <p>Cependant, si le résultat dans la population RAS était significatif, le seuil <math>\alpha</math> pour l'analyse dans la population ITT était de 5 %. La survie sans progression (SSP) et le taux de réponse objective étaient des critères de jugement secondaires hiérarchisés dans l'ordre suivant, si l'analyse ITT de la SG était significative :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. SSP</li> <li>2. Taux de réponse objective</li> </ol> <p>La qualité de vie a été analysée sans gestion de la multiplicité des analyses (exploratoire).</p> <p><b>Principaux amendements au protocole</b></p> <p>Amendement 4, Version 5 (31 mars 2020) :</p> <p>Ajout d'un co-objectif primaire supplémentaire : comparaison de la survie globale chez les patients randomisés dans le groupe tébentafusp et ayant développé un rash cutané au cours de la première semaine de traitement par rapport</p>

<sup>19</sup> Dans l'analyse primaire de l'étude de phase I/II IMCgp100-102 (date d'extraction des données 20 mars 2020), la survenue d'un rash cutané semblait être associée à un bénéfice clinique pour tous les critères de jugement d'efficacité, y compris la SSP (selon un comité de radiologie indépendant) et la SG. Cependant, l'étude IMCgp100-102 était un essai mono-bras.

Par conséquent, le laboratoire a souhaité confirmer ces résultats dans l'étude pivotale IMCgp100-202 en comparant la SG chez les patients randomisés en monothérapie par le tébentafusp ayant développé un rash cutané au cours de la première semaine de traitement et à celle observée chez tous les patients randomisés dans le bras choisi par l'investigateur (population RAS). Cette analyse a été ajoutée à l'objectif principal (amendement 4, version 5 - 31 mars 2020).

Alors que les deux populations de l'ensemble d'analyse ITT de l'étude IMCgp100-202 sont équilibrées en ce qui concerne les principaux facteurs pronostiques à l'inclusion grâce à la randomisation et à la stratification, ce n'est pas le cas des deux populations RAS, ce qui constitue une limite dans l'interprétation des résultats.

<b>Référence</b>	<b>IMCgp100-202</b>
	à tous les patients randomisés dans le groupe traitement au choix de l'investigateur.

## Résultats :

### → Effectifs

Au total, 378 patients ont été randomisés : 252 dans le groupe tébentafusp et 126 dans le groupe comparateur (population ITT). Parmi les patients randomisés dans le groupe comparateur, 103 patients (82 %) ont reçu le pembrolizumab, 16 (13 %) l'ipilimumab et 7 patients (6 %) la dacarbazine.

Au total, 245 patients (97,2%) dans le groupe tébentafusp et 111 patients (88,1%) dans le groupe « traitement au choix de l'investigateur » ont reçu au moins une dose du traitement prévu dans l'étude. Les raisons du non-traitement étaient : décision du patient ou retrait du consentement (n = 5/7) et la survenue d'un événement indésirable (n = 1/7).

Le pourcentage d'arrêt de traitement a été de 68,3 % dans le groupe tébentafusp et de 79,4 % dans le groupe « traitement au choix de l'investigateur ». La principale raison de l'arrêt définitif du traitement était la progression de la maladie, survenue chez 61,1 % des patients du groupe tébentafusp et 61,9 % des patients du groupe « traitement au choix de l'investigateur ».

A la date de l'analyse des données (13 octobre 2020), la durée médiane du suivi pour tous les patients était de 14,1 mois<sup>20</sup> (IC<sub>95%</sub> = [12,5 ; 16,1]).

### → Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les deux groupes (voir Tableau 1). L'âge médian était de 64 ans (intervalle : 23 – 92 ans) et la moitié des patients (50,3 %) était de sexe masculin. Dans 75 % des cas, le mélanome uvéal était localisé au niveau de la choroïde et le score ECOG était de 0 pour 73 % des patients et de 1 pour 21 % des patients. La majorité des patients avait un MU de stade II (34 %) ou III (24 %). Le pourcentage des patients ayant eu une chirurgie préalable pour traiter les métastases était de 8,7 %. Tous les patients dans cette étude étaient naïfs de traitement systémique du MU métastatique.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude IMCgp100-202

Caractéristiques	Tébentafusp (N = 252)	Choix de l'investigateur (N = 126)	Total (N = 378)
<b>Age, années</b>			
<b>Nombre de patients</b>	252	126	378
<b>Moyenne</b>	61,3	63,6	62,1
<b>Médiane (Min ; Max)</b>	63,5 (23 ; 92)	65,5 (25 ; 88)	64,0 (23 ; 92)
<b>Groupe d'âge, n (%)</b>			
< 65 ans	130 (51,6)	61 (48,4)	191 (50,5)
≥ 65 ans	122 (48,4)	65 (51,6)	187 (49,5)
<b>Sexe, n (%)</b>			
<b>Femme</b>	124 (49,2)	64 (50,8)	188 (49,7)

<sup>20</sup> Analyse intermédiaire prévue lorsque 60% de décès (n = 150) auraient été observés. Cette analyse est devenue l'analyse principale.

<b>Homme</b>	128 (50,8)	62 (49,2)	190 (50,3)
<b>ECOG, n (%)</b>			
<b>0</b>	192 (76,2)	85 (67,5)	277 (73,3)
<b>1</b>	49 (19,4)	31 (24,6)	80 (21,2)
<b>2</b>	0	1 (0,8)	1 (0,3)
<b>Manquant</b>	11 (4,4)	9 (7,1)	20 (5,3)
<b>Site du mélanome uvéal, n (%)</b>			
<b>Iris</b>	3 (1,2)	5 (4,0)	8 (2,1)
<b>Corps ciliaire</b>	25 (9,9)	13 (10,3)	38 (10,1)
<b>Choroïde</b>	193 (76,6)	93 (73,8)	286 (75,7)
<b>Inconnu</b>	30 (11,9)	14 (11,1)	44 (11,6)
<b>Stade du diagnostic initial, n (%)</b>			
<b>I</b>	48 (19,0)	14 (11,1)	62 (16,4)
<b>II</b>	89 (35,3)	40 (31,7)	129 (34,1)
<b>III</b>	56 (22,2)	34 (27,0)	90 (23,8)
<b>IV</b>	23 (9,1)	7 (5,6)	30 (7,9)
<b>Chirurgie antérieure des métastases</b>			
<b>Oui</b>	24 (9,5)	9 (7,1)	33 (8,7)
<b>Non</b>	228 (90,5)	117 (92,9)	345 (91,3)
<b>LDH à l'inclusion, U/L a</b>			
<b>n</b>	234	117	351
<b>Moyenne (SD)</b>	361,9 (476,2)	281,2 (187,5)	335,0 (405,1)
<b>Mediane (Min ; Max)</b>	207,0 (119 ; 5572)	204,0 (133 ; 1199)	207,0 (119 ; 5572)
<b>Strate de randomisation, n (%)</b>			
<b>LDH ≤ ULN 250 U/L</b>	162 (64,3)	80 (63,5)	242 (64,0)
<b>LDH &gt; ULN 250 U/L</b>	90 (35,7)	46 (36,5)	136 (36,0)
<b>Taille de la plus grande métastase, n (%)</b>			
<b>≤3 cm</b>	139 (55,2)	70 (55,6)	209 (55,3)
<b>3,1-8,0 cm</b>	92 (36,5)	46 (36,5)	138 (36,5)
<b>≥ 8,1 cm</b>	21 (8,3)	10 (7,9)	31 (8,2)

Au total, 245 patients (97,2 %) dans le groupe tébentafusp et 108 patients (85,7 %) dans le groupe comparateur ont reçu au moins un médicament concomitant. Les classes les plus courantes de médicaments concomitants ont été les analgésiques (89,7 % dans le groupe tébentafusp vs 41,3 % dans le groupe traitement au choix de l'investigateur) et les antihistaminiques à usage systémique (86,1 % vs 18,3 %).

## → Critères de jugement principal : survie globale

### Population ITT

Au 13 octobre 2020 (analyse intermédiaire), la médiane de survie globale a été de 21,7 mois dans le groupe tébentafusp et de 16 mois dans le groupe comparateur, soit **une différence absolue de 5,7 mois**, HR = 0,51, IC<sub>95%</sub> = [0,37 ; 0,71] (p < 0,0001) (voir Figure 1).

Le nombre de décès a été de 34,5 % (n = 87/252) dans le groupe tébentafusp et de 50 % (n = 63/126) dans le groupe comparateur.

La significativité statistique en termes de survie globale ayant été atteinte lors de cette analyse intermédiaire, le double aveugle a été levé et cette analyse a été considérée comme l'analyse principale.

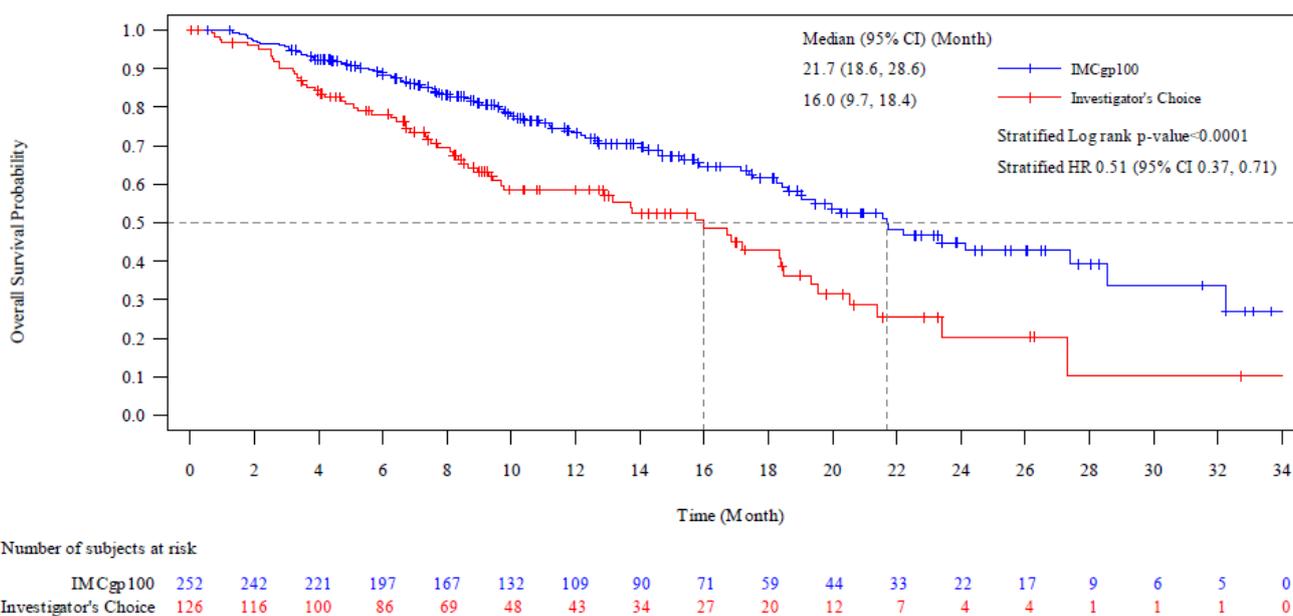


Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier sur la survie globale – Etude IMCgp100-202 (Population ITT)

### Population RAS

La survie globale chez les patients du groupe tébentafusp ayant développé un rash au cours de la première semaine de traitement (RAS) a été comparée à la SG chez tous les patients randomisés dans le groupe comparateur. Après un suivi médian de 15,1 mois, la médiane de survie globale a été de **27,4 mois dans le groupe tébentafusp versus 18,6 mois dans le groupe comparateur** (HR = 0,38, IC<sub>95%</sub> = [0,25 ; 0,56] ; p < 0,0001).

## → Critères de jugement secondaires hiérarchisés

### 1. Survie sans progression, évaluée par l'investigateur

Après un suivi médian de 11,4 mois, la médiane de survie sans progression a été de 3,3 mois dans le groupe tébentafusp versus 2,9 mois dans le groupe « traitement au choix de l'investigateur », soit une **différence absolue de 0,4 mois**, HR = 0,73, IC<sub>95%</sub> = [0,58 ; 0,94] ; p = 0,0139.

### 2. Taux de réponse objective<sup>21</sup>, évalués par l'investigateur

<sup>21</sup> Le taux de réponse objective a été défini comme le nombre de patients randomisés répondeurs (réponse complète ou réponse partielle) divisé par le nombre de patients randomisés.

A la date de l'analyse, le délai prédéfini<sup>22</sup> pour l'analyse statistique du taux de réponse objective n'a pas été atteint.

Le taux de **réponse objective** a été de 9,1 % (IC<sub>95%</sub> = [5,9 ; 13,4]) dans le groupe tébentafusp versus 4,8 % (IC<sub>95%</sub> = [1,8 ; 10,1]) dans le groupe comparateur.

Les réponses observées ont été :

- **Réponse complète** : une dans le groupe tébentafusp versus aucune dans le groupe comparateur,
- **Réponse partielle** : 22 (8,7 %) dans le groupe tébentafusp versus 6 (4,8 %) dans le groupe comparateur,
- **Maladie stable** : 92 (36,5 %) patients dans le groupe tébentafusp versus 28 (22,2 %) dans le groupe comparateur et
- **Progression de la tumeur** : 131 (52 %) dans le groupe tébentafusp versus 78 (61,9 %) dans le groupe comparateur.

## 7.2 Qualité de vie

Dans la mesure où l'évaluation de la qualité de vie à travers différents questionnaires (EORTC-QLQ-C30<sup>18</sup> et EQ-5D, 5L<sup>17</sup>) était exploratoire dans l'étude IMCgp100-202, aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur l'évaluation de la qualité de vie.

## 7.3 Tolérance

### 7.3.1 Données issues des études cliniques

#### → Etude IMCgp100-202

Au total, 245 patients du groupe tébentafusp et 111 patients du groupe comparateur ont été inclus dans l'analyse de tolérance. Il s'agit des patients randomisés ayant eu au moins une dose de traitement. La durée médiane de traitement était de 163 jours (5,4 mois, min-max : 1-1016 j) dans le groupe tébentafusp) et de 65 jours (min-max : 1-658 j) dans le groupe comparateur « traitement au choix de l'investigateur » parmi la dacarbazine (chimiothérapie), l'ipilimumab et pembrolizumab (immuno-thérapies).

Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement après la survenue d'un événement indésirable (EI) a été de 3,3 % dans le groupe tébentafusp et de 6,3 % dans le groupe comparateur.

Le **pourcentage de patients ayant eu au moins un EI** a été de 100,0 % dans le groupe tébentafusp et de 94,6 % dans le groupe comparateur. Ils ont été considérés comme liés au traitement pour 99,2 % des patients dans le groupe tébentafusp et 82,0 % des patients du groupe comparateur.

La majorité de EI ont été de grade 2 (40,0 % dans le groupe tébentafusp et 36,9 % dans le groupe comparateur) et 3 (47,8 % et 32,4 % respectivement). Le pourcentage de patients ayant eu un EI de grades  $\geq 3$  a été de 54,3 % dans le groupe tébentafusp et de 36 % dans le groupe comparateur. Les plus fréquents ont été : rash (9,4 % versus 0 %), éruption maculopapuleuse (8,6 % versus 0 %) et hypertension (8,6 % versus 2,7 %).

Les autres EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe tébentafusp fréquents ont été :

- **des troubles gastrointestinaux** : 79,2 % dans le groupe tébentafusp et 59,5 % dans le groupe comparateur, de type nausée, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, constipation ;

<sup>22</sup> L'analyse sera effectuée lorsque les patients randomisés auront été suivis pendant 9 mois environ (n = 369 lors de l'estimation de la taille de l'échantillon)

- **des troubles cutanés et sous-cutanés** : (93,5 % vs 45,9 %) tels que prurit (69,0 % vs 23,4 % respectivement), rash (55,1 % vs 16,2 %), sécheresse cutanée (31,4 % vs 3,6 % respectivement), érythème (24,5 % vs 0,9 %), exfoliation cutanée (20,8 % vs 1,8 %), changement de la couleur des cheveux (19,6 % vs 0 %), vitiligo (16,3 % vs 3,6 %) ;
- **des troubles généraux** : (94,3 vs 50,5 %) tels que fièvre (76,3 % vs 7,2 %), fatigue (51,0 % vs 35,1 %), frissons (47,8 % vs 3,6 %), œdème périphérique (26,9 % vs 2,7 %) et œdème de la face (10,2 % vs 1,8 %),
- **des anomalies biologiques** (53,9 % vs 33,3 %) telles qu'une augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), de alanine aminotransférase (ALAT) et de la lipase.

A noter que des **troubles cardiaques** ont été rapportés chez 37 patients (15,1 %) du groupe tébentafusp versus 8 patients (7,2 %) du groupe comparateur. Les plus fréquents sont les tachycardies (9,8 % versus 2,7 %).

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un **EI grave** a été de 28,2 % dans le groupe tébentafusp et de 23,4 % dans le groupe comparateur. Les plus fréquents ont été : syndrome de relargage des cytokines (9,8 % versus 0 %), rash (2,4 % versus 0 %) et fièvre (2,4 % versus 1,8 %).

Aucun patient n'a rapporté un EIG cardiaque dans le groupe tébentafusp versus un patient (0,9 %) dans le groupe comparateur.

Le **syndrome de relargage des cytokines (SRC)**<sup>23</sup> a été rapporté chez 88,9 % des patients (n = 217) du groupe tébentafusp (vs 2,7 %, n = 3, dans le groupe comparateur), dont 0,8 % de SRC de grade 3 et aucun de grade 4 ou 5. Le traitement par tébentafusp a été arrêté chez 1,2 % des patients après la survenue du SRC. L'incidence et la sévérité du SRC a diminué après les 3 premières injections.

Le **nombre de décès** rapportés à la date du 13 octobre 2020 a été de 84 (34,3 %) dans le groupe tébentafusp et de 57 (51,47 %) dans le groupe comparateur. La majorité de ces décès sont survenus à cause d'une progression de la maladie (32,7 % versus 46,8 %). Deux EI conduisant au décès (0,8 %) ont été rapportés dans le groupe tébentafusp (pneumonie, embolie pulmonaire) et 3 (2,7 %) dans le groupe comparateur (embolie pulmonaire, sepsis, cause cardiaque). Ces décès n'ont pas été considérés comme liés au traitement par l'investigateur (étude ouverte).

### ➔ Analyse complémentaire de l'incidence des événements cardiovasculaires dans les études IMCgp100-102 et IMCgp100-202

Une analyse complémentaire de l'incidence des événements cardiovasculaires dans les études IMCgp100-102 et IMCgp100-202 a été réalisée à la demande de la HAS avant que le premier PSUR ne soit disponible.

Cette analyse avait pour objectif d'identifier tout événement cardiaque ou vasculaire survenu dans les sous-groupes de patients avec ou sans antécédent cardiaque au cours des 5 premières administrations du traitement par tébentafusp, lorsque le traitement était susceptible d'augmenter le risque de séquelles dans le contexte du SRC, qui peut agir comme un facteur précipitant. Cette analyse combinée a permis d'identifier 63 patients traités par tébentafusp avec des antécédents cardiaques et 328 patients sans antécédent cardiaque. Les résultats sont présentés dans le Tableau 2.

<sup>23</sup> Pour une description des symptômes associés au syndrome SRC, voir les mentions du RCP présentées au paragraphe 7.3.4

Tableau 2 : analyse de l'incidence des EI chez les patients avec ou sans antécédent cardiaque

Terme préférentiel	Patients sans antécédents cardiaques (N=328) ayant présenté un événement indésirable n (%)	Patients avec antécédents cardiaques (N=63) ayant présenté un événement indésirable n (%)	Patients sans antécédents cardiaques (N=328) ayant présenté un événement indésirable de grade 3 ou plus n (%)	Patients avec antécédents cardiaques (N=63) ayant présenté un événement indésirable de grade 3 ou plus n (%)
Angine de poitrine	2 (0,6%)	1 (1,6%)	2 (0,6%)	0
Fibrillation auriculaire	1 (0,6%)	2 (3,2%)	0	2 (3,2%)
Flutter auriculaire	3 (0,9%)	0	1 (0,3%)	0
Bloc auriculoventriculaire du premier degré	1 (0,3%)	1 (1,6%)	1 (0,3%)	0
Insuffisance cardiaque	1 (0,3%)	0	0	0
Trouble de la conduction	1 (0,3%)	0	0	0
Dysfonctionnement ventriculaire gauche	1 (0,3%)	0	0	0
Palpitations	1 (0,3%)	0	0	0
Bradycardie sinusale	2 (0,6%)	1 (1,6%)	0	0
Tachycardie sinusale	17 (5,2%)	2 (3,2%)	0	0
Tachycardie supraventriculaire	2 (0,6%)	0	0	0
Tachycardie	30 (9,1%)	4 (6,3%)	0	0
Syndrome de libération des cytokines	49 (14,9%)	11 (17,5%)	4 (1,2%)	0
Hypotension	136 (41,5%)	19 (30,2%)	18 (5,5%)	3 (4,8%)
Hypertension artérielle	31 (9,5%)	7 (11,1%)	16 (4,9%)	5 (7,9%)

La plupart des événements indésirables cardiaques observés lors du traitement par le tébentafusp étaient de grade 1 ou 2 et ont été pris en charge selon les recommandations standard. Les EI cardiaques observés lors des études cliniques sur le tébentafusp ont été considérés comme un symptôme ou une séquelle du SRC.

Dans cette analyse :

- l'incidence des fibrillations auriculaires et des hypertensions artérielles, de grade 3 ou plus, a été plus élevée chez les patients avec antécédents cardiaques que chez les patients sans antécédent cardiaque (3,2 % versus 0 % et 7,9 % versus 4,9 %, respectivement).
- la fréquence du SRC a été similaire chez les patients avec ou sans antécédent cardiaque (17,5 % versus 14,9 %).

### 7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de KIMMTRAK (tébentafusp) (version 1.0 du 25 février 2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"><li>– Syndrome de relargage des cytokines</li><li>– Réactions cutanées aiguës</li></ul>
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"><li>– Utilisation pendant la grossesse ou l'allaitement</li><li>– Utilisation chez les patients ayant une maladie cardiaque cliniquement significative</li></ul>

### 7.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données du PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> avril 2022 au 30 septembre 2022.

L'exposition totale à KIMMTRAK (tébentafusp) en monothérapie dans le monde est estimée à 149 patients en période post-commercialisation. Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié.

### 7.3.4 Données issues du RCP

#### « Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents chez les patients traités par KIMMTRAK ont été : syndrome de relargage des cytokines (88 %), rash (85 %), fièvre (79 %), prurit (72 %), fatigue (66 %), nausée (56 %), frissons (55 %), douleur abdominale (49 %), œdème (49 %), hypo/hyperpigmentation (48 %), hypotension (43 %), sécheresse cutanée (35 %), céphalées (32 %) et vomissement (34 %). Les effets indésirables ont conduit à l'arrêt définitif du traitement chez 4 % des patients ayant reçu KIMMTRAK. L'effet indésirable le plus fréquent ayant conduit à l'arrêt de KIMMTRAK était le syndrome de relargage des cytokines.

Des effets indésirables ayant donné lieu à au moins une interruption des administrations se sont produits chez 26 % des patients traités par KIMMTRAK (administration hebdomadaire), entraînant un nombre médian d'une dose sautée. Les effets indésirables ayant nécessité une interruption des administrations chez  $\geq 2$  % des patients comprenaient : fatigue (3 % ; grade 1-3), fièvre (2,7 % ; grade 1-3), alanine aminotransférase augmentée (2,4 % ; grade 1-4), aspartate aminotransférase augmentée (2,4 % ; grade 1-3), douleur abdominale (2,1 % ; grade 1-3) et lipase augmentée (2,1 % ; grade 1-3).

Des effets indésirables ayant donné lieu à au moins une modification de dose se sont produits chez 4,2 % des patients dans le groupe traité par KIMMTRAK. Les effets indésirables ayant nécessité une modification de dose chez  $\geq 1$  % des patients sont le syndrome de relargage des cytokines (1,9 % ; grade 1-3) et l'hypotension (1,1 % ; grade 2-4).

[...]

#### Description de certains effets indésirables particuliers

##### *Syndrome de relargage des cytokines (SRC)*

Au cours de l'étude clinique IMCgp100-202, un syndrome de relargage des cytokines (confirmé sur la base du consensus de l'ASTCT de 2019 pour les grades de SRC) s'est produit chez 89 % des patients traités par KIMMTRAK. L'incidence globale des SRC a été de 12 % pour les événements de grade 1, 76 % pour les événements de grade 2 et 0,8 % pour les événements de grade 3. Les symptômes observés le plus fréquemment en association avec le SRC ont inclus des **frissons, des nausées, des vomissements, une fatigue, une hypotension et des céphalées**. Les événements de grade 3 pouvant être observés en association avec le SRC comprennent la **tachycardie, l'hypoxie, l'angine de**

**poitrine, le flutter auriculaire et le dysfonctionnement ventriculaire gauche.** Dans la majorité des cas (84 %), les épisodes de SRC ont débuté le jour de la perfusion. Le délai médian de résolution du SRC a été de 2 jours. Dans de rares cas (1,2 %), le SRC a conduit à l'arrêt du traitement. Tous les symptômes du SRC ont été réversibles et ils ont pu être gérés le plus souvent à l'aide de solutés de remplissage intraveineux, d'antipyrétiques ou d'une dose unique de corticoïde. Deux patients (0,8 %) ont reçu du tocilizumab. Pour la prise en charge clinique du SRC, voir le tableau 1 dans la rubrique 4.2 du RCP.

#### *Réactions cutanées aiguës*

Au cours de l'étude IMCgp100-202, des réactions cutanées aiguës se sont produites chez 91 % des patients traités par KIMMTRAK, incluant notamment des rashes tous grades confondus (83 %), des prurits (69 %), des érythèmes (25 %) et des œdèmes cutanés (27 %). La plupart des réactions cutanées ont été de grade 1 (28 %) ou 2 (44 %), mais certains patients traités par KIMMTRAK ont présenté des événements de grade 3 (21 %). Dans les cas où des rashes ont été observés, il s'agissait souvent d'un rash (55 %), d'un rash maculopapuleux (31 %) et d'une exfoliation cutanée (21 %). Des rashes de grade 3 ont été rapportés chez 5 % des patients et comprenaient des rashes (2,4 %) et des rashes maculopapuleux (1,6 %). Les réactions cutanées aiguës se sont produites le plus souvent après chacune des trois premières perfusions de KIMMTRAK, avec une fréquence décroissante des réactions de grade  $\geq 3$  (dose 1 : 17 %, dose 2 : 10 %, dose 3 : 8 %, dose 4 : 3 %). Le délai médian d'apparition des réactions cutanées aiguës était de 1 jour chez les patients traités par KIMMTRAK et le délai médian de régression à un grade  $\leq 1$  a été de 6 jours. Pour la prise en charge clinique des réactions cutanées aiguës, voir le tableau 2 dans la rubrique 4.2 du RCP.

#### *Élévation des enzymes hépatiques*

Lors de l'étude IMCgp100-202, dans laquelle 95 % des patients présentaient des métastases hépatiques préexistantes, des élévations de grade  $\geq 1$  de l'ALAT/ASAT ont été observées chez 65 % des patients traités par KIMMTRAK. Des élévations de la bilirubine ont été rapportées chez 27 % des patients et celles-ci étaient principalement associées à l'augmentation de la taille des métastases hépatiques. En règle générale, la majorité des élévations de grade 3 ou 4 de l'ALAT/ASAT se sont produites lors des 3 premières perfusions de KIMMTRAK. Chez la plupart des patients ayant présenté des élévations de grade 3 ou 4 de l'ALAT/ASAT, une régression à un grade  $\leq 1$  a été observée dans les 7 jours.

#### *Immunogénicité*

L'apparition sous traitement d'anticorps anti-médicament (AAM) dirigés contre le tebentafusp a été observée chez 33 % et 29 % des patients traités par le tebentafusp, toutes doses confondues, dans l'étude IMCgp100-102 et dans l'étude IMCgp100-202, respectivement. Le délai médian d'apparition des AAM était de 6 à 9 semaines après le début du traitement par tebentafusp.

Aucune preuve d'un impact des AAM sur la sécurité ou l'efficacité du tebentafusp n'a été mise en évidence, mais le faible nombre de patients ayant présenté des titres élevés d'AAM ne permet pas de tirer des conclusions solides concernant l'impact clinique. [...] »

**Voir la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP en ce qui concerne :**

- **le syndrome de relargage des cytokines**
- **les réactions cutanées aiguës**
- **le risque cardiaque accru chez les patients avec antécédents de cardiopathie.**

## 7.4 Données d'utilisation

### 7.4.1 Rapport de synthèse dans le cadre de l'autorisation d'accès précoce sur une période de 5 mois (du 30/03/2022 au 31/08/2022)

Le laboratoire a fourni le rapport de synthèse de KIMMTRAK (tébentafusp), couvrant la période du 30/03/2022 au 31/08/2022, dans le cadre de l'autorisation d'accès précoce pré-AMM (AAP). Durant cette période de 5 mois, 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 et ils ont reçu entre un et 6 cycles de traitement. Ces patients étaient âgés entre 59 et 75 ans. Parmi ces patients, 4 patients bénéficiaient déjà d'un usage compassionnel avant l'AAP et 2 ayant reçu tébentafusp dans le cadre de l'essai clinique étaient encore sous traitement durant la période du rapport.

Parmi les patients traités, 4 ont arrêté le traitement pour les motifs suivants : une progression clinique (n = 2) ou une confirmation radiologique de la progression (n = 2, dont un a décédé sans cause identifiée).

Aucune donnée d'efficacité n'a été recueillie.

Un questionnaire de qualité de vie EQ5D était prévu au protocole. Cependant, aucune donnée sur la qualité de vie des patients traités dans le cadre de l'AAP pré-AMM n'a pu être collectée durant cette période.

Concernant la tolérance, deux nouveaux cas ont été rapportés durant cette période :

- **Un cas grave** : SRC de stade II associé à une fièvre, hypotension et une éruption cutanée sur le visage et les membres (non décrite) le jour-même de l'administration du tébentafusp. Le SRC, l'hypotension et la fièvre se sont résolus sous 24 heures après introduction d'un traitement correcteur (remplissage au chlorure de sodium, cétirizine, crème dermocorticoïde). L'éruption cutanée a également été d'évolution favorable une semaine après l'administration. Ces EI ont été considérés comme liés au tébentafusp. Le SRC n'a pas entraîné un arrêt de traitement. Les antécédents médicaux de ce patient ne sont pas détaillés. Toutefois, des traitements concomitants ont été rapportés chez ce patient (aténolol, ramipril, atorvastatine), ce qui suggère la présence d'antécédents cardiaques.
- **Un cas non grave** de progression de la maladie. Le traitement par KIMMTRAK (tébentafusp) a été arrêté. Aucun lien de causalité n'a été identifié.

A noter qu'un cas grave a été identifié avant cette période mais suivi pendant cette période et concerne la survenue d'une leucémie aiguë secondaire de type LAM4 chez une femme traitée par tébentafusp, qui a également eu 6 épisodes de SRC. Aucune autre information n'a été rapportée sur les chimiothérapies précédemment reçues, la chronologie de survenue, l'évolution, la mesure prise avec le traitement et la relation de causalité.

En conclusion, il est à noter que ce rapport est basé sur les fiches de demande d'accès au traitement et permet de caractériser les patients éligibles au traitement. Le laboratoire nous a indiqué que peu de fiches de suivi ont été complétées par les prescripteurs durant la période de 5 mois couverte par ce rapport.

## 7.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription de KIMMTRAK (tébentafusp) dans le traitement du mélanome uvéal non résecable ou métastatique chez les patients adultes positifs à l'antigène leucocytaire humain HLA A\*02:01, repose sur l'étude de phase III de supériorité (IMCgp100-202), randomisée (2 :1), ouverte, qui a comparé l'efficacité et la tolérance du tébentafusp par rapport au « traitement choisi par

l'investigateur » à savoir, la dacarbazine (chimiothérapie), l'ipilimumab ou le pembrolizumab (immunothérapie).

Le laboratoire a également fourni le rapport de synthèse de KIMMTRAK (tébentafusp), couvrant la période du 30/03/2022 au 31/08/2022, dans le cadre de l'autorisation d'accès précoce pré-AMM (AAP). Durant ces 5 mois de suivi, 31 patients ont été traités par KIMMTRAK (tébentafusp) et ont reçu entre un et 6 cycles de traitement. Ce rapport est basé sur les fiches de demande d'accès au traitement et permet de caractériser les patients éligibles au traitement et le recueil des données de tolérance. Aucune donnée d'efficacité n'a été recueillie.

### Etude IMCgp100-202

Au total, 378 patients ont été randomisés : 252 dans le groupe tébentafusp et 126 dans le groupe comparateur (population ITT). Parmi les patients randomisés dans le groupe comparateur, 103 (82 %) ont reçu le pembrolizumab, 16 (13 %) l'ipilimumab et 7 patients (6 %) la dacarbazine. Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les deux groupes. L'âge médian était de 64 ans (intervalle : 23 – 92 ans) et la moitié des patients (50,3 %) était des hommes. Dans 75 % des cas, le mélanome uvéal était localisé au niveau de la choroïde et le score ECOG était de 0 pour 73 % des patients et de 1 pour 21 % des patients. La majorité des patients avait un MU de stade II (34 %) ou III (24 %).

A la date de l'analyse (13 octobre 2020), le pourcentage d'arrêt du traitement était de 68,3 % dans le groupe tébentafusp et de 79,4 % dans le groupe « traitement au choix de l'investigateur » avec comme motif principal la progression de la maladie (61,1 % versus 61,9 %).

#### → Efficacité (dont qualité de vie)

Après un suivi médian de 14,1 mois, la **supériorité du tébentafusp a été démontrée versus « le traitement au choix de l'investigateur » sur :**

- **la médiane survie globale** (critère de jugement principal) : 21,7 mois dans le groupe tébentafusp *versus* 16 mois dans le groupe comparateur, soit **une différence absolue de 5,7 mois**, HR = 0,51, IC<sub>95%</sub> = [0,37 ; 0,71], p < 0,0001 ;
- **la médiane de survie sans progression** : 3,3 mois dans le groupe tébentafusp *versus* 2,9 mois dans le groupe « traitement au choix de l'investigateur », soit une différence absolue de 0,4 mois, HR = 0,73, IC<sub>95%</sub> = [0,58 ; 0,94] ; p = 0,0139 ;

A la date de l'analyse, le délai prédéfini pour l'analyse statistique du taux de réponse objective n'a pas été atteint. A cette date, le taux de réponse objective était de 9,1 % (IC<sub>95%</sub> = [5,9 ; 13,4]) dans le groupe tébentafusp versus 4,8 % (IC<sub>95%</sub> = [1,8 ; 10,1]) dans le groupe comparateur.

Les réponses observées ont été : une réponse complète dans le groupe tébentafusp versus aucune réponse complète dans le groupe « traitement au choix de l'investigateur », 22 réponses partielles (8,7 %) versus 6 (4,8 %), 92 patients avec une maladie stable (36,5 %) versus 28 (22,2 %) et 131 cas de progression (52 %) versus 78 (61,9 %).

Dans la mesure où l'évaluation de la qualité de vie à travers différents questionnaires (EORTC-QLQ-C30 et EQ-5D, 5L) était non hiérarchisée, aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur l'évaluation de la qualité de vie.

#### → Tolérance

Les EI les plus fréquemment rapportés avec le tébentafusp ont été :

- **des troubles gastrointestinaux** : 79,2 % dans le groupe tébentafusp et 59,5 % dans le groupe comparateur, tels que nausée, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, constipation ;

- **des troubles cutanés et sous-cutanés** qui ont été plus fréquents dans le groupe tébentafusp (93,5 %) que dans le groupe comparateur (45,9 %) tels que (par ordre de fréquence décroissante) : prurit, rash, sécheresse cutanée, érythème, exfoliation cutanée, changement de la couleur des cheveux, vitiligo ;
- **des troubles généraux** qui ont été plus importants dans le groupe tébentafusp (94,3 %) que dans le groupe comparateur (50,5 %) tels que (par ordre de fréquence décroissante) : fièvre, fatigue, frissons, œdème périphérique et œdème de la face ;
- **des anomalies biologiques** (53,9 % vs 33,3 %) telles qu'une augmentation de l'aspartate amino-transférase (ASAT), de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de la lipase.

**Le syndrome de relargage des cytokines (SRC)** a été rapporté chez 88,9 % des patients du groupe tébentafusp (vs 2,7 % dans le groupe comparateur), dont 0,8 % des SRC de grade 3 et aucun de grade 4 ou 5. Le traitement par tébentafusp a été arrêté chez 1,2 % des patients après la survenue du SRC. L'incidence et la sévérité du SRC a diminué après les 3 premières injections.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI grave a été de 28,2 % dans le groupe tébentafusp *versus* 23,4 % dans le groupe comparateur. Les plus fréquents ont été : SRC (9,8 % versus 0 %), rash (2,4 % versus 0 %) et fièvre (2,4 % versus 1,8 %). Selon le RCP, dans la majorité des cas (84 %), les épisodes de SRC ont débuté le jour de la perfusion. Le délai médian de résolution du SRC a été de 2 jours. Dans de rares cas (1,2 %), le SRC a conduit à l'arrêt du traitement. Tous les symptômes du SRC ont été réversibles et ils ont pu être gérés le plus souvent à l'aide de solutés de remplissage intraveineux, d'antipyrétiques ou d'une dose unique de corticoïde.

Au total, 84 décès (34,3 %) ont été rapportés dans le groupe tébentafusp *versus* 57 décès (51,47 %) dans le groupe comparateur. La majorité de ces décès sont survenus à cause d'une progression de la maladie (32,7 % versus 46,8 %). Deux EI conduisant au décès (0,8 %) ont été rapportés dans le groupe tébentafusp (pneumonie, embolie pulmonaire) et 3 (2,7 %) dans le groupe comparateur (embolie pulmonaire, sepsis, cause cardiaque). Ces décès n'ont pas été considérés comme liés au traitement par l'investigateur (étude ouverte).

## → Discussion

KIMMTRAK (tébentafusp) est le premier représentant de la classe des ImmTAC (Immune mobilising monoclonal T-cell receptors Against Cancer). C'est une protéine de fusion composée d'un bras ciblant le récepteur de lymphocytes T (TCR) soluble à affinité accrue qui se lie au peptide gp100 présenté par l'antigène leucocytaire humain HLA-A\*02:01 sur les cellules de mélanome, et d'un bras effecteur (anti-CD3) qui se lie aux cellules T et les active grâce au récepteur CD3.

Les données de l'étude IMCgp100-202 ont démontré la supériorité du tébentafusp par rapport au traitement comparateur, laissé au choix de l'investigateur, en termes de survie globale chez des adultes atteints de mélanome uvéal non résecable ou métastatique positifs à l'antigène leucocytaire humain HLA A\*02:01, indication retenue par l'AMM et faisant l'objet de la demande d'inscription.

Dans le groupe comparateur, l'investigateur pouvait choisir entre la dacarbazine (chimiothérapie), l'ilipilimumab ou le pembrolizumab (immunothérapies). Ces traitements sont utilisés dans le mélanome uvéal par analogie au mélanome cutané. Compte-tenu du caractère non homogène du groupe comparateur, le choix d'une étude sans double-aveugle était justifié, bien que fragilisant les résultats de l'étude. Il est à noter que la majorité des patients ont été traités par pembrolizumab (82 %).

Les patients traités par tébentafusp ont obtenu un gain de survie globale de 5,7 mois en médiane par rapport au groupe comparateur, ce qui représente un bénéfice clinique important dans cette maladie grave engageant le pronostic vital à court terme et au regard de l'absence d'alternatives validées dans cette indication. En revanche, le gain en termes de survie sans progression est très modeste (0,4 mois en médiane), bien que statistiquement significatif.

Néanmoins, la portée de ces résultats est limitée par les éléments suivants :

- Il convient de noter une **toxicité spécifique du tébentafusp** par rapport au groupe comparateur avec la survenue chez une grande majorité de patients d'un **syndrome de relargage des cytokines (SRC)** (88,9 % versus 2,7 % dans le groupe comparateur). Les troubles généraux très fréquents, de même que les troubles cardiaques, associés au SRC, ont été fréquents. La tolérance du tébentafusp est également marquée par une toxicité cutanée importante (93,5 % versus 45,9 % dans le groupe comparateur, principalement un rash, un prurit et une sécheresse cutanée), qui pourrait s'expliquer en partie par le mécanisme d'action de la molécule et l'expression de la protéine gp100 dans les mélanocytes normaux de la peau. Selon les mentions du RCP, le risque de séquelles associées au SRC peut être plus important chez les patients ayant des troubles cardiovasculaires préexistants et ceux-ci doivent faire l'objet d'une étroite surveillance. Les données ont montré que l'incidence et la sévérité du SRC tendent à diminuer après la 3<sup>ème</sup> injection. Afin de limiter ces risques, KIMMTRAK (tébentafusp) doit être administré sous la direction et la supervision d'un médecin expérimenté en matière d'utilisation des agents anticancéreux et préparé à la prise en charge du syndrome de relargage des cytokines dans un environnement permettant d'accéder immédiatement à tout le matériel de réanimation nécessaire. Une hospitalisation est recommandée au minimum pour les trois premières perfusions de KIMMTRAK (tébentafusp). Une électrocardiographie (ECG) doit être réalisée chez tous les patients avant et après l'administration du tébentafusp durant les 3 premières semaines du traitement, puis en fonction des indications cliniques par la suite. Par conséquent, **la mise à disposition de KIMMTRAK (tébentafusp) a un impact sur l'organisation des soins et le parcours de soin du patient.**
- Les données disponibles sur la qualité de vie à caractère exploratoire ne permettant pas de conclure sur l'efficacité du tébentafusp en termes d'amélioration de la qualité de vie dans ce contexte, et notamment sur son maintien à long terme. Cette évaluation est d'autant plus pertinente que la toxicité du tébentafusp pourrait contribuer à l'altération de la qualité de vie du patient.

En conclusion, il est attendu un impact supplémentaire de KIMMTRAK (tébentafusp) sur la morbi-mortalité. Néanmoins, la mise à disposition de KIMMTRAK (tébentafusp) a un impact sur l'organisation des soins et le parcours de soin du patient. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, KIMMTRAK (tébentafusp) apporte une réponse partielle au besoin médical non couvert identifié.

## 7.6 Programme d'études

### 7.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Aucune autre étude n'a été citée par le laboratoire dans l'indication faisant l'objet de la présente demande.

## 7.6.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>Mélanome cutané</b>		
Phase Ib/II Study of the Combination of IMCgp100 With Durvalumab and/or Tremelimumab in Cutaneous Melanoma NCT02535078	Etude de phase Ib/II interventionnel, multicentrique, non randomisée, en ouvert. Objectif : évaluer la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique (PK), la pharmacodynamique et l'activité antitumorale de l'IMCgp100 en association avec le durvalumab (MEDI4736 [PD-L1]), le tremelimumab (inhibiteur du CLTA-4) et l'association durvalumab/tremelimumab par rapport à l'IMCgp100 en monothérapie.	En cours Date de début : 1 <sup>er</sup> novembre 2015 Date d'achèvement estimée : 1 <sup>er</sup> août 2022

## 8. Place dans la stratégie thérapeutique

Environ 50 % des patients atteints d'un mélanome uvéal développent des métastases<sup>4</sup>.

Les métastases hépatiques sont les plus fréquentes (60 %) <sup>6</sup>. La chirurgie peut être envisagée pour traiter ces métastases, mais peu de patients sont éligibles à la résection (< 10 %) <sup>10</sup>.

Les protocoles de chimiothérapie indiqués dans le traitement du mélanome cutané incluant la cisplatine, fotemustine, dacarbazine et temozolomide, se sont avérés peu efficaces dans le traitement du mélanome uvéal <sup>10</sup>.

Les immunothérapies sont utilisées dans le traitement du mélanome uvéal métastatique par analogie avec le mélanome cutané (pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab). Néanmoins, ces immunothérapies ne sont pas spécifiques au traitement du mélanome uvéal et le taux de réponse obtenu avec ces traitements est inférieur à celui observé dans le traitement du mélanome cutané <sup>10</sup>.

Les recommandations de l'ASCO (2022) <sup>11</sup> et du NCCN (2022) <sup>12</sup> préconisent l'utilisation du tébentafusp chez les patients ayant un mélanome uvéal métastatique et qui sont positifs l'antigène leucocytaire humain HLA A\*02:01. Pour le reste des patients qui ne peuvent pas bénéficier du tébentafusp, les recommandations de l'ASCO (2022) indiquent qu'à l'heure actuelle, aucune recommandation ne peut être faite sur l'utilisation des traitements systémiques. Pour ces patients, l'inclusion dans les essais cliniques reste possible <sup>11</sup>.

### Place de KIMMTRAK (tébentafusp) dans la stratégie thérapeutique :

KIMMTRAK (tébentafusp) en monothérapie est un traitement de première intention du mélanome uvéal non résecable ou métastatique chez les patients adultes positifs à l'antigène leucocytaire humain HLA A\*02:01.

Conformément au RCP, la Commission souhaite attirer l'attention sur le profil de toxicité spécifique de KIMMTRAK (tébentafusp), notamment les risques de survenue de réactions cutanées aiguës et d'un syndrome de relargage des cytokines (SRC) nécessitant une surveillance pendant au moins 16 heures après les trois premières perfusions de tébentafusp dans un environnement hospitalier offrant un accès direct aux médicaments et à l'équipement de réanimation nécessaires à la prise en charge du SRC. Le risque de séquelles associées au SRC peut être plus important chez les patients présentant des troubles cardiovasculaires préexistants et ceux-ci doivent faire l'objet d'une étroite surveillance.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le plan de gestion des risques (PGR) doivent être respectés et une surveillance particulière pendant et après le traitement est requise, notamment un

ECG qui doit être réalisé avant et après perfusion pendant les 3 premières semaines de traitement par tébentafusp, puis en fonction des indications cliniques par la suite.

## 9. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

### 9.1 Service Médical Rendu

- Le mélanome uvéal non résecable ou métastatique est une maladie grave qui engage le pronostic vital à court terme (survie médiane de 10 à 12 mois).
- La spécialité KIMMTRAK (tébentafusp) est un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de KIMMTRAK (tébentafusp) est important.
- Il n'existe pas d'autres alternatives.
- KIMMTRAK (tébentafusp) en monothérapie est un traitement de première intention du mélanome uvéal non résecable ou métastatique chez les patients adultes positifs à l'antigène leucocytaire humain HLA A\*02:01.

#### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence,
- du besoin médical non couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte-tenu :
  - d'un impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité du tébentafusp par rapport au traitement comparateur laissé au choix de l'investigateur, en traitement de 1<sup>re</sup> ligne chez des adultes HLA-A\*02 :01-positifs atteints de mélanome uvéal métastatique, au regard des données sur la survie globale dans l'étude IMCgp100-202 (gain en médiane de SG de 5,7 mois) et des données sur la survie sans progression (gain en SSP de 0,4 mois),
  - mais d'une toxicité importante marquée notamment par la survenue de réactions cutanées aiguës (94 % des patients), de troubles cardiaques (15 %) et d'un syndrome de relargage des cytokines (89 %),
  - de l'absence de données robustes sur la qualité de vie, permettant d'étayer une amélioration de la qualité de vie par rapport au traitement comparateur laissé au choix de l'investigateur,
  - d'un impact sur l'organisation des soins et le parcours de soin des patients compte-tenu de la nécessité d'administrer les trois premières doses de KIMMTRAK (tébentafusp) dans une unité de soin spécialisée à proximité d'un service de réanimation, et de mettre en place une surveillance particulière par ECG avant et après l'administration durant les 3 premières semaines du traitement, puis en fonction des indications cliniques par la suite,

KIMMTRAK (tébentafusp) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KIMMTRAK 100 µg/0,5 mL (tébentafusp), solution à diluer pour perfusion est important dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

## 9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration dans une étude de phase III comparative, randomisée, ouverte de la supériorité du tébentafusp (voie IV) par rapport au traitement comparateur laissé au choix de l'investigateur (pembrolizumab dans 82 % des cas), en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne chez des adultes HLA-A\*02:01-positifs atteints de mélanome uvéal métastatique, en termes de survie globale (SG) avec un gain en médiane de 5,7 mois ;

mais considérant d'autre part :

- la supériorité du tébentafusp démontrée par rapport au traitement comparateur laissé au choix de l'investigateur, en termes de survie sans progression (SSP) avec un gain médian de 0,4 mois, non cliniquement pertinent ;
- le profil de tolérance marqué par les risques importants de survenue, de réactions cutanées aiguës (94 %), de troubles cardiaques (15 %) ou d'un syndrome de relargage des cytokines (89 % des patients) nécessitant une surveillance avant et après l'administration du tébentafusp ;
- l'absence de données robustes sur la qualité de vie,

**La Commission de la Transparence considère que KIMMTRAK 100 µg/0,5 mL (tébentafusp), solution à diluer pour perfusion, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en monothérapie dans la prise en charge du mélanome uvéal non résécable ou métastatique chez les patients adultes positifs à l'antigène leucocytaire humain HLA-A\*02:01.**

## 9.3 Population cible

La population cible de KIMMTRAK (tébentafusp) correspond aux patients adultes ayant un mélanome uvéal non résécable ou métastatique et positifs à l'antigène leucocytaire humain HLA A\*02:01.

Le mélanome uvéal est la tumeur intraoculaire primitive la plus fréquente de l'adulte et représente 5 % de tous les mélanomes avec une incidence de 500 à 600 nouveaux cas par an en France<sup>5</sup>.

Environ 50 % des patients atteints d'un mélanome uvéal ont des métastases<sup>4</sup>, ce qui correspond à 250 – 300 nouveaux cas par an.

De par son mécanisme d'action, l'utilisation du tébentafusp est limitée aux patients HLA-A\*02:01 positifs qui représentent environ 50 % des cas<sup>7</sup>, ce qui correspond à environ 125 à 150 nouveaux cas par an.

### Conclusion

**La population cible de KIMMTRAK (tébentafusp) est estimée entre 125 et 150 patients par an.**

## 10. Autres Recommandations de la Commission

### → Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

## → Recommandations

La Commission souhaite que la prescription de KIMMTRAK (tébentafusp) soit validée en réunion de concertation pluridisciplinaire et soit conditionnée par un typage HLA 02 :01 positif, conformément à son AMM.

## → Demande de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'analyse finale de la survie globale et de la survie sans progression dans l'étude IMCgp100-202 (CSR attendu pour 2026). Sur la base de ces résultats, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer ce médicament.

La CT recommande la mise en place d'un registre pour suivre tous les patients traités par KIMMTRAK en vie réelle, en termes de respect des conditions de prescription, de suivi des patients, d'efficacité et de tolérance notamment chez les patients avec antécédents cardiaques.

# 11. Informations administratives et réglementaires

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 2 mai 2022. Date d'examen : 14 décembre 2022. Date d'adoption : 4 janvier 2023.
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Non
<b>Expertise externe</b>	Non
<b>Présentations concernées</b>	<b>KIMMTRAK 100 microgrammes/0,5 mL, solution à diluer pour perfusion</b> – 1 flacon en verre de 0,5 ml (CIP : 34009 550 891 6 2)
<b>Demandeur</b>	ALLOGA FRANCE
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	01/04/2022 (procédure centralisée)
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament orphelin (21/01/2021), Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
<b>Code ATC</b>	L01XX75

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire