

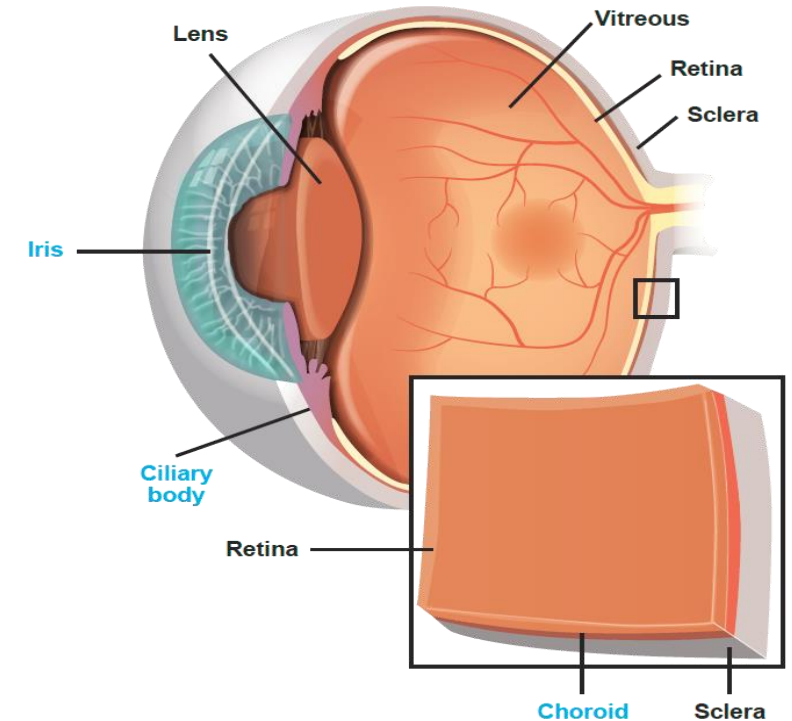
Tebentafusp v léčbě diseminovaného uveálního melanomu

doc. MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče, LF MU a MOÚ, Brno

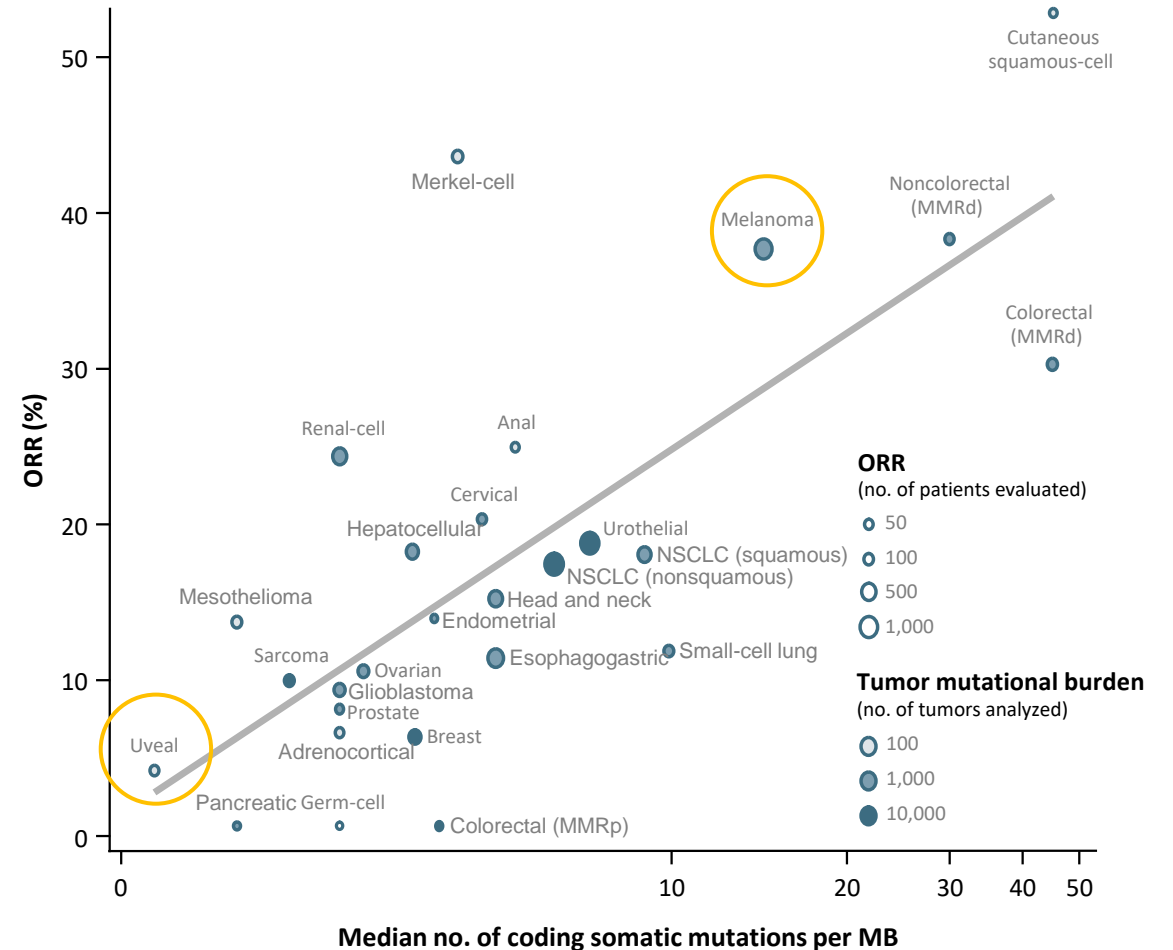
Úvod

- Incidence (Evropa) 4-7/ 1 000 000 obyvatel
- Nejčastěji cévnatka (85-90%), řasnaté tělíčko (5-8%) a duhovka (3-5%)
- Pouze < 2% má v době diagnózy vzdálené metastázy
- Až u 50% pacientů se objeví vzdálené metastázy (hematogenní šíření)
- Nejčastěji postiženým orgánem – játra (90% případů)
- Medián OS při diseminaci mezi 6-12 měsíci



Rozdíl oproti kožnímu melanomu

- Oko je imunitně privilegovaný orgán - únik před imunitním systémem
- ↓ PD-L1 tumor/ TIL, ↓ mutační nálož (imunologicky „studený nádor“)
- Výjimečně mutace BRAF/NRAS
- Specifické driver mutace GNAQ nebo GNA11, inaktivační mutace genu BAP1



Léčba metastatického onemocnění

Pouze jaterní postižení

- Lokální léčebné metody (resekce, termoablace, stereotaktická RT, kryoterapie)
- Chemoembolizace
- Izolované jaterní perfuze s melfalanem

Pacienti nevhodní k lokálním metodám na játrech (+ mimojaterní MTS)

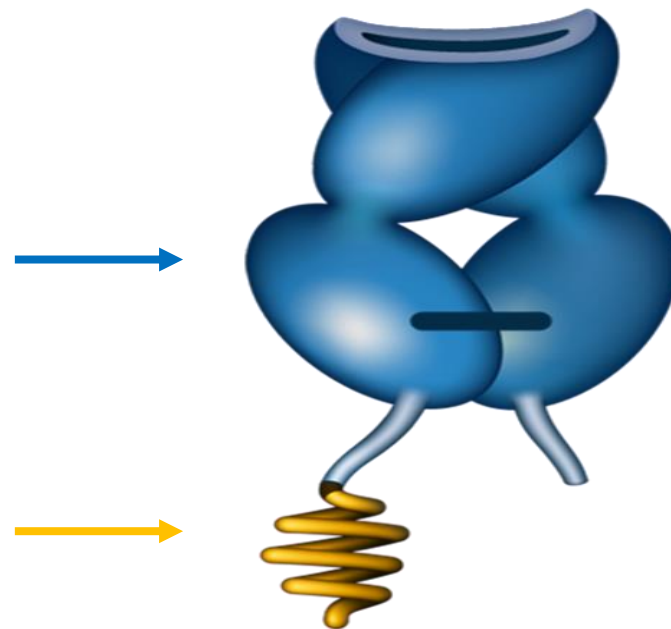
- Systémová léčba

Systemová léčba u metastatického uveálního melanomu

- Chemoterapie nejčastěji s DTIC neúčinná
- Cílená léčba s MEK inhibitory (selumetinib + DTIC vs. DTIC – SUMIT study 3. fáze, ORR 3% vs. 0%, mPFS 2,8 vs. 1,8 měsíce)
- Imunoterapie s ipilimumabem – studie 2. fáze – ORR 5-10%, mPFS 3 měsíce, mOS 6,5-10 měsíců
- Imunoterapie s anti-PD-1/PD-L1 – studie 2. fáze – ORR 3,6-7,1%, mPFS 3 měsíce, mOS 7,6-13,8 měsíce
- **Prospektivní studie 2. fáze IPI + NIVO – ORR 12-18%, mPFS 3-5,5 měsíce, mOS 13-19 měsíců**

Nová forma imunoterapie - immTAC

- Immune-mobilising monoclonal TCR against cancer
- Tebentafusp je **fúzní protein s dvojí specifičností**
 - **receptor pro T-buňky** (TCR; targeting domain – cílová doména)
 - **fragment protilátky zacílený na CD3** (cluster of differentiation 3; effector domain – efektorová doména)



Mechanismus účinku

- TCR-konec se s vysokou afinitou váže na peptid gp100, který je prezentován lidským leukocytárním antigenem – A*02:01 (HLA-A*02:01) na buněčném povrchu melanomu
- Efektorová doména se váže na CD3 receptor polyklonálních T-buněk.
- Imunitní synapse vede k aktivaci polyklonálních T-buněk bez ohledu na nativní specificitu jejich TCR.
- Aktivované polyklonální T-buňky uvolňují zánětlivé cytokiny a cytolytické proteiny, což vede k lýze nádorových buněk

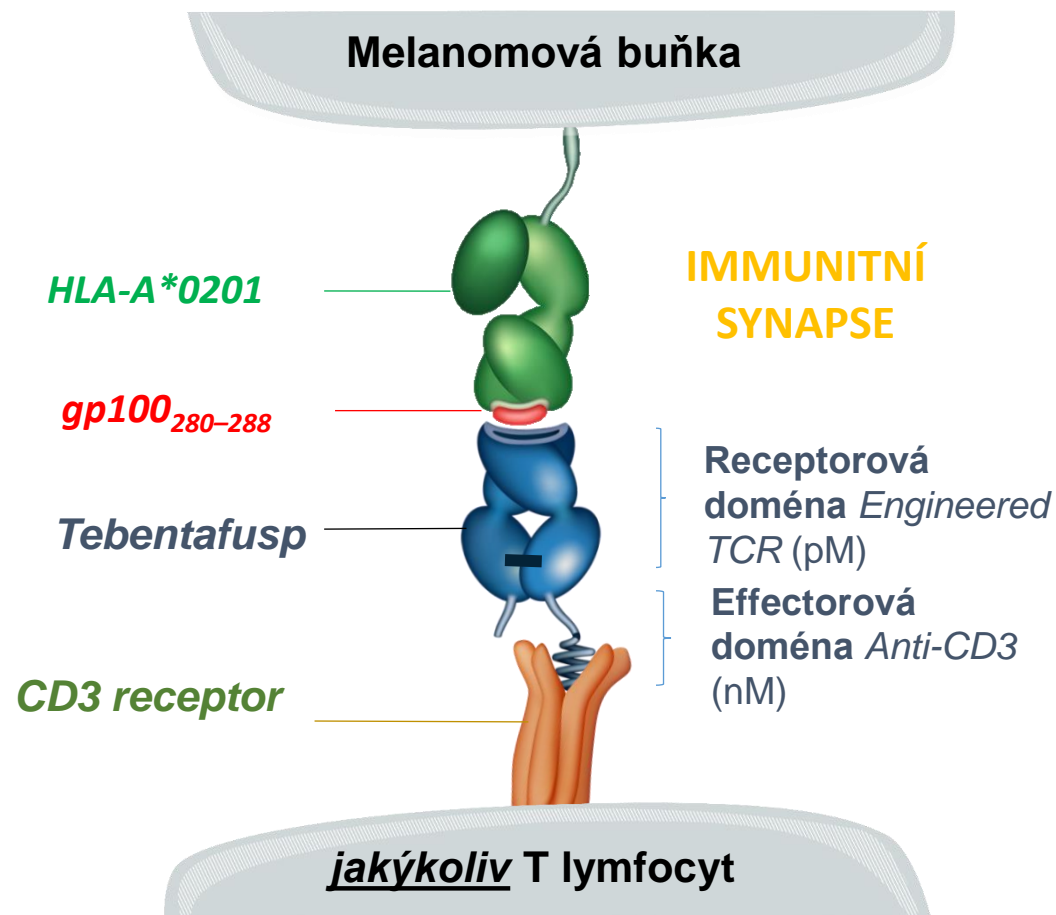
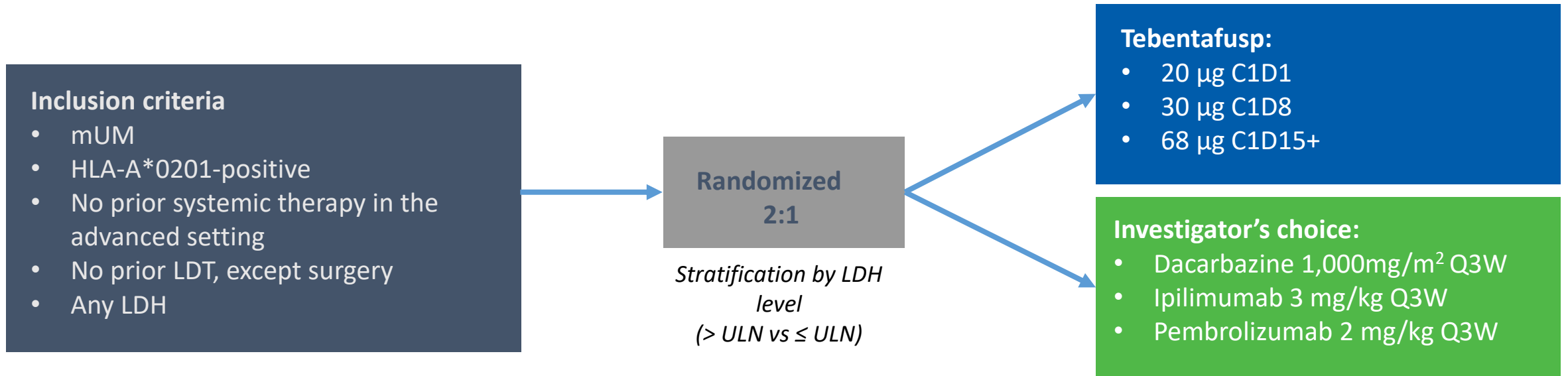


Figure adapted from Sacco J, et al. ESMO 2020.³

IMCgp100-202 – studie III. fáze



Co-primary endpoints

- OS in randomized patients to tebentafusp versus investigator's choice treatment (ITT)
- OS in randomized patients to tebentafusp with rash during Week1 versus investigator's choice treatment (RAS)

Key secondary endpoints

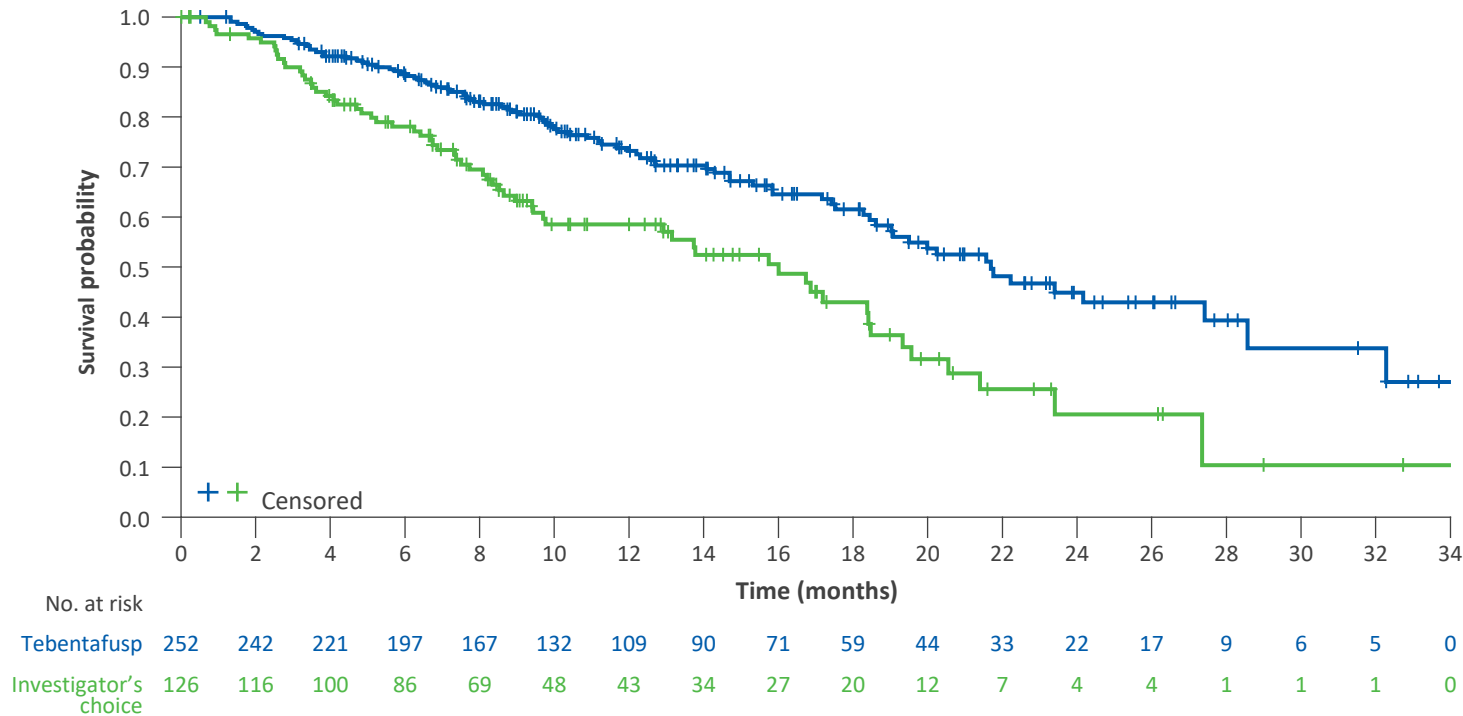
- Overall response rate and progression-free survival by investigator assessment

Vstupní charakteristika souboru pacientů

Characteristic	Tebentafusp n=252	Investigator's choice n=126
Age — median yr (range)	64 (23–92)	66 (25–88)
Gender, male — n (%)	128 (51)	62 (49)
Time since primary diagnosis — median yr (range)	3.0 (0.1–25)	2.4 (0.1–36)
ECOG performance status* — n (%)		
0	192 (76)	85 (68)
1	49 (19)	31 (25)
Elevated LDH level (>ULN) — n (%)	90 (36)	46 (37)
Largest metastatic lesion — n (%)		
M1a (≤3.0 cm)	139 (55)	70 (56)
M1b (3.1–8.0 cm)	92 (37)	46 (37)
M1c (≥8.1 cm)	21 (8)	10 (8)
Metastasis location [†] — n (%)		
Hepatic only	131 (52)	59 (47)
Extrahepatic only	9 (4)	10 (8)
Hepatic and extrahepatic	111 (44)	55 (44)

- Patient characteristics are representative of a first-line population
- Good equipoise between the two arms
- Low percentage of extrahepatic only metastasis is noted on the tebentafusp arm

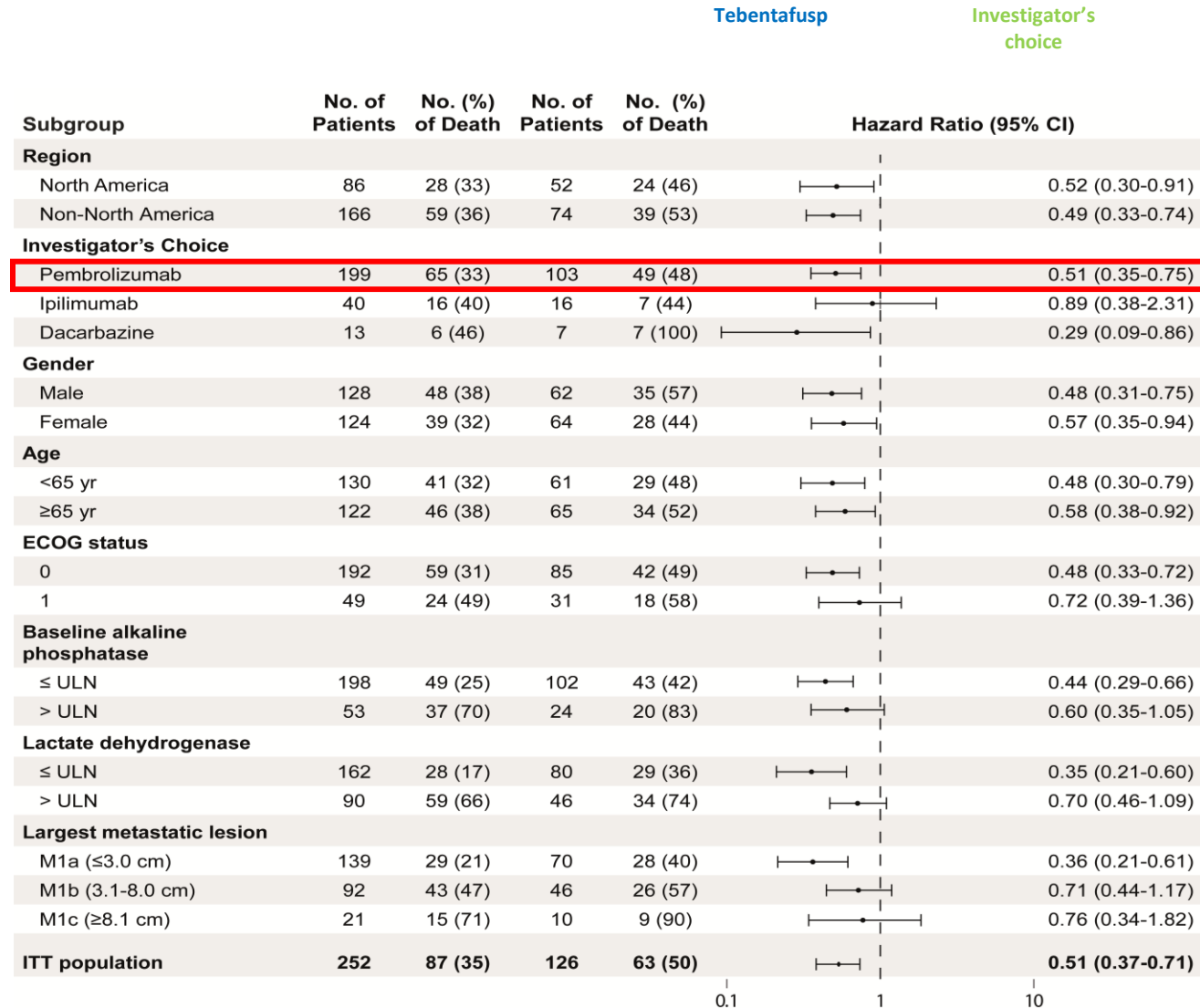
Primární cíl: celkové přežití (OS)



	Tebentafusp n=252	Investigator's choice n=126
OS, median months (95% CI)	21.7 (18.6, 28.6)	16.0 (9.7, 18.4)
1-yr OS rate (%)	73.2%	58.5%
Stratified Log rank p-value	<0.0001	
Median follow-up	14.1 months	
Stratified HR (95% CI)	0.51 (0.37, 0.71)	

- OS was statistically significant in favor of tebentafusp versus investigator's choice therapy with a HR of 0.51 (0.36, 0.71), p<0.0001
- There is an early and continued separation of KM curves, and at median follow-up of 14.1 months, a 6-month increase in median is seen, although still not mature
- The 1-year OS rate for tebentafusp was 73.2% and investigator's choice was 58.5%

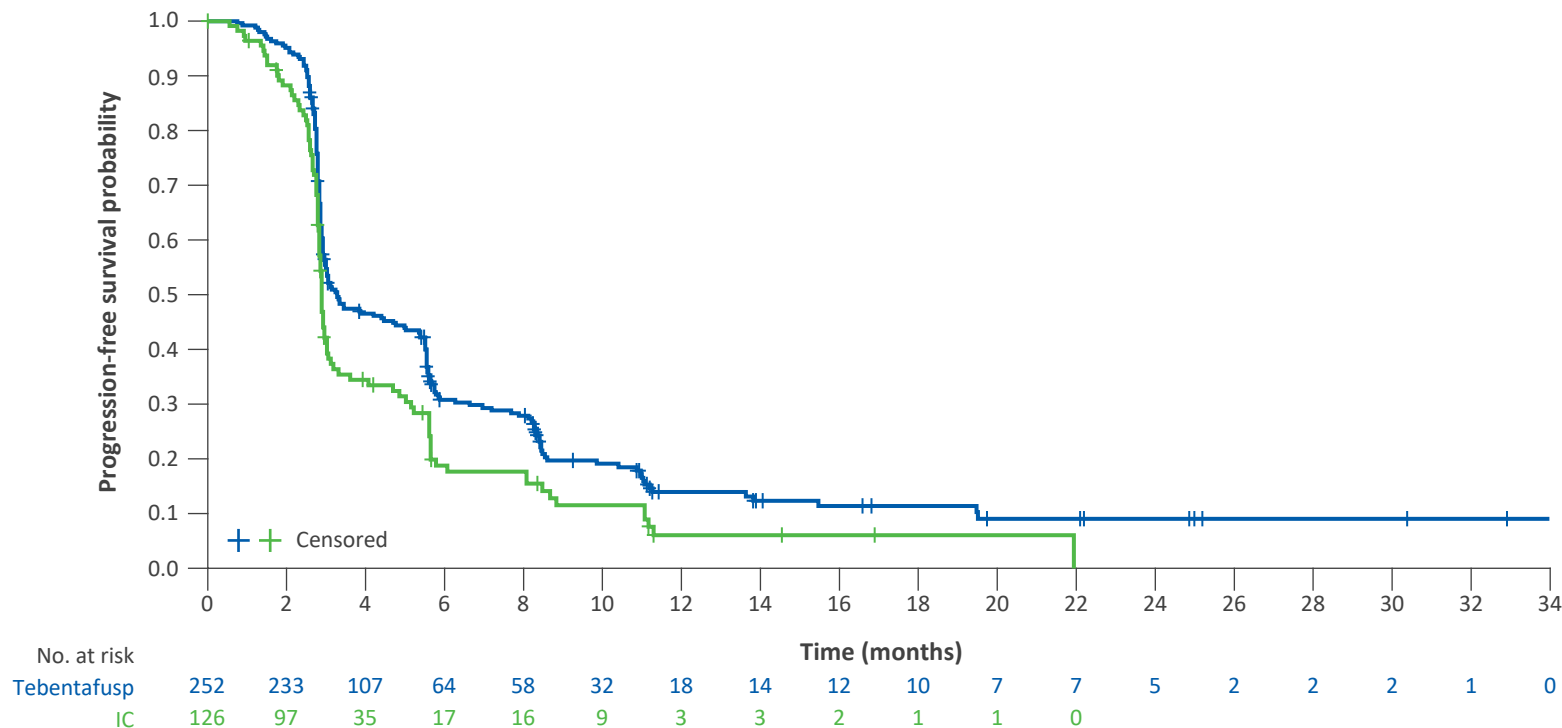
Celkové přežití: analýza podskupin



Tebentafusp better ← ————— → Investigator's choice better

- OS benefit je zřejmý téměř u všech podskupin, včetně skupin se špatnou prognózou
- HR 0,51 versus pembrolizumab (head-to-head srovnání)

Sekundární cíl: přežití bez progrese onemocnění (PFS)



	Tebentafusp n=252	Investigator's choice n=126
PFS, median months (95% CI)	3.3 (3.0, 5.0)	2.9 (2.8, 3.0)
1-yr OS rate (%)	73.2%	58.5%
Stratified Log rank p-value	0.0139	
Median follow-up	11.4 months	
Stratified HR (95% CI)	0.73 (0.58, 0.94)	

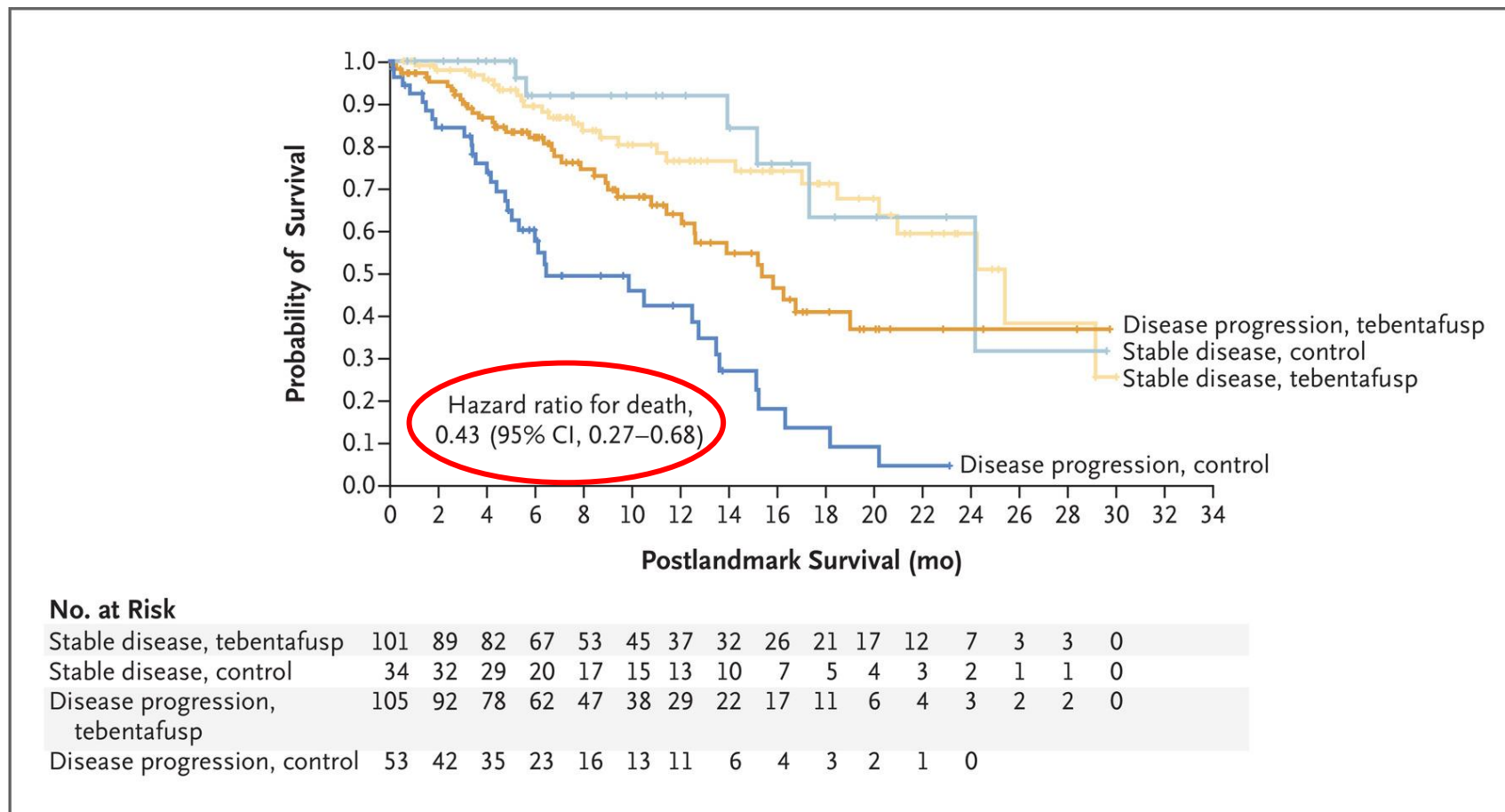
- PFS was statistically significant in favor of tebentafusp with a HR of 0.73 (0.58, 0.94), p=0.0139

ORR a DCR podle investigátorů (RECIST 1.1)

Best response to systemic therapy	Tebentafusp (n=252) n (%)	Investigator's Choice (n=126) n (%)
ORR	23 (9)	6 (5)
CR	1 (0.4)	0
PR	22 (9)	6 (5)
SD	92 (37)	28 (22)
PD	131 (52)	78 (62)
Non-evaluable/not applicable	6 (2)	10 (8)
DCR ≥12 wks[†]	115 (46)	34 (27)

- Higher ORR in tebentafusp vs. investigator choice
- Higher rate of stable disease at 37% on tebentafusp versus 22% on the Investigator's choice therapy
- A high rate of disease control on the tebentafusp arm versus Investigator's choice therapy at 46% versus 27%
- **However, as observed in phase II, RECIST radiographic assessment underestimate the OS benefit from tebentafusp**

Celkové přežití u skupiny pacientů s progresí onemocnění (BOR) podle RECIST v1.1



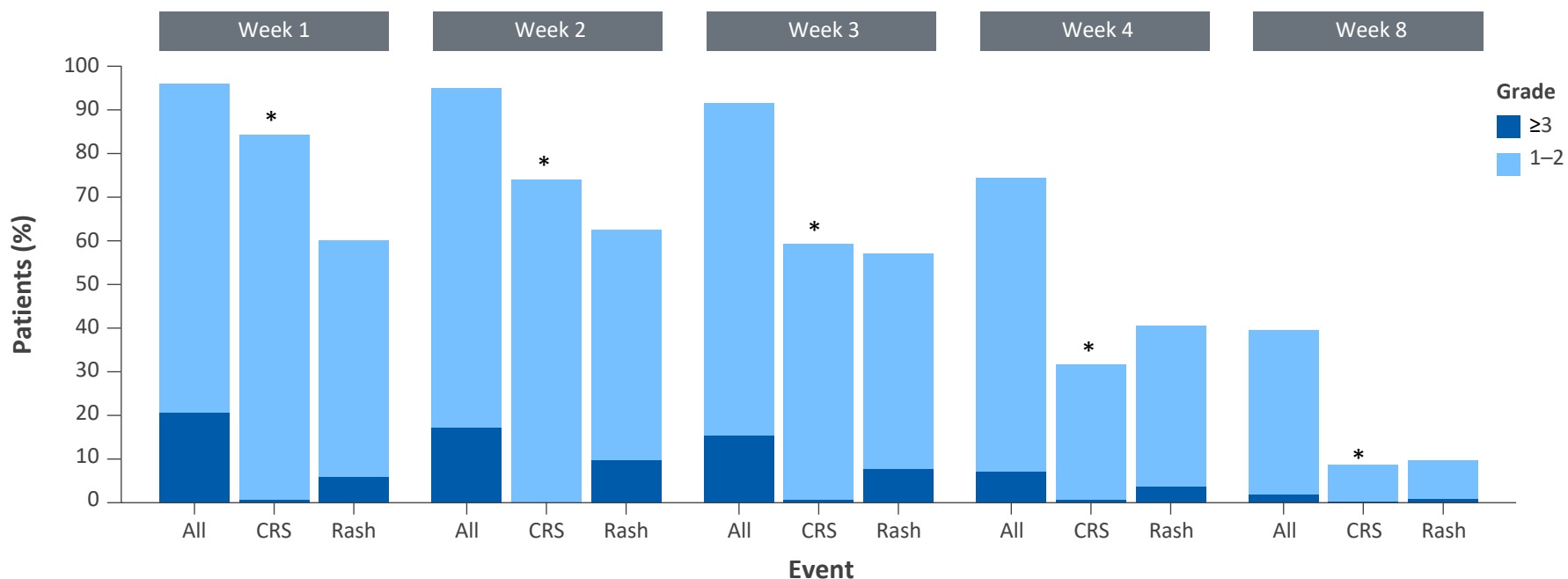
Nejčastější vedlejší účinky léčby

- AEs souvisely s mechanismem účinku tebentafuspu
 - cytokinová bouře (CD3 konec) po aktivaci T bb.
 - kožní toxicita (TCR konec) po vazbě na gp100+ melanocytů
- Většina AEs se objevuje první týdny (první 3 aplikace za hospitalizace)
- AEs jsou všeobecně dobře zvládnutelné, nízký počet ukončení u tebentafuspu (2%) versus kontrolní rameno (4,5%)
- Žádné úmrtí na toxicitu v rameni s tebentafuspem

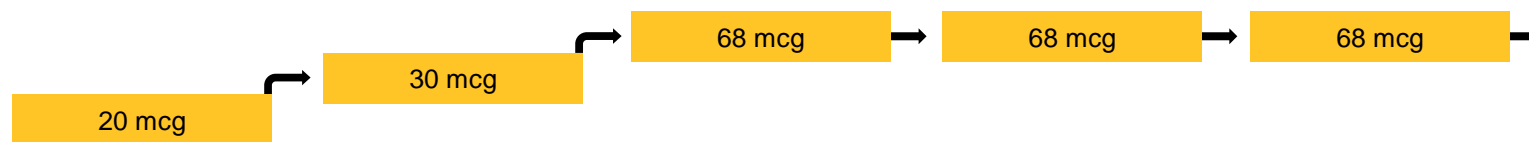
	Tebentafusp (n=245)		Investigator's choice (n=111)	
AE, related*	Any grade n (%)	Grade 3/4 n (%)†	AE, related	Any grade n (%)
Any	244 (99.6)	110 (45)	Any	91 (82)
Cytokine-mediated			Fatigue	29 (26)
Cytokine release syndrome‡	217 (89)	2 (1)	Rash	27 (24)
Pyrexia	185 (76)	9 (4)	Pruritus	23 (21)
Chills	114 (47)	1 (0.4)		
Nausea	105 (43)	2 (1)		
Fatigue	101 (41)	7 (3)		
Hypotension	93 (38)	8 (3)		
Vomiting	64 (26)	1 (0.4)		
Headache	53 (22)	1 (0.4)		
Skin-related				
Rash§	203 (83)	45 (18)		
Pruritus	169 (69)	11 (5)		
Dry skin	72 (29)	0		
Erythema	56 (23)	0		

Pokles frekvence a závažnosti hlavních AEs (rash a CRS) při pokračující léčbě tebentafuspem

Percentage of treated patients experiencing any grade or Grade ≥ 3 treatment-related AEs after each dose of tebentafusp



No corticosteroid premedication mandated



Pokyny pro praxi

- Pacienti léčení přípravkem KIMMTRAK musí mít **genotyp HLA-A*02:01**, stanovený pomocí validované genotypizační analýzy HLA.
- Pro minimalizaci rizika hypotenze spojené se syndromem z uvolnění cytokinů před zahájením aplikace infuze je třeba **intravenózně podávat tekutiny** na základě klinického posouzení a objemového stavu u daného pacienta.
- **Dávkování:** 20 mikrogramů v D1, 30 mikrogramů v den 8, 68 mikrogramů v den 15 a následně 68 mikrogramů jednou týdně, v infuzi 15-20 min. V léčbě se má pokračovat, dokud je pro pacienta klinickým přínosem a není přítomna nepřijatelná toxicita.
- **První tři léčebné dávky** přípravku KIMMTRAK musí být podávány v nemocnici s nočním monitorováním známek a příznaků CRS po dobu nejméně 16 hodin. Základní životní funkce mají být monitorovány před podáním dávky a minimálně každé 4 hodiny až do vymizení příznaků. Pokud je to klinicky indikováno, má být prováděno častější monitorování nebo prodloužena hospitalizace.
- **Řešení NÚL – viz SPC** (infuze, antipyretika, kyslík, kortikoidy)

Závěr

Tebentafusp je prvním lékem s unikátním mechanismem účinku, který dokázal prodloužit celkové přežití u pacientů s diseminovaným uveálním melanomem

Aktivace polyklonálních T lymfocytů mění nádorové mikroprostředí („cold tumor“..... „hot tumor“)

Predikovatelná a zvládnutelná toxicita klesající s počtem aplikací, nízký počet ukončení léčby, žádné úmrtí v registrační studii

Online novelizace 28. vydání Modré knihy - Uveální melanom (25.8.2022)

Uveální melanom patří mezi vzácné nádory s omezenými léčebnými možnostmi. Dne 1. dubna 2022 byl v EU schválen pro léčbu dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým uveálním melanomem s pozitivním lidským leukocytárním antigenem (HLA)-A*02:01 přípravek tebentafusp (Kimmtrak). Doporučená dávka tebentafuspu je 20 µg v den 1, 30 µg v den 8, 68 µg v den 15 a následně 68 µg jednou týdně v krátké infuzi 15 až 20 minut. První tři léčebné dávky tebentafuspu musí být podávány v nemocnici s nočním monitorováním známek a příznaků spojených se syndromem z uvolnění cytokinů (cytokine release syndrome, CRS). Při dobré toleranci lze následující dávky podávat ambulantně. Podrobné informace pro aplikaci a řešení vedlejších účinků léčby jsou uvedeny v SPC. V léčbě tebentafuspem se má pokračovat, dokud je pro pacienta klinickým přínosem a není přítomna nepřijatelná toxicita.

Literatura

1. *Souhrn údajů o přípravku (SPC) Kimmtrak (dostupný na https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_cs.pdf)*
2. *Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. N Engl J Med. 2021 Sep 23;385(13):1196-1206.*
3. *Sacco JJ, Carvajal R, Butler MO, et al. 64MO A phase (ph) II, multi-center study of the safety and efficacy of tebentafusp (tebe) (IMCgp100) in patients (pts) with metastatic uveal melanoma (mUM). Ann Oncol 2020;31:S1442-S1443.*

Děkuji za pozornost