

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 389 cod (L01XX75): DCI
TEBENTAFUSPUM**

I. Indicație

Monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu rezultat pozitiv la antigenul leucocitar uman (HLA) –A*02:01 cu melanom uveal nerezecabil sau metastatic.

II. Criterii de includere:

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom uveal nerezecabil sau metastatic HLA-A*02:01 pozitiv confirmat histologic
- Genotip HLA-A*02:01 determinat prin orice test de genotipare HLA validat
- Status de performanță ECOG 0-2

III. Criterii de excludere:

- Sarcină și alăptare
- Absența Genotipului HLA-A*02:01
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Metastaze cerebrale active (simptomatice) și/sau netratate*
- Insuficiență cardiacă congestivă simptomatică*
- Interval QT corectat prin formula Fridericia (QTcF) >470 msec*
- Sindrom QT prelungit congenital*
- Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic*
- Boala interstițială pulmonară simptomatică*
- Infecție HIV, hepatita virală C sau B în antecedente care în prezent este activă*
- Status de performanță ECOG >2*

** pentru aceste situații, după o evaluare atentă a riscului potențial, tratamentul cu tebentafuspum poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale, iar pacientul a fost informat în detaliu.*

IV. Tratament:

Evaluare pre-terapeutică

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansate de boală
- Confirmare histopatologică a diagnosticului
- Genotipul HLA-A*02:01 determinat prin orice test de genotipare HLA validat
- Electrocardiogramă (ECG)
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

Doze:

Tratamentul cu tebentafusp trebuie administrat sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice și instruit să gestioneze sindromul de

eliberare de citokine într-un mediu în care sunt imediat disponibile echipamente complete de resuscitare. Se recomandă spitalizarea cel puțin pentru primele trei perfuzii de tebentafusp.

Pacienților tratați cu tebentafusp trebuie să li se determine genotipul HLA-A*02:01 prin orice test de genotipare HLA validat.

Doza recomandată de tebentafusp este de 20 micrograme în ziua 1, 30 micrograme în ziua 8, 68 micrograme în ziua 15 și 68 micrograme o dată pe săptămână ulterior. Tratamentul trebuie continuat atât timp cât pacientul obține beneficii clinice și în absența unor toxicități inacceptabile.

Primele trei doze de tratament

Primele trei doze de tebentafusp trebuie administrate într-un mediu spitalicesc, cu monitorizare peste noapte în ceea ce privește semnele și simptomele SEC timp de cel puțin 16 ore. Semnele vitale trebuie monitorizate înainte de administrare și cel puțin o dată la 4 ore până la dispariția simptomelor.

Dacă este indicat clinic, trebuie efectuată o monitorizare mai frecventă sau trebuie prelungită spitalizarea.

Dacă pacienții prezintă hipotensiune arterială de gradul 3 sau 4 în timpul oricăreia dintre primele trei perfuzii cu tebentafusp, pacienții trebuie monitorizați la fiecare oră timp de cel puțin 4 ore în ambulatoriu pentru următoarele trei perfuzii.

Dozele ulterioare de tratament

După ce nivelul de doză de 68 micrograme este tolerat (adică fără hipotensiune arterială de grad ≥ 2 care necesită intervenție medicală), dozele ulterioare pot fi administrate și monitorizate în regim de spitalizare de zi. Pacienții trebuie ținuti sub observație timp de cel puțin 60 de minute după fiecare perfuzie.

Pentru pacienții care au primit tratament în regim de spitalizare de zi cu tebentafusp timp de cel puțin 3 luni și nu au avut întreruperi mai mari de 2 săptămâni, monitorizarea după perfuzie poate fi redusă la minimum 30 minute pentru dozele ulterioare.

Medicație prealabilă

Pentru a reduce la minim riscul de hipotensiune arterială asociat cu sindromul de eliberare de citokine (SEC), trebuie administrate intravenos lichide înainte de a începe perfuzia cu tebentafusp, pe baza evaluării clinice și a stării volemice a pacientului.

Pentru pacienții cu insuficiență suprarenală preexistentă care iau corticosteroizi sistemici de întreținere, trebuie luată în considerare ajustarea dozei de corticosteroid pentru a gestiona riscul de hipotensiune arterială.

Ajustări ale dozei

Nu se recomandă reducerea dozei de tebentafusp. Administrarea tebentafusp trebuie amânată sau oprită pentru a gestiona reacțiile adverse – pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse se recomandă consultarea RCP.

Dacă se suspectează SEC, trebuie identificate simptomele și abordate terapeutic cu promptitudine, conform recomandărilor din RCP.

Tebentafusp – Monitorizarea pacientului și doze

Fiecare doză este administrată timp de 15-20 minute

	Săptămâna 1	Săptămâna 2	Săptămâna 3	Săptămâna 4 și după
Schema de administrare ¹	20 micrograme	30 micrograme ⁺	68 micrograme ⁺	68 micrograme*
Cerințe de monitorizare ale pacientului	16 ore de la administrare	16 ore de la administrare	16 ore de la administrare	Minimum 60 minute după administrare ¹ (poate scădea la 30 minute după 3 luni**)
Monitorizați: temperatura, pulsul, frecvența respiratorie și tensiunea arterială	Cel puțin o dată la 4 ore	Cel puțin o dată la 4 ore	Cel puțin o dată la 4 ore	De două ori după perfuzie

¹ Nu creșteți doza în cazul apariției SEC de Gradul 3 sau al erupțiilor cutanate; reluați creșterea dozelor, atunci când doza este tolerată. Tratamentul cu tebentafusp trebuie întrerupt definitiv dacă în orice moment în timpul tratamentului apar SEC de Gradul 4 sau reacții cutanate.

* După ce nivelul dozei de 68 mcg este tolerat (adică este absentă hipotensiunea arterială de Gradul ≥ 2 care necesită intervenția medicală), dozele următoare pot fi administrate într-un cadru de îngrijire în ambulatoriu.

+ Dacă pacienții experimentează hipotensiune arterială de Gradul 3 sau 4 în timpul oricăreia dintre primele 3 perfuzii cu tebentafusp, aceștia trebuie monitorizați la fiecare oră timp de cel puțin 4 ore într-un cadru ambulatoriu pentru următoarele trei perfuzii.

** În cazul pacienților care au primit tratament în ambulatoriu cu tebentafusp timp de cel puțin 3 luni și nu au experimentat întreruperi mai mari de 2 săptămâni, monitorizarea în ambulatoriu după perfuzie poate fi scăzută la un minimum de 30 minute pentru dozele următoare.

Doza inițială este de 20 mcg în săptămâna 1. Doza este crescută la 30 mcg în săptămâna 2 și 68 mcg în săptămâna 3 și după.

Un flacon de 0,5 ml conține 100 micrograme de tebentafusp, corespunzător concentrației înainte de diluare de 200 micrograme/ml.

Categorii speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (≥ 65 ani).

Insuficiență renală

Pe baza analizelor de siguranță și eficacitate, ajustarea dozei nu este necesară la pacienții cu disfuncție renală ușoară până la moderată. Nu se pot face recomandări privind doza pentru pacienții cu insuficiență renală severă, din cauza lipsei datelor farmacocinetice; prin urmare, administrarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală severă trebuie făcută cu prudență și monitorizare atentă.

Pacienți cu antecedente de boli cardiace

Tebentafusp nu a fost studiat la pacienții cu antecedente de boală cardiacă semnificativă. Pacienții cu boală cardiacă, prelungirea intervalului QT și factori de risc pentru insuficiență cardiacă trebuie monitorizați cu atenție.

V. Monitorizarea tratamentului:

- Evaluare imagistică – la intervale regulate pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la fiecare 2-3 luni)
- Electrocardiogramă (ECG) – trebuie efectuată la toți pacienții înainte și după tratamentul cu tebentafusp în primele 3 săptămâni de tratament și ulterior după cum este indicat clinic
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

VI. Efecte secundare. Managementul sindromului eliberării de citokine (SEC)

Majoritatea pacienților au prezentat SEC după perfuzia cu tebentafusp. Diagnosticul de SEC s-a bazat cel mai frecvent pe pirexie, urmată de hipotensiune arterială și, mai rar, hipoxie. Alte simptome observate frecvent în asocieră cu SEC au inclus: frisoane, greață, vărsături, oboseală și cefalee.

În majoritatea cazurilor, SEC a debutat în ziua perfuziei cu un timp median până la remitere de 2 zile. Pirexia a fost observată în aproape toate cazurile de SEC și, la acești pacienți, o creștere a temperaturii corporale a apărut, în general, în primele 8 ore după perfuzia cu tebentafusp. SEC a determinat rareori oprirea tratamentului.

Pacienții trebuie monitorizați în ceea ce privește semnele sau simptomele de SEC timp de cel puțin 16 ore după primele trei perfuzii cu tebentafusp în spital, cu acces imediat la medicamente și echipamente de resuscitare pentru a gestiona SEC. Dacă se observă SEC, trebuie instituit cu promptitudine un tratament de susținere, incluzând antipiretice, lichide intravenoase, tocilizumab sau corticosteroizi, pentru a evita escaladarea la evenimente severe sau cu potențial letal, iar monitorizarea trebuie continuată până la remisie.

La dozele ulterioare, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape după tratament, pentru identificarea timpurie a semnelor și simptomelor de SEC. Pacienții cu comorbidități, inclusiv afecțiuni cardiovasculare, pot prezenta un risc crescut de sechele asociate cu SEC.

Tratamentul cu tebentafusp nu a fost studiat la pacienți cu boală cardiacă semnificativă clinic. În funcție de persistența și severitatea SEC, tratamentul cu tebentafusp trebuie amânat sau oprit.

Reacții cutanate acute

Reacțiile cutanate acute au inclus în principal erupție cutanată, prurit, eritem și edem cutanat. Acestea au apărut de obicei după fiecare dintre primele trei perfuzii cu tebentafusp și au scăzut în severitate și frecvență în timp. Reacțiile cutanate acute pot fi tratate cu antihistaminice și corticosteroizi topici. Pentru simptomele persistente sau severe trebuie luată în considerare utilizarea steroizilor sistemici. Abordarea terapeutică a semnelor și simptomelor reacțiilor cutanate poate necesita amânări temporare ale tratamentelor ulterioare cu tebentafusp.

Boală cardiacă

La pacienții cărora li s-a administrat tratament cu tebentafusp au fost observate evenimente cardiace, cum sunt tahicardia sinusală, aritmia și cazuri de prelungire a intervalului QT. Tratamentul cu tebentafusp trebuie administrat cu prudență la pacienții cu antecedente sau predispoziție la prelungirea intervalului QT și la pacienții care iau medicamente despre care se cunoaște faptul că prelungesc intervalul QT.

Trebuie efectuată o electrocardiogramă (ECG) la toți pacienții înainte și după tratamentul cu tebentafusp în primele trei săptămâni de tratament și ulterior conform indicațiilor clinice.

Dacă QTcF depășește 500msec sau crește cu ≥ 60 msec față de valoarea inițială, tratamentul cu tebentafusp trebuie amânat, iar pacienții trebuie să primească tratament pentru orice factori precipitanți de fond, incluzând anomalii electrolitice.

Tratamentul cu tebentafusp trebuie reluat odată ce intervalul QTcF se îmbunătățește la < 500 msec sau este < 60 msec față de valoarea inițială. În funcție de persistența și severitatea evenimentului cardiac și de orice SEC asociat, tratamentul cu tebentafusp trebuie amânat sau întrerupt.

Creșterea valorilor enzimelor hepatice

Au fost observate creșteri ale valorilor ALT/AST și respectiv creșteri ale valorilor bilirubinei la pacienții tratați cu tebentafusp. Majoritatea creșterilor valorilor ALT/AST de gradul 3 sau 4 au apărut, în general, în decursul primelor trei perfuzii cu tebentafusp. Majoritatea pacienților care au prezentat creșteri ale valorilor ALT/AST de gradul 3 sau 4 au prezentat o ameliorare la $\leq$ gradul 1 în decurs de 7 zile. În funcție de severitate, tratamentul cu tebentafusp trebuie amânat sau întrerupt.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examine imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere că evaluarea radiologică RECIST poate subestima beneficiul supraviețuirii globale asociat cu tebentafusp. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 8-12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu tebentafusp.
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori:

Medicii din specialitatea de oncologie medicală.”