

## **INFORME SEOM DE EVALUACIÓN PARA TEBENTAFUSP (KIMMTRAK®) EN EL TRATAMIENTO DE MELANOMA UVEAL IRRESECABLE O METASTÁSICO EN PACIENTES CON ANTÍGENO LEUCOCITARIO HUMANO (HLA)-A\*02:01 POSITIVO.**

### **1. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.**

Tebentafusp (Kimmtrak®) se presenta como concentrado para solución para perfusión de 100 mcg/0,5 ml.

Tebentafusp está indicado en monoterapia para el tratamiento del melanoma uveal irreseccable o metastásico en pacientes adultos con antígeno leucocitario humano (HLA)-A\*02:01 positivo.

La dosis recomendada de tebentafusp (Kimmtrak®) es de 20 microgramos (mcg) el día 1, 30 mcg el día 8, 68 mcg el día 15 y 68 mcg una vez a la semana a partir de entonces. El tratamiento debe mantenerse mientras el paciente obtenga beneficio clínico y no haya toxicidad inaceptable.

El Tebentafusp no tiene biomarcador predictivo de respuesta, pero sólo puede emplearse en pacientes con genotipo HLA-A\*02:01 determinado por un método validado de genotipado del HLA.

El melanoma uveal es una enfermedad «rara», y Kimmtrak fue designado «medicamento huérfano» (es decir, un medicamento utilizado en enfermedades raras) el 19 de febrero de 2021.

La FDA aprobó Tebentafusp el 25 de enero de 2022.

La EMA (CHMP) aprobó el Tebentafusp en febrero de 2022, con la decisión de la Comisión Europea publicada en abril 2022.

ESMO ha evaluado Tebentafusp mediante la escala ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) para terapias no curativas, con un valor tanto inicial como en la evaluación final como de nivel 4, que se corresponde con una magnitud sustancial de beneficio clínico.

### **2. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME**

Junio 2023

### **3. INTRODUCCIÓN**

El melanoma uveal (MU) es la neoplasia ocular primaria más frecuente, siendo muy poco frecuente. Dentro de los melanomas extracutáneos supone un 5% del total. Su

comportamiento biológico, clínico y las alteraciones genéticas características difieren del melanoma cutáneo.

Aproximadamente un 85% de los melanomas oculares se localizan en la úvea siendo más frecuentes en la coroides (80-90%), seguido del cuerpo ciliar (12%) y el iris (8%) (1).

La incidencia anual media ajustada en función de la edad es de 4,3-10,9 casos nuevos/millón de habitantes y año para el melanoma uveal y de 0,2-0,5 casos/millón de habitantes para el melanoma conjuntival (1). En nuestro país no hay datos de incidencia global ni por comunidades autónomas. La incidencia estimada es de 4/1.000.000 habitantes y año (164 casos) según datos procedentes de 11 registros españoles de tumores (2).

El diagnóstico suele realizarse en la sexta década de la vida (edad media 55 años) aumentando su incidencia con la edad. La prevalencia es similar en ambos sexos (3).

Sólo el 2-3 % de pacientes presentan metástasis en el momento del diagnóstico, por lo que la cirugía o la braquiterapia suelen ser el tratamiento inicial. Aproximadamente el 20 a 30% de los pacientes desarrollarán enfermedad metastásica dentro de los 5 años posteriores al diagnóstico y pudiendo llegar al 50% dentro de los 15 años posteriores al diagnóstico (4). Por frecuencia metastatizan al hígado (56-90%), pulmón (31%), hueso (7-23%) y piel (17-36,5%) (5).

El pronóstico de los pacientes metastásicos es muy pobre, con una mediana de supervivencia  $\leq$  12 meses (6). La supervivencia al año un melanoma uveal es de aproximadamente el 50%. La tasa de supervivencia varía con el estadio al diagnóstico, siendo de un 96 al 97% a 5 años para el estadio I y del 25 al 26% para el estadio IIIC (7).

Hasta la fecha, el único tratamiento curativo ha sido la cirugía o la braquiterapia en tumores localizados, sin que ningún tratamiento adyuvante haya demostrado reducir el riesgo de recaída.

Los factores pronósticos más importantes son: edad, localización, tamaño, patrón de microvasculatura, características histopatológicas, características moleculares y extensión de la enfermedad. Existen alteraciones moleculares características que, además resultan pronósticas. De este modo, la monosomía del cromosoma 3 (aproximadamente el 50% de estos melanomas) es un factor pronóstico adverso independiente, del mismo modo que lo es el fenotipo inflamatorio y la pérdida de BAP1 (proteína 1 asociada a BRCA) (8,9).

El melanoma uveal metastásico carecía de un tratamiento específico. Los fármacos empleados en melanoma cutáneo (quimioterápicos o inmunoterápicos) se han probado en ensayos fase II con limitada eficacia, En ocasiones, la resección de metástasis hepáticas aisladas conseguía prolongar la supervivencia global.

El Tebentafusp es una proteína de fusión biespecífica, que consta de un receptor de linfocitos T fusionado a un fragmento de anticuerpo dirigido al CD3. El extremo del receptor del linfocito T se une con alta afinidad al péptido gp100, presente en la superficie de la célula tumoral de melanoma uveal, unido al antígeno leucocitario humano A\*02:01 (HLA-A\*02:01) y el dominio efector se une al receptor CD3 en el linfocito T policlonal, activando la respuesta inmune.

Tebentafusp ha sido autorizado en melanoma uveal irresecable o metastásico en pacientes adultos con antígeno leucocitario humano (HLA)-A\*02:01 positivo, en base a los resultados del ensayo clínico pivotal 202 de fase III, en el que demostró aumento de supervivencia global frente al tratamiento de elección del investigador (grupo de control: pembrolizumab, ipilimumab o dacarbazina) (10).

Tebentafusp (Kimmtrak®) es el primer fármaco aprobado para melanoma uveal irresecable o metastásico HLA-A\*02:01 positivo, no existiendo otros fármacos alternativos para esta indicación.

#### 4. EFICACIA

El estudio pivotal de Tebentafusp es el **IMCgp100-202 (estudio 202)**, aunque también tenemos datos otros 3 estudios: IMCgp100-01 (estudio 01), IMCgp100-102 (estudio 102) y IMCgp100-201 (estudio 201).

##### **Ensayo clínico pivotal IMCgp100-202 (estudio 202) en melanoma uveal metastásico sin tratamiento previo (1L) (Figura 1) (10)**

Se trata de un ensayo clínico fase III, abierto, controlado y multicéntrico, para melanoma uveal avanzado sin tratamiento previo, que fueran HLA-A\*02:01-positivo. El ensayo randomizó (2:1) a tebentafusp frente al tratamiento de agente único a elección del investigador (dacarbazina, ipilimumab o pembrolizumab)

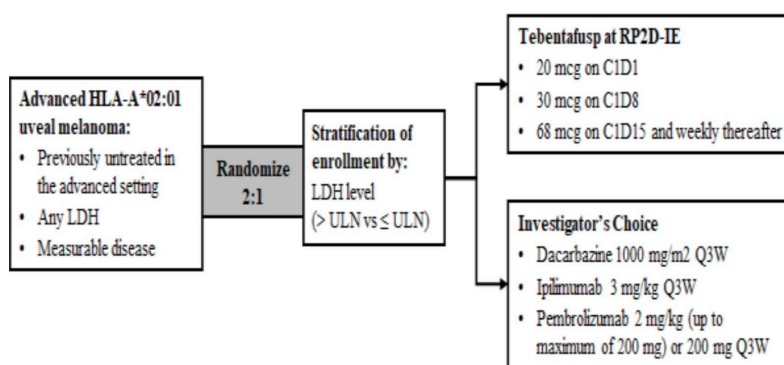


Figura 1. Ensayo IMCgp100-202. Diseño del estudio. Nathan P, et al. N Engl J Med 2021; 385:1196-1206.

El Tebentafusp se administraba en pauta semanal en perfusión intravenosa, con una pauta posológica de 20 mcg el día 1, 30 mcg el día 8 y 68 mcg semanalmente a partir de entonces frente a tratamiento de elección del investigador (pembrolizumab 2 mg/Kg ó 200 mg iv cada 3 semanas, ipilimumab 3 mg/kg iv cada 3 semanas, hasta cuatro dosis o dacarbazina 1000 mg/m2 trisemanal) hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

Los pacientes debían presentar un melanoma uveal avanzado confirmado histológica o citológicamente, enfermedad medible según criterios RECIST v1.1 y HLA-A\*02:01-positivo realizado por un laboratorio central, con estado funcional ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 o 1 y esperanza de vida > 3 meses. No se permitió el tratamiento sistémico o localizado previo excepto la resección quirúrgica de la enfermedad oligometastásica.

Se estratificó por el estado de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) evaluada por un laboratorio central (LDH > ULN (límite superior del rango normal) vs. LDH ≤ ULN), dado su valor pronóstico.

El objetivo primario fue la supervivencia global por intención de tratar. Basándose en los resultados de la fase 2 que relacionó el exantema cutáneo con la supervivencia, se realizó un análisis preespecificado de supervivencia global entre el grupo que desarrolló exantema en la primera semana del tratamiento con Tebentafust frente a los que no. Como variables secundarias se analizaron la supervivencia libre de progresión (SLP), la tasa de respuesta

objetiva (TRO), la tasa de mejor respuesta (BOR, best overall response), la duración de la respuesta (DR), la tasa de control de la enfermedad (TCE) y tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la respuesta objetiva (TTR, time to response) evaluadas por el investigador en la población ITT utilizando criterios RECIST v1.1 y la calidad de vida evaluada con los cuestionarios EQ-5D,5L y EORTC QLQ-C30.

Las evaluaciones del tumor se llevaron a cabo cada 12 semanas.

Se planificaron dos análisis intermedios, el primer análisis con el 60% de los eventos (150) y el segundo análisis con el 80% de los eventos (200). Se utilizó un enfoque jerárquico para controlar la multiplicidad entre los criterios de valoración secundarios.

## Resultados

Entre el 4 de octubre de 2017 al 18 de junio de 2020, se seleccionaron 447 pacientes con melanoma uveal metastásico con HLA-A\*02:01-positivo, de los que 378 fueron aleatorizados (2:1) a recibir tebentafusp (n=252) o el tratamiento de elección por investigador (n=126), de los que 103 (81,8%) recibieron pembrolizumab, 16 (12,7%) ipilimumab y 7 (5,6%) dacarbazina. El corte de datos para el primer análisis intermedio fue el 13 de octubre de 2020, tras una mediana de duración del seguimiento de 14,1 meses (rango, 12,7 a 15,6 meses).

Las principales características de la población del estudio fueron: 49,5% de los pacientes  $\geq 65$  años, el 87% raza blanca, el 50% mujeres, el estado funcional ECOG basal fue 0 (72%), 1 (20,4%) o 2 (0,3%); el 36% presentaba un nivel elevado de LDH y el 95% metástasis hepáticas

Variables primarias y secundarias	Tebentafusp (n = 252)	Tratamiento de elección del investigador (n = 126)
<b>Variable principal</b>		
<b>Supervivencia global en la población ITT (SG-ITT)<sup>1</sup></b>		
Número de defunciones, n (%)	87 (34,5%)	63 (50%)
Mediana SG-ITT en meses (IC 95%)	21,7 (18,6; 28,6)	16,0 (9,7; 18,4)
HR (IC 95%) <sup>2, 4</sup>	0,51 (0,37; 0,71)	
Valor p estratificado (logrank) <sup>2</sup>	< 0,0001	
Tasa SG a los 12 meses (%)	73,2	58,5
Tasa SG a los 24 meses (%)	44,8	20,3

Tabla 1. Ensayo IMCgp100-202. Datos de supervivencia global, objetivo principal del estudio. Nathan P, et al. N Engl J Med 2021; 385:1196-1206.

El estudio alcanzó su objetivo principal con un aumento significativo de supervivencia global en la población por intención de tratar, con una HR 0,51 (0,37-071),  $p < 0,0001$ , duplicando el porcentaje de pacientes vivos a 2 años (Tabla 1 y figura 2) (44,8% vs. 20,3%). Respecto al análisis preespecificado de pacientes con exantema en la primera semana en tratamiento con Tebentafusp, se observó una diferencia muy significativa en el beneficio del fármaco a favor de los pacientes que presentaron lesiones cutáneas, lo que podría ayudar a anticipar el beneficio clínico del fármaco, HR 0,38 (0,25-0,56,  $p < 0,0001$ ) (Tabla 2).

Supervivencia global en la población con erupción cutánea como reacción adversa en la primera semana (SG-RASH)		
Número de defunciones, n (%)	43 (28,9)	63 (50,0)
Mediana SG-RASH en meses (IC 95%)	27,4 (20,2 --)	16,0 (9,7, 18,4)
HR (IC 95%) <sup>2, 4</sup>	0,38 (0,25, 0,56)	
Valor p estratificado (logrank) <sup>2</sup>	< 0,0001	
Tasa SG-RASH a los 12 meses (%)	82,9	58,5
Tasa SG-RASH a los 24 meses (%)	54,7	20,3

Tabla 2. Ensayo IMCgp100-202: objetivo principal de supervivencia global en pacientes con erupción cutánea en la primera semana de tratamiento. Nathan P, et al. N Engl J Med 2021; 385:1196-1206.

También se observó una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión por intención de tratar con una HR 0,73 (0,58-0,94)  $p=0,0139$ , lo que supuso una diferencia en la tasa de supervivencia libre de progresión al año de un 14,1% con Tebentafusp vs. 6,2% en el brazo control (Figura 2 y Tabla 3).

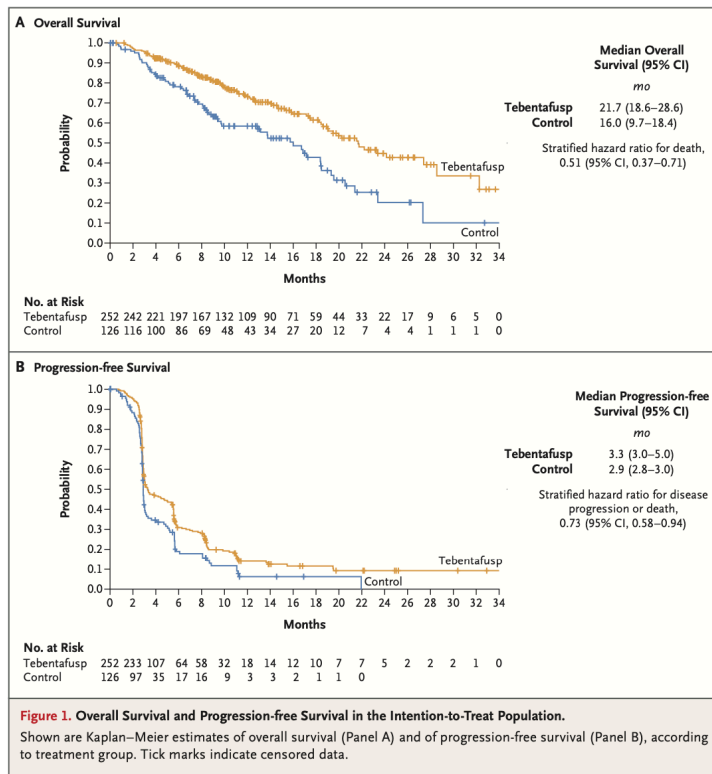


Figura 2. Ensayo IMCgp100-202. Curvas de supervivencia global y supervivencia libre de progresión. Nathan P, et al. N Engl J Med 2021; 385:1196-1206.

Del mismo modo que también observó mayor tasa de respuestas (10,3% con Tebentafusp vs. 4,8% en el control) y control de enfermedad en el grupo de Tebentafusp frente a cualquiera de las otras opciones de tratamiento (30,9% vs. 17,5% respectivamente (Tabla 3).

<b>Variables secundarias</b>		
<b>Reducir el documento de progresión en la población ITT (SLP)<sup>1,2,3,4</sup></b>		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	198 (78,6%)	97 (77%)
Mediana SLP en meses (IC 95%)	3,3 (3,0; 5,0)	2,9 (2,8; 3,0)
HR (IC 95%) <sup>4</sup>	0,73 (0,58; 0,94)	
Valor p estratificado (logrank) <sup>2</sup>	p = 0,0139	
Tasa SLP a los 12 meses (%)	14,1	6,2
<b>Tasa de respuesta objetiva en la población ITT (TRO)<sup>6</sup></b>		
n (%), (IC 95%)	26 (10,3) (6,9; 14,8)	6 (4,8) (1,8; 10,1)
Respuesta completa (RC), n (%)	1 (0,4)	0
Respuesta parcial (RP), n (%)	25 (9,9)	6 (4,8)
Enfermedad estable (EE) <sup>5</sup> n (%)	52 (20,6)	16 (12,7)
Progresión de la enfermedad (PD), n	168 (66,7)	91 (72,2)
<b>Tasa control de la enfermedad (%) (TCE=RC+RP+EE ≥ 24 semanas)</b>	30,9	17,5

Tabla 3. Ensayo IMCgp100-202. Datos de supervivencia libre de progresión y tasa de respuestas objetivas, Nathan P, et al. N Engl J Med 2021; 385:1196-1206.

En una actualización de datos de SG con fecha de corte de 12 de agosto de 2021, tras una mediana de 22,4 meses de seguimiento (con aproximadamente 8 meses más de seguimiento), la mediana de la SG en la población ITT, fue de 21,7 vs. 16,7 meses, en el brazo experimental y control, respectivamente, con el 50,4 y 62,7% de eventos respectivamente, HR 0,58 (IC 95%: 0,44, 0,77),  $p < 0,0001$ . Sin embargo, esta actualización del análisis de SG se produjo después de que los pacientes con el tratamiento elegido por el investigador cruzaran para recibir tebentafusp. En el momento del análisis, 16 pacientes habían cambiado al tratamiento con tebentafusp después de la progresión. De estos 16 pacientes, 2 habían fallecido a fecha del corte de datos de 12 de agosto de 2021.

El estudio permitía la continuación del tratamiento más allá de la progresión, lo que se realizó en un total de 109/252 pacientes (43,3%) en el brazo de tebentafusp y 18/126 pacientes (14,3%) en el brazo control. De los 109 pacientes que recibieron tebentafusp más allá de la progresión, el 48,6% recibieron tratamiento >2 meses, el 23,9% >4 meses y el 12,8% > 6 meses, en el 8,3% la duración del tratamiento posterior a la progresión fue > 8 meses, en el 5,5% >12 meses, en el 2,8% >18 meses, y un paciente fue tratado durante más de 24 meses.

### Análisis de subgrupos

En cuanto al análisis de subgrupos se observó mayor beneficio en supervivencia global de los pacientes con Tebentafusp que los que recibieron Pembrolizumab o Dacarbazina, no así en los que recibieron Ipilimumab. Otros grupos de especial beneficio

fueron los hombres, los pacientes de menos de 65 años, los pacientes con ECOG 0 y los que tenían una LDH normal en la analítica (Figura 3).

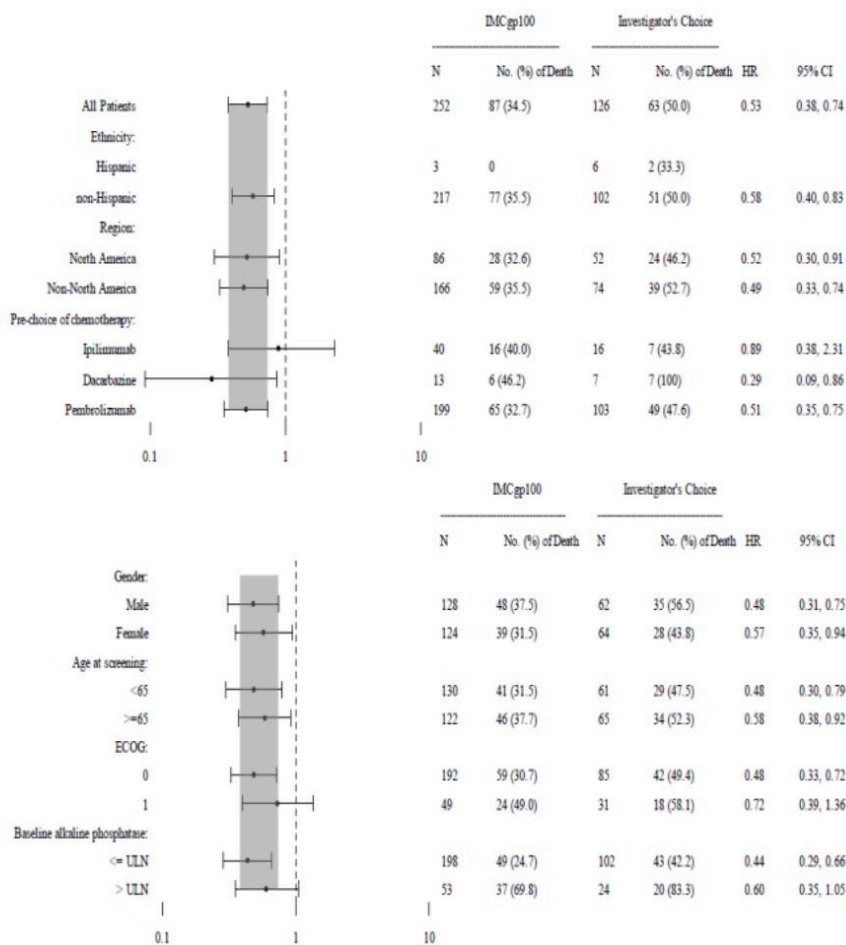


Figura 3. Forest-Plot del análisis de subgrupos de supervivencia global en la población por intención de tratar en el estudio 202 (IMCgp100-202). Nathan P, et al. N Engl J Med 2021; 385:1196-1206.

En un análisis posterior, comunicado en AACR (American Association for Cancer Research) 2023, se realizó un estudio la reducción de al menos el 50% ctDNA en la semana 9 que lo relacionó con un beneficio en supervivencia global, incluso en pacientes con respuesta parcial como mejor respuesta (11),

#### Datos de Calidad de vida

Durante el ensayo se realizaron los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EQ-5D, 5L. De modo global no hubo diferencias entre el brazo de tebentafusp y el brazo control para tiempo hasta el deterioro en los diferentes dominios del cuestionario EORTC-QLQ-C30. Se

observaron mejoras estadísticamente significativas para los dominios fatiga ( $p=0,0445$ ) e insomnio ( $p=0,0176$ ), ambos a favor de tebentafusp, mientras que el estreñimiento ( $p=0,0296$ ) fue en brazo control. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre el brazo de tebentafusp y el de tratamiento a elección del investigador en los diferentes dominios del cuestionario EQ-5D, 5L.

### ***Otra evidencia disponible***

#### ***Estudio de fase I: IMCgp100-01 (estudio 01)***

El ensayo fase 1 de Tebentafusp es el 01 (12). Se trató de un estudio abierto, no controlado, de búsqueda de dosis, en pacientes con melanoma avanzado HLA- A\*02:01-positivo previamente tratados, de los cuales 19 fueron melanomas uveales. En este ensayo la dosis recomendada del régimen semanal para la fase 2 fue una dosis fija de 50 mcg. Seis pacientes lograron respuesta parcial con una tasa de respuestas objetivas del 8,7%, y 3 de las 6 respuestas fueron en melanomas uveales, lo que suponía una tasa de respuestas del 16%.

#### ***Estudio IMCgp100-102 (estudio 102) en melanoma uveal metastásico tratado previamente (2L)***

El diseño del ensayo IMCgp100-102 (estudio 102) (13,14) seleccionó melanomas uveales metastásicos, HLA-A\*02:01-positivo, previamente tratado (2L), partiendo de una fase 1 de 19 pacientes de escalada de dosis y una corte de expansión de 127 pacientes.

Durante la fase 1 se determinó la dosis recomendada para la fase 2: 20 mcg el día 1, 30 mcg el día 8, 68 mcg el día 15 y 68 mcg semanal desde la tercera infusión. En la fase 2, los pacientes debían haber recibido al menos una línea de tratamiento, excluyendo la enfermedad cardiológica clínicamente relevante y las metástasis cerebrales sintomáticas y sin tratamiento.

El objetivo principal fue la tasa de respuesta objetiva medida por un revisor central independiente, mediante RECIST 1.1.

Las características de los pacientes fueron: mediana de edad de 61 años, (rango, 25 a 88 años), 99,3% de raza blanca, 70% ECOG 0, 96% con afectación hepática, 58,3% con LDH > LSN (límite superior de la normalidad). Cabe destacar que aproximadamente un tercio de los pacientes habían recibido  $\geq 2$  líneas de terapia previa.



Variables	Tebentafusp (N = 127)
<b>Variable primaria: TRO<sup>1</sup></b>	
<b>TRO confirmada (RC+RP) n (%) (IC 95%)</b>	6 (4,7%) (1,8 - 10,0)
Respuesta completa, n (%)	0
Respuesta parcial, n (%)	6 (4,7%)
Enfermedad estable (EE) <sup>2</sup> , n(%)	57 (44,9)
Progresión de la enfermedad (PD), n (%)	60 (47,2)
No evaluable, n (%)	4 (3,1)
<b>Variables secundarias y exploratorias</b>	
<b>Duración respuesta (DR), mediana, meses (IC 95%)</b>	8,7 (5,6 - 24,5)
<b>Tasa control enfermedad (TCE), n (%) (IC 95%)</b> TCE = RC+RP+EE ≥ 24 semanas	29 (22,8) (15,9, 31,1)
<b>Supervivencia global, (SG) mediana, meses (IC 95%)</b>	16,8 (12,9, 21,3)
<b>Supervivencia libre de progresión (SLP), mediana, meses (IC 95%)</b>	2,8 (2,0, 3,7)

Tabla 4. IMCgp100-102 (estudio 102). Resultados de tasa de respuestas objetivas, supervivencia global y supervivencia libre de progresión. Middleton MR, et al. Clin Cancer Res. 2020;26(22):5869–5878.

La tasa de respuestas objetivas fue de 4,7% (1,8- 10,0), con una duración de respuesta de 8,7 meses (5,6- 24,5) Hubo una supervivencia global de 16,8 meses (12,9- 21,3) En el congreso de la AACR 2023, se presentaron los datos del análisis final de supervivencia global y eficacia del ensayo IMCpg100-102, con una mediana de seguimiento de 46 meses. La mediana de supervivencia global fue de 16,8 meses, con una tasa de supervivencia global al año del 61%, del 36% a los 2 años y de un 21% a los 3 años (Tabla 4) (15).

## 5. SEGURIDAD

Los datos de seguridad de tebentafusp provienen de 410 pacientes con melanoma uveal, que recibieron al menos una dosis, en los estudios 01, 102 y 202.

En el estudio fase III (estudio 202) todos los pacientes (100%) tuvieron al menos un evento adverso (EA) con tebentafusp y un 99,2% se relacionaron con el fármaco. El 47,6% fueron EA de grado 3-4 relacionados con tebentafusp, el 22,0% se consideraron EA graves relacionados con tebentafusp, en el 2% se suspendió el tratamiento debido a ellos. En el 18,0% se interrumpió alguna dosis, en el 4,9% se redujo la dosis por EART y hubo 1 paciente (0,4%) que falleció por EA, aunque éste no se relacionó con tebentafusp.

Los efectos adversos más frecuentes fueron: pirexia (76,3%), prurito (69%), erupción cutánea (55,1%), fatiga (51%), hipotensión (38,8%), náuseas (49%), escalofríos (47,8%), sequedad de piel (31,4%), erupción maculopapular (30,6%), cefalea (30,6%), vómitos (29,8%), edema periférico (26,9%), diarrea (24,9%), dolor abdominal (24,5%),

eritema (24,5%), aumento de AST (22,9%), artralgia (21,6%), aumento de ALT (20,8%), síndrome de liberación de citocinas (SLC) (20,8%), exfoliación cutánea (20,8%). Los EA de grado 3-4 más frecuentes ( $\geq 5\%$ ) fueron: erupción cutánea (9,4%), erupción maculopapular (8,6%), hipertensión (8,6%), fatiga (5,3%) y aumento de AST (5,3%). Los EART graves más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) fueron: SLC (9,8%), pirexia (2,4%), erupción cutánea (2,4%) e hipotensión (2,0%).

Las alteraciones analíticas más relevantes fueron: hipertransaminasemia, de predominio en fosfatasa alcalina, anemia y trombopenia grado 1-2 y linfopenia grado 3 o 4. Dado que el 95% de los pacientes tenían metástasis hepáticas previas al inicio del fármaco, estas alteraciones se atribuyeron a la extensión de la enfermedad hepática y la mayoría de las elevaciones de ALT/AST de grado 3 o 4 se produjeron en las tres primeras perfusiones y mejoraron a un grado  $\leq 1$  en 7 días. No hubo EA de grado 5, ni interrupciones del tratamiento por este motivo.

El 44,4% de los pacientes precisaron interrupciones o reducciones de dosis (40,7% interrupciones y el 10,7% reducciones de dosis), siendo los efectos adversos la principal causa de ambas situaciones (4% suspensiones permanentes del tratamiento, siendo el SLC el motivo más frecuente). Las reacciones adversas que requirieron interrupción de la pauta posológica en  $\geq 2\%$  de los pacientes fueron fatiga (3%; grado 1-3), pirexia (2,7%; grado 1-3), ALT elevada (2,4%; grado 1-4), AST elevada (2,4%; grado 1-3), dolor abdominal (2,1%; grado 1-3) y lipasa elevada (2,1%; grado 1-3).

Se consideraron reacciones adversas de especial interés con tebentafusp son el SLC, las reacciones cutáneas agudas y los EA cardiacos. Entre el 86-89% de los pacientes tratados con Tebentafusp presentaron SLC de cualquier grado, siendo la mayoría de grado 1 (11,8%/19,2%) o grado 2 (75,9%/67%). Se caracterizó por escalofríos, náuseas, vómitos, fatiga, hipotensión y cefalea. El SLC grado 3 puede presentar taquicardia, hipoxia, angina de pecho, fibrilación auricular y disfunción del ventrículo izquierdo. Se recomienda vigilancia hospitalaria en las primeras 16 horas tras la perfusión de Tebentafusp por el SLC, en las 3 primeras infusiones, ya que la frecuencia e intensidad disminuye con el número de administraciones. El tratamiento del SLC precisa tratamiento de soporte urgente, antipiréticos (78,4%), fluidoterapia intravenosa (38%), corticosteroides (23,3%), oxigenoterapia (8,2%), vasopresores (0,8%) y tocilizumab (0,8%). Todos estos síntomas son reversibles en las siguientes 24 horas.

Las reacciones cutáneas agudas son extremadamente frecuentes (91,4%), en su mayoría grado 1 (28%) o grado 2 (44%). Las principales consisten en: erupción de cualquier grado (83%), prurito (69,0%) erupción cutánea (55,1%), erupción maculopapular (30,2%), eritema (22,9%) y exfoliación cutánea (20,4%). Estas reacciones son más frecuentes en las 3 primeras infusiones y los síntomas se manifiestan principalmente unos días después de la infusión.

Durante el tratamiento con tebentafusp se han observado eventos cardiacos tales como taquicardia sinusal y arritmias, si bien no se detectaron diferencias entre los 2 grupos de tratamiento. Los eventos adversos cardiacos más frecuentes ( $>1\%$  de los pacientes) relacionados con anomalías del ECG fueron taquicardia (11,8%), taquicardia sinusal (9,4%), bradicardia sinusal (3,9%), fibrilación auricular (3,1%) y taquicardia supraventricular (1,6%). No se informaron eventos adversos de Torsades de Pointes. Se notificaron fibrilación auricular y taquicardia de grado 3-4 en 7 pacientes (5,5%), y todos se

consideraron relacionados con el tratamiento. Los EA cardiacos llevaron a la interrupción del tratamiento en 2 pacientes; 1 debido a fibrilación auricular de grado 4 después del tratamiento del día 1, y la otra debido a disfunción ventricular izquierda de grado 3 después del tratamiento del día 8, ambos ocurrieron en el contexto de SLC de grado 3 relacionados con el tratamiento con tebentafusp. Esto ha llevado a la recomendación de realizar un electrocardiograma pre y otro post-Tebentafusp las primeras 3 semanas, debiéndose interrumpir la medicación si el QTcF es mayor a 500 mseg o aumenta 60 mseg o más respecto a basal, pudiendo reintroducirse tras tratamiento cardiológico adecuado. Los pacientes con trastornos cardiovasculares preexistentes pueden presentar un riesgo mayor de secuelas asociadas al SLC y deben mantenerse bajo estrecha vigilancia, especialmente en las 3 primeras administraciones, con vigilancia del intervalo QT.

No se han realizado estudios de interacciones fármaco- fármaco y fármaco-enfermedad con tebentafusp, por lo que se precisa controlar la toxicidad y/o las concentraciones del fármaco en los pacientes que reciben sustratos CYP450 concomitantes, en particular, aquellos con un margen terapéutico estrecho.

## **6. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:**

La FDA aprobó Tebentafusp el 25 de enero de 2022.

La EMA (CHMP) aprobó el Tebentafusp en febrero de 2022, con la decisión de la Comisión Europea publicada en abril 2022.

ESMO ha evaluado Tebentafusp mediante la escala ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) para terapias no curativas utilizando el formulario 2a versión 1.1, con un valor tanto inicial como en la evaluación final como de nivel 4, que se corresponde con una magnitud sustancial de beneficio clínico.

## **7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN**

El Tebentafusp (Kimmtrak®) es el primer y único fármaco que ha demostrado aumento de supevivencia global estadísticamente significativo, respecto a tratamiento estándar a criterio del investigador, en un ensayo fase 3 para pacientes con melanoma uveal metastásico, presentando como única limitación la necesidad de presentar un haplotipo HLA-A\*02:01-positivo. Este estudio demostró duplicar la supervivencia global respecto a tratamiento estándar a criterio del investigador (dacarbazina, ipilimumab o pembrolizumab a las dosis estándar), aun teniendo en cuenta que ninguno de estos fármacos cuenta con la indicación de melanoma uveal en su ficha técnica.

Previamente a la aparición del Tebentafusp únicamente contábamos con datos de fases II con limitado número de pacientes, monobrazo, como es el caso de Nivolumab-ipilimumab (14), o bien resultados de series retrospectivas y análisis agregados del resto de alternativas.

El ensayo GEM-1402, de fase II, multicéntrico, abierto, monobrazo, evaluó la eficacia de la combinación nivolumab+ipilimumab como terapia de primera línea en pacientes con melanoma uveal metastásico (16). Los pacientes recibieron nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas en cuatro dosis (ciclos 1 y 2, cada ciclo = 6 semanas). Posteriormente, los pacientes pasaron a Nivolumab de mantenimiento. Se incluyeron 52 pacientes con un 78,8%, el 56% y el 32% de M1 hepático, M1 extrahepático y LDH elevada, respectivamente. Tras el tratamiento, el

51,9% de los pacientes presentaban enfermedad estable que se mantuvo durante una mediana de 3,8 meses. Con la combinación nivolumab+ipilimumab se obtuvo una tasa de respuestas objetivas del 11,5% (1 RC y 5 RP) y la mediana de SG fue de 12,7 meses (IC 95%: 7,1 a 18,3). Cabe recordar que en el estudio 202 fue de 21,7 meses con tebentafusp y 16 meses en el grupo control.

Todo paciente con un melanoma uveal diseminado debería ser haplotipado para conocer si expresa un HLA-A\*02:01-positivo. Para esta población HLA-A\*02:01-positivo, el Tebentafusp (Kimmtrak®) es el tratamiento de elección en primera línea en pacientes sin patología cardiológica significativa previa, puesto que es único fármaco que ha demostrado aumento de supervivencia global estadísticamente significativo y clínicamente relevante, en un ensayo fase 3, frente a las otras alternativas de tratamiento, incluida la inmunoterapia con Ipilimumab o anti-PD-1. Por otro lado, también debería considerarse su utilización en pacientes pretratados en base al ensayo IMCgp100-102 (estudio 102), al no existir tratamiento estándar en esta situación clínica.

## 8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, et al. Uveal melanoma. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:24.
2. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV). Melanoma uveal. [https://serv.es/wp-content/descargasWP/documentacionMedica/Guia\\_SERV\\_19.pdf](https://serv.es/wp-content/descargasWP/documentacionMedica/Guia_SERV_19.pdf).
3. Vicente N, Saornil MA, García-Álvarez C, Almaraz A, Alonso Martínez P, Frutos-Barajad JM, López-Larad12 F. Melanoma uveal: características clínicas, tratamiento y supervivencia en una serie de 500 pacientes. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2013;88(11):433–438.
4. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1881–5.
5. Berus T, Halon A, Markiewicz A, Orłowska-Heitzman J, Romanowska-Dixon B, Donizy P. Clinical, Histopathological and Cytogenetic Prognosticators in Uveal Melanoma - A Comprehensive Review. *Anticancer Res* 2017 12;37(12):6541-6549.
6. Patel M, Smyth E, Chapman PB, Wolchok JD, Schwartz GK, Abramson DH, Carvajal RD. Therapeutic implications of the emerging molecular biology of uveal melanoma. *Clin Cancer Res*. 2011 Apr 15;17(8):2087-100. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3169. Epub 2011 Mar 28. PMID: 21444680.
7. Singh AD, Kalyani P & Topham A. Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus. *Ophthalmology*.2005;112:1784–9.
8. Harbour JW, Onken MD, Roberson EDO, Duan S, Cao L, Worley LA, et al. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. *Science* 2010; 330: 1410–3. doi: 10.1126/science.1194472.
9. Van Essen TH, van Pelt SI, Versluis M, Bronkhorst IH, van Duinen SG, Marinkovic M, Kroes WG, Ruivenkamp CA, Shukla S, de Klein A, Kiliç E, Harbour JW, Luyten GP, van der Velden PA, Verdijk RM, Jager MJ. Prognostic parameters in uveal melanoma and their association with BAP1 expression. *Br J Ophthalmol*. 2014 Dec;98(12):1738-43. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305047. Epub 2014 Aug 21. PMID: 25147369; PMCID: PMC4966163.
10. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, Baurain JF, Butler MO, Schlaak M, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med* 2021; 385:1196-1206.

11. Sullivan R, Collins L, Rodrigues M, Nathan P, et al. Early ctDNA reduction is associated with better overall survival in the Phase 3 trial of tebentafusp in previously untreated metastatic uveal melanoma. Poster 1035. American Association of Cancer Research 2023.
12. Middleton MR, McAlpine C, Woodcock VK, et al. Tebentafusp, A TCR/Anti-CD3 bispecific fusion protein targeting gp100, potentially activated antitumor immune responses in patients with metastatic melanoma. Clin Cancer Res. 2020;26(22):5869–5878.
13. 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.
14. Khoja L, Atenafu EG, Suci S, 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: 1370-80.
15. Sacco J.J, Carvajal R.D, Butler M.O, Shoushtari A.N, Hassel J.C, et al. Long-term survival follow-up of tebentafusp in previously treated metastatic uveal melanoma. Poster CT223. American Association of Cancer Research 2023.
16. Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L, et al. Nivolumab plus ipilimumab for treatment- naïve metastatic uveal melanoma: an open-label, multicenter, phase II trial by the Spanish multidisciplinary melanoma group (GEM-1402). J Clin Oncol 2021;39(6):586-598.

## 9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

- Honorarios por participación en eventos científicos y comerciales por parte de Bristol Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme, Merck Serono, Novartis Pharma, Sanofi Aventis, Pierre Fabre, Roche Pharma, Amgen.
- Honorarios por participación en reuniones de asesoría para Bristol Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme, Merck Serono, Novartis Pharma, Sanofi Aventis, Pierre Fabre e Immunocore.
- Donación para proyecto de investigación por parte de Sanofi Aventis.
- Pago de desplazamientos a congresos por parte de Bristol Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme y Pierre Fabre.