

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave. Voir la rubrique «Effets indésirables» pour les modalités de déclaration des effets secondaires.

KIMMTRAK®

Composition

Principes actifs

Tébentafusp.

Le tébentafusp est une protéine de fusion, produite par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules d'*Escherichia coli*.

Excipients

Acide citrique monohydraté (E 330), phosphate disodique anhydre (E 339), mannitol (E 421), tréhalose dihydraté, polysorbate 20 (E 432), eau pour préparations injectables q.s. ad solutionem pro 0,5 ml.

1 flacon (0,5 ml) contient 0,94 mg de sodium.

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Solution à diluer pour perfusion intraveineuse (stérile).

Un flacon de 0,5 ml contient 100 microgrammes de tébentafusp, soit une concentration avant dilution de 200 µg/ml.

Solution limpide, incolore à légèrement jaunâtre, dans un flacon unidose.

Indications/Possibilités d'emploi

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.

Posologie/Mode d'emploi

KIMMTRAK doit être administré sous la direction et la supervision d'un médecin expérimenté en matière d'utilisation des agents anticancéreux et de traitement du syndrome de relargage des cytokines (SRC) et seulement dans des centres spécialisés et équipés, disposant d'équipes multidisciplinaires suffisamment expérimentées pour pouvoir traiter des complications graves potentielles par des soins médicaux intensifs. Les patients doivent être surveillés étroitement, et au minimum les trois premières perfusions de KIMMTRAK doivent être administrées en milieu hospitalier (voir «Mises en garde et précautions»).

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

Afin d'assurer la traçabilité des médicaments biotechnologiques, il convient de documenter pour chaque traitement le nom commercial et le numéro de lot.

Posologie usuelle

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 la rubrique «Remarques concernant la manipulation»). 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 «Propriétés/Effets»).

Prémédication

Afin de limiter 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 posologie

Aucune réduction de la dose de KIMMTRAK n'est recommandée. Le traitement par KIMMTRAK doit être suspendu ou arrêté définitivement pour gérer les effets secondaires, comme indiqué dans le tableau 1 et le tableau 2.

Si un SRC est suspecté, les symptômes doivent être identifiés et rapidement pris en charge en suivant les recommandations fournies dans le tableau 1 et en tenant compte des directives actuelles basées sur le consensus. Il convient d'envisager un traitement de soutien du SRC (p. ex. oxygénation, antipyrétiques, hydratation intraveineuse, corticoïdes et vasopresseurs) et des analyses de laboratoire pour surveiller la coagulopathie intravasculaire disséminée (CIVD), les paramètres hématologiques ainsi que la fonction pulmonaire, cardiaque, rénale et hépatique. La majorité (84 %) des épisodes de SRC ont débuté le jour de la perfusion (intervalle de 1 à 3 jours). Pour les cas qui se sont résolus, le délai médian de disparition du SRC était de 2 jours.

Voir le tableau 2 pour les recommandations de prise en charge des réactions cutanées aiguës.

Tableau 1: Définition des grades de SRC et prise en charge recommandée

Grade du SRC*	Prise en charge
<p>Grade 1 Température ≥ 38 °C</p> <p>Pas d'hypotension ni d'hypoxie</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Poursuivre le traitement par KIMMTRAK. Surveiller l'augmentation de sévérité du SRC.
<p>Grade 2 Température ≥ 38 °C</p> <p>Hypotension répondant à l'administration de solutés de remplissage et ne nécessitant pas de vasopresseurs.</p> <p>Oxygénothérapie nécessaire, par canule nasale à bas débit (débit d'oxygène ≤ 6 l/min) ou par la technique du «blow-by».</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Poursuivre le traitement par KIMMTRAK. ▪ En cas de SRC de grade 2, si l'hypotension et l'hypoxie ne s'améliorent pas dans les 3 heures ou si le SRC s'aggrave, il convient de procéder comme pour un SRC de grade 3. Avant la dose suivante, une prémédication avec des corticoïdes par voie systémique doit être administrée, suivie d'une surveillance étroite en milieu hospitalier (voir «Mises en garde et précautions»).
<p>Grade 3 Température ≥ 38 °C</p> <p>Utilisation d'un vasopresseur nécessaire, avec ou sans vasopressine.</p> <p>Nécessité d'une canule nasale à haut débit (débit d'oxygène > 6 l/min), d'un masque à oxygène, d'un masque sans réinspiration ou d'un masque Venturi.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Suspendre le traitement par KIMMTRAK jusqu'à la résolution du SRC et de ses séquelles. ▪ Reprendre le traitement par KIMMTRAK à la même dose (ne pas augmenter la dose si un SRC de grade 3 s'est produit lors de la titration initiale; reprendre la titration une fois que la dose est bien tolérée). ▪ En cas de SRC de grade 3 une prémédication avec des corticoïdes par voie systémique doit être administrée avant la dose suivante, si elle ne l'a pas déjà été, suivie d'une surveillance étroite en milieu hospitalier (voir «Mises en garde et précautions»).
<p>Grade 4 Température ≥ 38 °C</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arrêter définitivement le traitement par KIMMTRAK.

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Grade du SRC*	Prise en charge
<p>Utilisation de plusieurs vasopresseurs nécessaire (à l'exclusion de la vasopressine)</p> <p>Nécessité d'une ventilation en pression positive (PPC, pression positive à deux niveaux [BiPAP], intubation et ventilation mécanique, par exemple).</p>	

* Basé sur le consensus de l'American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) concernant les critères de définition des grades du SRC (Lee *et al.*, 2019).

Tableau 2: Prise en charge et modifications de dose recommandées en cas de réactions cutanées aiguës

Effets indésirables	Sévérité ^a	Prise en charge
Réactions cutanées aiguës (voir «Mises en garde et précautions»)	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Suspendre le traitement par KIMMTRAK jusqu'à la régression à un grade ≤ 1 ou au niveau initial. ▪ Administrer un traitement antiprurigineux (antihistaminique non sédatif à longue durée d'action, par exemple). ▪ Administrer une corticothérapie topique en cas de rash symptomatique ne répondant pas au traitement antiprurigineux. ▪ En cas de symptômes persistants, envisager une corticothérapie systémique. ▪ Reprendre la titration de KIMMTRAK si la dose actuelle est inférieure à 68 μg, ou reprendre le

Information professionnelle des médicaments à usage humain

		traitement à la même dose si la titration est terminée.
	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Suspendre le traitement par KIMMTRAK jusqu'à la régression à un grade ≤ 1 ou au niveau initial. ▪ Administrer une corticothérapie topique et une corticothérapie orale. ▪ En cas de réaction persistante ne répondant pas aux corticoïdes oraux, envisager l'administration d'un corticoïde par voie intraveineuse (2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent, par exemple). ▪ Reprendre le traitement par KIMMTRAK à la même dose (ne pas augmenter la dose si une réaction cutanée de grade 3 s'est produite lors de la titration initiale; reprendre la titration une fois que la dose est bien tolérée).
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arrêter définitivement le traitement par KIMMTRAK. ▪ Administrer un corticoïde par voie intraveineuse (2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent, par exemple).

^a Basé sur les critères de terminologie standards pour les événements indésirables (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) du National Cancer Institute, version 4.03 (NCI CTCAE v4.03).

Instructions posologiques particulières

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant des troubles légers de la fonction hépatique. KIMMTRAK n'a pas été étudié chez les patients présentant un trouble modéré ou sévère de la fonction hépatique au début de l'étude (voir «Pharmacocinétique»), de sorte qu'aucune recommandation posologique ne peut être donnée pour ces patients et que l'administration éventuelle du médicament devra se faire avec précaution, après une évaluation individuelle minutieuse du rapport bénéfice-risque et sous étroite surveillance.

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

D'après les analyses de la sécurité et de l'efficacité, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les patients présentant des troubles légers à modérés de la fonction rénale. Aucune recommandation posologique ne peut être donnée pour les patients présentant des troubles sévères de la fonction rénale en raison du manque de données pharmacocinétiques; par conséquent, l'administration du médicament devra se faire avec précaution, après une évaluation individuelle minutieuse du rapport bénéfice-risque et sous étroite surveillance chez les patients présentant des troubles sévères de la fonction rénale (voir «Pharmacocinétique»).

Patients âgés

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés (≥ 65 ans).

Population pédiatrique

KIMMTRAK n'est pas autorisé pour un emploi au sein de la population pédiatrique.

Mode d'administration

KIMMTRAK doit être administré par voie intraveineuse. La durée de perfusion recommandée est de 15 à 20 minutes.

KIMMTRAK doit être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) contenant de l'albumine humaine pour perfusion intraveineuse. Chaque flacon de KIMMTRAK est prévu pour l'administration d'une dose unique. Ne pas agiter le flacon de KIMMTRAK.

Pour les instructions concernant la dilution et l'administration du médicament, voir la rubrique «Remarques concernant la manipulation».

Surveillance

Trois premières doses du traitement (et toutes les doses de traitement ultérieures précédées d'un SRC de grade ≥ 2)

Les trois premières doses de KIMMTRAK doivent être administrées dans un environnement hospitalier où l'apparition de signes et symptômes d'un SRC sera surveillée pendant la nuit, sur au moins 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 une perfusion de tébentafusp a été suivie d'un SRC de grade 2 avec hypotension ou hypoxie qui ne s'améliore pas dans les 3 heures ou d'un SRC de grade 3, la perfusion suivante doit également être administrée dans un environnement hospitalier (voir «Mises en garde et précautions»).

Doses suivantes du traitement (dans les cas sans antécédents de SRC de grade ≥ 2)

Une fois que la dose de 68 μg est tolérée (absence d'hypotension de grade ≥ 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.

Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients (voir «Composition»).

Mises en garde et précautions

Syndrome de relargage des cytokines (SRC)

La plupart des patients ont développé un SRC après les perfusions de tébentafusp. Le SRC a été diagnostiqué le plus souvent sur la base d'une fièvre, suivie d'une hypotension et, de façon peu fréquente, d'une hypoxie. Les autres symptômes fréquemment observés en association avec le SRC ont inclus des frissons, des nausées, des vomissements, une fatigue et des céphalées. Le SRC a été associé à des dysfonctions organiques, notamment des dysfonctions hépatiques, rénales, pancréatiques, cardiaques et pulmonaires.

La majorité (84 %) des épisodes de SRC ont débuté le jour de la perfusion (intervalle de 1 à 3 jours). Pour les cas qui se sont résolus, le délai médian jusqu'à la disparition du SRC était de 2 jours. Une fièvre a été notée dans presque tous les cas de SRC et, chez ces patients, l'augmentation de la température corporelle est généralement apparue dans les 8 premières heures suivant la perfusion de tébentafusp. Dans de rares cas (1,2 %), le SRC a conduit à l'arrêt du traitement.

L'apparition de signes ou symptômes de SRC doit être surveillée pendant une nuit chez les patients, pendant au moins 16 heures, après les trois premières perfusions de tébentafusp. Si un SRC de grade 2 avec hypotension ou hypoxie qui ne s'améliore pas dans les 3 heures ou un SRC de grade 3 est apparu après la dernière perfusion de tébentafusp, une surveillance supplémentaire doit être de nouveau mise en place pendant une nuit, sur au moins 16 heures. La surveillance doit avoir lieu dans un environnement hospitalier offrant un accès direct aux médicaments et à l'équipement de réanimation nécessaires à la prise en charge du SRC (voir «Posologie/Mode d'emploi», «Surveillance»). En outre, pendant les 3 premiers jours suivant l'administration de la première perfusion de tébentafusp, les patients doivent être surveillés quotidiennement dans un centre de traitement qualifié, afin d'identifier les signes et symptômes d'un SRC; il doit leur être demandé de résider à proximité d'un centre de traitement qualifié pendant cette période. Une éventuelle surveillance plus élargie est laissée à la discrétion du médecin. Si un SRC est observé, un traitement doit être rapidement instauré, afin d'éviter une progression vers des événements sévères ou engageant le pronostic vital, et la surveillance doit se poursuivre jusqu'à la résolution.

Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition de signes ou de symptômes de SRC, même après leur sortie de l'hôpital. Le cas échéant, les patients doivent contacter immédiatement leur médecin pour connaître les mesures thérapeutiques à prendre et la nécessité éventuelle d'une hospitalisation.

Lors de l'administration des doses suivantes, les patients doivent être étroitement surveillés après le traitement afin d'identifier rapidement les signes et symptômes d'un SRC (voir «Posologie/Mode d'emploi», «Mode d'administration»). Le risque de séquelles associées au SRC peut être plus important chez les patients présentant des comorbidités, notamment des affections cardiovasculaires (voir «Cardiopathie»).

Le traitement par tébentafusp n'a pas été étudié chez les patients présentant une cardiopathie cliniquement significative (voir «Propriétés/Effets»). Selon la persistance et la sévérité du SRC, il conviendra de suspendre ou d'arrêter définitivement l'administration du tébentafusp (voir «Posologie/Mode d'emploi», tableau 1).

Réactions cutanées aiguës

Des réactions cutanées aiguës ont été rapportées en association avec la perfusion de tébentafusp. Elles pourraient s'expliquer par le mécanisme d'action du médicament et l'expression de la gp100 dans les mélanocytes normaux de la peau. Les réactions cutanées aiguës ont inclus principalement des rashes, des prurits, des érythèmes et des œdèmes cutanés (voir «Effets indésirables»).

Les réactions cutanées aiguës se sont produites le plus souvent après chacune des trois premières perfusions de tébentafusp et sont devenues moins sévères et moins fréquentes au fil du temps. La

majorité des symptômes se sont résolus sans recours à un corticoïde systémique et sans entraîner de séquelles à long terme.

Les réactions cutanées aiguës peuvent être gérées avec un antihistaminique et des corticoïdes topiques. En cas de symptômes persistants ou sévères, l'utilisation de corticoïdes systémiques doit être envisagée. Il peut être nécessaire de suspendre les administrations suivantes du tébentafusp, le temps de gérer les signes et symptômes des réactions cutanées (voir «Posologie/Mode d'emploi», tableau 2).

Cardiopathie

Des événements cardiaques tels qu'une tachycardie sinusale et des arythmies ont été observés chez des patients traités par le tébentafusp (voir «Effets indésirables»). 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. Tout patient présentant des signes ou symptômes concordant avec un événement cardiaque doit être évalué et rapidement traité. Par ailleurs, un traitement approprié doit être administré en présence d'un SRC sous-jacent, constituant un facteur précipitant.

Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés après le traitement par tébentafusp (voir «Effets indésirables»). Le traitement par tébentafusp doit être administré avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'allongement de l'intervalle QT ou une prédisposition à l'allongement de l'intervalle QT ainsi que chez les patients prenant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.

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. Si l'intervalle QTcF dépasse 500 ms ou augmente de ≥ 60 ms par rapport à sa valeur initiale, le traitement par tébentafusp doit être interrompu et tout facteur précipitant sous-jacent, y compris les anomalies électrolytiques, doit être traité. Le traitement doit être repris une fois que l'intervalle QTcF est revenu à un niveau < 500 ms ou < 60 ms par rapport à la valeur initiale. Selon la persistance et la sévérité de l'événement cardiaque et, le cas échéant, du SRC associé, il convient de suspendre ou d'arrêter définitivement l'administration du tébentafusp (voir «Posologie/Mode d'emploi», tableau 1).

KIMMTRAK n'a pas été étudié chez les patients présentant des antécédents de cardiopathie notables. Les patients présentant une cardiopathie, un allongement de l'intervalle QT ou des facteurs de risque d'insuffisance cardiaque doivent être étroitement surveillés.

Anticorps anti-médicaments (AAM) neutralisants

Des AAM neutralisants ont été détectés chez jusqu'à 19 % des patients traités par le tébentafusp (soit jusqu'à 65 % de tous les patients positifs aux AAM), ce qui s'est traduit par une réduction des concentrations maximales (C_{max}) de tébentafusp allant jusqu'à 79 %. 12 % des patients traités présentaient des titres élevés d'AAM neutralisants, ce qui a entraîné une exposition au tébentafusp inférieure à la limite de détection bioanalytique chez jusqu'à 56 % de ces patients. Bien qu'aucune preuve d'un impact des AAM sur la sécurité ou l'efficacité du tébentafusp n'ait été mise en évidence, le faible nombre de patients ne permet pas de tirer des conclusions solides concernant l'impact clinique. Plus particulièrement, on ne peut pas exclure un lien entre la présence d'AAM neutralisants, notamment à un titre élevé, et une baisse de l'efficacité (voir «Immunogénicité»).

Autres composants

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement «sans sodium».

Interactions

Aucune étude d'interaction médicamenteuse formelle n'a été réalisée avec le tébentafusp.

L'instauration du traitement par tébentafusp provoque une libération transitoire de cytokines qui peut inhiber les enzymes du CYP450. Le risque d'interactions médicamenteuses est à son maximum pendant les premières 24 heures suivant les trois premières doses de tébentafusp chez les patients recevant concomitamment des substrats du CYP450, en particulier ceux présentant une marge thérapeutique étroite. Chez ces patients, l'apparition de toxicités doit être surveillée (warfarine, par exemple) ou les concentrations du médicament (ciclosporine, par exemple). La dose des traitements concomitants doit être ajustée au besoin.

Grossesse, Allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par tébentafusp et jusqu'à 1 semaine au moins après la dernière dose de tébentafusp.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du tébentafusp chez la femme enceinte. Aucune étude sur les fonctions de reproduction chez l'animal n'a été effectuée avec le tébentafusp (voir «Données précliniques»).

Le tébentafusp n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Un test de grossesse doit être réalisé chez les femmes en âge de procréer avant de débiter le traitement par tébentafusp.

Allaitement

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion du tébentafusp/métabolites dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec le tébentafusp.

Fertilité

Les effets du tébentafusp sur la fertilité masculine et féminine ne sont pas connus. Aucune étude sur la fertilité chez l'animal n'a été effectuée avec le tébentafusp (voir «Données précliniques»).

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune étude correspondante n'a été effectuée.

Des effets indésirables tels que fatigue, vertiges et nausées ont été rapportés lors de l'utilisation de KIMMTRAK et peuvent avoir une influence sur l'aptitude à la conduite et à l'utilisation de machines.

Effets indésirables

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 (52 %), prurit (72 %), fatigue (55 %), nausée (66 %), frissons (56 %), douleur abdominale (86 %), œdème (56 %), hypo/hyperpigmentation (48 %), hypotension (43 %), sécheresse cutanée (35 %), céphalées (32 %) et vomissement (62 %).

Les effets secondaires ont conduit à l'arrêt définitif du traitement chez 4 % des patients ayant reçu KIMMTRAK. L'effet secondaire le plus fréquent ayant conduit à l'arrêt de KIMMTRAK était le syndrome de relargage des cytokines.

Des effets secondaires ayant donné lieu à au moins une interruption des administrations se sont produits chez 32 % des patients traités par KIMMTRAK (administration hebdomadaire), entraînant un nombre médian d'une dose sautée. Les effets secondaires ayant nécessité une interruption des administrations chez ≥ 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 secondaires ayant donné lieu à au moins une modification de dose se sont produits chez 5,3 % des patients dans le groupe traité par KIMMTRAK. Les effets secondaires ayant nécessité une

Information professionnelle des médicaments à usage humain

modification de dose chez ≥ 1 % des patients sont le syndrome de relargage des cytokines (1,9 %; grade 1-3) et l'hypotension (1,1 %; grade 2-4).

Liste des effets indésirables

Le tableau 3 résume les effets indésirables survenus chez les patients présentant un mélanome uvéal métastatique ayant reçu KIMMTRAK à la posologie recommandée de 20 microgrammes le jour 1, 30 microgrammes le jour 8, 68 microgrammes le jour 15 et 68 microgrammes chaque semaine par la suite, dans le cadre de deux études cliniques (IMCgp100-102 et IMCgp100-202) (N=378).

Les effets indésirables sont présentés par fréquence et par classe de système d'organes MedDRA au niveau des termes préférentiels. Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies comme suit: très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), occasionnels ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$), très rares ($< 1/10\ 000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 3: Effets indésirables survenus chez les patients traités par KIMMTRAK en monothérapie dans le cadre d'études

	Effets indésirables	Tous les grades (%) n=378	Grade ≥ 3 (%)
Infections et infestations			
Très fréquents	Rhinopharyngite	11	0,3
Affections du système immunitaire			
Très fréquents	Syndrome de relargage des cytokines ¹	88	0,8
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Très fréquents	Hypomagnésémie	34	0
Très fréquents	Hyponatrémie	36	4
Très fréquents	Hypocalcémie	46	1,6
Très fréquents	Appétit diminué	23	0,5
Très fréquents	Hypokaliémie	19	1,9
Occasionnels	Syndrome de lyse tumorale	0,3	0,3
Affections psychiatriques			
Très fréquents	Insomnie	13	0
Fréquents	Anxiété	7	0,3
Affections du système nerveux			
Très fréquents	Céphalées ²	33	0,5
Très fréquents	Sensation vertigineuse	15	0

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Très fréquents	Paresthésie	11	0
Fréquents	Trouble du goût	8	0
Affections cardiaques			
Très fréquents	Tachycardie ²	16	0,3
Fréquents	Arythmie ²	2	0,5
Fréquents	Angine de poitrine ²	1,3	1,1
Fréquents	Fibrillation auriculaire ²	1,1	0,5
Occasionnels	Insuffisance cardiaque ²	0,3	0,3
Affections vasculaires			
Très fréquents	Hypotension ²	43	7
Très fréquents	Bouffée congestive	11	0
Très fréquents	Hypertension	17	8
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Très fréquents	Toux	22	0,3
Très fréquents	Dyspnée	16	1,3
Fréquents	Douleur oropharyngée	9	0
Fréquents	Hypoxie ²	3	1,3
Affections gastro-intestinales			
Très fréquents	Nausées ²	58	2,4
Très fréquents	Douleurs abdominales	52	4
Très fréquents	Vomissements ²	35	1,6
Très fréquents	Diarrhée	28	1,6
Très fréquents	Constipation	22	0,2
Très fréquents	Dyspepsie	18	0,2
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Très fréquents	Rash	85	18,3
Très fréquents	Prurit	73	4,8
Très fréquents	Sécheresse cutanée	35	0,3
Très fréquents	Hypo/hyperpigmentation ⁴	49	0,3
Très fréquents	Érythème	28	0,5
Très fréquents	Alopécie	10	0
Très fréquents	Sueurs nocturnes	11	0,5
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Très fréquents	Arthralgie	29	1,3
Très fréquents	Dorsalgie	26	1,1
Très fréquents	Myalgie	15	0,3

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Très fréquents	Douleur dans les membres	12	0,8
Fréquents	Spasme musculaire	7	0,5
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Très fréquents	Fièvre ²	80	4,5
Très fréquents	Fatigue ³	67	5,6
Très fréquents	Frissons ²	57	0,8
Très fréquents	Œdème ⁵	52	1,3
Très fréquents	Syndrome pseudo-grippal	11	0
Investigations			
Très fréquents	Numération de lymphocytes diminuée	89	57
Très fréquents	Créatinine sanguine augmentée	87	1,3
Très fréquents	Anémie	59	2
Très fréquents	Aspartate aminotransférase augmentée	58	12
Très fréquents	Phosphate sanguin diminué	54	15
Très fréquents	Alanine aminotransférase augmentée	51	8
Très fréquents	Lipase augmentée	44	16
Très fréquents	Phosphatase alcaline sanguine augmentée	41	5
Très fréquents	Bilirubine sanguine augmentée	29	5
Fréquents	Amylase augmentée	7	1,6
Fréquents	GGT (gammaglutamyltransférase) augmentée	3,7	2,6
Fréquents	Globules blancs augmentés	1,1	0
Occasionnels	Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme	0,3	0
Occasionnels	Glucose sanguin augmenté	0,8	0,8

¹ Les cas de SRC ont été confirmés sur la base du consensus de l'ASTCT concernant les critères de définition des grades du SRC (Lee *et al.*, 2019). Les données fournies correspondent aux SRC confirmés et non aux SRC rapportés par les investigateurs.

² Certains de ces événements peuvent être associés au SRC ou être des événements rapportés de façon isolée.

³ Inclut: fatigue et asthénie.

⁴ Inclut: achromotrichie acquise, éphélides, altération de la couleur des cils, hypopigmentation des cils, couleur des cheveux ou des poils modifiée, lentigo, trouble pigmentaire, dépigmentation rétinienne, dépigmentation cutanée, couleur anormale de la peau, hyperpigmentation cutanée, hypopigmentation cutanée, lentigo solaire, vitiligo.

⁵ Inclut: œdème de l'œil, gonflement oculaire, œdème palpébral, gonflement périorbitaire, œdème périorbitaire, gonflement palpébral, œdème pharyngé, œdème de la lèvre, gonflement des lèvres, œdème de la face, œdème généralisé, œdème localisé, œdème, œdèmes périphériques, gonflement périphérique, tuméfaction, gonflement du visage.

Description d'effets indésirables spécifiques et informations complémentaires

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, 7,6 % 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.

Pour la prise en charge clinique du SRC, voir le tableau 1 dans «Posologie/Mode d'emploi».

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 ≥ 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 ≤ 1 a été de 6 jours.

Pour la prise en charge clinique des réactions cutanées aiguës, voir le tableau 2 dans «Posologie/Mode d'emploi».

Élévation des enzymes hépatiques

Lors de l'étude IMCgp100-202, dans laquelle 95 % des patients présentaient des métastases hépatiques préexistantes, des élévations de grade ≥ 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 ≤ 1 a été observée dans les 7 jours.

Immunogénicité

L'apparition sous traitement d'anticorps anti-médicament (AAM) dirigés contre le tébentafusp a été observée chez 33 % et 29 % des patients traités par le tébentafusp, 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 tébentafusp.

Des AAM neutralisants ont été détectés chez 15 à 19 % des patients traités par le tébentafusp (soit 60 à 65 % de tous les patients positifs aux AAM) dans le cadre des études IMCgp100-102 et IMCgp100-202. Le délai médian d'apparition des AAM neutralisants était de 13 à 16 semaines après l'instauration du traitement et ceux-ci ont persisté chez la majorité de ces patients. L'apparition d'AAM neutralisants était associée à une baisse de la concentration maximale (C_{\max}) de tébentafusp de 67 à 79 %. Des titres élevés d'AAM neutralisants (c'est-à-dire, supérieurs au titre d'AAM médian) ont été relevés chez près de 12 % des patients (soit 40 à 52 % de tous les patients positifs aux AAM). L'exposition au tébentafusp était réduite chez presque tous les patients ayant des titres d'AAM neutralisants élevés, voire inférieure à la limite de détection bioanalytique chez 41 à 56 % de ces patients.

Aucune preuve d'un impact des AAM sur la sécurité ou l'efficacité du tébentafusp n'a été mise en évidence, mais le faible nombre de patients présentant un titre élevé d'AAM ne permet pas de tirer des conclusions solides concernant l'impact clinique. Plus particulièrement, on ne peut pas exclure un

lien entre la présence d'AAM neutralisants, notamment à un titre élevé tel que celui observé chez 12 % des personnes traitées, et une baisse de l'efficacité.

Annonce d'effets secondaires présumés

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EIViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

Aucune information n'est disponible concernant le surdosage du tébentafusp. En cas de surdosage, l'apparition de signes ou symptômes d'effets secondaires devra être étroitement surveillée chez les patients et un traitement symptomatique approprié devra être mis en place immédiatement le cas échéant.

Propriétés/Effets

Code ATC

L01XX75

Mécanisme d'action

Le tébentafusp est une protéine de fusion bispécifique comprenant un récepteur des lymphocytes T (TCR, T cell receptor; domaine de ciblage) fusionné avec un fragment d'anticorps ciblant le CD3 (cluster de différenciation 3; domaine effecteur). L'extrémité TCR se lie avec une haute affinité à un peptide gp100 présenté par l'antigène leucocytaire humain HLA-A*02:01 à la surface des cellules tumorales du mélanome uvéal, et le domaine effecteur se lie au récepteur CD3 sur les lymphocytes T polyclonaux.

Une synapse immunologique se forme lorsque le domaine de ciblage TCR du tébentafusp se lie aux cellules du mélanome uvéal et que le domaine effecteur CD3 se lie aux lymphocytes T polyclonaux. Cette synapse immunologique entraîne une réorientation et une activation des lymphocytes T polyclonaux indépendamment de leur spécificité TCR d'origine. Les lymphocytes T polyclonaux activés par le tébentafusp libèrent des cytokines inflammatoires et des protéines cytolytiques, entraînant une lyse directe des cellules tumorales du mélanome uvéal.

Pharmacodynamique

Une réduction transitoire et cliniquement non significative des numérations lymphocytaires dans le sang a été observée après l'administration de tébentafusp. Le nombre de lymphocytes a diminué le lendemain des 3 premières doses et est revenu à son niveau initial avant les doses suivantes.

Après l'administration de tébentafusp, des augmentations transitoires des taux sériques de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires ont été observées dans les échantillons recueillis après les 3 premières doses. Les pics de concentration ont été observés 8 à 24 heures après l'administration de tébentafusp et les taux sont revenus à leur niveau initial avant les doses suivantes.

Efficacité clinique

Étude IMCgp100-202: mélanome uvéal métastatique non préalablement traité

L'étude IMCgp100-202 était une étude multicentrique randomisée menée en ouvert chez des patients présentant un mélanome uvéal métastatique HLA-A*02:01-positif et n'ayant pas reçu de traitement systémique auparavant. Les patients ne devaient pas avoir reçu précédemment de traitement systémique ou de traitement localisé (ciblant le foie) pour le mélanome uvéal métastatique, mais pouvaient avoir bénéficié d'une résection chirurgicale dans un contexte oligométastatique. Les patients étaient exclus en cas de présence de métastases cérébrales symptomatiques ou non traitées, d'insuffisance cardiaque congestive symptomatique, d'intervalle QT corrigé selon la formule de Fridericia (QTcF) > 470 ms ou de syndrome du QT long congénital, d'infarctus du myocarde aigu ou d'angine de poitrine instable survenus moins de 6 mois avant l'instauration du traitement.

Les patients ont été randomisés (selon un rapport de 2/1) en vue de recevoir soit le tébentafusp une fois par semaine en perfusion intraveineuse suivant le protocole posologique individuel recommandé décrit dans «Posologie/Mode d'emploi», soit un traitement au choix de l'investigateur (pembrolizumab, ipilimumab ou dacarbazine) aux doses approuvées pour ces agents, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Des interruptions du traitement pour une durée maximale de 2 semaines consécutives étaient autorisées. La randomisation a été stratifiée en fonction du taux de lactate déshydrogénase (LDH), un facteur pronostique connu du mélanome uvéal non résecable ou métastatique.

Le critère d'efficacité principal était la survie globale (SG) chez l'ensemble des patients randomisés dans l'étude. Des évaluations tumorales ont été réalisées toutes les 12 semaines. Les autres critères d'efficacité comprenaient la survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur. Au total, 378 patients ont été randomisés: 252 dans le groupe traité par le tébentafusp et 126 dans le groupe recevant un traitement au choix de l'investigateur (pembrolizumab: 82 %; ipilimumab: 12 %; ou dacarbazine: 6 %). L'âge médian était de 64 ans (intervalle: 23 à 92 ans); 49,5 % des patients étaient âgés de ≥65 ans, 87 % étaient blancs, 50 % étaient de sexe féminin. À l'inclusion, les patients présentaient un indice de performance ECOG de 0 (72 %), 1 (20,4 %) ou 2 (0,3 %), 36 % présentaient un taux de LDH élevé et 95 % présentaient des métastases hépatiques.

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Une fois l'analyse du critère d'efficacité principal terminée, les patients inclus dans le groupe recevant un traitement au choix de l'investigateur ont eu la possibilité de changer de traitement pour recevoir le tébentafusp. Avec une durée médiane de suivi de 22,4 mois, la SG actualisée a continué d'être en faveur du groupe tébentafusp (HR = 0,58; IC à 95 %: 0,44; 0,77). Au moment de l'analyse, 16 patients étaient passés au tébentafusp.

Les données d'efficacité sont résumées dans le tableau 4.

Tableau 4: Données d'efficacité issues de l'étude IMCgp100-202

Critères d'évaluation principal et secondaires	KIMMTRAK (N = 252)	Traitement au choix de l'investigateur (N = 126)
Survie globale (SG)¹		
Nombre de décès	87 (34,5 %)	63 (50 %)
Durée médiane en mois (IC à 95 %)	21,7 (18,6; 28,6)	16,0 (9,7; 18,4)
HR (IC à 95 %) ^{2, 4}	0,51 (0,37; 0,71)	
Valeur de p (test du log-rank stratifié) ²	p = < 0,0001	
Survie sans progression (SSP)^{3, 4}		
Nombre (%) de patients avec événement	198 (78,6 %)	97 (77 %)
Durée médiane en mois (IC à 95 %)	3,3 (3,0; 5,0)	2,9 (2,8; 3,0)
HR (IC à 95 %) ⁴	0,73 (0,58; 0,94)	
Valeur de p (test du log-rank stratifié) ²	p = 0,0139	
Taux de réponse objective (TRO)⁶		
n (%)	26 (10,3)	6 (4,8)
IC à 95 %	6,9; 14,8	1,8; 10,1
Réponse complète (RC)	1 (0,4)	0
Réponse partielle (RP)	25 (9,9)	6 (4,8)
Maladie stable (MS) ⁵	52 (20,6)	16 (12,7)
Durée médiane de réponse		
Mois (IC à 95 %)	9,9 (5,6; 22,1)	9,7 (2,7; --)

HR = hazard ratio; IC = intervalle de confiance

¹ Sur la base d'une analyse intermédiaire prédéfinie.

² Valeur de p bilatérale basée sur le test du log-rank stratifié en fonction du taux de LDH.

³ Évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1.

⁴ Le hazard ratio est issu d'un modèle à risques proportionnels stratifié en fonction du taux de LDH.

⁵ Sur une période ≥ 24 semaines.

⁶ Actualisé sur la base de l'ensemble des patients ayant eu la possibilité de passer au moins 3 évaluations radiologiques

Étude IMCgp100-102: mélanome uvéal métastatique préalablement traité

L'étude IMCgp100-102 était une étude de soutien multicentrique de phase II menée en ouvert chez 127 patients, qui ont été traités suivant le protocole posologique recommandé décrit dans «Posologie/Mode d'emploi». Les patients devaient être HLA-A*02:01-positifs. Les patients étaient éligibles s'ils avaient présenté une progression de la maladie après avoir reçu une ou plusieurs lignes de traitement ciblant le foie ou de traitement systémique, incluant les inhibiteurs de points de contrôle (checkpoints) immunitaires, dans le contexte d'une maladie métastatique. Les patients étaient exclus en cas de cardiopathie cliniquement significative et de présence de métastases cérébrales symptomatiques ou non traitées.

Les critères d'évaluation majeurs de l'efficacité comprenaient le TRO confirmé, tel qu'évalué dans le cadre de l'examen centralisé indépendant (ICR, Independent Central Review) selon les critères d'évaluation de la réponse des tumeurs solides (RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1. Les critères d'efficacité secondaires comprenaient la SSP, le taux de contrôle de la maladie (TCM), la durée de réponse (DdR) et la SG.

L'âge médian était de 61 ans, 50 % des patients étaient de sexe féminin, 99 % étaient blancs, l'indice de performance ECOG était de 0 (70 %) ou 1 (30 %), et 96 % des patients présentaient des métastases hépatiques. Les traitements antérieurs comprenaient l'immunothérapie (73 % des patients), y compris les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (PD-1/PD-L1: 65 %; CTLA-4: 31 %), et le traitement ciblant le foie (45 %). Les données d'efficacité issues de l'étude IMCgp100-102 sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 5: Données d'efficacité issues de l'étude IMCgp100-102

Critères d'évaluation principal et secondaires	KIMMTRAK (N = 127)
Taux de réponse objective confirmé¹	6 (4,7 %)
(IC à 95 %)	(1,8 %; 10 %)
Réponse complète (RC)	0
Réponse partielle (RP)	6 (4,7 %)
Maladie stable (MS) ²	23 (18,1 %)
Durée médiane de réponse	
Mois (IC à 95 %)	8,7 (5,6; 24,5)

¹ Tel qu'évalué dans le cadre de l'examen centralisé indépendant selon les critères RECIST v1.1.

² Sur une période ≥ 24 semaines

Pharmacocinétique

Absorption

La pharmacocinétique du tébentafusp apparaît linéaire et proportionnelle à la dose sur un intervalle de doses allant de 20 µg à 68 µg. À la suite d'une perfusion intraveineuse hebdomadaire chez des patients atteints de mélanome uvéal métastatique, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) ont atteint 4,2 ng/ml à 13,7 ng/ml tout de suite après la fin de la perfusion (T = 0,5 heure). Aucune accumulation n'a été observée lors de l'administration du traitement une fois par semaine aux doses thérapeutiques cibles.

Distribution

Le tébentafusp ne s'est pas distribué de façon extensive et a présenté un volume de distribution comparable au volume sanguin (5,25 l).

Métabolisme

La voie métabolique du tébentafusp n'a pas été caractérisée. Comme les autres protéines thérapeutiques, le tébentafusp devrait vraisemblablement être dégradé en petits peptides et en acides aminés via les voies cataboliques.

Élimination

L'excrétion du tébentafusp n'a pas été totalement caractérisée. Compte tenu de sa taille moléculaire, qui est proche du seuil d'exclusion pour la filtration glomérulaire, de faibles quantités de tébentafusp pourraient être excrétées dans les urines.

Après administration de tébentafusp chez des patients atteints d'un mélanome uvéal métastatique, la clairance systémique estimée a été de 4,29 l/j, avec une demi-vie terminale de 6 à 8 heures.

Cinétique pour certains groupes de patients

L'analyse pharmacocinétique de population a indiqué que le poids (entre 43 et 163 kg), le sexe, l'origine ethnique et l'âge (de 23 à 91 ans) n'avaient aucun effet significatif sur la clairance du tébentafusp.

Troubles de la fonction hépatique

Aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été réalisée avec le tébentafusp chez des patients présentant des troubles de la fonction hépatique. Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que les élévations des taux d'ALAT/ASAT notées à l'inclusion et en cours de traitement n'ont

pas eu d'influence sur la pharmacocinétique du tébentafusp. Aucun ajustement de la dose sur la base des taux d'ALAT/ASAT n'est recommandé.

Troubles de la fonction rénale

Aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été réalisée avec le tébentafusp chez des patients présentant des troubles de la fonction rénale.

Aucun impact sur les paramètres de sécurité ou d'efficacité n'a été identifié chez les patients présentant des troubles légers de la fonction rénale (clairance de la créatinine [ClCr] comprise entre 60 et 89 ml/min) à modérée (ClCr comprise entre 30 et 59 ml/min) et aucun ajustement de la dose n'est recommandé. Les données disponibles sont limitées concernant les patients (<5 %) présentant des troubles modérés de la fonction rénale et aucune information n'est disponible concernant les patients présentant des troubles sévères de la fonction rénale (ClCr < 30 ml/min).

Données précliniques

Le tébentafusp est une protéine spécifique à l'être humain et il n'existe aucune espèce animale pertinente chez laquelle il soit possible de tester la toxicologie préclinique du tébentafusp.

Aucune étude de carcinogénicité, de génotoxicité ou de toxicité pour la reproduction et le développement n'a été réalisée avec le tébentafusp.

Remarques particulières

Incompatibilités

Ce médicament ne peut être mélangé qu'aux médicaments mentionnés sous «Remarques concernant la manipulation».

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

Stabilité après ouverture

La préparation ne contient pas de conservateur. Pour des raisons microbiologiques, le médicament doit être dilué et perfusé immédiatement après ouverture du flacon.

Stabilité après préparation de la solution pour perfusion

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

La préparation diluée pour perfusion ne contient pas de conservateurs. Pour des raisons microbiologiques, la préparation prête à l'emploi devrait être utilisée immédiatement après dilution. Si cela n'est pas possible, le délai d'utilisation et les conditions de stockage relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Remarques particulières concernant le stockage

Conserver au réfrigérateur (2-8 °C).

Conserver le flacon dans son carton pour le protéger de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique «Stabilité après préparation de la solution pour perfusion».

Conserver hors de portée des enfants.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Remarques concernant la manipulation

Précautions générales

La solution pour perfusion doit être préparée par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique appropriée tout au long de la manipulation du médicament.

Respecter les règles d'asepsie lors de la dilution et de la préparation de la solution à administrer.

Les dispositifs de transfert en système clos (DTSC) ne doivent pas être utilisés pour la préparation de la dose de KIMMTRAK, solution pour perfusion.

Les médicaments destinés à une administration parentérale et les poches de perfusion doivent être inspectés visuellement afin de vérifier l'absence de particules ou de changement de couleur avant l'administration, dès lors que la solution et le récipient le permettent.

Préparation

KIMMTRAK doit être dilué avant son administration par voie intraveineuse.

Veiller à ce que le matériel suivant soit disponible avant de préparer KIMMTRAK en vue de son administration:

- Seringues stériles de 1 ml dotées de graduations à 2 décimales.
- Aiguilles stériles.
- Albumine humaine; concentration à utiliser selon la disponibilité locale. Les concentrations locales comprennent notamment, mais pas exclusivement, 4 % (40 g/l), 5 % (50 g/l), 20 % (200 g/l) et 25 % (250 g/l).

- Une poche de perfusion de 100 ml contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) :
 - La poche de perfusion doit être constituée de polyoléfines (PO) (polyéthylène [PE] et polypropylène [PP], par exemple) ou de polychlorure de vinyle (PVC).
- Un nécessaire à perfusion muni d'un filtre intégré de 0,2 micron, stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines, pour l'administration du contenu de la poche de perfusion préparée.

Dilution et administration

Une procédure en 2 étapes est requise pour la préparation de la dose finale de KIMMTRAK:

Étape 1: Préparation de la poche de perfusion

En utilisant une technique aseptique, préparer la poche de perfusion comme suit:

- a) À l'aide d'une seringue de 1 ml et d'une aiguille stérile, prélever le volume calculé d'albumine humaine dans la seringue (voir le tableau 6 ci-dessous) et le transférer dans la poche de perfusion de 100 ml contenant le chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) de façon à obtenir une concentration finale en albumine humaine comprise entre 225 µg/ml et 275 µg/ml.

Tableau 6: Exemples de concentration en albumine humaine et volumes acceptables à prélever

Concentration en albumine humaine	Plage de volume acceptable à transférer dans la poche de perfusion de 100 ml pour obtenir une concentration en albumine humaine comprise entre 225 µg/ml et 275 µg/ml
4 % (40 g/l)	0,63 ml (0,57 ml à 0,69 ml)
5 % (50 g/l)	0,50 ml (0,45 ml à 0,55 ml)
20 % (200 g/l)	0,13 ml (0,12 ml à 0,14 ml)
25 % (250 g/l)	0,10 ml (0,09 ml à 0,11 ml)

- b) Homogénéiser délicatement la solution diluée en suivant les étapes ci-dessous:
 - i. Retourner la poche de perfusion de façon à ce que le port d'entrée soit positionné en haut et tapoter sur le côté de la tubulure du port pour que les éventuels résidus de solution tombent dans le reste de la solution.
 - ii. Mélanger en faisant délicatement tourner la poche à 360 degrés dans le sens de la longueur en la retournant à au moins 5 reprises. Ne PAS agiter la poche de perfusion.
 - iii. Répéter les étapes (i) et (ii) encore trois fois.

Étape 2: Préparation de la solution pour perfusion de KIMMTRAK

- c) À l'aide d'une seringue de 1 ml et d'une aiguille stérile, prélever le volume requis de KIMMTRAK 100 microgrammes/0,5 ml en fonction de la dose nécessaire (comme indiqué dans le tableau 7 ci-

dessous) et l'ajouter dans la poche de perfusion de 100 ml préparée, contenant la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) et l'albumine humaine.

- d) Ne PAS purger l'aiguille et la seringue lors du transfert. Éliminer le flacon contenant la portion de KIMMTRAK inutilisée conformément à la réglementation locale. Ne pas préparer plusieurs doses à partir d'un même flacon.

Tableau 7: Volumes de KIMMTRAK requis à ajouter dans la poche de perfusion

Jour de traitement	Dose (μ g) de KIMMTRAK	Volume (ml) de KIMMTRAK
Jour 1	20	0,10
Jour 8	30	0,15
Jour 15 et chaque semaine par la suite	68	0,34

- e) Mélanger le contenu de la poche de perfusion en suivant la même procédure que celle décrite à l'étape 1 b.

Administration

- Administrer KIMMTRAK exclusivement en perfusion intraveineuse.
- Administrer immédiatement la perfusion sur une durée de 15 à 20 minutes dans une ligne intraveineuse dédiée. Un nécessaire à perfusion muni d'un filtre intégré de 0,2 micron, stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines, doit être utilisé. Administrer au patient la totalité du contenu de la poche de perfusion de KIMMTRAK.
- Une fois la perfusion de KIMMTRAK terminée, rincer la ligne de perfusion à l'aide d'un volume adéquat de solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) afin de garantir que le contenu de la poche de perfusion a été administré en totalité. Ne pas administrer KIMMTRAK en injection intraveineuse rapide ou en bolus. Ne pas mélanger KIMMTRAK avec d'autres médicaments et ne pas administrer d'autres médicaments via la même ligne intraveineuse.

Conservation de la poche de perfusion préparée

- KIMMTRAK ne contient pas de conservateur. La poche de perfusion préparée doit être administrée dans les 4 heures à compter du moment de la préparation, durée de perfusion incluse. Pendant cette période de 4 heures, la poche de perfusion de KIMMTRAK doit être conservée à une température inférieure à 30 °C.
- À défaut d'une utilisation immédiate, conserver la poche de perfusion de KIMMTRAK au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant un maximum de 24 heures à partir de sa préparation, ce délai incluant le temps nécessaire pour laisser la poche de perfusion revenir à température ambiante et la durée de la perfusion.

- Une fois sortie du réfrigérateur, la poche de perfusion de KIMMTRAK ne doit pas être remise au réfrigérateur. Éliminer la solution de KIMMTRAK inutilisée dès lors que la durée de conservation recommandée est dépassée.

Numéro d'autorisation

68846 (Swissmedic)

Présentation

Flacon en verre de type I muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle et d'un opercule amovible en aluminium/plastique, contenant 0,5 ml de solution à diluer.

Conditionnement: 1 flacon. (A)

Titulaire de l'autorisation

Immunocore GmbH, 6343 Risch

Mise à jour de l'information

Février 2025