

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

KIMMTRAK 100 microgrammes/0,5 mL solution à diluer pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (stérile).

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

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

KIMMTRAK est indiqué en monothérapie pour le traitement du mélanome uvéal non résecable ou métastatique chez les patients adultes positifs à l'antigène leucocytaire humain HLA-A\*02:01.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

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

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

#### Posologie

La dose recommandée de KIMMTRAK est de 20 microgrammes le jour 1, 30 microgrammes le jour 8, 68 microgrammes le jour 15 et 68 microgrammes une fois par semaine par la suite (voir rubrique 6.6). Le traitement par KIMMTRAK doit être poursuivi tant que le patient en retire un bénéfice clinique et qu'aucune toxicité inacceptable n'est observée (voir rubrique 5.1).

#### *Prémédication*

Afin de limiter au maximum le risque d'hypotension associée au syndrome de relargage des cytokines (SRC), des solutés de remplissage intraveineux doivent être administrés avant de débiter la perfusion de KIMMTRAK, en fonction de l'évaluation clinique et du statut volémique du patient.

Chez les patients présentant une insuffisance surrénalienne préexistante et recevant un traitement de fond par des corticoïdes systémiques, un ajustement de la dose de corticoïde doit être envisagé de façon à gérer le risque d'hypotension.

#### *Ajustements de la dose*

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

Si un SRC est suspecté, les symptômes doivent être identifiés et rapidement pris en charge en suivant les recommandations fournies dans le tableau 1. Voir le tableau 2 pour les recommandations de prise en charge des réactions cutanées aiguës.

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

<b>Grade du SRC*</b>	<b>Prise en charge</b>
<p><b>Grade 1</b> Température <math>\geq 38</math> °C Pas d'hypotension ni d'hypoxie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poursuivre le traitement et assurer une prise en charge symptomatique. Surveiller l'augmentation de sévérité du SRC.</li> </ul>
<p><b>Grade 2</b> Température <math>\geq 38</math> °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 <math>\leq 6</math> L/min) ou par la technique du « blow-by ».</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poursuivre le traitement et administrer des solutés de remplissage en bolus intraveineux et de l'oxygène via une canule nasale à bas débit ou la technique du « blow-by » selon les besoins.</li> <li>• Si l'hypotension et l'hypoxie ne s'améliorent pas dans les 3 heures ou si le SRC s'aggrave, administrer un corticoïde à dose élevée par voie intraveineuse (2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent, par exemple).</li> <li>• En cas de SRC de grade 2 persistant (d'une durée de 2-3 heures) ou récidivant (SRC de grade <math>\geq 2</math> survenant lors de plus d'une administration), administrer une prémédication à base de corticoïde (4 mg de dexaméthasone ou équivalent, par exemple) au moins 30 minutes avant la dose suivante.</li> </ul>

Grade du SRC*	Prise en charge
<p><b>Grade 3</b> Température <math>\geq 38</math> °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 <math>&gt; 6</math> L/min), d'un masque à oxygène, d'un masque sans réinspiration ou d'un masque Venturi.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspendre le traitement par KIMMTRAK jusqu'à la résolution du SRC et de ses séquelles.</li> <li>• Administrer un corticoïde à dose élevée par voie intraveineuse (2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent, par exemple).</li> <li>• Administrer du tocilizumab au besoin. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Poids du patient <math>\leq 30</math> kg : 12 mg/kg par voie intraveineuse sur 1 heure</li> <li>- Poids du patient <math>\geq 30</math> kg : 8 mg/kg par voie intraveineuse sur 1 heure (dose maximale de 800 mg)</li> </ul> </li> <li>• 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).</li> <li>• En cas de SRC de grade 3, administrer une prémédication à base de corticoïde (4 mg de dexaméthasone ou équivalent, par exemple) au moins 30 minutes avant la dose suivante.</li> </ul>
<p><b>Grade 4</b> Température <math>\geq 38</math> °C</p> <p>Utilisation de plusieurs vasopresseurs nécessaire (à l'exclusion de la vasopressine) Nécessité d'une ventilation en pression positive (PPC, pression positive à deux niveaux [BiPAP], intubation et ventilation mécanique, par exemple).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêter définitivement le traitement par KIMMTRAK.</li> <li>• Administrer un corticoïde par voie intraveineuse (2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent, par exemple).</li> </ul>

\* 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 <sup>a</sup>	Prise en charge
Réactions cutanées aiguës (voir rubrique 4.4)	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspendre le traitement par KIMMTRAK jusqu'à la régression à un grade <math>\leq 1</math> ou au niveau initial.</li> <li>• Administrer un traitement antiprurigineux (antihistaminique non sédatif à longue durée d'action, par exemple)</li> <li>• Administrer une corticothérapie topique en cas de rash symptomatique ne répondant pas au traitement antiprurigineux.</li> <li>• En cas de symptômes persistants, administrer des corticoïdes systémiques.</li> <li>• Reprendre la titration de KIMMTRAK si la dose actuelle est inférieure à 68 microgrammes, ou reprendre le traitement à la même dose si la titration est terminée.</li> </ul>

	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspendre le traitement par KIMMTRAK jusqu'à la régression à un grade <math>\leq 1</math> ou au niveau initial.</li> <li>• Administrer une corticothérapie topique et une corticothérapie orale.</li> <li>• 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).</li> <li>• 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).</li> </ul>
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêter définitivement le traitement par KIMMTRAK.</li> <li>• Administrer un corticoïde par voie intraveineuse (2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent, par exemple).</li> </ul>

<sup>a</sup> 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).

### Populations particulières

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de KIMMTRAK chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### *Personnes âgées*

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

#### *Insuffisance rénale*

D'après les analyses de la sécurité et de l'efficacité, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Aucune recommandation posologique ne peut être donnée pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère en raison du manque de données pharmacocinétiques ; par conséquent, l'administration du médicament devra se faire avec précaution et sous étroite surveillance chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2).

#### *Patients présentant des antécédents de cardiopathie*

KIMMTRAK n'a pas été étudié chez les patients présentant des antécédents de cardiopathie significative. Les patients présentant une cardiopathie, un allongement de l'intervalle QT ou des facteurs de risque d'insuffisance cardiaque doivent être étroitement surveillés (voir rubrique 4.4).

#### 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 6.6.

#### *Trois premières doses du traitement*

Les trois premières doses de KIMMTRAK doivent être administrées dans un hôpital où l'apparition de signes et symptômes d'un SRC sera surveillée pendant un minimum de 16 heures. Les constantes vitales devront être contrôlées avant administration et au minimum toutes les 4 heures jusqu'à la résolution des symptômes. Si la situation clinique le justifie, les contrôles devront être plus fréquents ou l'hospitalisation devra être prolongée.

Si le patient présente une hypotension de grade 3 ou 4 au cours de l'une des trois premières perfusions de KIMMTRAK, il devra être surveillé toutes les heures pendant au moins 4 heures en ambulatoire lors des trois perfusions suivantes.

#### *Doses suivantes du traitement*

Une fois que la dose de 68 microgrammes est tolérée (absence d'hypotension de grade  $\geq 2$  nécessitant une intervention médicale), les doses suivantes peuvent être administrées dans un centre de soins ambulatoires approprié. Les patients doivent être gardés en observation pendant un minimum de 60 minutes après chaque perfusion. Chez les patients qui ont reçu le traitement par KIMMTRAK en ambulatoire pendant au moins 3 mois sans interruption de plus de 2 semaines, la durée de surveillance en ambulatoire après chaque perfusion peut être réduite à 30 minutes minimum lors des administrations suivantes.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

#### 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.

Dans la majorité des cas, le SRC a débuté le jour de la perfusion et le délai médian de résolution a été 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 du 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 chez les patients pendant au moins 16 heures après les trois premières perfusions de tébentafusp dans un environnement hospitalier offrant un accès direct aux médicaments et à l'équipement de réanimation nécessaires à la prise en charge du SRC. Si un SRC est observé, un traitement doit être rapidement instauré, avec des soins de support incluant des antipyrétiques, des solutés de remplissage intraveineux, du tocilizumab ou des corticoïdes, afin d'éviter une progression vers des événements sévères ou engageant le pronostic vital, et la surveillance doit se poursuivre jusqu'à la résolution.

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 rubrique 4.2, Mode d'administration). Le risque de séquelles associées au SRC peut être plus important chez les patients présentant des comorbidités, notamment des affections cardiovasculaires.

Le traitement par tébentafusp n'a pas été étudié chez les patients présentant une cardiopathie cliniquement significative (voir rubrique 5.1). Selon la persistance et la sévérité du SRC, il conviendra de suspendre ou d'arrêter définitivement l'administration du tébentafusp (voir rubrique 4.2, 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 rubrique 4.8).

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 rubrique 4.2, 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 rubrique 4.8). 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 rubrique 4.8). 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  $\geq 60$  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 rubrique 4.2, tableau 1).

### Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 1 semaine au moins après la dernière dose du traitement par tébentafusp (voir rubrique 4.6).

### Excipients

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

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'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.

## **4.6 Fertilité, grossesse et 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 rubrique 5.3).

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

Aucune étude sur la fertilité n'a été effectuée avec le tébentafusp (voir rubrique 5.3). Les effets du tébentafusp sur la fertilité masculine et féminine ne sont pas connus.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Le tébentafusp n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## 4.8 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 (79 %), prurit (72 %), fatigue (66 %), nausée (56 %), frissons (55 %), douleur abdominale (49 %), œdème (49 %), hypo/hyperpigmentation (48 %), hypotension (43 %), sécheresse cutanée (35 %), céphalées (32 %) et vomissement (34 %).

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

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

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

### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 3 résume les effets indésirables survenus chez les 378 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).

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 fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ). 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**

	Effets indésirables
<b>Infections et infestations</b>	
Fréquent	Rhinopharyngite
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Très fréquent	Syndrome de relargage des cytokines <sup>1</sup>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Très fréquent	Appétit diminué, hypomagnésémie, hyponatrémie, hypocalcémie, hypokaliémie
Peu fréquent	Syndrome de lyse tumorale
<b>Affections psychiatriques</b>	
Très fréquent	Insomnie
Fréquent	Anxiété
<b>Affections du système nerveux</b>	
Très fréquent	Céphalées <sup>2</sup> , sensation vertigineuse, paresthésie
Fréquent	Trouble du goût
<b>Affections cardiaques</b>	

Très fréquent	Tachycardie <sup>2</sup>
Fréquent	Arythmie <sup>2</sup> , fibrillation auriculaire <sup>2</sup>
Peu fréquent	Angine de poitrine <sup>2</sup> , insuffisance cardiaque <sup>2</sup>
<b>Affections vasculaires</b>	
Très fréquent	Hypotension <sup>2</sup> , bouffée congestive, hypertension
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Très fréquent	Toux, dyspnée
Fréquent	Douleur oropharyngée, hypoxie <sup>2</sup>
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très fréquent	Nausée <sup>2</sup> , vomissement <sup>2</sup> , diarrhée, douleur abdominale, constipation, dyspepsie
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Très fréquent	Rash, prurit, sécheresse cutanée, hypo/hyperpigmentation <sup>4</sup> , érythème
Fréquent	Alopécie, sueurs nocturnes
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>	
Très fréquent	Arthralgie, dorsalgie, myalgie, douleur dans les membres
Fréquent	Spasme musculaire
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Très fréquent	Fièvre <sup>2</sup> , fatigue <sup>3</sup> , frissons <sup>2</sup> , œdème <sup>5</sup> , syndrome pseudo-grippal
<b>Investigations</b>	
Très fréquent	Aspartate aminotransférase augmentée, alanine aminotransférase augmentée, bilirubine sanguine augmentée, lipase augmentée, anémie, numération de lymphocytes diminuée, phosphate sanguin diminué, créatinine sanguine augmentée
Fréquent	Amylase augmentée, GGT (gamma-glutamyltransférase) augmentée, globules blancs augmentés, phosphatase alcaline sanguine augmentée, glucose sanguin augmenté
Peu fréquent	Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme

<sup>1</sup> 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.

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

<sup>3</sup> Inclut : fatigue et asthénie.

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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 de certains effets indésirables particuliers

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

Au cours de l'étude clinique IMCgp100-202, un syndrome de relargage des cytokines (confirmé sur la base du consensus de l'ASTCT de 2019 pour les grades de SRC) s'est produit chez 89 % des patients traités par KIMMTRAK. L'incidence globale des SRC a été de 12 % pour les événements de grade 1,

76 % pour les événements de grade 2 et 0,8 % pour les événements de grade 3. Les symptômes observés le plus fréquemment en association avec le SRC ont inclus des frissons, des nausées, des vomissements, une fatigue, une hypotension et des céphalées. Les événements de grade 3 pouvant être observés en association avec le SRC comprennent la tachycardie, l'hypoxie, l'angine de poitrine, le flutter auriculaire et le dysfonctionnement ventriculaire gauche.

Dans la majorité des cas (84 %), les épisodes de SRC ont débuté le jour de la perfusion. Le délai médian de résolution du SRC a été de 2 jours. Dans de rares cas (1,2 %), le SRC a conduit à l'arrêt du traitement. Tous les symptômes du SRC ont été réversibles et ils ont pu être gérés le plus souvent à l'aide de solutés de remplissage intraveineux, d'antipyrétiques ou d'une dose unique de corticoïde. Deux patients (0,8 %) ont reçu du tocilizumab.

Pour la prise en charge clinique du SRC, voir le tableau 1 dans la rubrique 4.2.

#### *Réactions cutanées aiguës*

Au cours de l'étude IMCgp100-202, des réactions cutanées aiguës se sont produites chez 91 % des patients traités par KIMMTRAK, incluant notamment des rashes tous grades confondus (83 %), des prurits (69 %), des érythèmes (25 %) et des œdèmes cutanés (27 %). La plupart des réactions cutanées ont été de grade 1 (28 %) ou 2 (44 %), mais certains patients traités par KIMMTRAK ont présenté des événements de grade 3 (21 %). Dans les cas où des rashes ont été observés, il s'agissait souvent d'un rash (55 %), d'un rash maculopapuleux (31 %) et d'une exfoliation cutanée (21 %). Des rashes de grade 3 ont été rapportés chez 5 % des patients et comprenaient des rashes (2,4 %) et des rashes maculopapuleux (1,6 %).

Les réactions cutanées aiguës se sont produites le plus souvent après chacune des trois premières perfusions de KIMMTRAK, avec une fréquence décroissante des réactions de grade  $\geq 3$  (dose 1 : 17 %, dose 2 : 10 %, dose 3 : 8 %, dose 4 : 3 %). Le délai médian d'apparition des réactions cutanées aiguës était de 1 jour chez les patients traités par KIMMTRAK et le délai médian de régression à un grade  $\leq 1$  a été de 6 jours.

Pour la prise en charge clinique des réactions cutanées aiguës, voir le tableau 2 dans la rubrique 4.2.

#### *Élévation des enzymes hépatiques*

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

#### *Immunogénicité*

L'apparition sous traitement d'anticorps anti-médicament (AAM) dirigés contre le 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.

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 ayant présenté des titres élevés d'AAM ne permet pas de tirer des conclusions solides concernant l'impact clinique.

#### *Déclaration des effets indésirables suspectés*

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

## 4.9 Surdosage

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

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antinéoplasiques, autres antinéoplasiques, code ATC : **non encore attribué**

#### 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.

#### Effets pharmacodynamiques

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 et sécurité cliniques

##### *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 la rubrique 4.2, 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.

Les patients pouvaient poursuivre le traitement par tébentafusp, le pembrolizumab ou l'ipilimumab après la progression de la maladie s'ils étaient cliniquement stables, retiraient un bénéfice clinique du traitement et ne montraient aucun signe de toxicité inacceptable, d'après l'évaluation de l'investigateur. 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  $\geq 65$  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.

Dans cette étude IMCgp100-202, 43 % des patients ont continué à recevoir le traitement par tébentafusp après la progression de la maladie sans qu'aucun nouveau signal de sécurité n'ait été identifié. La durée médiane de poursuite du traitement par tébentafusp après la progression de la maladie a été de 8 semaines. Sur le total des perfusions de tébentafusp administrées pendant l'étude, 21,5 % l'ont été après la progression de la maladie.

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 et à la figure 1.

**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)
<b>Survie globale (SG)<sup>1</sup></b>		
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 %) <sup>2,4</sup>	0,51 (0,37 ; 0,71)	
Valeur de p (test du log-rank stratifié) <sup>2</sup>	p ≤ 0,0001	
<b>Survie sans progression (SSP)<sup>3,4</sup></b>		
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 %) <sup>4</sup>	0,73 (0,58 ; 0,94)	
Valeur de p (test du log-rank stratifié) <sup>2</sup>	p = 0,0139	
<b>Taux de réponse objective (TRO)<sup>6</sup></b>		
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) <sup>5</sup>	52 (20,6)	16 (12,7)
<b>Durée médiane de réponse</b>		
Mois (IC à 95 %)	9,9 (5,6 ; 22,1)	9,7 (2,7 ; --)

HR = hazard ratio ; IC = intervalle de confiance

<sup>1</sup> Lors d'une analyse intermédiaire prédéfinie, 150 événements de SG ont été observés, et un seuil de valeur de p permettant de déclarer l'efficacité (0,006) a été établi à l'aide d'une fonction de dépense du risque alpha de Lan et Demets avec un seuil d'arrêt de type O'Brien Fleming.

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

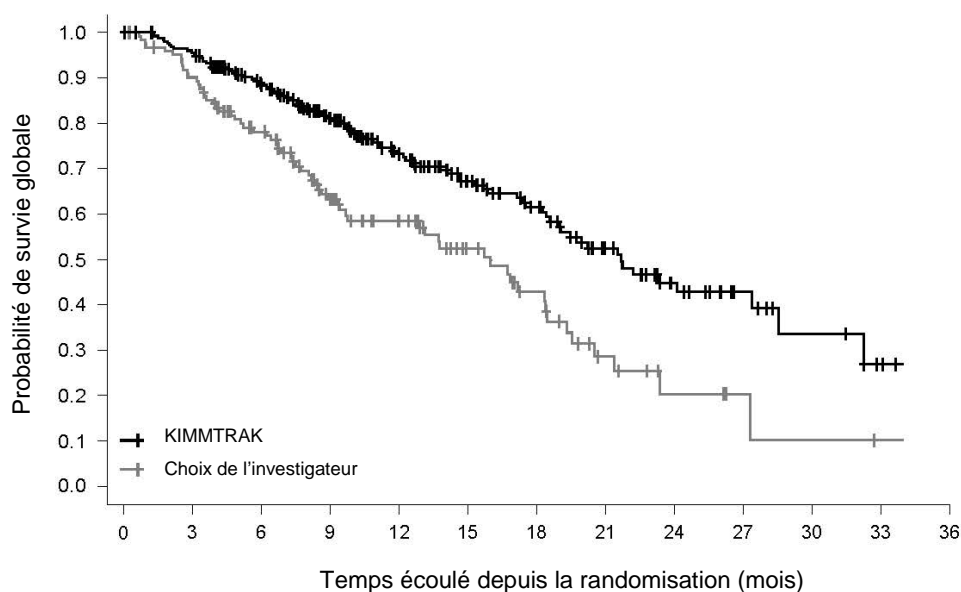
<sup>3</sup> Évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1.

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

<sup>5</sup> Sur une période ≥ 24 semaines.

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

**Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier pour la survie globale dans l'étude IMCgp100-202**



Nombre de patients à risque

KIMMTRAK	252	242	221	197	167	132	109	90	71	59	44	33	22	17	9	6	5	0
Choix de l'investigateur	126	116	100	86	69	48	43	34	27	20	12	7	4	4	1	1	1	0

#### *Étude IMCgp100-102 : mélanome uvéal métastatique préalablement traité*

L'étude IMCgp100-102 était une étude multicentrique de phase II menée en ouvert chez 127 patients, qui ont été traités suivant le protocole posologique recommandé décrit dans la rubrique 4.2. 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 confirmé <sup>1</sup>	6 (4,7 %)
(IC à 95 %)	(1,8 % ; 10 %)
Réponse complète (RC)	0
Réponse partielle (RP)	6 (4,7 %)
Maladie stable (MS) <sup>2</sup>	23 (18,1 %)
<b>Durée médiane de réponse</b>	
Mois (IC à 95 %)	8,7 (5,6 ; 24,5)



Mois (IC à 95 %)	16,8 (12,9 ; 21,3)
<b>Survie sans progression (SSP)</b>	
Mois (IC à 95 %)	2,8 (2,0 ; 3,6)

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

<sup>2</sup> Sur une période ≥ 24 semaines

### *Population pédiatrique*

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec KIMMTRAK dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du mélanome oculaire (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

La pharmacocinétique du tébentafusp apparaît linéaire et proportionnelle à la dose sur un intervalle de doses allant de 20 microgrammes à 68 microgrammes. 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).

### Biotransformation

La voie métabolique du tébentafusp n'a été pas 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 été pas 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.

### Populations particulières

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.

### *Insuffisance rénale*

Aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été réalisée avec le tébentafusp chez des patients atteints d'insuffisance rénale.

Aucun impact sur les paramètres de sécurité ou d'efficacité n'a été identifié chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (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 %) atteints d'insuffisance rénale modérée et aucune information n'est disponible concernant les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été réalisée avec le tébentafusp chez des patients atteints d'insuffisance 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'impact sur la pharmacocinétique du tébentafusp. Aucun ajustement de la dose sur la base des taux d'ALAT/ASAT n'est recommandé.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

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 non clinique du tébentafusp.

Aucune étude de cancérogenèse, génotoxicité ou toxicologie des fonctions de reproduction et de développement n'a été réalisée avec le tébentafusp.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Acide citrique monohydraté (E330)  
Dihydrogénophosphate de sodium (E339)  
Mannitol (E421)  
Tréhalose  
Polysorbate 20 (E432)  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

#### Flacon non ouvert

3 ans.

#### Après ouverture

D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être dilué et perfusé immédiatement après ouverture du flacon.

#### 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.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

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.

Présentation : 1 flacon.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

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

##### 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 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 microgrammes/mL et 275 microgrammes/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 microgrammes/mL et 275 microgrammes/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 :
- 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.
  - 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.
  - 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 (microgrammes) 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 1b.

### 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.

#### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Immunocore Ireland Limited  
Unit 1, Sky Business Centre  
Dublin 17, D17 FY82  
Irlande

#### **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/22/1630/001

#### **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

#### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

AGC Biologics A/S  
Vandtaarnsvej 83B,  
DK-2860 Soeborg, Copenhague  
Danemark

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

ProPharma Group The Netherlands B.V.,  
Schipholweg 73  
2316 ZL Leyde  
Pays-Bas

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant la commercialisation de KIMMTRAK dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir, avec l'autorité nationale compétente, du contenu et du format du

programme d'information, notamment les supports de communication utilisés, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme.

Le programme d'information vise à expliquer les procédures de surveillance et à faciliter le diagnostic et le traitement rapides du syndrome de relargage des cytokines (SRC) afin d'en réduire la sévérité.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra s'assurer que, dans chaque État membre où KIMMTRAK est commercialisé, tous les professionnels de santé et patients amenés à prescrire ou à utiliser KIMMTRAK reçoivent ou aient accès aux supports d'information suivants :

- Support d'information destiné au médecin
- Dossier d'information du patient

**Support d'information destiné au médecin :**

- Résumé des caractéristiques du produit
- Guide thérapeutique pour les professionnels de santé

**Guide thérapeutique pour les professionnels de santé :**

- Précisions sur la marche à suivre pour la surveillance des patients lors des trois premières perfusions et lors des perfusions suivantes.
- Précisions sur la marche à suivre pour limiter au maximum le risque d'hypotension associée au SRC.
- Description des symptômes du SRC, y compris sa sévérité, sa fréquence, son délai d'apparition, son traitement et sa résolution, chez les patients traités par KIMMTRAK.
- Précisions sur les mesures de prise en charge du SRC en fonction du grade de sévérité, incluant la recommandation d'administrer une prémédication à base de corticoïde en cas de SRC de grade 2 persistant ou récidivant, ou pour tout SRC de grade 3.
- Description du calendrier des ECG et des modalités de prise en charge en fonction des résultats de l'ECG.
- Recommandation de surveiller étroitement les patients présentant une cardiopathie, un allongement de l'intervalle QT ou des facteurs de risque d'insuffisance cardiaque.
- Note rappelant l'importance d'informer les patients concernant le risque de SRC et la nécessité de contacter immédiatement leur médecin ou infirmier/ère s'ils présentent des symptômes de SRC.
- Note rappelant l'importance de déclarer les effets indésirables et précisant les modalités de déclaration.

**Dossier d'information du patient :**

- Notice
- Guide du patient

**Guide du patient :**

- Informations sur le risque de SRC associé à KIMMTRAK accompagnées d'une description des symptômes.
- Note rappelant l'importance de contacter immédiatement un médecin ou une(e) infirmier/ère si le patient présente des symptômes de SRC.
- Description du calendrier des examens de contrôle à prévoir pour le patient.
- Note rappelant l'importance de déclarer les effets indésirables et précisant les modalités de déclaration.



**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

KIMMTRAK 100 microgrammes/0,5 mL solution à diluer pour perfusion  
tébentafusp

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Un flacon de 0,5 mL contient 100 microgrammes de tébentafusp

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Acide citrique monohydraté (E330), dihydrogénophosphate de sodium (E339), mannitol (E421),  
tréhalose, polysorbate 20 (E432) et eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus  
d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution à diluer pour perfusion  
1 flacon

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse après dilution.  
Lire la notice avant utilisation.  
À usage unique strict.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).  
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Immunocore Ireland Limited  
Unit 1, Sky Business Centre  
Dublin 17, D17 FY82  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/22/1630/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

KIMMTRAK 100 microgrammes/0,5 mL solution à diluer stérile  
tébentafusp  
IV après dilution

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### KIMMTRAK 100 microgrammes/0,5 mL solution à diluer pour perfusion tébentafusp

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que KIMMTRAK et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir KIMMTRAK
3. Comment KIMMTRAK est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver KIMMTRAK
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que KIMMTRAK et dans quels cas est-il utilisé

KIMMTRAK contient une substance active appelée **tébentafusp**. Le tébentafusp est un médicament anticancéreux constitué de deux protéines différentes qui ont été fusionnées. L'une de ces protéines reconnaît un antigène (une protéine cible) appelé « gp100 » et se fixe sur lui. La gp100 est présente en grandes quantités dans les cellules cancéreuses du mélanome uvéal. L'autre protéine reconnaît une protéine appelée « CD3 » et se fixe sur elle. Le CD3 est présent sur certaines cellules du système immunitaire de l'organisme. En se liant à la gp100 et au CD3, KIMMTRAK active le système immunitaire pour qu'il reconnaisse et détruise les cellules cancéreuses.

KIMMTRAK est utilisé chez l'adulte pour traiter une forme rare de cancer de l'œil appelée « **mélanome uvéal** ». Ce médicament est utilisé lorsque le mélanome uvéal a continué à se développer en dépit d'un traitement local ou lorsqu'il s'est propagé à d'autres régions du corps.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir KIMMTRAK

**N'utilisez jamais KIMMTRAK** si vous êtes **allergique** au tébentafusp ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous n'êtes pas sûr(e) de savoir si vous êtes allergique à l'un des composants, parlez-en avec votre médecin ou votre infirmier/ère avant de recevoir KIMMTRAK.

#### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir KIMMTRAK et informez-les de tous vos problèmes de santé, en particulier si vous souffrez de :

- problèmes cardiaques, notamment une altération de l'activité électrique du cœur (allongement de l'intervalle QT).

Avant le traitement, votre médecin pourra vous prescrire une analyse sanguine appelée « génotypage HLA » pour déterminer si l'utilisation de KIMMTRAK convient dans votre cas.

Avant de recevoir KIMMTRAK, prévenez votre médecin si vous prenez un corticoïde pour traiter une insuffisance surrénalienne (appelée aussi « maladie d'Addison »). Votre médecin devra peut-être ajuster votre dose de corticoïde pendant votre traitement par KIMMTRAK.

Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère ou sollicitez une prise en charge médicale en urgence si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants pendant ou après la perfusion :

- fièvre, vertiges, étourdissements. Il pourrait s'agir des symptômes d'une affection grave appelée **syndrome de relargage des cytokines**. Les autres symptômes du syndrome de relargage des cytokines sont : difficultés à respirer, nausées, vomissements, fatigue, douleurs musculaires, douleurs articulaires, gonflement, tension artérielle basse, rythme cardiaque rapide et maux de tête.
- démangeaisons, éruption cutanée, urticaire sévère (gonflements sous la peau s'accompagnant de démangeaisons), peau qui pèle ou qui s'écaille, ou gonflement du corps et/ou de la peau autour des yeux, qui pourraient être des symptômes de **réactions cutanées**.
- problèmes cardiaques tels que des battements de cœur rapides ou irréguliers ou une altération de l'activité électrique du cœur pouvant entraîner de graves irrégularités du rythme cardiaque qui peuvent se manifester par des palpitations, un essoufflement, des étourdissements ou des vertiges, ou une douleur thoracique.

Votre médecin ou votre infirmier/ère surveillera l'apparition de signes et symptômes liés à ces réactions pendant et après chaque perfusion. Si vous présentez des effets indésirables sévères, le traitement pourra être temporairement interrompu et redémarré plus tard, lorsque vous vous sentirez mieux.

### **Enfants et adolescents**

Ce médicament ne doit pas être donné à des enfants âgés de moins de 18 ans, car les informations concernant son efficacité sont limitées dans ce groupe d'âge.

### **Autres médicaments et KIMMTRAK**

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

#### Grossesse

KIMMTRAK ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si vous et votre médecin convenez ensemble que les bénéfices du traitement l'emportent sur les risques potentiels. Si vous êtes une femme en âge de procréer, votre médecin ou votre infirmier/ère vous fera passer un test de grossesse avant le début du traitement par KIMMTRAK. Si vous débutez une grossesse pendant le traitement par KIMMTRAK, informez-en immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère.

#### Contraception

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pour éviter toute grossesse pendant le traitement par KIMMTRAK et durant 1 semaine au moins après la dernière dose. Discutez avec votre médecin pour déterminer quelles sont les méthodes de contraception les plus appropriées.

#### Allaitement

Vous ne devez pas allaiter au cours du traitement par KIMMTRAK. On ne sait pas si KIMMTRAK passe dans le lait maternel.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**



Il est peu probable que KIMMTRAK ait un effet sur votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Si vous ne vous sentez pas bien pendant le traitement, abstenez-vous de conduire ou d'utiliser des machines jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux.

### **KIMMTRAK contient du sodium**

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

### **3. Comment KIMMTRAK est-il administré**

Ce médicament vous sera administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère dans un hôpital ou un centre de soins ambulatoires.

Vous pourrez recevoir des solutés de remplissage en perfusion (goutte à goutte) avant chaque administration de KIMMTRAK pour aider à prévenir la baisse de tension artérielle due au syndrome de relargage des cytokines (voir rubriques 2 et 4).

Votre médecin ou infirmier/ère vous administrera KIMMTRAK en perfusion (goutte à goutte) intraveineuse (dans une veine) sur une durée de 15 à 20 minutes. Vous recevrez KIMMTRAK **une fois par semaine**, aussi longtemps que votre médecin estimera que le traitement a des effets bénéfiques chez vous.

La dose recommandée de KIMMTRAK est de :

- Jour 1 : 20 microgrammes
- Jour 8 : 30 microgrammes
- Jour 15 : 68 microgrammes

Une fois par semaine par la suite : 68 microgrammes

Les trois premières doses seront administrées à l'hôpital. L'apparition d'éventuels effets indésirables sera surveillée durant la perfusion et pendant **au moins 16 heures** après chaque dose.

Si les trois premières doses ne provoquent pas d'effets indésirables graves ou non gérables, les doses suivantes pourront être administrées dans un centre de soins ambulatoires. L'apparition d'éventuels effets indésirables sera alors surveillée durant la perfusion et pendant au moins 60 minutes après chaque dose. Si vous recevez le traitement par KIMMTRAK dans un centre de soins ambulatoires pendant au moins 3 mois sans faire de pause de plus de 2 semaines, la durée de la surveillance après chaque administration pourra être réduite à 30 minutes minimum.

**Si vous manquez le rendez-vous pour votre perfusion de KIMMTRAK**, contactez votre médecin ou infirmier/ère dès que possible afin de convenir d'un nouveau rendez-vous.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère ou sollicitez une prise en charge médicale en urgence si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants, qui sont très fréquents, pendant ou après la perfusion :

- Fièvre, vertiges, étourdissements. Il pourrait s'agir des symptômes d'une affection grave appelée « syndrome de relargage des cytokines ». Les autres symptômes du syndrome de relargage des cytokines sont : difficultés à respirer, nausées, vomissements, fatigue, douleurs musculaires,

douleurs articulaires, gonflement, tension artérielle basse, rythme cardiaque rapide et maux de tête. Ces symptômes surviennent le plus souvent après les trois premières perfusions.

- Démangeaisons, éruption cutanée, urticaire sévère (gonflements sous la peau s'accompagnant de démangeaisons), peau qui pèle ou qui s'écaille, gonflement du corps et/ou de la peau autour des yeux, qui pourraient être des symptômes de réactions cutanées. Ces symptômes surviennent le plus souvent après les trois premières perfusions.
- Problèmes cardiaques tels que des battements de cœur rapides ou irréguliers ou une altération de l'activité électrique du cœur pouvant entraîner de graves irrégularités du rythme cardiaque qui peuvent se manifester par des palpitations, un essoufflement, des étourdissements ou des vertiges, ou une douleur thoracique.

### **Autres effets indésirables**

Informez votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

#### **Effets indésirables très fréquents** (pouvant toucher plus d'une personne sur 10)

- Diminution de l'appétit
- Picotements, fourmillements ou engourdissement dans une quelconque région du corps
- Toux
- Diarrhée
- Constipation
- Indigestion
- Douleurs abdominales
- Frissons
- Troubles du sommeil (insomnies)
- Symptômes grippaux
- Incapacité à dormir
- Bouffées de chaleur
- Tension artérielle élevée
- Peau sèche
- Modifications de la couleur de la peau
- Rougeur de la peau
- Diminution du taux de phosphate dans le sang
- Diminution du taux de magnésium dans le sang
- Diminution du taux de sodium dans le sang
- Diminution du taux de calcium dans le sang
- Diminution du taux de potassium dans le sang
- Diminution du taux d'hémoglobine dans le sang
- Augmentation des taux d'enzymes du foie dans le sang, pouvant être le signe de problèmes hépatiques
- Augmentation des taux de bilirubine dans le sang, pouvant être le signe de problèmes hépatiques
- Augmentation du taux d'une enzyme pancréatique, la lipase, dans le sang, pouvant être le signe des problèmes pancréatiques
- Diminution du nombre de globules blancs dans le sang
- Douleur dans le dos, les bras ou les jambes

#### **Effets indésirables fréquents** (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10)

- Infection du nez et de la gorge
- Douleur dans la bouche et la gorge
- Chute de cheveux
- Transpiration excessive pendant la nuit
- Anxiété
- Modifications du goût
- Modifications ou irrégularité des battements du cœur
- Essoufflement
- Spasmes musculaires

- Augmentation du taux d'une enzyme pancréatique, l'amylase, dans le sang
- Augmentation du taux de créatinine dans le sang, pouvant être le signe de problèmes rénaux
- Augmentation du taux d'une enzyme du foie, la gamma-glutamyltransférase (gamme-GT), dans le sang
- Augmentation du nombre de globules blancs dans le sang
- Augmentation des taux d'enzymes du foie dans le sang
- Augmentation du taux de phosphatase alcaline dans le sang
- Augmentation du taux de glucose dans le sang

#### **Effets indésirables peu fréquents** (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 100)

- Augmentation des taux de potassium, de phosphate et d'acide urique dans le sang, signe de la mort des cellules cancéreuses
- Gêne ou douleur thoracique, pouvant être le signe de problèmes cardiaques
- Insuffisance cardiaque (essoufflement, gêne thoracique, gonflement des jambes et des chevilles)
- Modifications de l'activité électrique du cœur pouvant entraîner de graves irrégularités du rythme cardiaque

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver KIMMTRAK**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Le flacon non ouvert doit être conservé entre 2 °C et 8 °C.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution pour perfusion préparée peut être conservée à une température inférieure à 30 °C pendant un maximum de 4 heures ou entre 2 °C et 8 °C pendant 24 heures à compter du moment de sa préparation/dilution jusqu'à la fin de son administration.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des signes visibles de détérioration (présence de particules, changement de couleur).

Les résidus de médicament non utilisés ne doivent pas être conservés pour une utilisation ultérieure. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

### **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

#### **Ce que contient KIMMTRAK**

- La substance active est le tébentafusp. Un flacon de 0,5 mL de solution à diluer contient 100 microgrammes de tébentafusp.
- Les autres composants sont : acide citrique monohydraté (E 330), dihydrogénophosphate de sodium (E 339), mannitol (E 421), tréhalose, polysorbate 20 (E 432) et eau pour préparations injectables (voir rubrique 2).

### **Comment se présente KIMMTRAK et contenu de l'emballage extérieur**

KIMMTRAK solution à diluer pour perfusion (stérile) se présente sous la forme d'une solution limpide, incolore à légèrement jaunâtre, dans un flacon unidose.

Présentation : 1 flacon en verre par boîte.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Immunocore Ireland Limited  
Unit 1, Sky Business Centre  
Dublin 17, D17 FY82  
Irlande

### **Fabricant**

Baxter Oncology GmbH  
Kantstraße 2  
33790 Halle/Westfalen  
Allemagne

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

---

### **Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :**

**Important :** Veuillez consulter le résumé des caractéristiques du produit (RCP) avant utilisation.

#### 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.

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 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. Chaque flacon de KIMMTRAK est prévu pour un usage unique strict. Ne PAS agiter le flacon de KIMMTRAK.

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 1 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 microgrammes/mL et 275 microgrammes/mL.

**Tableau 1 : Exemples de concentration en albumine humaine et volumes acceptables à prélever**

<b>Concentration en albumine humaine</b>	<b>Plage de volume acceptable à ajouter aux 100 mL dans la poche de perfusion pour une concentration en albumine humaine comprise entre 225 microgrammes/mL et 275 microgrammes/mL</b>
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 2 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 2 : Volumes de KIMMTRAK requis à ajouter dans la poche de perfusion**

<b>Jour de traitement</b>	<b>Dose (microgrammes) de KIMMTRAK</b>	<b>Volume (mL) de KIMMTRAK</b>
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 1b.

#### 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.