

À PROPOS DE L'AUTEURE

Cynthia Fournier, M.D., FRCPC

La D^{re} Cynthia Fournier est une dermatologue certifiée qui exerce au Canada depuis 2022. Elle a obtenu son diplôme de médecine et effectué sa résidence en dermatologie à l'Université Laval. Elle a ensuite suivi une formation en oncologie cutanée à l'Université de Toronto et a obtenu son diplôme en 2023. Elle a suivi sa formation au célèbre Princess Margaret Cancer Center. Son domaine d'expertise et d'intérêt est la prise en charge du cancer de la peau ainsi que des toxicités dermatologiques des traitements anticancéreux (immunothérapie, chimiothérapie et thérapies ciblées). Elle commencera à exercer en milieu universitaire à l'Hôtel-Dieu de Lévis, affilié à l'Université Laval en 2023.



Affiliations de l'auteure : Hôtel-Dieu-de-Lévis, Lévis, Québec

LE TÉBENTAFUSP : UN NOUVEAU TRAITEMENT SYSTÉMIQUE DU MÉLANOME UVÉAL NON RÉSÉCABLE OU MÉTASTATIQUE CHEZ LES PATIENTS HLA-A*02:01-POSITIFS

Introduction

Le mélanome uvéal (MU) est le cancer intraoculaire le plus fréquent chez l'adulte. Il se distingue du mélanome cutané par ses mutations, son profil métastatique et sa réponse au traitement. Les métastases du MU atteignent couramment le foie. Le tébentafusp est un nouveau traitement systémique approuvé pour le MU non résécable ou métastatique chez les patients adultes HLA-A*02:01 positifs.¹ Le tébentafusp est une protéine bispécifique composée d'un récepteur de lymphocytes T à affinité renforcée fusionné à un effecteur anti-CD3 qui peut rediriger les lymphocytes T vers les cellules positives pour la glycoprotéine 100 (gp100).¹ Le tébentafusp est administré par voie intraveineuse une fois par semaine. En ce qui concerne le MU, il est supérieur aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, avec une survie globale (SG) et une survie sans progression (SSP) supérieures.¹ Le tébentafusp induit couramment des toxicités dermatologiques.

Mélanome uvéal

Entre 3,7 % et 5 % des mélanomes apparaissent dans l'œil.^{2,3} Les mélanomes oculaires proviennent de mélanocytes situés dans différentes parties de l'œil et sont subdivisés en MU, mélanome conjonctival (MC), mélanome orbital et mélanome de la paupière. La grande majorité des mélanomes oculaires sont des mélanomes primaires; cependant, ils peuvent aussi représenter une métastase oculaire d'un mélanome cutané distant. Le MU est le sous-type de mélanome oculaire primaire le plus courant, avec une incidence de 83 %; en outre, il s'agit de la tumeur maligne intraoculaire primaire la plus courante chez les adultes.³ Le MU a pour origine les mélanocytes du plexus choroïdien (90 %), du corps ciliaire (6 %) ou de l'iris (4 %).⁴ Le MU se distingue de son homologue cutané en termes de mutations génétiques, de propagation métastatique, de micro-environnement tumoral et immunitaire, et de réponse au traitement. Le MU est distinct du mélanome conjonctival. Les MC présentent plus de similitudes avec le mélanome cutané qu'avec le MU.

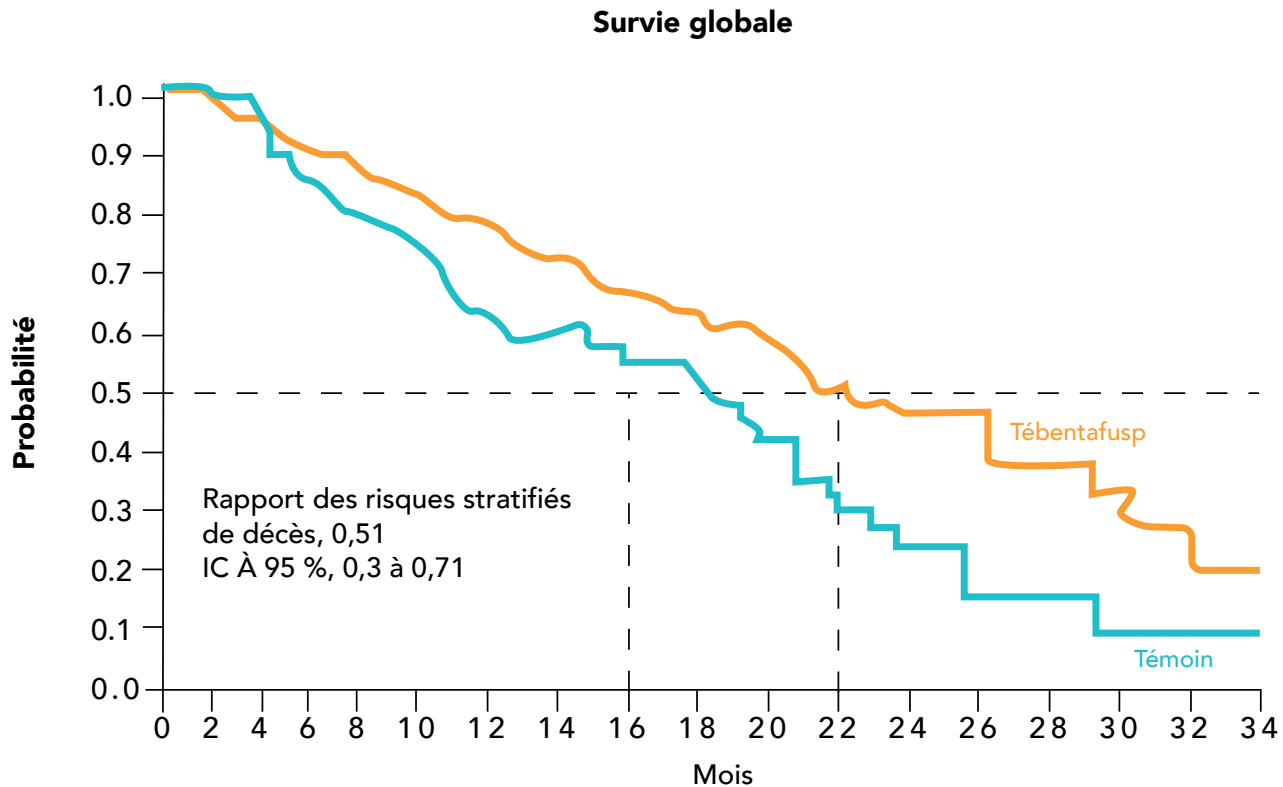
L'âge moyen au moment du diagnostic d'un MU est de 58 ans.⁵ Les facteurs de risque sont l'âge avancé, l'origine blanche, une couleur de peau claire, l'incapacité à bronzer, la propension aux coups de soleil, la couleur claire des yeux, la mélanocytose oculodermique (naevus d'Ota), les naevi cutanés atypiques, les taches de rousseur cutanées et les naevi uvéaux.^{4,6} Le rôle de l'exposition aux rayonnements UV du soleil dans le développement du MU est incertain; les données cliniques ne sont pas concluantes.⁵ L'exposition artificielle aux rayons UV lors du soudage est un facteur de risque bien connu de développement du MU.⁵ Les patients atteints du syndrome de prédisposition aux tumeurs BAP1 présentent un risque plus élevé de MU, en plus des mélanomes cutanés, du carcinome basocellulaire (CBC), du mésothéliome malin et du carcinome à cellules rénales (CCR).⁴ Les patients atteints de xeroderma pigmentosum (XP) présentent également un risque accru de mélanome oculaire, y compris de mélanome provenant de l'iris et de la choroïde.⁷

Le MU ne présente pas les mutations typiques du mélanome cutané (BRAF, NRAS, KIT), mais présente fréquemment des mutations GNAQ et GNA11,^{8,9} comme les naevi bleus bénins et malins. Les mutations de GNAQ ou GNA11 entraînent une activation constitutive de la voie MAPK. Des mutations somatiques inactivantes de BAP1 et une diminution ou une perte complète de PTEN ont également été observées dans le MU.⁵ Les mutations de *BAP1* et *SF3B1* sont associées à un risque plus élevé de dissémination métastatique.⁵

Moins de 4 % des patients atteints de MU présentent une maladie métastatique détectable au moment du diagnostic; cependant, environ 50 % de ceux-ci développeront des métastases.⁵ Les facteurs de mauvais pronostic associés au risque métastatique sont l'âge avancé, un diamètre tumoral plus grand, une plus grande épaisseur de la tumeur, un MU provenant du corps ciliaire, la perte du chromosome 3 dans la tumeur, des mutations des gènes BAP1 et SF3B1, et la présence d'un MU chez un patient atteint du syndrome de prédisposition aux tumeurs liées au BAP1.⁵ En outre, le pronostic d'un MU postérieur est plus défavorable que celui d'un MU antérieur. Les patients atteints de MU à risque élevé doivent faire l'objet d'un suivi régulier pour la détection précoce des métastases, avec une IRM du foie tous les six mois et des radiographies du thorax ou une tomodensitométrie thoracique tous les 12 mois.

Le MU se dissémine par voie hématogène et a une très forte propension à métastaser dans le foie.⁵ Les patients atteints de MU métastatique présentent dans 93 % des cas une atteinte hépatique, suivie dans 24 % des cas d'une atteinte pulmonaire et dans 16 % des cas d'une atteinte osseuse.¹⁰ Le MU peut également se propager au cerveau et à la peau.⁵ Il ne métastase généralement pas dans les ganglions lymphatiques en raison de l'absence de propagation lymphatique, sauf lorsqu'il perfore la sclère et infiltre les lymphatiques conjonctivaux, ce qui se produit rarement.⁵ La propagation métastatique est de très mauvais pronostic, avec une durée de survie globale médiane de 10,2 mois.¹¹ Le MU est un cancer mortel. Dans une cohorte de 289 patients atteints de MU, la mortalité liée au MU était de 31 % à 5 ans, de 45 % à 15 ans, de 49 % à 25 ans et de 52 % à 35 ans.¹²

Les traitements locaux des tumeurs uvéales malignes primaires comprennent la thérapie transpupillaire, la thérapie photodynamique, la curiethérapie par plaques, la protonthérapie, la résection locale et l'énucléation.⁴ La plupart des patients sont traités par curiethérapie par plaques ou par énucléation. Les traitements systémiques du MU métastatique comprennent le tébentafusp, l'immunothérapie et la chimiothérapie conventionnelle.¹³ L'immunothérapie a révolutionné le traitement de nombreux cancers, y compris les mélanomes cutanés de stades III et IV, avec des avantages significatifs en termes de survie. Cependant, la réponse à l'immunothérapie des MU métastatiques est décevante, probablement en raison d'un micro-environnement tumoral-immunitaire différent et d'une faible charge mutationnelle de la tumeur. L'utilisation de l'ipilimumab, du nivolumab ou du pembrolizumab en monothérapie n'augmente pas la survie.¹³ L'immunothérapie combinée utilisant l'ipilimumab plus le nivolumab est bénéfique pour les patients atteints de MU métastatique, avec une augmentation de la survie globale jusqu'à 18–19 mois. Cependant, cette double immunothérapie est nettement plus toxique qu'une monothérapie, avec de fréquents effets indésirables de grade 3 et de grade 4 liés à l'immunité.¹³ Le MU de stade IV, comme le mélanome cutané, a tendance à être chimiorésistant. La dacarbazine, la fotémustine et le témozolomide peuvent être utilisés, mais représentent une dernière option. Les métastases peuvent également bénéficier de traitements locaux par excision chirurgicale, chimiothérapie hépatique intra-artérielle, chimioembolisation artérielle hépatique, radio-embolisation hépatique et radiochirurgie stéréotaxique.¹³



Survie à un an

Groupe tébentafusp

73 %

IC À 95 %, 66 à 79

Groupe témoin

59 %

IC à 95 %, 48 to 67

Figure 1. Estimation de la survie à 1 an dans le groupe tébentafusp par rapport au groupe témoin.

Adapté de Nathan, P et al, 2021.

Mode d'action du tébentafusp, indication et posologie

Le tébentafusp est approuvé par Santé Canada et par la FDA (Food and Drug Administration des États-Unis) depuis 2022 pour les patients adultes HLA-A*02:01 positifs atteints de MU non résécable ou métastatique. Quarante-cinq pour cent des individus aux États-Unis et en Europe sont HLA-A*02:01 positifs. Un test HLA est effectué par une technique sérologique avant d'instaurer le traitement par le tébentafusp.¹ Dans le cas du MU, le tébentafusp est supérieur aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI) et à la chimiothérapie, avec une SG et une SSP supérieures. Un essai de phase III récent a comparé des patients recevant le tébentafusp à des patients recevant, au choix de l'investigateur, un traitement par le pembrolizumab, l'ipilimumab ou la dacarbazine en monothérapie.¹ La SG estimée à un an était de 73 % (intervalle de confiance [IC] à 95 %,

66 à 79 dans le groupe tébentafusp et de 59 % (IC à 95 %, 48 à 67) dans le groupe témoin (**Figure 1**). On a observé un avantage en termes de survie chez les patients dont le cancer progressait et qui recevaient le tébentafusp par rapport aux patients dont le cancer progressait et qui faisaient partie du groupe témoin. La SSP estimée à six mois était de 31 % dans le groupe tébentafusp par rapport à 19 % dans le groupe témoin (rapport de risque stratifié pour la progression de la maladie ou le décès, 0,73 ; IC à 95 %, 0,58 à 0,94 ; P = 0,01). Quarante-six pour cent (IC à 95 %, 39 à 52) des patients recevant le tébentafusp ont vu leur maladie contrôlée (réponse complète, réponse partielle ou maladie stable pendant au moins 12 semaines) par rapport à 27 % (IC à 95 %, 20 à 36) dans le groupe témoin.

Le tébentafusp est une protéine bispécifique composée d'un récepteur soluble de lymphocytes T fusionné à un domaine activateur du fragment

variable à chaîne unique anti-CD3.¹ Le récepteur de lymphocytes T à haute affinité et haute spécificité cible un peptide de neuf acides aminés dérivé de la dégradation protéasomique de la protéine intracellulaire gp100, présentée par les molécules HLA-A*02:01 à la surface des cellules cibles, notamment des mélanocytes de la peau et des tumeurs dérivées des mélanocytes (MU). Le domaine anti-CD3 engage et active les cellules CD3+. En ciblant un antigène commun spécifique associé à la tumeur, ces molécules bispécifiques porteuses d'un récepteur des lymphocytes T peuvent recruter les lymphocytes T pour cibler les tumeurs, indépendamment de la présence de lymphocytes T spécifiques de l'antigène tumoral ou du statut mutationnel de la tumeur.¹ En résumé, le tébentafusp réoriente le système immunitaire pour cibler et tuer les cellules tumorales du MU qui expriment la gp100.

Le tébentafusp est administré par perfusion intraveineuse une fois par semaine. Les doses sont augmentées au cours des trois premières semaines afin de réduire les effets toxiques: 20 µg le premier jour, 30 µg le huitième jour, 68 µg le quinzième jour et 68 µg chaque semaine par la suite. Les patients sont admis à l'hôpital pour une surveillance de nuit

après leur perfusion initiale. Après plusieurs semaines de traitement, si le traitement est bien toléré, les patients passent à des perfusions hebdomadaires administrées en ambulatoire.

Depuis son autorisation, le tébentafusp est utilisé comme traitement de première intention pour les patients HLA-A*02:01 positifs atteints de MU non résécable ou métastatique. Chez les patients qui sont HLA-A*02:01 négatifs, l'immunothérapie combinée à base d'ipilimumab et de nivolumab reste le traitement de choix. Si la maladie évolue sous tébentafusp, la phase de traitement suivante consiste généralement à associer l'ipilimumab et le nivolumab. Comme nous l'avons vu précédemment, la chimiothérapie conventionnelle reste une dernière option, car les mélanomes sont réfractaires à la chimiothérapie.

Effets indésirables liés au tébentafusp

Les effets indésirables liés au tébentafusp se subdivisent en deux catégories principales: les effets indésirables médiés par les cytokines et les effets indésirables liés à la peau. Chez la majorité des patients, les effets toxiques surviennent au cours

Effets indésirables liés au traitement (population d'innocuité).*				
Effet	Groupe tébentafusp (N=245)		Groupe témoin (N=111)	
	Tout grade confondu	Grade ≥3	Tout grade confondu	Grade ≥3
	Nombre de patients (pourcentage)			
Tout effet indésirable lié au traitement	243 (99)	109 (44)	91 (82)	19 (17)
Syndrome de libération de cytokines [†]	217 (89)	2(1)	3 (3)	0
Éruption cutanée [‡]	203 (83)	45 (18)	27 (24)	0
Pyrexie	185 (76)	9 (4)	3 (3)	0
Prurit	169 (69)	11 (4)	23 (21)	0
Frisson	114 (47)	1 (<1)	3 (3)	0
Nausées	105 (43)	2 (1)	21 (19)	0
Fatigue	101 (41)	7 (3)	29 (26)	1 (1)
Hypotension	93 (38)	8 (3)	0	0
Peau sèche	72 (29)	0	4 (4)	0
Vomissement	64 (26)	1 (<1)	7 (6)	0
Érythème	56 (23)	0	1 (1)	0
Mal de tête	53 (22)	1 (<1)	3 (3)	1 (1)
Aspartate aminotransférase élevée	47 (19)	11 (4)	9 (8)	0
Alanine aminotransférase élevée	43 (18)	7 (3)	8 (7)	2 (2)
Lipase élevée	32 (13)	9 (4)	7 (6)	6 (5)
Diarrhée	31 (13)	2 (1)	16 (14)	3 (3)
Lymphopénie	22 (9)	6 (2)	2 (2)	0
Hyperbilirubinémie	21 (9)	5 (2)	2 (2)	0
Hypophosphatémie	19 (8)	7 (3)	1 (1)	0
Hypertension	15 (6)	9 (4)	2 (2)	1 (1)

Tableau 1. Effets indésirables liés au traitement (population d'innocuité).*

* Les événements indésirables liés au traitement qui ont été signalés chez au moins 20 % des patients (tout grade) ou chez au moins 2 % des patients (grade > 3) dans l'un ou l'autre groupe sont indiqués.

† Le syndrome de libération des cytokines a été classé selon les recommandations 2019 de l'American Society for Transplantation et thérapie cellulaire pour une évaluation consensuelle du syndrome de libération de cytokines.²¹

‡ L'éruption cutanée est un terme composite désignant une liste d'événements indésirables cutanés de tout grade.

des quatre premières semaines de traitement, lors de l'augmentation de la dose en milieu hospitalier. L'incidence et la gravité des effets indésirables aigus diminuent avec la répétition des administrations. Seuls 2 % des patients arrêtent définitivement le tébentafusp en raison d'effets indésirables liés à un traitement.¹

De nombreux patients présentent des effets indésirables médiés par les cytokines au cours des premières semaines de traitement; 76 % d'entre eux présentent une pyrexie, 47 % des frissons et 38 % une hypotension (**Tableau 1**).¹ Un syndrome de libération de cytokines, décrit par la combinaison de pyrexie, d'hypotension et d'hypoxie, survient couramment dans les heures qui suivent les trois premières perfusions de tébentafusp. Les patients sont traités avec des antipyrétiques, des fluides intraveineux et des stéroïdes systémiques.

En ce qui concerne les effets indésirables dermatologiques, 69 % des patients recevant du tébentafusp présentent un prurit et 83 % des patients développent une « éruption cutanée »,^{1,14,15} probablement due aux lymphocytes T cytotoxiques qui attaquent les mélanocytes normaux exprimant la gp100.¹⁵ Les patients développent généralement une éruption caractéristique au cours des quatre premières semaines de traitement, en association avec l'augmentation de la dose de tébentafusp. L'éruption est cliniquement morbilliforme à érythrodermique. Certains patients développent des bulles superficielles de type impétigo et des érosions superficielles.¹⁵ Deux patients présentant une éruption photo-distribuée ont également été décrits avec un érythème et un œdème dans les zones exposées au soleil (visage, cou, oreilles et dos des mains) après le quatrième cycle de traitement.¹⁷ L'éruption aiguë typique et le prurit surviennent dans les 24 premières heures suivant la perfusion, durent 24 à 72 heures après chaque perfusion et conduisent à une desquamation exfoliative superficielle au cours de la semaine suivante. La desquamation superficielle peut toucher des sites où l'inflammation s'est résorbée, ainsi que la peau qui n'était pas touchée auparavant. L'éruption tend à s'aggraver après chaque dose jusqu'à la deuxième à la quatrième perfusion. Après la troisième perfusion, les doses de tébentafusp restent stables, et les toxicités cutanées aiguës diminuent en incidence et en gravité après chaque perfusion ultérieure, peut-être en raison de

la destruction des mélanocytes normaux exprimant la gp100. Les effets indésirables cutanés aigus finissent par disparaître après les trois à six premières perfusions. L'éruption cutanée précoce est associée à une survie plus longue.^{14,15}

Le traitement des toxicités cutanées aiguës associées au tébentafusp est symptomatique. Le prurit est pris en charge au moyen de compresses froides, d'antihistaminiques de première génération (diphénhydramine) par voie orale ou intraveineuse et d'antihistaminiques de deuxième génération par voie orale. Les éruptions typiques sont prises en charge à l'aide d'émollients, de stéroïdes topiques et d'enveloppes humides de stéroïdes topiques.

Le tébentafusp est un nouveau traitement et il n'existe pas de ligne directrice pour le traitement des effets indésirables cutanés aigus. L'interruption du traitement n'est généralement pas indiquée en cas de toxicité cutanée. L'avis des experts est que l'interruption du traitement peut entraîner une récurrence de la même toxicité cutanée avec une gravité similaire lorsque le tébentafusp est réintroduit.

Cinquante-sept pour cent des patients développent également des effets indésirables dermatologiques tardifs survenant après une période médiane de 2,7 mois : hypopigmentation et dépigmentation de type vitiligo, hyperpigmentation et leucotrichie.^{14,18} Les patients ayant connu des effets indésirables pigmentaires tardifs ont un risque de mortalité inférieur de 72 % par rapport à ceux qui n'en ont pas connu.¹⁸

Conclusion

Le tébentafusp est autorisé pour les MU non résécables ou métastatiques et agit en redirigeant les lymphocytes T pour qu'ils ciblent les cellules positives pour la gp100. Il induit couramment des toxicités cutanées précoces (éruption/prurit) et tardives (modifications pigmentaires de la peau et des cheveux). Les dermatologues ont probablement diagnostiqué et pris en charge un plus grand nombre de toxicités cutanées induites par le tébentafusp depuis son approbation par Santé Canada et la FDA en 2022.

Correspondance

D^{re} Cynthia Fournier

Courriel : cynthia.fournier.2@ulaval.ca

Divulgations financières

Consultante et/ou conférencière : Janssen, La Roche Posay, Sanofi et Sun Pharmaceuticals

Références

- Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Overall survival benefit with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(13):1196-1206.
- McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer*. 2005;103(5):1000-1007.
- Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*. 1998 Oct 15;83(8):1664-78.
- Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye*. 2016;31(2):241-257.
- Jovanovic P, Mihajlovic M, Djordjevic-Jocic J, Vlajkovic S, Cekic S, Stefanovic V. Ocular melanoma: an overview of the current status. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013 Jun 15;6(7):1230-44.
- Nayman T, Bostan C, Logan P, Burnier MN. Uveal melanoma risk factors: a systematic review of meta-analyses. *Current eye research*. 2017;42(8):1085-1093.
- Vivian AJ, Ellison DW, McGill JI. Ocular melanomas in xeroderma pigmentosum. *British Journal of Ophthalmology*. 1993;77(9):597-598.
- Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, et al. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature*. 2008;457(7229):599-602.
- Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(23):2191-2199.
- Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS). *Archives of Ophthalmology*. 2001;119(5):670.
- Khoja L, Atenafu EG, Suci S, et al. Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks: an international rare cancers initiative (IRCI) ocular melanoma study. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. 2019;30(8):1370-1380.
- Kujala E, Mäkitie T, Kivela T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2003;44(11):4651. doi:https://doi.org/10.1167/iov.03-0538
- Rodriguez-Vidal C, Fernandez-Diaz D, Fernandez-Marta B, et al. Treatment of metastatic uveal melanoma: systematic review. *Cancers*. 2020;12(9):2557.
- Hassel JC, Rutkowski P, Baurain J-F, Butler MO, Schlaak M, Sullivan R, et al. Co-primary endpoint of overall survival for tebentafusp (tebe)-induced rash in a phase 3 randomized trial comparing tebe versus investigator's choice (IC) in first-line metastatic uveal melanoma. *J Clin Oncol*. 2021; 39: 9527.
- Middleton MR, McAlpine C, Woodcock VK, Corrie P, Infante JR, Steven NM, et al. Tebentafusp, a TCR/anti-cd3 bispecific fusion protein targeting gp100, potently activated antitumor immune responses in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. 2020; 26(22):5869-78.
- Pham J, Star P, Ardolino L, Smith A, Joshua AM. A review of the cutaneous toxicities of tebentafusp—featuring two cases involving superficial bullous reactions. *Australas J Dermatol*. 2022;63(3).
- Lambertini M, Comito F, Melotti B, Baracca MF, Dika E. Drug-induced photosensitivity during tebentafusp treatment for metastatic uveal melanoma: A newly described occurrence. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2022;37(2):e207-e208.
- Orloff M, Sacco JJ, Nathan PC, et al. Résumé 3295: Vitiligo and other clinical melanocyte-related adverse events following tebentafusp (IMCgp100) exposure in patients with uveal melanoma. *Cancer Research*. 2020;80.