

# Tebentafusp v léčbě metastatického uveálního melanomu – první pacientka léčená v České republice

## Tebentafusp in the treatment of metastatic uveal melanoma – the first patient treated in the Czech Republic

Klabusay M.<sup>1</sup>, Bábková B.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

<sup>2</sup> Oční klinika LF UP a FN Olomouc

### Souhrn

**Východiska:** Uveální melanom je velmi vzácným nádorem, který asi v polovině případů metastazuje. V případě rozvoje metastatického onemocnění je jeho prognóza krajně nepříznivá a medián přežití nepřesahuje 6 měsíců. Možnosti účinné léčby byly doposud velmi limitované. Tebentafusp je bispecifickým fúzním proteinem, který jako první prokázal účinnost u uveálního melanomu. **Případ:** Pacientka odeslaná pro suspektní melanom levého oka byla dříve léčena pro Hodgkinovu nemoc. Primárně byl nádor ošetřen radiochirurgicky s radioterapií drobného ložiska obratlového těla. Následně však pacientka musela podstoupit enukleaci bulbu s nálezem rozsáhlého tumoru pT4b. PET/CT prokázala metastázy skeletu a jater, zároveň byl prokázán haplotyp A\*02:01. Pacientka absolvovala radioterapii sternu a následně – po schválení léku na základě žádosti na §16 – zahájila léčbu preparátem tebentafusp. Lék byl v prvních třech dávkách podáván za hospitalizace s nutností léčby cytokine release syndromu kortikosteroidy. Následně probíhala aplikace týdně ambulantní formou bez komplikací krom tranzitorní elevace transamináz. První restaging CT po 3 měsících prokázala stabilní nemoc, zatímco druhé restaging CT prokázala novou osteolytickou lézi ve výběžku Th11. Z důvodu progresu byla léčba tebentafusem po 6 měsících ukončena. Ložisko bohužel nebylo možno ošetřit radioterapií. Po 2 měsících byla pacientka urgentně hospitalizována pro pravostrannou hemiplegii a MR prokázala prokrváčené metastatické ložisko v mozkovém kmeni. **Závěr:** V této kazuistice popisujeme případ první pacientky léčené tímto lékem v ČR.

### Klíčová slova

uveální melanom – léčba – tebentafusp

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.  
Onkologická klinika  
LF UP a FN Olomouc  
Zdravotníků 248/7  
779 00 Olomouc  
e-mail: martin.klabusay@fnol.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 1. 2024

Přijato/Accepted: 5. 3. 2024

doi: 10.48095/ccko2024134

## Summary

**Background:** Uveal melanoma is a rare cancer, in which metastases occur in approximately one half of cases. In metastatic disease, the prognosis is unfavorable and the median of survival does not exceed 6 months. Effective treatment options were very limited up to date. Tebentafusp is a bispecific fusion protein, which as the first drug proved efficacy in uveal melanoma. **Case:** The patient was referred for suspected uveal melanoma of the left eye. She was treated for Hodgkin's disease in the past. Primarily, the tumor was treated by radiosurgery with radiotherapy of a small lesion of the vertebral body. However, later the patient had to undergo bulbus enucleation with confirmation of a large tumor category pT4b. PET/CT revealed metastases of the bones and the liver; simultaneously, haplotype A\*02:01 was confirmed. The patient underwent radiotherapy of the sternum and later, after confirmation of payment from the health insurance company, she started treatment with tebentafusp. The first three doses were administered during admission to the hospital, with a need to treat cytokine release syndrome by corticosteroids. Later, the administration was performed in an out-patient regimen, without complications, except for a transient elevation of transaminases. The first CT restaging confirmed stable disease; however, the second restaging confirmed a new osteolytic lesion in the processus of Th11. Because of progression, the treatment with tebentafusp was withdrawn after 6 months. Unfortunately, the lesion could not be treated by radiotherapy. Two months later, the patient was urgently admitted to the hospital because of right-sided hemiplegia; MRI revealed bleeding metastatic lesion in the brain stem. **Conclusion:** In this case report, we present the case of the first patient treated with this drug in the Czech Republic.

## Key words

uveal melanoma – treatment – tebentafusp

## Úvod

Uveální melanom je nejčastějším primárním intraokulárním nádorem [1] a reprezentuje 85 % primárních očních malignit [2]. Incidence se pohybuje mezi 0,1–8,6 na 1 milion v závislosti na etnicitě, v USA 5,1 na 1 milion [2] (celosvětově kolem 6 500 případů za rok). Jeho incidence v Evropě a Severní Americe stoupá s rostoucí zeměpisnou šířkou, a je tedy paradoxně nepřímě úměrná intenzitě UV záření [1]. Přibližně polovina uveálních melanomů (52 %) vede ke vzdáleným metastázám [1]. Játra jsou nejčastějším místem jejich vzniku – ve > 90 % případů. Protože uveální melanom je vzácný, počet pacientů s metastatickým onemocněním je malý; proto bylo dosud provedeno jen velmi málo randomizovaných klinických studií [1]. Uveální melanom má velmi nízkou mutační nálož. Medián celkového přežití u neléčeného metastatického uveálního melanomu nepřesahuje 6 měsíců. Uveální melanom až na výjimky metastazuje výhradně hematogenně [1]. U 62 % pacientů dojde k diagnostice metastáz v prvních 5 letech po ošetření primárního tumoru. Bylo prokázáno, že uveální melanom do šíře 3,0 mm prakticky nemetastazuje. Většina melanomů je však léčena, když jsou > 9 mm [1].

Pro nemocné s oligometastatickým onemocněním může být přínosná lokoregionální léčba vč. chirurgické resekce, intraarteriální chemoterapie, chemoembolizace nebo izolované perfuze

jater; tato léčba může zlepšit kontrolu nemoci [2].

Tebentafusp je bispecifickým fúzním proteinem, který kombinuje doménu T-cell receptoru (TCR) s aktivující doménou efektorových buněk, anti-CD3 jednořetězcový variabilní fragment. TCR doména rozpozná peptid předkládaný HLA komplexem (v tomto případě gp100) a anti-CD3 doména přitáhne a aktivuje CD3<sup>+</sup> T lymfocyty [3]. Tebentafusp je první protilátkou, která prokázala výhodu v přežití u kteréhokoliv solidního nádoru [3]. Aby byl tebentafusp účinný, pacient musí vykazovat HLA haplotyp A\*02:01. Mezi hlavní nežádoucí účinky patří tzv. cytokine release syndrom (CRS) a kožní toxicita. CRS je definován rozvojem hypotenze, hypoxie a pyrexie. K rozvoji CRS dochází během prvních infuzí léku v 89 % případů, ve většině však jde pouze o stupeň 1–2 [3]. Kožní toxicita zahrnuje vyrážku, svědění a erytém, nejčastěji se objevující do několika dnů po podání léku. Elevace v testech jaterních funkcí se mohou objevit v souvislosti s účinkem léku.

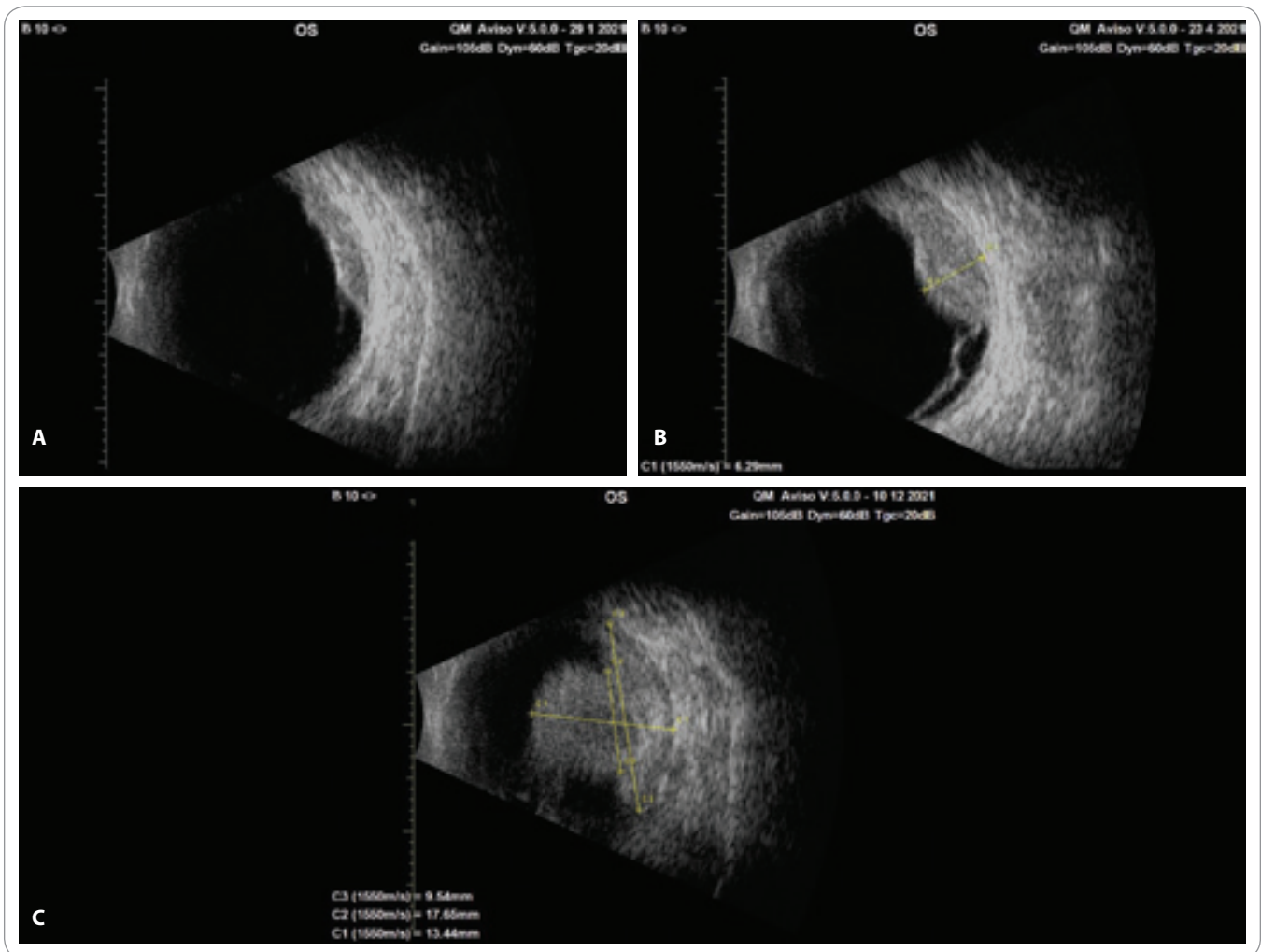
Alela HLA A\*02:01 se vyskytuje přibližně u 45 % pacientů s uveálním melanomem v Evropě a ve Spojených státech. Klíčové výsledky klinické studie fáze III byly publikovány v New England Journal of Medicine v roce 2021. Tyto výsledky potvrdily významný benefit pro celkové přežití pacientů ve větvi tebentafusp u metastatického uveálního melanomu [4]. Americký úřad pro potraviny

a léčiva (FDA) tuto léčbu schválil 25. 1. 2022 a Evropská léková agentura (EMA) pak 1. 4. 2022.

## Popis případu

Žena, ročník narození 1975, byla odeslána na Onkologickou kliniku FN Olomouc referujícím oftalmologem v dubnu 2021 pro suspektní melanom levého oka. Na ultrazvuku očního bulbu bylo dříve prokázáno prominující ložisko velikosti 10 × 2,5 mm (obr. 1a), na recentním ultrazvuku pak léze s bází 13,7 mm a prominencí 5,4 mm, tedy v progresi (obr. 1b). Pacientka udávala pálení a bolestivost levého oka, avšak bez zhoršení zraku. Žena v minulosti absolvovala léčbu Hodgkinova lymfomu typu nodulární sklerózy, klinického stadia IIA bulky, jež bylo diagnostikováno v květnu 2009. Podstoupila systémovou chemoterapii režimem BEACOPP, osm cyklů do listopadu 2009. Po ukončení léčby dosáhla kompletní remise CR1 dle PET. Dále se léčila s nezávažným bronchiálním astmatem, ekzémem dolních končetin a anxiodepresivním reaktivním syndromem. Klinicky vykazovala performance status ECOG 0, fyzikální vyšetření bylo v normě.

Pacientce byly provedeny odběry, vyšetření krevní obraz, biochemie a marker S100b. Stagingové PET/CT vyšetření prokázalo ložisko levého očního bulbu 15 × 7 mm a drobné osteolytické ložisko v těle Th11 velikosti 5 mm, jehož histologická verifikace nebyla možná. Jako lokální řešení byla oftalmologem



Obr. 1. Ultrazvukové vyšetření očního bulbu, vývoj onemocnění v čase. A) nálezn 29. 1. 2021; B) nálezn 23. 4. 2021; C) nálezn 10. 12. 2021.

doporučena stereotaktická radiochirurgie (CyberKnife), která byla realizována v červenci 2021. Následně byla provedena radioterapie obratlového těla Th11 dávkou 20 Gy v pěti frakcích v září 2021. Dále byla dispenzarizována na Oční i Onkologické klinice FN Olomouc.

Pro progresi očního nálezu (obr. 1c) muselo být v lednu 2022 přistoupeno k enukleaci bulbu. Histologický nálezn prokázal struktury maligního melanomu zaujímající prakticky celý prostor sklivce, postihující cévnatku i řasnaté těleso, bazálního průměru > 18 mm a tloušťky 15 mm. Prorůstání do očního nervu ani přes sklěru prokázáno nebylo. Zastižena byla invaze tumoru v krevní cévě, tumor byl klasifikován jako pT4b. Kontrolní ultrazvuk jater neprokázal ložiskové změny, avšak vzhledem k vysokému riziku bylo indikováno kontrolní PET/CT

vyšetření v květnu 2022 (obr. 2), které potvrdilo mnohočetné metastázy do skeletu a pravděpodobnou metastázu jater. V červnu 2022 jsme následně provedli HLA typizaci s nálezem HLA A\*02:01, \*03. Tento nálezn otevřel možnost pro indikaci léčby lékem tebentafusp.

Tento lék v uvedené době neprošel lékovou komisí FN Olomouc a navíc nebyl nijak regulován Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Podali jsme proto žádost o mimořádnou úhradu plátcí zdravotní péče na základě §16 a požádali o schválení lékovou komisí. V této době byla jedna dávka léku (podává se 68 µg 1× týdně) naceněna na částku 440 000 Kč. Roční léčba by tedy vycházela na částku 22 880 000 Kč, tj. asi 1 milion USD. Šlo tedy o finančně extrémně náročnou léčbu.

Protože bylo nutno čekat na schválení léčby pojišťovnou, zahájili jsme léčbu

paliativní radioterapií na metastázy skeletu, a to sterna, v dávce 30 Gy v 10 frakcích v červnu a červenci 2022. V srpnu 2022 jsme obdrželi schválení úhrady léku a zároveň objednali jeho dodání. S první aplikací léku jsme začali 1. 9. 2022.

Za hospitalizace po prehydrataci a premedikaci byla zahájena aplikace první dávky 20 µg tebentafuspu. K dispozici byl tocilizumab ke zvládnutí případného CRS. Pacientka byla kontinuálně monitorována, byl sledován krevní tlak, tepová frekvence, saturace O<sub>2</sub>, teplota a bilance tekutin. Večer došlo k rozvoji otoku obličeje a exantému na hlavě, krku a horních končetinách, po podání 100 mg hydrokortisonu tyto potíže ustoupily. V průběhu noci však došlo k rozvoji hypotenze (TK 80/42 mm Hg), opět s otokem obličeje a exantémem. Za



**Obr. 2. PET/CT, nález květen 2022. Šipky ukazují na mnohočetné metastázy sterna, C a Th páteře, žebra, pánve a jater.**

volumové podpory byl podán bisulepin a methylprednisolon v dávce 2 mg/kg s postupnou normalizací krevního tlaku a ústupem otoku a exantému. Stav byl hodnocen jako CRS stupně 2 s nutností podání kortikosteroidů, avšak bez nutnosti podání tocilizumabu. Další dvě navyšující se dávky byly podány rovněž za hospitalizace a nežádoucí účinky byly zvládnuty za kontinuální hydratace a aplikace kortikosteroidů. Od čtvrté aplikace pacientka pokračovala v léčbě ambulantně, již bez nutnosti aplikace kortikosteroidů. Před aplikací a 4 hodiny po ní dostávala kontinuálně krystaloidy rychlostí 252 ml/h s monitorací krevního tlaku, tepové frekvence, teploty a saturace O<sub>2</sub>. Nežádoucí účinky se omezily na exantém v obličejí. Před aplikací se hodnotil krevní obraz a biochemie, při prvních čtyřech aplikacích došlo k elevaci transamináz, ale zvýšení bylo pouze tranzitorní a samo ustoupilo.

CT restaging v listopadu 2022 byl bez progresu a pacientka pokračovala v aplikacích až do konce února 2023, kdy další CT prokázalo jedno nové osteolytické ložisko processus spinosi Th12. Dne 1. 3. 2023 byla léčba tebentafuspem ukon-

čena pro progresi onemocnění. Byla naplánována stereotaktická radioterapie ložiska, která však pro intimní vztah k míše a předchází radioterapii Th11 nemohla být realizována. Vzhledem k progresi jsme navrhli léčbu imunoterapií do druhé linie (ipilimumab + nivolumab) a podali žádost plátcí zdravotní péče na §16. V květnu 2023 však byla pacientka urgentně hospitalizována na neurologické klinice s pravostrannou hemiplegií. CT mozku prokázala intracerebrální krvácení do mozkového kmene a MR mozku potvrdila prokrvácené metastatické ložisko v kmeni vlevo velikosti 22 × 18 mm, se dvěma malými metastatickými ložisky v mozečkových hemisférách. Pacientka byla přeložena na Onkologickou kliniku FN Olomouc, kde postupně dochází ke zhoršení stavu vědomí přes antiedematózní léčbu a následně koncem května 2023 pacientka umírá.

### Diskuze

Naše pacientka se léčila lékem tebentafusp téměř přesně 6 měsíců, což se jeví jako krátká doba, nicméně je nutno přihlídnout k biologickým charakteristikám tohoto nádoru. Dle našich zkušeností většina pacientů s uveálním melanomem po detekci metastáz zemře do 3 měsíců od jejich zjištění na rychlou progresi nemoci. Po confirmaci mnohočetných vzdálených metastáz pacientka přežila 1 rok. Z pohledu biologie nádoru se může zdát prodloužení přežití těchto nemocných na 1 rok jako velmi významný cíl.

Pacientka byla v minulosti léčena pro Hodgkinův lymfom, šlo u ní tedy u sekundární malignitu. Prognóza sekundárních nádorů je obecně významně horší než nádorů primárních a jejich léčba je podstatně obtížnější. U pacientky byla rovněž atypická predilekce metastáz do skeletu oproti typickému metastázování do jater. V současnosti nejsou k dispozici data, která by srovnávala účinnost tebentafuspu na metastázy skeletu a jater.

Dalším faktorem, který vstupuje do našeho hodnocení, je praktická limitace dosud používaných metod léčby metastatického onemocnění, které by měly prokázat účinnost. Na našem pra-

covišti jsme u pacientů s jaterními metastázami historicky často používali intraarteriální chemoterapii fotemustin. Chemoterapeutikum bylo selektivně aplikováno kanylou zavedenou do arteria hepatica, k čemuž bylo nutno pacientovi implantovat intraarteriální port. Bohužel nedostupností tohoto typu portů na trhu jsme nyní o tuto možnost léčby přišli. Jednou z mála dalších možností je použití imunoterapie, zejména kombinace protilátek anti-CTLA4 a anti-PD1 ipilimumabu a nivolumabu. Bohužel na rozdíl od kožního melanomu je účinnost imunoterapie u uveálního melanomu limitována a je účinná pouze u menší části nemocných. Některé zdravotní pojišťovny tuto léčbu odmítají hradit i na základě žádosti na §16. Tebentafusp je tak jediným novým lékem, který má u metastatického uveálního melanomu prokázanou významnou účinnost. Jako nadějně do budoucna se může jevit i podání sekvenční léčby tebentafuspem a imunoterapií. Byl popsán případ nemocného, u něhož po podání 11 dávek tebentafuspu došlo k progresi metastáz. Nicméně další linie léčby, tj. kombinovaná imunoterapie ipilimumabem a nivolumabem, vedla k velmi dobré parciální odpovědi se zmenšením metastáz [5].

Cena léčby preparátem tebentafusp je velmi vysoká, a patří tedy mezi vysoce nákladnou léčbu. Nárůst nákladů na léčbu zejména v onkologii není ničím novým. Používáme různé typy zejména cílené léčby monoklonálními protilátkami a molekulami, jejichž vývoj a testování jsou velmi nákladné. Přesto jsme zvyklí na částky spíše v řádu milionů než desítek milionů korun. Nicméně nové preparáty zejména z oblasti genové a celulární terapie tuto bariéru prolomily. Jmenujme např. preparát Zolgensma k léčbě spinální svalové atrofie nebo CART lymfocyty v léčbě hematologických malignit. Je předmětem budoucí veřejné diskuse, kolik peněz bude společnost ochotna za takto náročnou léčbu zaplatit. Nicméně v případě uveálního melanomu se jedná o velmi vzácné onemocnění a počet případů indikovaných k léčbě preparátem tebentafusp se bude v celé ČR pohybovat v jednotkách případů ročně. Nedá se tedy předpokládat, že by nějak vý-

znamně ohrozil rozpočty zdravotních pojišťoven. Navíc cena preparátu s jeho zavedením do čtenějšího používání poklesne, k čemuž ostatně již došlo.

Zejména v průběhu první aplikace léku je pacient ohrožen vznikem CRS. Z důvodu rozvoje život ohrožujícího CRS je důležité mít k dispozici podpůrný, adekvátně vyškolený klinický tým. Musí být zajištěna možnost intenzivní péče pro pacienta. Před a po podání léků musí být zajištěno kontinuální podávání i.v. kystaloidů v rámci volumové terapie. Důležitou úlohu při zvládnutí rozvoje komplikací CRS hrají kortikosteroidy. Z důvodu zmírnění účinků interleukinu 6 musí být k dispozici monoklonální protilátka tocilizumab.

Podle kritérií Americké společnosti pro transplantace a celulární terapii z roku 2019 je CRS stupně 1 definován jako horečka  $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ , stupeň 2 horečka  $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$  s hypotenzí bez nutnosti podání vazopresoru a hypoxií vyžadující nízkoprůtokový  $\text{O}_2$ , stupeň 3 horečka  $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$  s hypotenzí vyžadující vazopresor a hypoxií vyžadující vysokoprůtokový  $\text{O}_2$  (tzv. high flow nasal oxygen) nebo kyslíkovou masku a stupeň 4 horečka  $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$  s hypotenzí vyžadující více vazopresorů a hypoxií vyžadující tzv. continuous positive airway pressure (CPAP), intubaci a mechanickou ventilaci [6]. Léčba pacientů je možná ve spe-

cializovaných centrech se zázemím jednotky intenzivní péče. Pacient musí být monitorován. K dispozici musí být monoklonální protilátka tocilizumab. Po třech aplikacích léku může být pacient léčen dále v ambulantním režimu. V tomto případě má být pacient monitorován 4 hodiny po podání léku. Tato doba může být následně zkrácena, pokud je další léčba dobře tolerována [6]. Pacienti by měli dostat prehydrataci v rámci profylaxe CRS. Antihypertenziva by měla být vynechána. Paracetamol může být podán profylakticky nebo při vzestupu teploty. V případě předchozího výskytu CRS stupeň 2 je doporučena premedikace kortikosteroidy (dexamethason 4 mg nebo ekvivalent). Stupeň 1 je řešen symptomaticky. U stupně 2 mohou být podány kortikosteroidy (methylprednisolon 2 mg/kg). U stupně 3 má být preferenčně podán tocilizumab v dávce 8 mg/kg [6].

### Závěr

V této kazuistice popisujeme případ první pacientky, která byla léčena pro metastatický uveální melanom lékem tebentafusp v ČR. Domníváme se, že i vzhledem ke vzácnosti této diagnózy bude do budoucna vhodná omezit podávání tohoto léku na komplexní onkologická centra, která mají odpovídající zázemí intenzivní péče a dostatek zkušeností s léčbou uveálního melanomu

i s aplikací této léčby. Ještě před přijetím tohoto rukopisu do tisku se objevila zpráva, že tebentafusp bude mít od 1. 4. 2024 standardní úhradu, a nebude tedy třeba žádat o povolení na §16, což významně usnadní jeho využití. Zároveň s tímto rozhodnutím došlo i k významnému snížení ceny léku.

### Poděkování

Poděkování autorů patří všem spolupracovníkům Onkologické kliniky, Oční kliniky a lékárny FN Olomouc, díky jejichž práci mohla být naše pacientka léčena.

### Literatura

1. Rantala ES, Hernberg MM, Piperno-Neumann S et al. Metastatic uveal melanoma: the final frontier. *Prog Retin Eye Res* 2020; 90: 101041. doi: 10.1016/j.preteyeres.2022.101041.
2. Chen LN, Carvajal RD. Tebentafusp for the treatment of HLA-A \*02:01-positive adult patients with unresectable or metastatic uveal melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2022; 22(10): 1017–1027. doi: 10.1080/14737140.2022.2124971.
3. Howlett S, Carter TJ, Shaw HM et al. Tebentafusp: a first-in-class treatment for metastatic uveal melanoma. *Ther Adv Med Oncol* 2023, 15: 1–12. doi: 10.1177/17588359231160140.
4. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P et al. Overall survival benefit with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *N Engl J Med* 2021; 385(13): 1196–206. doi: 10.1056/NEJMoa2103485.
5. Reiter S, Schroeder C, Broche J et al. Successful treatment of metastatic uveal melanoma with ipilimumab and nivolumab after severe progression under tebentafusp: a case report. *Front Oncol* 2023; 13: 1167791. doi: 10.3389/fonc.2023.1167791.
6. Hassel JC, Berking C, Forscher A et al. Practical guidelines for the management of adverse events of the T cell engager bispecific tebentafusp. *Eur J Cancer* 2023; 191: 112986. doi: 10.1016/j.ejca.2023.112986.