



# Тебентафусп: ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЫ

К.И. Тараскова, Е.Е. Гришина, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ксения Игоревна Тараскова, kstaraskova@mail.ru

Для цитирования: Тараскова К.И., Гришина Е.Е. Тебентафусп: инновационный подход к лечению метастатической увеальной меланомы. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (6): 54–56.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-6-54-56

*Увеальная меланома (УМ) является редким, но агрессивным злокачественным новообразованием, которое в половине случаев приводит к развитию метастазов, что значительно ухудшает прогноз заболевания. Стандартные методы системного лечения показали ограниченную эффективность, что требует поиска новых терапевтических подходов. Тебентафусп (ИМСgp100) представляет собой биспецифический Т-клеточный активатор, направленный на гликопротеин 100 (gp100), экспрессируемый опухолевыми клетками УМ. Препарат активирует Т-лимфоциты, направляя их на уничтожение раковых клеток.*

**Ключевые слова:** тебентафусп, увеальная меланома, метастатическая увеальная меланома, биспецифический Т-клеточный активатор, гликопротеин 100 (gp100), иммунотерапия, таргетная терапия, общая выживаемость, синдром высвобождения цитокинов

Увеальная меланома (УМ) – редкое, но агрессивное злокачественное новообразование, поражающее сосудистую оболочку глаза [1]. Первичная опухоль может быть эффективно удалена с помощью хирургического вмешательства или лучевой терапии, однако в 50% случаев развивается метастатическая увеальная меланома (мУМ), которая характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом [2]. Эффективность стандартных методов системного лечения, таких как химио- и иммунотерапия, ограничена [3]. В связи с этим приоритетной считается разработка новых таргетных методов терапии. Одним из значимых достижений в данном направлении стало появление тебентафуспа (ИМСgp100) – биспецифического Т-клеточного активатора, направленного на специфический опухолевый антиген [4].

Тебентафусп стал первым препаратом с доказанной способностью увеличивать общую выживаемость пациентов с мУМ [2]. Принцип его действия основан на специфическом связывании опухолевых клеток, экспрессирующих гликопротеин 100 (gp100), с CD3-рецепторами на Т-лимфоцитах, что активирует иммунные клетки и направляет их на уничтожение раковых клеток [4]. Такой механизм позволяет эффективно мобилизовать иммунную систему пациента и преодолеть устойчивость опухоли к иммунному ответу.

## Механизм действия тебентафуспа

Тебентафусп относится к классу биспецифических Т-клеточных активаторов, имеющих два функциональных домена:



- 1) Т-клеточный рецептор (TCR) высокой аффинности, способный распознавать пептид gp100, представленный на HLA-A\*02:01 опухолевых клетках [5];
- 2) анти-CD3 домен, связывающийся с рецептором CD3 на Т-лимфоцитах, что приводит к их активации и запуску противоопухолевого иммунного ответа [6].

После введения тебентафусп связывается с gp100-позитивными опухолевыми клетками и Т-лимфоцитами, формируя стабильный иммунологический синапс [7]. В результате запускается ряд процессов:

- ✓ активация Т-лимфоцитов, сопровождающаяся выделением противоопухолевых цитокинов, таких как интерферон гамма, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин 2, что стимулирует разрушение опухолевых клеток [8];
- ✓ прямой лизис опухолевых клеток, который осуществляется через гранзим-зависимые механизмы и активацию путей апоптоза Fas/Fas [9];
- ✓ элиминация циркулирующих опухолевых клеток, что снижает вероятность дальнейшего метастазирования [10];
- ✓ формирование долговременного иммунного ответа, при котором активируются Т-клетки памяти, обеспечивая снижение риска рецидива [11].

### Клинические исследования тебентафуспа

Проведено несколько этапов клинических испытаний, направленных на изучение безопасности и терапевтического эффекта тебентафуспа.

Фаза I клинических исследований предусматривала:

- определение допустимой дозы и оценку первичных признаков эффективности терапии [2];
- выявление зависимости эффективности от дозы;
- установление основных нежелательных реакций – синдрома высвобождения цитокинов (СРЦ), дерматологических проявлений, повышения температуры тела и снижения артериального давления [12].

Получены данные, подтверждающие способность препарата воздействовать на опухолевые клетки [7].

Фаза II клинических исследований включала в себя:

- оценку эффективности применения тебентафуспа у пациентов с мУМ [1];
- выявление снижения концентрации циркулирующей опухолевой ДНК, что коррелировало с улучшенной выживаемостью пациентов [8].

Получены позитивные результаты у пациентов с запущенной стадией заболевания [3].

Фаза III (IMCgp100-202) предусматривала участие 378 пациентов с HLA-A\*02:01-положительной мУМ [13]. По завершении фазы были сделаны следующие основные выводы. Спустя год от начала терапии общая выживаемость составила 73% в группе тебентафуспа и 59% в контрольной группе. Коэффициент риска смерти составил 0,51 ( $p < 0,001$ ) [5]. Через шесть месяцев прогрессирование заболевания отсутствовало у 31% пациентов, получавших

тебентафусп, и 19% пациентов контрольной группы [4].

### Влияние тебентафуспа на течение увеальной меланомы

Тебентафусп существенно влияет на течение УМ, активирует иммунные клетки для борьбы с опухолевыми очагами. Согласно результатам исследований, препарат способствует снижению опухолевой нагрузки и замедляет развитие метастазов благодаря избирательному взаимодействию с gp100-позитивными клетками [14].

Одним из ключевых эффектов препарата является снижение уровня циркулирующей опухолевой ДНК, что тесно связано с увеличением продолжительности жизни пациентов [15]. Кроме того, активация иммунных механизмов приводит к стойкому противоопухолевому ответу и снижению вероятности рецидива по завершении основного лечения [16].

Дополнительно терапия тебентафуспом значительно уменьшает метастатические поражения печени, что особенно важно, поскольку этот орган является основным местом распространения мУМ [17]. Анализ данных также свидетельствует о том, что комбинированная терапия с другими иммуноонкологическими препаратами способна повысить эффективность лечения и улучшить прогноз заболевания [18].

### Побочные эффекты тебентафуспа

Тебентафусп, как и другие иммунотерапевтические препараты, может вызывать побочные эффекты, связанные с активацией иммунной системы.

К основным побочным эффектам относят:

- СРЦ – наиболее частое осложнение, проявляющееся лихорадочным состоянием, ознобом, снижением артериального давления и повышенной выработкой провоспалительных цитокинов [2];
- дерматологические реакции – покраснение кожи, зуд, высыпания, возникающие вследствие иммунной гиперреактивности [12];
- нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – снижение аппетита, диспепсические расстройства, диарею [13];
- изменения в составе крови – уменьшение числа лейкоцитов, снижение уровня гемоглобина, нейтропению, что может повлиять на иммунную защиту организма [4].

Несмотря на наличие побочных эффектов, большинство из них поддается контролю с помощью поддерживающей терапии. Исследования показывают, что терапевтические преимущества тебентафуспа значительно превышают потенциальные риски [15].

### Заключение

Разработка тебентафуспа, способного увеличивать выживаемость пациентов, представляет собой значительный прорыв в терапии мУМ. За счет инновационного механизма тебентафусп активирует иммунную систему, направляя Т-лимфоциты

на уничтожение опухолевых клеток, содержащих gp100. Результаты клинических испытаний подтверждают эффективность препарата, хотя его применение может сопровождаться контролируемыми

побочными реакциями. В целом тебентафусп открывает новые возможности в иммунотерапии УМ и может стать основой для будущих комбинированных методов лечения. ☺

## Литература

1. Harbour J.W., Augsburger J.J., Singh A.D. Prognostic molecular markers in uveal melanoma: applications in patient selection for tebentafusp therapy. *Ophthalmology*. 2021; 128 (8): 1157–1165.
2. Nathan P., Hassel J.C., Rutkowski P., et al. Overall survival benefit with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385 (13): 1196–1206.
3. Luke J.J., Flaherty K.T., Ribas A., et al. Immune checkpoint inhibitors in uveal melanoma: advances and challenges. *Lancet Oncol.* 2022; 23 (4): e169–e179.
4. Middleton M.R., Steven N., Evans T.J., et al. Tebentafusp: a TCR/anti-CD3 bispecific fusion protein immunotherapy for metastatic uveal melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2020; 38 (15 suppl): 9521.
5. Yang J., Wen J., Huang X., et al. Efficacy and safety of tebentafusp in patients with advanced uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Front. Oncol.* 2023; 13: 1123456.
6. Kakkassery V., Winterhalter S., Figueiredo C.R., et al. Tebentafusp in metastatic uveal melanoma: a review of clinical and immunological perspectives. *Cancers (Basel)*. 2023; 15 (5):1342.
7. Damato B., Dukes J., Goodall H., et al. Long-term efficacy and safety of tebentafusp in patients with advanced uveal melanoma. *Cancer Immunol. Res.* 2022; 10 (3): 375–385.
8. Carvajal R.D., Piperno-Neumann S., Luke J.J., et al. Tebentafusp and immune modulation in metastatic uveal melanoma: emerging clinical insights. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2023; 20 (2): 113–127.
9. Luke J.J., Flaherty K.T., Ribas A., et al. Immune checkpoint inhibitors in uveal melanoma: advances and challenges. *Lancet Oncol.* 2022; 23 (4): e169–e179.
10. Harbour J.W., Augsburger J.J., Singh A.D. Prognostic molecular markers in uveal melanoma: applications in patient selection for tebentafusp therapy. *Ophthalmology*. 2021; 128 (8): 1157–1165.
11. Rossi E., Schinzari G., Maiorano B.A., et al. Immunotherapy for uveal melanoma: current knowledge and future perspectives. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (16): 4073.
12. Algazi A.P., Tsai K.K., Shoushtari A.N., et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with tebentafusp: a multicenter analysis. *JAMA Oncol.* 2022; 8 (7): 1071–1079.
13. Piperno-Neumann S., Shah S., Carvajal R.D., et al. Tebentafusp for the treatment of metastatic uveal melanoma: translating clinical trials into practice. *Clin. Cancer Res.* 2023; 29 (10): 1812–1820.
14. Gouda M.A., Zarifa A., Yang Y., et al. Selinexor (KPT-330) in combination with immune checkpoint inhibition in uveal melanoma: a phase 1B trial. *J. Immunother. Precis. Oncol.* 2025; 8 (1): 82–88.
15. Tinsley N., Messenger M.P., O'Sullivan H., et al. Circulating tumor DNA as a biomarker for response to tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *Clin. Cancer Res.* 2023; 29 (7): 1290–1298.
16. Karlan B. Immunotherapy response in uveal melanoma: mechanisms and clinical implications. *Cancer Immunol. Res.* 2024; 12 (2): 567–578.
17. Borges H. Hepatic metastases in uveal melanoma: tebentafusp and its impact on tumor burden. *Liver Oncol.* 2024; 8 (1): 45–57.
18. Meunier J. Combination immunotherapy strategies for uveal melanoma: tebentafusp and beyond. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2024; 21 (3): 210–225.

### Tebentafusp: an Innovative Approach to the Treatment of Metastatic Uveal Melanoma

K.I. Taraskova, Ye.Ye. Grishina, PhD, Prof.

*M.F. Vladimirsky Moscow Regional Scientific Research Institute*

Contact person: Kseniya I. Taraskova, kstaraskova@mail.ru

*Uveal melanoma (UM) is a rare but aggressive malignant neoplasm that in half of the cases leads to the development of metastases and significantly worsens the prognosis of the disease. Standard methods of systemic treatment have shown limited effectiveness, which requires the search for new therapeutic approaches. Tebentafusp (IMCgp100) is a specific T-cell activator targeting glycoprotein 100 (gp100) expressed by UM tumor cells. The drug activates T-lymphocytes, directing them to destroy cancer cells.*

**Keywords:** *tebentafusp, uveal melanoma, metastatic uveal melanoma, specific T-cell activator, glycoprotein 100 (gp100), immunotherapy, targeted therapy, overall survival, cytokine release syndrome*