

AVIS

Expression de la protéine PD-L1 par immunohistochimie dans le cancer du poumon non à petites cellules

(Référence–2016.03.002V)

Transmission au ministre : 20 avril 2018

Publication officielle : 19 juin 2018

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

EXPRESSION DE LA PROTÉINE PD-L1 PAR IMMUNOHISTOCHIMIE DANS LE CANCER DU POUMON NON À PETITES CELLULES (RÉFÉRENCE–2016.03.002V)

Avis concernant la validation analytique

1 CONTEXTE

1.1 Avis initial de l'INESSS

Le 30 juin 2017, l'INESSS a publié un avis concernant l'évaluation de l'expression du ligand de mort cellulaire programmée 1 (PD-L1, de l'anglais *programmed death ligand 1*) par immunohistochimie (IHC) dans le cancer du poumon non à petites cellules.

Dans son avis, l'Institut recommandait l'introduction de l'analyse au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé *Répertoire*). L'INESSS recommandait également les éléments suivants :

- Que l'analyse soit encadrée par des normes de qualité approuvées.
- Que la validation analytique soit complétée notamment en effectuant des échanges avec d'autres laboratoires cliniques reconnus.
- Que l'analyse ne devrait pas être réalisée uniquement dans un ou deux centres. Ainsi, la désignation des centres qui effectueront cette analyse ne devrait pas constituer une entrave à l'accessibilité du test. Toutefois, si un centre désire offrir ce test, il devrait présenter des données de validation analytique préalablement à sa désignation.

Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a par la suite désigné l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval pour la réalisation de cette analyse. Cette désignation était conditionnelle à la réception de données de validation analytique.

Le présent avis concerne les données de validation analytiques transmises par l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval concernant l'expression de la protéine PD-L1 par immunohistochimie dans le cancer du poumon non à petites cellules.

2 DONNÉES DE VALIDATION ANALYTIQUE

2.1 Données fournies lors de la demande initiale par l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec

L'IUCPQ offre le test depuis le 1^{er} septembre 2016. Le test est effectué à l'aide de la trousse commerciale PD-L1 IHC 22C3 pharMEDx^{MC} de Dako, sur la plate-forme AutoStainer Link 48^{MC} selon les instructions du fournisseur.

Une validation interne exhaustive répliquant les taux de cas positifs publiés a été effectuée à l'aide de l'analyse de 90 échantillons de cancer du poumon non à petites cellules, dont 50 adénocarcinomes et 40 carcinomes épidermoïdes (tableau 1).

Tableau 1 Sommaire des résultats de validation du test d'IHC de PD-L1 effectuée à l'IUCPQ

TYPE HISTOLOGIQUE	NOMBRE D'ÉCHANTILLONS CLASSÉS EN FONCTION DU PCT EXPRIMANT PD-L1, N (%)		
	< 1 %	1 à 49 %	50 à 100 %
Adénocarcinome (n = 50)	38 (76)	6 (12)	6 (12)
Carcinome épidermoïde (n = 40)	20 (50)	7 (18)	13 (32)
TOTAL (n = 90)	58 (64)	13 (15)	19 (21)

Abréviations : PCT : pourcentage de cellules tumorales

Depuis la validation du test, le laboratoire a reçu 649 demandes en 103 jours provenant de divers hôpitaux au Québec. De ces demandes, 14 % provenaient de l'interne, 12 % de la région administrative de la Capitale-Nationale et 74 % d'autres régions. Les résultats des analyses sont présentés dans la figure 1.

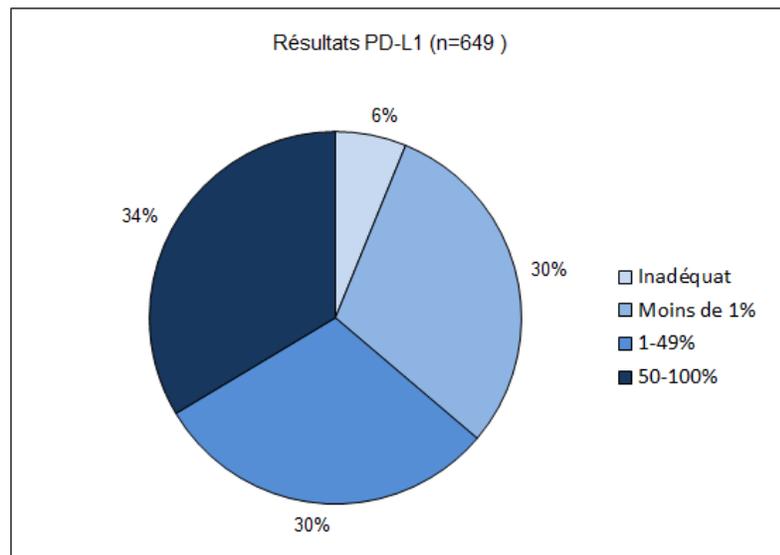


Figure 1 Résultats des analyses de PD-L1 par IHC effectuées à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec pour la période du 1^{er} septembre au 12 décembre 2016 (n = 649)

2.2 Données additionnelles fournies par l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec



INSTITUT UNIVERSITAIRE
DE CARDIOLOGIE
ET DE PNEUMOLOGIE
DE QUÉBEC



Service d'anatomopathologie et de cytologie – C2259
IUCPQ-UL 2725, Chemin Sainte-Foy, Québec QC G1V 4G5
☎ 418.656.8711 poste 5323 📠 418.656.4571

À

Dr François Rousseau, chef du département de biologie médicale, CHU de Québec
Transmission électronique seulement (francois.rousseau@mac.com)

Sujet

Données de validation PD-L1 IUCPQ-UL

Bonjour Dr Rousseau,

Québec, le 15 février 2018

Cette lettre fait suite à la lettre du 13 février 2018 de la DGSSMU demandant de fournir les données de validation de l'analyse PD-L1 en immunohistochimie pour le cancer du poumon non à petites cellules. Le test utilisé à l'IUCPQ-UL est le test compagnon **PD-L1 IHC 22C3 pharmDx d'Agilent/Dako**. Il s'agit d'une trousse diagnostique déjà validée cliniquement et analytiquement et approuvée par la FDA pour l'immunothérapie anti-PD1 du cancer du poumon non à petites cellules avec le pembrolizumab (Keytruda) (voir documents annexés). Cette trousse comporte tous les réactifs, les témoins positifs et négatifs et le protocole d'analyse. L'analyse est réalisée sur l'automate Dako Link 48, tel que prescrit par la trousse diagnostique et suit exactement le protocole de la trousse diagnostique, sans modification. De plus et tel que prévu par la trousse, les pathologistes effectuant l'interprétation ont suivi la formation prescrite pour l'interprétation des lames. Les résultats obtenus dès le départ ont montré les résultats attendus avec les témoins positifs et négatifs. Ces données étaient suffisantes en elles-mêmes pour débiter l'analyse clinique parce qu'il s'agit d'une trousse diagnostique déjà validée cliniquement et analytiquement.

Nous avons en plus effectué les démarches suivantes

1. Étude de validation interne supplémentaire.
2. Optimisation de l'utilisation des automates d'immunohistochimie par l'optimisation des témoins.
3. Contrôle de qualité : volumétrie, temps de réponse, CQ externe.
4. Recherche : Développement de tests maison moins coûteux, prédicteurs d'échantillons inadéquats.

1. Étude de validation interne supplémentaire

Les témoins du fabricant sont deux cultures cellulaires, l'une pour le témoin positif constituée seulement de cellules tumorales exprimant toutes fortement PD-L1 et l'autre pour le témoin négatif de cellules tumorales n'exprimant pas du tout PD-L1. Or, le résultat obtenu sur les tumeurs dans toutes les études publiées est rarement de 0% ou 100% d'expression de PD-L1. De plus, le nombre de témoins fournis dans chaque trousse ne permettait pas de mettre un témoin sur chaque lame testée. Nous avons donc procédé à une étude de validation interne supplémentaire ayant 3 buts :

- 1) Vérifier si l'immunomarquage obtenu sur les témoins fournis par le fabricant était qualitativement superposable à celui des tumeurs pulmonaires réelles provenant de spécimens archivés du échantillonnés sous formes de carottes à partir des blocs de paraffine des pièces de résection chirurgicales et regroupés en 2 matrices tissulaires, l'une de 50 adénocarcinomes pulmonaires et l'autre de 40 carcinomes épidermoïdes pulmonaires. L'immunomarquage fut jugé superposable.
- 2) Comparer la prévalence des trois résultats possibles avec ces tumeurs dans notre laboratoire par rapport aux études publiées. Les résultats possibles sont :
 - Absence d'expression (Moins de 1% des cellules tumorales positives pour PD-L1)
 - Expression faible (Entre 1 et 49% des cellules tumorales positives pour PD-L1)
 - Expression forte (Cinquante pourcent et davantage des cellules positives pour PD-L1).

La prévalence des 3 catégories fut superposable pour des spécimens de résection et selon le type histologique. Les résultats ci-après étaient déjà fournis dans la demande désignation.

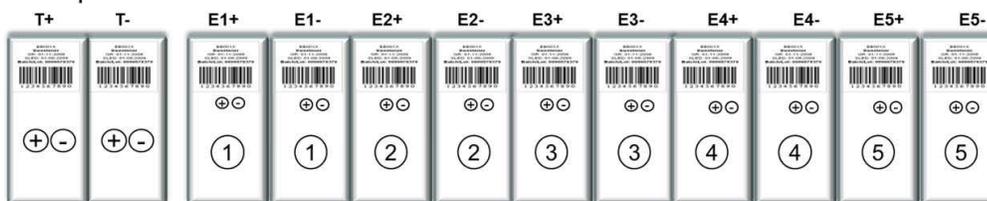
Type histologique	PD-L1 < 1%	PD-L1 1-49%	PD-L1 50-100%
Adénocarcinome	38 / 50 (76%)	6 / 50 (12%)	6 / 50 (12%)
Carcinome épidermoïde	20 / 40 (50%)	7 / 40 (18%)	13 / 40 (32%)
Total	58 / 90 (64%)	13 / 90 (15%)	19 / 90 (21%)

- 3) Générer des témoins positifs en nombre suffisant pour en inclure sur chaque lame testée et non pas juste des témoins de lots d'échantillons testés. Les 19 cas positifs identifiés sur les matrices tissulaires ont permis de retourner aux blocs de paraffine des pièces de résection d'origine pour générer des carottes tissulaires témoins positifs additionnels. Une carotte de tissu hépatique normal a aussi été couplée à chaque carotte de tissu tumoral positif en guise de témoin négatif interne.

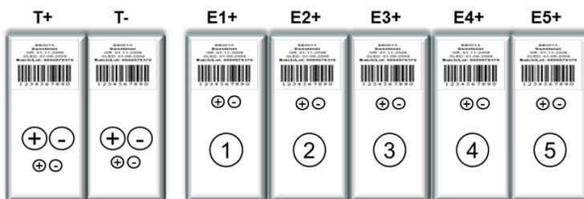
2. Optimisation de l'utilisation des automates d'immunohistochimie par l'optimisation des témoins

Pour les 500 premiers cas courants testés, nous avons validé par l'ajout de nos témoins positifs et négatifs sur chaque lame que les tests sur les échantillons avec anticorps (E+) et sans anticorps (E-) étaient toujours superposables aux lames témoins de lot avec anticorps (T+) et sans anticorps (T-) comportant les témoins fournis par le fabricant de la trousse. Comme la concordance fut de 100% après les 500 premiers échantillons, il fut décidé pour les cas suivants de ne plus effectuer de lame E- et d'inclure nos propres témoins sur les lames de témoin de lot, libérant ainsi la moitié des espaces occupés par les tests PD-L1 sur l'automate d'immunohistochimie et de réduire le temps de coupe des échantillons par 50%.

500 premiers cas

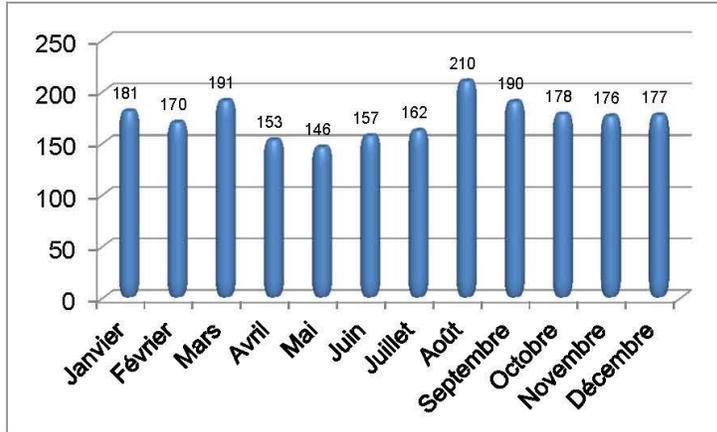


Cas suivants

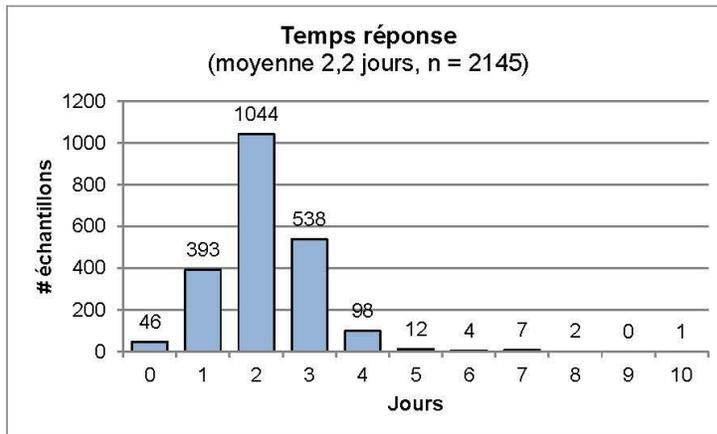


3. Contrôle de qualité : volumétrie, temps de réponse, taux d'inadéquats/positifs/négatifs

a. Volumétrie 2017 ventilée par mois (n total = 2190)



b. Temps de réponse 2017 incluant ALK et EGFR lorsque réalisés concomitamment (n total = 2145)



c. CQ externe. Comme mandataire du programme de contrôle externe de qualité en pathologie, l'INSPQ ne défraye pas à l'heure actuelle l'inscription au programme du CAP américain qui jusqu'à cette année était le seul à offrir un CQ externe pour PD-L1. Le programme canadien CIQC devrait en offrir un et le laboratoire y est inscrit

4. Recherche : Développement de tests maison moins coûteux, prédicteurs d'échantillons inadéquats.

- a. Développement de tests maisons moins coûteux. Le Dr Christian Couture participe à deux projets de recherche pancanadiens en ce sens. Le premier projet vise à tenter de valider l'utilisation de l'anticorps 22C3, celui-là même de la trousse diagnostique validée actuellement utilisée, mais hors de la trousse. Les données préliminaires donnent d'excellents résultats pour l'IUCPQ-UL mais il y a une grande variabilité à l'échelle canadienne de sorte que cette voie est encore au stade exploratoire. Une nouvelle demande à l'INESSS sera faite si les données le supportent car le coût unitaire pourrait potentiellement chuter de 80 à 90% par rapport au coût actuel. Le deuxième projet est une comparaison entre les clones 28-8 par rapport au clone 22C3. Ce projet est encore au stade de la rédaction pour présentation au comité d'éthique et au comité scientifique du centre de recherche de l'IUCPQ-UL. Il demeure d'un intérêt clinique théorique en l'absence d'indication clinique.
- b. Prédicteurs d'échantillons inadéquats. Le taux d'échantillons inadéquats, même s'il est relativement faible à 4%, est problématique étant donné qu'il s'agit d'échantillons obtenus par des procédures invasives chez des patients souvent avec un état général détérioré pour qui une reprise du prélèvement peut être difficile. Une vaste étude rétrospective menée par le Dr Philippe Joubert vise à identifier les prédicteurs de ces échantillons inadéquats. Avec son étudiante au doctorat, la résidente en pathologie Andréanne Gagné, les travaux du Dr Joubert ont mené à des résultats qui pourront améliorer la phase pré-analytique. L'abstract diffusant les résultats, *Influence of Specimen Characteristics on PD-L1 Testing Results in Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Study* s'est mérité le prix de la meilleure présentation à la 54^{ème} journée scientifique Carlton-Auger 2017 à Québec et a été retenu pour le prix de la session de poster Stowell-Orbison/Surgical Pathology/Autopsy Award du congrès annuel de l'USCAP à venir à Vancouver en mars 2018. Le Dr Gagné s'est aussi mérité le prix *Pulmonary Pathology Society Travel Award 2017* pour présenter ses résultats à Vancouver

Espérant le tout à votre convenance, recevez nos salutations distinguées.



Patrice Desmeules, MD FRCPC (16592), anatomopathologiste



Christian-Yves Couture, MD MSc FRCPC (01196), anatomopathologiste

cc.

Dr André Garon, directeur médical des services hospitaliers, CHU de Québec
Dre Martine Périgny, chef du service d'anatomopathologie, CHU de Québec

3 RECOMMANDATION de l'INESSS

Expression de la protéine PD-L1 par immunohistochimie dans le cancer du poumon non à petites cellules–validation analytique

La recommandation de l'INESSS

- Les données de validation et/ou de vérification sont jugées satisfaisantes
- Les données de validation et/ou de vérification sont jugées insatisfaisantes

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ Le comité recommande au laboratoire demandeur de participer aux contrôles de qualité externes disponibles pour cette analyse (ex. : College of American Pathologist et le contrôle canadien de la qualité en immunohistochimie).

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

