

TEST COMPAGNON DE KEYTRUDA^{MC}

Cancer du sein triple négatif localement récidivant non résécable ou métastatique

Avis transmis au ministre en mai 2023

Ce document d'évaluation du test compagnon constitue un rapport complémentaire à l'extrait d'avis du médicament consultable ici : [\[INESSS 2023\]](#)

RECOMMANDATION – Test compagnon

Advenant l'ajout d'une indication reconnue à Keytruda^{MC} pour le traitement du cancer du sein triple négatif (CSTN) non résécable, localement récidivant ou métastatique, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'assurer l'accès à l'analyse du marqueur PD-L1 dont les résultats sont exprimés en fonction du score combiné positif (SCP)¹ pour les patients atteints d'un CSTN.

Indication reconnue par l'INESSS pour le remboursement du médicament

L'INESSS recommande d'ajouter une indication reconnue à Keytruda^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du CSTN non résécable, localement récidivant ou métastatique, respectant les conditions énoncées dans l'extrait d'avis du médicament, notamment que le traitement doit être administré en association avec une chimiothérapie chez les personnes qui n'ont jamais reçu de chimiothérapie pour traiter une maladie métastatique dont les tumeurs expriment le PD-L1 (score combiné positif [SCP ≥ 10]).

Évaluation

Le présent document s'appuie sur l'information fournie par les personnes responsables de l'analyse dans les laboratoires concernés, ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les données consultables au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS. La méthodologie se trouve à l'annexe A.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le pembrolizumab (Keytruda^{MC}) est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de mort cellulaire programmée 1 (*Programmed death*, PD-1) exprimé à la surface des lymphocytes T infiltrant la tumeur afin de bloquer son interaction avec les ligands de mort cellulaire programmée 1 et 2 (PD-L1 et PD-L2)

¹ Le score combiné positif (SCP, de l'anglais CPS, *combined positive score*) est une méthode servant à exprimer les résultats en nombre de cellules marquées (cellules tumorales, lymphocytes, macrophages) sur le nombre total de cellules tumorales viables, multiplié par 100.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

surexprimés à la surface des cellules cancéreuses. La liaison des lymphocytes T avec le PD-1/PD-L1 ou PD-L2 des cellules tumorales inhibe l'activité des lymphocytes T et la surveillance immunologique dans les tissus périphériques. En bloquant cette liaison, le pembrolizumab contribue à réactiver l'immunité antitumorale médiée par les lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur.

VOLET CLINIQUE DU TEST

Contexte d'évaluation

En 2022, approximativement 25 % des cancers diagnostiqués chez les femmes au Canada étaient des cancers du sein. Bien que des hommes puissent aussi être atteints de ce cancer, ils ne représentent que 1 % des nouveaux cas répertoriés en 2022 [SSC].

Le CSTN est un sous-type de cancer qui se définit par l'absence de surexpression du récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-) et par l'absence d'expression des récepteurs hormonaux (< 1 %) pour la progestérone (RP-) et pour l'œstrogène (RE-). Il représente 15 à 20 % de tous les cas de cancer du sein. Ce type de cancer présente un fort risque d'évoluer vers le stade métastatique et est associé à des taux de récurrences précoces [Kagihara *et al.*, 2021].

Besoin en matière d'analyse

La confirmation de l'expression du marqueur PD-L1 selon le seuil SCP ≥ 10 est requise pour que les patientes atteintes d'un CSTN non résecable, localement récidivant ou métastatique, bénéficient du pembrolizumab [Cortes *et al.*, 2020].

État actuel du service de laboratoire

L'analyse de PD-L1 par immunohistochimie (IHC) figure au [Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale](#) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), ci-après nommé Répertoire :

Code 60046 – Marqueurs tumoraux spécifiques (PD-L1) immunohistochimie (par marqueur, incluant le décompte), VP² 105

Cette procédure dont la hiérarchie a été récemment régionalisée permet de déterminer semi-quantitativement l'expression de la protéine PD-L1 dans un tissu tumoral. Advenant l'ajout de l'indication demandée pour le pembrolizumab, le Répertoire devrait couvrir l'offre d'une analyse validée permettant de mesurer l'expression de PD-L1 dont le SCP est égal ou supérieur à 10 dans des biopsies de cancer du sein. Dans la pratique au Québec, l'analyse de l'expression de PD-L1 sur les tissus mammaires n'est pas réalisée de routine, car aucun traitement remboursé pour les cancers du sein ne requiert l'obtention de ce statut à ce jour.

Modalité d'administration du test

La mesure de l'expression du marqueur PD-L1 est réalisée sur un échantillon de la tumeur réséquée, de la biopsie d'une récurrence locale ou de la biopsie de lésions métastatiques. Le marquage par IHC est effectué sur une coupe de tissu tumoral fixé au formaldéhyde et enrobé de paraffine (FFPE, *formalin fixed, paraffin-embedded*) à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques à l'antigène PD-L1. Le statut PD-L1 peut être hétérogène au sein d'une même tumeur. Les experts consultés suggèrent donc la possibilité de demander une analyse additionnelle afin de valider le résultat.

² La valeur pondérée est la valeur associée à chacune des procédures du Répertoire qui reflète les ressources nécessaires (humaines et matérielles) à la réalisation de la procédure.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Méthode actuellement utilisée

Il existe des trousse commerciales validées pour évaluer l'expression de PD-L1 par IHC sur des biopsies de différents types de tissus. Chaque trousse PD-L1 a été développée pour un agent thérapeutique spécifique et utilise différents clones d'anticorps, protocoles de marquage, algorithmes d'interprétation, scores et seuils [Badve *et al.*, 2022]. Les trousse doivent être utilisées selon les spécifications du fabricant de celles-ci ou validées pour l'utilisation clinique prévue.

Le fabricant du médicament recommande l'utilisation de la trousse PD-L1 IHC 22C3 pharmDx^{MC} pour évaluer l'expression du marqueur PD-L1 (SCP \geq 10), soit la même qui est utilisée dans l'étude clinique de phase III KEYNOTE-355 [Cortes *et al.*, 2020]. Cette trousse est également autorisée par la Food and Drug Administration (FDA)³ comme test compagnon du traitement par pembrolizumab pour cette indication et est recommandée par le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [2023]. La trousse PD-L1 IHC 22C3 pharmDx^{MC} (SK006) est homologuée par Santé Canada⁴ et son utilisation est validée par son fabricant pour les CSTN.

La trousse VENTANA^{MC} PD-L1 SP142 est également validée par son fabricant pour évaluer l'expression de PD-L1 par IHC sur des coupes tissulaires de CSTN. Son utilisation est recommandée par l'European Society for Medical Oncology (ESMO) [Gennari *et al.*, 2021]. Cette trousse est également homologuée par Santé Canada⁴.

Guide de pratique clinique et lignes directrices

Pour les cas suspectés d'un CSTN non résecable, localement récidivant ou métastatique, le NCCN, l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et l'ESMO recommandent de déterminer le statut PD-L1 de la tumeur afin d'orienter le traitement de première intention [NCCN, 2023; Henry *et al.*, 2022; Gennari *et al.*, 2021]. Au Québec, le marqueur PD-L1 mesuré dans le tissu tumoral est habituellement utilisé pour déterminer quels patients peuvent bénéficier d'une immunothérapie au nivolumab ou au pembrolizumab dans d'autres types de tumeurs⁵. Selon les algorithmes actuels d'investigation, de traitement et de suivi en cancer du sein au Québec, la recherche du statut PD-L1 n'est pas recommandée en CSTN, puisqu'il n'influence pas le choix du traitement (INESSS 2023). Les experts consultés lors de l'évaluation du médicament ont mentionné que l'analyse était toutefois réalisée dans certains centres afin de diriger les patientes vers une étude clinique ou lorsque le pembrolizumab était accessible par le programme d'accès du fabricant du médicament pour les patientes atteintes d'un CSTN non résecable, localement récidivant ou métastatique.

ENJEUX

Enjeux organisationnels

Actuellement, l'analyse du marqueur PD-L1 n'est pas réalisée de routine chez toutes les patientes atteintes d'un CSTN non résecable, localement récidivant ou métastatique. Advenant l'ajout de l'indication pour le pembrolizumab, les experts mentionnent que l'analyse serait demandée pour la quasi-totalité des patientes chez qui un CSTN non résecable, localement récidivant ou métastatique est

³ Food and Drug Administration. *List of Cleared or Approved Companion Diagnostic Devices (In Vitro and Imaging Tools)* [Site Web]. Consultable à : <https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/list-cleared-or-approved-companion-diagnostic-devices-in-vitro-and-imaging-tools> (consulté le 29 mars 2023).

⁴ Santé Canada. Liste des instruments médicaux homologués en vigueur (MDALL). [Site Web]. Consultable à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/instruments-medicaux/licences/liste-instruments-medicaux-homologues-vigueur.html> (consulté le 31 mars 2023).

⁵ Selon la mise à jour du 1^{er} mars 2023 des listes de médicaments.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

diagnostiqué. Selon eux, une nouvelle analyse PD-L1 ne serait pas requise pour les patientes dont le statut PD-L1 est déjà connu. Une augmentation de la volumétrie des tests est à prévoir advenant l'ajout de cette indication reconnue pour le pembrolizumab.

Étant donné que le résultat de l'analyse de PD-L1 est essentiel avant d'amorcer l'immunothérapie par pembrolizumab, le délai de son obtention pourrait retarder l'administration du traitement. Selon les experts, les délais attendus pour recevoir le résultat de PD-L1 sont de 5 à 10 jours ouvrables. Dans l'éventualité où le test ne serait pas réalisé localement, ce qui est le cas dans certains centres, des délais additionnels de 1 à 2 jours sont à prévoir afin de tenir compte du temps requis pour le transport des échantillons.

L'analyse PD-L1 est effectuée à l'aide de trousse commerciales validées. Afin de maximiser les réactifs, un des experts consultés a mentionné que les échantillons soumis étaient analysés en lot, ce qui exige parfois l'attente de plusieurs spécimens avant de réaliser l'analyse, et peut engendrer des délais additionnels.

Advenant l'ajout d'une indication pour le pembrolizumab nécessitant le résultat de l'expression de PD-L1 ($SCP \geq 10$), l'obtention des résultats dans les meilleurs délais possibles éviterait de retarder l'instauration d'un traitement pour ces patientes atteintes d'un CSTN non résécable, localement récidivant ou métastatique dont le pronostic est déjà sombre.

Enjeux d'implantation de l'analyse

Bien qu'il figure au Répertoire un code générique pour l'analyse de PD-L1, l'IHC réalisée sur des échantillons de CSTN nécessiterait des étapes supplémentaires de validation, en plus d'occasionner une charge de travail additionnelle pour le personnel de laboratoire.

Défis d'interprétation des résultats

Selon un expert consulté, l'analyse des résultats du marqueur PD-L1 dans des biopsies de CSTN pourrait mener à des variations interpathologistes, notamment en raison du marquage de cellules qui ne font pas partie du dénombrement ou celui de protéines cytoplasmiques à la suite de l'IHC spécifique à PD-L1 [Johrens et Ruschoff, 2021]. Selon l'indication pour laquelle le test PD-L1 est demandé et la trousse utilisée, le système de notation ainsi que le seuil peuvent varier [Bou Zerdan *et al.*, 2022]. Des guides d'interprétation fournis par le fabricant de la trousse et des formations sont à la disposition des pathologistes afin d'obtenir des résultats reproductibles lors de l'évaluation de l'expression de PD-L1.

L'interprétation des résultats est particulièrement délicate lorsque le SCP est de 10, comme c'est le cas dans l'indication demandée, comparativement à une interprétation davantage dichotomique (p. ex. $SCP \geq 1$ ou < 1). Dans l'éventualité où le score obtenu mènerait à l'exclusion de possibilité de traitement ($SCP < 10$) pour un patient, un 2^e avis pourrait être demandé en raison de potentielles variations interpathologistes.

VOLET ÉCONOMIQUE

L'analyse économique complète fait partie intégrante de l'extrait d'avis du médicament; veuillez le consulter pour l'analyse détaillée ([INESSS 2023](#)).

Nombre d'analyses actuellement réalisées et impact potentiel de l'inscription

Actuellement, les patientes atteintes d'un CSTN non résécable, localement récidivant ou métastatique, ne bénéficient pas de l'analyse PD-L1. Ainsi, advenant l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab pour ces patientes, l'INESSS s'attend à une hausse du nombre de tests d'environ 425 dans les 3 prochaines

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

années, selon les estimations faites à partir des données fournies par le fabricant du médicament et l'avis des experts consultés.

Analyse d'impact budgétaire

L'INESSS prévoit une hausse des coûts de l'ordre de 44 625 \$ (VP de 105) par année sur le budget destiné aux analyses de biologie médicale du MSSS advenant l'ajout d'une indication reconnue pour le pembrolizumab. Des coûts d'honoraires liés à l'interprétation de ces tests par un médecin spécialiste en pathologie sont aussi à prévoir.

Analyse d'impact budgétaire	Années			Total sur 3 ans
	An 1	An 2	An 3	
Nombre de tests PD-L1	141	142	142	425
Impact net du test (\$)	14 805 \$	14 910 \$	14 910 \$	44 625 \$

Notons que ce scénario présente une incertitude concernant le nombre d'analyses dans l'éventualité où plusieurs tests seraient demandés pour une même patiente. Une biopsie additionnelle pourrait aussi être analysée en raison de la variation du statut PD-L1 au sein de la même tumeur.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Badve SS, Penault-Llorca F, Reis-Filho JS, Deurloo R, Siziopikou KP, D'Arrigo C, Viale G. Determining PD-L1 Status in Patients With Triple-Negative Breast Cancer: Lessons Learned From IMpassion130. *J Natl Cancer Inst* 2022;114(5):664-75.
- Bou Zerdan M, Ghorayeb T, Saliba F, Allam S, Bou Zerdan M, Yaghi M, et al. Triple Negative Breast Cancer: Updates on Classification and Treatment in 2021. *Cancers (Basel)* 2022;14(5)
- Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2020;396(10265):1817-28.
- Gennari A, Andre F, Barrios CH, Cortes J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021;32(12):1475-95.
- Henry NL, Somerfield MR, Dayao Z, Elias A, Kalinsky K, McShane LM, et al. Biomarkers for Systemic Therapy in Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2022;40(27):3205-21.
- Johrens K et Ruschoff J. The Challenge to the Pathologist of PD-L1 Expression in Tumor Cells of Non-Small-Cell Lung Cancer-An Overview. *Curr Oncol* 2021;28(6):5227-39.
- Kagihara JA, Shagisultanova E, Afghahi A, Diamond JR. Moving Towards Targeted Therapies for Triple-Negative Breast Cancer. *Curr Breast Cancer Rep* 2021;13(3):216-26.
- NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer. 2023;Version 4.2023 - 23 mars 2023.
- SSC Statistiques canadiennes sur le cancer, 2022. 2022. Disponible à : https://cdn.cancer.ca/-/media/files/cancer-information/resources/publications/2022-canadian-cancer-statistics-special-report/2022_cancer_prevalence_report_final_fr.pdf.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont pu être consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

ANNEXE A

MÉTHODOLOGIE

Source de données

Le repérage des documents pertinents a été réalisé en consultant les bases de données suivantes : PubMed, Embase, EBM Reviews (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews).

D'autres sources d'information, comme les sites de sociétés savantes et d'autorités de santé d'autres juridictions, ont aussi été consultées. Le moteur de recherche Google a également été utilisé.

Contextualisation et consultation des parties prenantes

Les informations contextuelles ont été recueillies à partir des bases de données médico-administratives du MSSS, des données qualitatives issues de consultations d'informateurs clés œuvrant dans les laboratoires des établissements du réseau de la santé et des services sociaux (RSSS) et des documents fournis par le fabricant du médicament faisant l'objet d'une évaluation à des fins d'inscription.

Validation et assurance qualité

La validation du document a été effectuée par la coordination scientifique et la direction responsable de sa production. Le document n'a pas fait l'objet d'une lecture externe.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).