

TEST COMPAGNON D'OPDIVO^{MC}

Carcinome urothélial

Avis transmis au ministre en avril 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 à Opdivo^{MC} pour le traitement adjuvant du carcinome urothélial, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'assurer l'accès à l'analyse de PD-L1 par immunohistochimie pour les patients atteints d'un carcinome urothélial (code 60046).

Indication reconnue par l'INESSS pour le remboursement du médicament

L'INESSS recommande d'ajouter une indication reconnue à Opdivo^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement adjuvant du carcinome urothélial respectant les conditions énoncées dans l'extrait d'avis du médicament, notamment un pourcentage de cellules tumorales exprimant le PD-L1 d'au moins 1 %.

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 nivolumab (Opdivo^{MC}) est un anticorps monoclonal humanisé conçu pour bloquer l'interaction entre le récepteur de mort cellulaire programmée 1 (*Programmed death 1*, PD-1) et ses ligands (PD-L1 et PD-L2) [Wang *et al.*, 2014]. 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 nivolumab contribue à réactiver l'immunité antitumorale médiée par les lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la 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).

VOLET CLINIQUE DU TEST

Contexte d'évaluation

Le carcinome urothélial est un type de cancer qui se développe à partir des cellules urothéliales qui tapissent l'intérieur de la vessie. Il représente environ 90 % de tous les cas de cancers de la vessie. D'autres cancers, comme le carcinome urothélial des voies supérieures (CUVS), peuvent aussi se développer dans la paroi du rein (bassinets), l'uretère ou l'urètre ¹.

Les tumeurs de la vessie qui envahissent le muscle sont appelées carcinomes urothéliaux infiltrant le muscle (CUIM). Elles montrent une plus grande propension à se propager aux ganglions lymphatiques et à d'autres organes. Bien que la majorité (70 %) des carcinomes urothéliaux soient non infiltrants, 15 à 20 % d'entre eux évolueront ultimement vers un CUIM. Par ailleurs, environ 20 % des carcinomes urothéliaux sont diagnostiqués d'emblée à un stade infiltrant le muscle et environ 10 % le seront au stade métastatique [Patel *et al.*, 2020].

Besoin en matière d'analyse

Santé Canada et la Food and Drug Administration (FDA) ne formulent aucun critère d'expression de PD-L1 pour le traitement adjuvant du carcinome urothélial par Opdivo^{MC}, alors que l'European Medicines Agency (EMA)² et la Haute Autorité de santé (HAS)³ indiquent que l'expression de PD-L1 dans la tumeur doit être d'au moins 1 %.

À la lumière de l'ensemble des données analysées, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique du traitement adjuvant par le nivolumab chez les patients dont l'expression tumorale de PD-L1 est d'au moins 1 %. La confirmation par immunohistochimie du niveau d'expression de PD-L1 est donc requise pour cibler les patients admissibles au nivolumab.

État actuel du service de laboratoire

Selon l'information recueillie par l'INESSS, l'analyse de PD-L1 ne serait actuellement pas réalisée au Québec pour les patients atteints d'un cancer de la vessie. Cependant, elle figure dans le [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, une analyse d'immunohistochimie associée au marqueur PD-L1 : Code 60046 – Marqueurs tumoraux spécifiques (PD-L1) immunohistochimie (par marqueur, incluant le décompte), VP⁴ 105.

Cette procédure dont la hiérarchie a été récemment régionalisée permet de déterminer semi-quantitativement par immunohistochimie l'expression de la protéine PD-L1 dans un tissu tumoral. Advenant l'ajout de l'indication demandée pour le nivolumab, le Répertoire devrait couvrir l'offre d'une analyse validée permettant de mesurer l'expression tumorale de PD-L1 égale ou supérieure à 1 % dans des échantillons de carcinome urothélial.

¹ Société canadienne du cancer [site Web]. Consultable à : <https://cancer.ca/en/> (consulté le 27 février 2023).

² European Medicines Agency [site Web]. Consultable à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/opdivo-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf (consulté le 27 février 2023).

³ Haute Autorité de santé [site Web]. Consultable à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/opdivo_ap94_decision_et_avis_ct.pdf (consulté le 27 février 2023).

⁴ 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).

Modalité d'administration du test

La mesure de l'expression du marqueur PD-L1 est réalisée sur un échantillon de la tumeur réséquée. Le marquage immunohistochimique 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.

Comme le traitement adjuvant par le nivolumab doit être instauré dans les 120 jours suivant la résection radicale du carcinome urothélial, les délais habituels d'obtention du résultat de PD-L1 ne posent pas de problème, selon les experts consultés lors de l'évaluation du médicament.

Méthode actuellement utilisée

Il existe des trousse commerciales validées pour évaluer l'expression de PD-L1 par immunohistochimie pour différents types de tumeurs. Chaque trousse PD-L1 a été conçue pour un agent thérapeutique spécifique et utilise différents clones d'anticorps, protocoles de marquage, algorithmes d'interprétation, scores et seuils [Gevaert *et al.*, 2021; Lopez-Beltran *et al.*, 2021; Powles *et al.*, 2020; Ionescu *et al.*, 2018].

Le fabricant d'Opdivo^{MC} recommande la trousse PD-L1 IHC 28-8 pharmDx^{MC} pour évaluer l'expression tumorale du marqueur PD-L1. Cette trousse est celle qui a été utilisée dans l'étude clinique de phase III CheckMate-274 [Bajorin *et al.*, 2021]. L'algorithme d'interprétation de l'expression de la protéine PD-L1 de cette trousse sur des coupes tissulaires de carcinome urothélial se définit par le pourcentage de cellules tumorales présentant une coloration positive de la membrane, peu importe l'intensité du marquage.

Performance clinique

Des études visant à évaluer l'interchangeabilité et la concordance des différentes trousse pour mesurer l'expression de PD-L1 dans des coupes tissulaires de carcinome urothélial ont été repérées [Zajac *et al.*, 2019; Tretiakova *et al.*, 2018]. Dans l'étude de Tretiakova *et al.*, 235 spécimens ont été marqués selon les instructions du fabricant de chacune des 3 trousse utilisées (clones 22C3, 28-8 et SP142). Les résultats ont été interprétés indépendamment par 2 pathologistes possédant plus de 10 ans d'expérience en pathologie génito-urinaire. Environ 10 % des spécimens ont fait l'objet d'une interprétation discordante, notamment en raison d'un niveau d'expression près de la limite ou la présence abondante de cellules inflammatoires. Les cas de désaccord ont été réexaminés et résolus par consensus. Dans l'étude de Zajac *et al.*, 335 spécimens ont été marqués selon les instructions du fabricant de chacune des 4 trousse utilisées (clones 22C3, 28-8, SP142 et SP263). Pour s'assurer de l'objectivité de la comparaison inter-essai, un seul pathologiste, formé par un laboratoire externe certifié par le programme Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA), a analysé tous les échantillons en aveugle. En dépit des différents clones d'anticorps, des propriétés moléculaires de ces derniers, des plateformes de détection et de l'hétérogénéité des marquages, ces études ont montré, dans l'ensemble, une bonne concordance entre les trousse pour le marquage des cellules de carcinome urothélial et des cellules immunitaires.

ENJEUX

Enjeu concernant l'uniformité des méthodes d'analyse

Les trousse commercialisées pour l'évaluation du niveau d'expression de PD-L1 dans le carcinome urothélial utilisent des algorithmes d'interprétation, des scores et des seuils propres aux traitements pour lesquels elles ont été développées. Pour les laboratoires, l'utilisation de plusieurs trousse PD-L1 en fonction des spécimens et des seuils spécifiques à chaque thérapie contribuerait à complexifier et à alourdir la tâche des pathologistes, en plus de risquer de compromettre les options de traitement des patients. Néanmoins, il existe une certaine flexibilité concernant l'interchangeabilité de ces méthodes. Selon l'organisation des laboratoires, les trousse actuellement utilisées et les plateformes d'analyses

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).

offertes, il pourrait s'avérer nécessaire de réaliser des études de comparabilité pour déterminer quels tests peuvent être utilisés en fonction du spécimen et du seuil d'expression de PD-L1 requis. L'harmonisation des méthodes d'évaluation de l'expression de PD-L1 est cruciale pour éviter la confusion dans l'interprétation des résultats chez les oncologues et les pathologistes et garantir un choix de traitement approprié.

Enjeux concernant l'implantation de l'analyse

Des enjeux organisationnels sont à prévoir. Bien qu'il figure au Répertoire un code générique pour l'analyse de PD-L1, l'immunohistochimie réalisée sur des échantillons de carcinome urothélial nécessiterait des étapes supplémentaires de validation, en plus d'occasionner une charge de travail additionnelle au personnel de laboratoire. De plus, l'interprétation des résultats de marquage de PD-L1 sur des biopsies de carcinome urothélial pourrait constituer un enjeu pour les pathologistes, de sorte que de la formation particulière et une courbe d'apprentissage pourraient être à prévoir.

VOLET ÉCONOMIQUE

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

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

Actuellement, les patients atteints du cancer de la vessie ne bénéficient pas de l'analyse du marqueur PD-L1. Ainsi, advenant l'ajout d'une indication reconnue au nivolumab sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour les patients atteints d'un carcinome urothélial, l'INESSS s'attend à une hausse du nombre de tests d'environ 432, 433 et 434 par année au cours des 3 prochaines années.

Analyse d'impact budgétaire

Une hausse de 1 299 tests et des coûts additionnels de 136 395 \$ sur 3 ans relatifs à la réalisation de l'analyse de l'expression du marqueur PD-L1 sont ainsi à prévoir.

Analyse d'impact budgétaire	Années			Total sur 3 ans
	An 1	An 2	An 3	
Nombre de tests PD-L1	432	433	434	1 299
Impact net du test (\$)	45 360	45 465	45 570	136 395

Notons que des coûts d'honoraires liés à l'interprétation de ces tests par un médecin spécialiste en pathologie sont aussi à prévoir.

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

Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384(22):2102-14.

Gevaert T, Cimadamore A, Montironi R, Eckstein M. PD-L1 Testing for Urothelial Carcinoma: Interchangeability, Reliability and Future Perspectives. *Curr Drug Targets* 2021;22(2):162-70.

Ionescu DN, Downes MR, Christofides A, Tsao MS. Harmonization of PD-L1 testing in oncology: a Canadian pathology perspective. *Curr Oncol* 2018;25(3):e209-e16.

Lopez-Beltran A, López-Rios F, Montironi R, Wildsmith S, Eckstein M. Immune Checkpoint Inhibitors in Urothelial Carcinoma: Recommendations for Practical Approaches to PD-L1 and Other Potential Predictive Biomarker Testing. *Cancers (Basel)* 2021;13(6)

Patel VG, Oh WK, Galsky MD. Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70(5):404-23.

Powles T, Walker J, Andrew Williams J, Bellmunt J. The evolving role of PD-L1 testing in patients with metastatic urothelial carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2020;82:101925.

Tretiakova M, Fulton R, Kocherginsky M, Long T, Ussakli C, Antic T, Gown A. Concordance study of PD-L1 expression in primary and metastatic bladder carcinomas: comparison of four commonly used antibodies and RNA expression. *Mod Pathol* 2018;31(4):623-32.

Wang C, Thudium KB, Han M, Wang XT, Huang H, Feingersh D, et al. In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. *Cancer Immunol Res* 2014;2(9):846-56.

Zajac M, Scott M, Ratcliffe M, Scorer P, Barker C, Al-Masri H, et al. Concordance among four commercially available, validated programmed cell death ligand-1 assays in urothelial carcinoma. *Diagn Pathol* 2019;14(1):99.

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 pays ou territoires, ont aussi été consultés. 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

Une 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.

<p>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).</p>
