

TEST COMPAGNON DE VERZENIO^{MC}

Cancer du sein RH+ HER2-

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'inscription de Verzenio^{MC} pour le traitement adjuvant du cancer du sein RH+ HER2- de stade précoce, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'assurer l'accès à l'analyse par immunohistochimie du pourcentage de cellules tumorales exprimant le Ki-67 dans du tissu tumoral de cancer du sein (code 60189).

Indication reconnue par l'INESSS pour le remboursement du médicament

L'INESSS recommande d'inscrire Verzenio^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement adjuvant du cancer du sein RH+ HER2- de stade précoce respectant les conditions énoncées dans l'extrait d'avis du médicament, notamment un pourcentage de cellules tumorales exprimant le Ki-67 d'au moins 20 %.

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

L'abémaciclib (Verzenio^{MC}) est un inhibiteur des kinases dépendantes des cyclines 4 et 6 (CDK 4/6), qui prévient la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome, pour ensuite provoquer l'arrêt du cycle cellulaire.

VOLET CLINIQUE DU TEST

Contexte d'évaluation

Les cancers du sein qui expriment les récepteurs hormonaux (RH+), mais sans surexpression du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-) représentent environ 70 % des cancers du sein, ce qui en fait le sous-type le plus fréquent [Waks et Winer, 2019]. Le taux de récurrence est élevé

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).

chez les patientes atteintes d'un cancer RH+ HER2- présentant certaines caractéristiques défavorables (p. ex. tumeur primaire volumineuse, présence d'une atteinte ganglionnaire, grade histologique élevé et degré de prolifération cellulaire élevé [mesuré par les niveaux d'expression du Ki-67 dans la tumeur]) [Nelson *et al.*, 2022].

Le Ki-67 est un marqueur de prolifération cellulaire. Cet antigène est présent au niveau du noyau des cellules, en phase G1, S, G2 et M [Schlüter *et al.*, 1993]. L'évaluation du niveau d'expression du Ki-67 par immunohistochimie est un outil utile pour évaluer le risque de récurrence des cancers du sein RH+ HER2- [Zhang *et al.*, 2021].

Besoin en matière d'analyse

La confirmation de l'expression tumorale du marqueur Ki-67 $\geq 20\%$ est requise pour permettre aux patientes atteintes d'un cancer RH+ HER2- de stade précoce de bénéficier de l'abémaciclib en adjuvant.

État actuel du service de laboratoire

À l'heure actuelle, l'analyse du marqueur Ki-67 ne compte pas parmi celles réalisées de routine au Québec dans les laboratoires à des fins de décision thérapeutique pour le traitement du cancer du sein, comme le sont les analyses des marqueurs RH et HER2 [INESSS, 2020]. Cependant, il 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 qui inclut le marqueur Ki-67 : Code 60189 – Biomarqueurs immunohistochimiques (à but thérapeutique) (par marqueur, incluant le décompte), VP¹ 23.

Cette procédure dont la hiérarchie est régionale permet de déterminer semi-quantitativement par immunohistochimie l'expression de la protéine Ki-67 dans un tissu tumoral. Advenant l'ajout de l'indication reconnue pour l'abémaciclib, le Répertoire devrait inclure une analyse validée permettant de mesurer l'expression tumorale de Ki-67 égale ou supérieure à 20 % dans des biopsies de cancer du sein.

Modalité d'administration du test

La mesure de l'expression du marqueur Ki-67 est réalisée sur un échantillon issu 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 Ki-67.

Comme on doit observer un délai entre la résection et le début du traitement adjuvant par l'abémaciclib, des délais inférieurs à 3 semaines pour l'obtention du résultat de Ki-67 ne posent pas de problème, selon les experts consultés lors de l'évaluation du médicament.

Méthode actuellement utilisée

L'expression de Ki-67 est classiquement détectée par immunohistochimie afin d'évaluer la prolifération cellulaire dans les tissus. En pratique clinique, l'expression du marqueur est rapportée sous forme d'un indice Ki-67 qui représente le pourcentage de noyaux marqués par l'anticorps anti-Ki-67 [Nielsen *et al.*, 2021].

Il existe des anticorps commerciaux validés pour évaluer l'expression de Ki-67 par immunohistochimie sur des coupes tissulaires de cancer du sein. Selon des informations que l'INESSS a pu obtenir, l'anticorps Ki-67 IHC MIB-1 pharmDx^{MC} serait utilisé dans des laboratoires au Québec.

¹ 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).

Performance clinique

Malgré son utilisation presque universelle dans les laboratoires de pathologie, aucun consensus international n'a encore été atteint concernant certains détails méthodologiques liés à l'analyse de l'expression de Ki-67 en immunohistochimie. Les points controversés concernent entre autres le choix des clones d'anticorps, l'interprétation des marquages, l'absence de consensus sur le seuil et la variabilité inter-laboratoire [Kreipe *et al.*, 2022; INESSS, 2020; Røge *et al.*, 2019]. Pour ces raisons, l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ne recommandent pas l'utilisation du Ki-67 comme marqueur diagnostique [Coates *et al.*, 2015; Harris *et al.*, 2007]. Or, dans certains milieux, il est connu que des cliniciens demandent l'analyse du Ki-67 afin de se conforter dans leur décision de prescrire le test Oncotype Dx^{MD} [INESSS, 2016].

Parmi les anticorps commercialisés qui permettent de discriminer les patientes atteintes d'un cancer du sein selon l'expression tumorale de Ki-67 à un seuil de 20 % [Ács *et al.*, 2017], l'International Ki-67 in Breast Cancer Working Group (IKWG) a reconnu le clone MIB-1 comme l'anticorps Ki-67 validé le plus largement utilisé [Nielsen *et al.*, 2021]. Ce clone a également fait l'objet d'une validation dans l'étude clinique de phase 3 monarchE [Polewski *et al.*, 2022]. Par ailleurs, la U.S. Food and drug administration (FDA) considère le clone MIB-1 comme le test compagnon de l'abémaciclib en cancer du sein.

ENJEUX

Des enjeux organisationnels sont à prévoir. Selon les experts consultés, l'analyse de Ki-67 est déjà réalisée par la majorité des laboratoires au Québec. Toutefois, l'analyse n'étant pas effectuée de routine sur des biopsies de cancer du sein, la reconnaissance de cette analyse comme test compagnon de l'abémaciclib nécessiterait que certains laboratoires procèdent à des étapes supplémentaires de validation. Par conséquent, pour les laboratoires concernés, une charge de travail additionnelle du personnel est à prévoir. De plus, l'absence de consensus liée à la standardisation de l'interprétation des résultats de marquage de Ki-67 sur des biopsies de cancer du sein pourraient constituer un enjeu pour les pathologistes, de sorte que de la formation particulière et une courbe d'apprentissage seront nécessaires.

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](#)].

Selon les cliniciens consultés, l'analyse du marqueur Ki-67 serait réalisée simultanément avec les tests visant à établir le statut RH+ et HER2-, et non pas seulement chez les patientes présentant un haut risque de récurrence. Ils estiment également que la proportion de patientes testées (80, 90 et 95 % sur 3 ans) correspond somme toute à la population de patientes chez qui un cancer du sein de stade précoce a été diagnostiqué (prévisions établies à 6 156, 6 200 et 6 229 patientes sur 3 ans).

Actuellement, les patientes atteintes du cancer du sein ne bénéficient pas de routine de l'analyse Ki-67. Ainsi, advenant l'inscription de l'abémaciclib sur les listes des médicaments pour le cancer du sein RH+ HER2-, l'INESSS s'attend à une hausse du nombre de tests d'environ 4 925, 5 580 et 5 918 par année au cours des 3 prochaines années.

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).

Analyse d'impact budgétaire

Une hausse de 16 423 tests et des coûts additionnels de 377 729 \$ sur 3 ans relatifs à la réalisation de l'analyse de l'expression du marqueur Ki-67 sont ainsi à prévoir.

Analyse d'impact budgétaire	Années			Total sur 3 ans
	An 1	An 2	An 3	
Nombre de tests Ki-67	4 925	5 580	5 918	16 423
Impact net du test (\$)	113 275	128 340	136 114	377 729

Cependant, il convient de préciser qu'aux dires des experts consultés, il arrive que certains établissements de santé procèdent à l'analyse de Ki-67 dans le but de sélectionner des patientes qui pourraient bénéficier de l'abémaciclib grâce au programme compassionnel offert par le fabricant, ce qui contribuerait à réduire l'augmentation attendue des coûts.

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

- Ács B, Kulka J, Kovács KA, Teleki I, Tőkés AM, Meczker Á, et al. Comparison of 5 Ki-67 antibodies regarding reproducibility and capacity to predict prognosis in breast cancer: does the antibody matter? *Hum Pathol* 2017;65:31-40.
- Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015;26(8):1533-46.
- Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(33):5287-312.
- INESSS. Utilisation du test Oncotype Dx^{MD} aux fins de décision thérapeutique dans le contexte du traitement du cancer du sein infiltrant. Rapport rédigé par Cathy Gosselin. Québec, Qc: Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS); 81p. 2016. Consultable à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS_Test_Oncotype_CancerduSein.pdf.
- INESSS. Algorithme : cancer du sein. Rédigé par Mélanie Béland, Gino Boily, Jim Boulanger, Vanessa Dufour, Cathy Gosselin, Marie-Christine Paquin, Véronique Provost et Marie-Claude Roy. Québec, Qc: Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ). 2020. Consultable à : <https://inesss.algorithmes-onco.info/fr/algorithme10-consultation-version21#signet2035>.
- Kreipe H, Harbeck N, Christgen M. Clinical validity and clinical utility of Ki67 in early breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2022;14:17588359221122725.
- Nelson DR, Brown J, Morikawa A, Method M. Breast cancer-specific mortality in early breast cancer as defined by high-risk clinical and pathologic characteristics. *PLoS One* 2022;17(2):e0264637.
- Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst* 2021;113(7):808-19.
- Polewski MD, Nielsen GB, Gu Y, Weaver AT, Gegg G, Tabuena-Frolli S, et al. A Standardized Investigational Ki-67 Immunohistochemistry Assay Used to Assess High-Risk Early Breast Cancer Patients in the monarchE Phase 3 Clinical Study Identifies a Population With Greater Risk of Disease Recurrence When Treated With Endocrine Therapy Alone. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2022;30(4):237-45.
- Røge R, Nielsen S, Riber-Hansen R, Vyberg M. Impact of Primary Antibody Clone, Format, and Stainer Platform on Ki67 Proliferation Indices in Breast Carcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2019;27(10):732-9.

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).

Schlüter C, Duchrow M, Wohlenberg C, Becker MH, Key G, Flad HD, Gerdes J. The cell proliferation-associated antigen of antibody Ki-67: a very large, ubiquitous nuclear protein with numerous repeated elements, representing a new kind of cell cycle-maintaining proteins. *J Cell Biol* 1993;123(3):513-22.

Waks AG et Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *Jama* 2019;321(3):288-300.

Zhang A, Wang X, Fan C, Mao X. The Role of Ki67 in Evaluating Neoadjuvant Endocrine Therapy of Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:687244.

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.

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).