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

TEST COMPAGNON DE KEYTRUDA[MC]

Cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne

Avis transmis au ministre en janvier 2022

Ce document d'évaluation des tests compagnons constitue un rapport complémentaire à l'extrait d'avis du médicament consultable ici : [*INESSS 2022*]

RECOMMANDATION – Test compagnon

Advenant l'ajout d'une indication à Keytruda[MC] pour le traitement de première intention des adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne localement avancé non résécable ou métastatique, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'introduire l'analyse de PD-L1 exprimé en fonction du score combiné positif (SCP)[1] pour les patients atteints d'un cancer de l'œsophage et de la jonction gastro-œsophagienne.

Indication proposée par l'INESSS pour le remboursement du médicament

L'INESSS recommande l'ajout d'une indication à Keytruda[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements*. Deux indications reconnues sont proposées au ministre. La première vise à inclure l'ensemble de la population susceptible de bénéficier d'un traitement à base de pembrolizumab. Dans un contexte de ressources limitées, la seconde indication cible les patients qui bénéficient le plus de ce traitement, afin que la décision soit davantage responsable, juste et équitable pour l'ensemble de la population québécoise.

Indication pour l'ensemble de la population

L'INESSS propose, d'une part, le remboursement de Keytruda[MC], en association avec une chimiothérapie à base d'un sel de platine et de fluoropyrimidine pour le traitement de première intention d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER2 négatif (dont le centre de la tumeur est situé de 1 à 5 cm au-dessus du cardia gastrique), chez les personnes dont la maladie est localement avancée non résécable ou métastatique.

Selon cette première indication, le résultat du test PD-L1 permettrait d'orienter la discussion entre le médecin traitant et son patient concernant la probabilité que l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie apporte un bénéfice clinique.

[1] Le score combiné positif (SCP, de l'anglais CPS, *combined positive score*) est une méthode qui permet d'exprimer les résultats en pourcentage du nombre de cellules marquées (cellules tumorales, lymphocytes, macrophages) sur le nombre total de cellules tumorales viables.

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).

Indication pour la population avec carcinome épidermoïde et PD-L1 SCP ≥ 10

L'INESSS propose, d'autre part, le remboursement de Keytruda[MC] en association avec une chimiothérapie à base d'un sel de platine et de fluoropyrimidine pour le traitement de première intention d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage, chez les personnes, dont la maladie est localement avancée non résécable ou métastatique et dont la tumeur exprime le PD-L1 SCP ≥ 10.

Selon cette seconde indication, le résultat du test PD-L1 permettrait de déterminer l'admissibilité du patient au traitement.

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 disponibles 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 infiltrants la tumeur afin de bloquer son interaction avec les ligands de mort cellulaire programmée 1 et 2 (PD-L1 et PD-L2) 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

La Société canadienne du cancer estime qu'en 2021, 540 nouveaux cas de cancer de l'œsophage ont été diagnostiqués au Québec [SCC, 2021]. Entre 2011 et 2015, la majorité des patients canadiens recevant un diagnostic de cancer de l'œsophage présentaient d'emblée une maladie de stade avancé ou métastatique [SCC, 2019].

Il existe 2 sous-types histologiques distincts de cancer de l'œsophage, soit l'adénocarcinome de l'œsophage (ACO) et le carcinome à cellules épidermoïdes de l'œsophage (CEO). À lui seul, le CEO représente 35 % de tous les cas de cancer de l'œsophage [Otterstatter *et al.*, 2012].

Pour les cas suspectés de cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne au stade métastatique, le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recommande de procéder à un test d'instabilité des microsatellites (IMS, soit *microsatellite instability*, MSI) et de PD-L1 dans la tumeur pour orienter le traitement [NCCN, 2021]. En présence d'un adénocarcinome, il est recommandé en plus de procéder à un test HER2 (*Human epidermal growth factor 2*) dans la tumeur afin de déterminer l'admissibilité au trastuzumab [NCCN, 2021; Bartley *et al.*, 2017].

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).

Le NCCN précise que le test de PD-L1 permet de déterminer l'admissibilité au pembrolizumab pour les ACO HER2 négatifs (SCP ≥ 1) et pour les CEO (SCP ≥ 10). Il a établi différents seuils de PD-L1 visant à sélectionner les patients qui pourraient bénéficier d'un traitement au pembrolizumab en association avec une chimiothérapie à base d'un sel de platine et de fluoropyrimidine[2].

Notons que les recommandations des différentes agences réglementaires sont en désaccord sur un critère d'expression de PD-L1 :

- Food and Drug Administration (FDA) : aucun critère;
- European Medicines Agency (EMA) : CEO et ACO, PD-L1 SCP ≥ 10;
- Santé Canada : aucun critère.

Au Québec, le marqueur PD-L1 mesuré dans le tissu tumoral est habituellement utilisé pour déterminer quels patients peuvent bénéficier d'une immunothérapie de pembrolizumab ou de nivolumab dans d'autres types de tumeurs. L'Avis de conformité de Santé Canada ne fait pas mention d'un quelconque marqueur de sélection des patients admissibles à la thérapie. Cependant, certains des experts consultés sont d'avis que l'information concernant le niveau d'expression de PD-L1 apportera une valeur ajoutée au moment de faire le choix du traitement (selon un seuil de PD-L1 SCP ≥ 10).

Perspective des experts consultés

L'étude KEYNOTE 590 [Sun *et al.*, 2021] a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique du médicament. Dans cet essai clinique de phase III, les patients inclus avaient un carcinome épidermoïde de l'œsophage ou un adénocarcinome de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne localement avancé non résécable ou métastatique. Bien que le traitement au pembrolizumab montre des gains de survie globale jugés cliniquement significatifs chez la population traitée dans l'étude, l'ampleur de l'effet du traitement est plus importante chez les patients ayant un CEO et dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥ 10.

À la lumière de ces données, certains experts consultés ajouteraient le pembrolizumab au traitement de chimiothérapie seulement pour les patients atteints de CEO et dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥ 10, alors que d'autres cliniciens l'ajouteraient au traitement de tous les patients atteints de CEO et d'ACO. Bien que ces experts concèdent que les bénéfices sont moindres chez les patients ayant une tumeur exprimant un PD-L1 SCP < 10, ils affirment ne pas pouvoir conclure à une absence d'effet. Toutefois, advenant la survenue d'effets indésirables, ils seront portés à cesser l'immunothérapie plus rapidement chez les patients ayant un SCP bas.

Besoin en matière d'analyse

L'expression du marqueur PD-L1 dans les cellules tumorales d'ACO et de CEO pourrait s'avérer utile pour guider les cliniciens et leurs patients dans le choix de traitement, et ce, même si la population admissible au pembrolizumab est sans égard à l'expression du PD-L1.

[2] Pour chacune de ces combinaisons, des forces de recommandations différentes ont été attribuées [NCCN, 2021] :

- fluoropyrimidine, oxaliplatine et pembrolizumab : PD-L1 SCP ≥ 10 pour ACO ou CEO;
- fluoropyrimidine, oxaliplatine et pembrolizumab : PD-L1 SCP = 1-9 pour ACO seulement;
- fluoropyrimidine, cisplatine et pembrolizumab : PD-L1 SCP ≥ 10 pour ACO et CEO;
- fluoropyrimidine, cisplatine et pembrolizumab : PD-L1 SCP = 1-9) pour ACO seulement.

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).

État actuel du service de laboratoire

L'analyse par immunohistochimie permet de déterminer semi-quantitativement l'expression de la protéine PD-L1 dans une tumeur. Le marquage, réalisé à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques à l'antigène PD-L1, est effectué à partir d'une coupe de tissus fixés dans le formaldéhyde et enrobés de paraffine (FFPE, *formalin fixed, paraffin-embedded*).

Présentement, l'analyse de PD-L1 par immunohistochimie n'est pas réalisée au Québec pour les patients atteints de cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne. Cependant, il existe 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, 2 analyses d'immunohistochimie associées au marqueur PD-L1 à une VP[3] de 105. La première est prévue pour le cancer du poumon non à petites cellules (code 60040) et la seconde pour le carcinome épidermoïde de la tête et cou (code 60046). Advenant l'ajout de l'indication demandée pour Keytruda[MC], le Répertoire devrait inclure une analyse permettant de tester PD-L1 pour le cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne.

Modalité d'administration du test PD-L1

Il existe des trousses commerciales validées pour évaluer l'expression de PD-L1 dans différents sites anatomiques. Les trousses présentées dans le tableau ci-dessous sont celles homologuées par Santé Canada. Seule la trousse PD-L1 IHC 22C3 pharmDx[MC] a été approuvée par la *Food and Drug Administration* (FDA) comme test compagnon de Keytruda[MC] pour le traitement de l'ACO et du CEO.

Trousse commerciale homologuée par Santé Canada	Indication validée par le manufacturier de la trousse
PD-L1 IHC 22C3 pharmDx[MC] (Dako North America Inc.)	**Adénocarcinome gastrique et de la jonction gastro-œsophagienne** Cancer cervical Cancer du col de l'utérus Cancer du poumon non à petites cellules Cancer du sein triple négatif Carcinome épidermoïde de la tête et du cou **Carcinome épidermoïde de l'œsophage** Carcinome urothélial
PD-L1 IHC 28-8 pharmDx[MC] (Dako North America Inc.)	Cancer du poumon non à petites cellules Carcinome épidermoïde de la tête et du cou Mélanome
VENTANA[MC] PD-L1 SP142 (Ventana Medical Systems Inc.)	Cancer du poumon non à petites cellules Cancer du sein triple négatif Carcinome urothélial

Interprétation des résultats

Selon le type de cancer, les critères considérés dans l'interprétation des résultats diffèrent notamment quant aux types cellulaires marqués. C'est pourquoi, advenant l'ajout d'une indication à Keytruda[MC], une standardisation de l'interprétation des résultats dans les laboratoires des centres experts qui offriront

[3] La VP correspond à la valeur relative 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).

l'analyse PD-L1 est essentielle. À ce titre, l'évaluation de l'expression de la protéine PD-L1 dans les tumeurs de l'œsophage et de la jonction gastro-œsophagienne doit être déterminée préférentiellement en utilisant la méthode du SCP. Cette méthode consiste à exprimer les résultats en pourcentage du nombre de cellules marquées (cellules tumorales, lymphocytes, macrophages) sur le nombre total de cellules tumorales viables.

ENJEUX

Des enjeux organisationnels sont à prévoir. En effet, l'analyse de PD-L1 est déjà réalisée par des laboratoires sur des biopsies de cancer du poumon ainsi que de la tête et du cou. Toutefois, l'analyse n'étant pas effectuée actuellement chez les patients atteints d'ACO et de CEO, l'ajout de celle-ci à l'offre de service nécessiterait des étapes de validation et occasionnerait une charge de travail additionnelle pour le personnel de laboratoire. De plus, l'interprétation des résultats de marquage de PD-L1 sur des biopsies d'ACO et de CEO pourrait constituer un enjeu pour les pathologistes, de sorte que de la formation spécifique et une courbe d'apprentissage devront être prévues.

Outre les enjeux organisationnels associés à l'implantation d'une nouvelle analyse, des enjeux associés au temps réponse de l'analyse ont été soulevés. En effet, les individus qui reçoivent un diagnostic de cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne font face à un pronostic sombre [SCC, 2021]. Il est alors nécessaire que le temps réponse des analyses requises pour déterminer l'admissibilité des patients à la thérapie soit court, afin que les patients puissent en bénéficier au moment opportun. Certains experts consultés ont constaté de longs délais de l'ordre de 4 à 6 semaines pour obtenir le résultat des tests HER2 et PD-L1.

Afin de gagner du temps, des cliniciens ont mentionné qu'ils pourraient demander que le test PD-L1 soit réalisé parallèlement au test HER2 pour tous les adénocarcinomes, plutôt qu'en réflexe seulement pour les adénocarcinomes HER2 négatif. Une telle pratique aurait pour effet non seulement d'augmenter le nombre d'analyses et les coûts qui y sont associés, mais aussi de solliciter davantage l'expertise des laboratoires de pathologie pour des analyses dont la pertinence est questionnable. L'organisation de l'offre de service devrait donc tenir compte du besoin d'obtenir rapidement les résultats de PD-L1, afin de ne pas favoriser de telles pratiques.

VOLET ÉCONOMIQUE

Le volet économique associé au test fait partie intégrante de l'extrait d'avis du médicament, veuillez y référer pour l'analyse détaillée [INESSS 2022].

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

Actuellement, aucun patient atteint de cancer de l'œsophage ne bénéficie de l'analyse de PD-L1. Pour demeurer en phase avec les 2 propositions d'indications reconnues par l'INESSS, 2 scénarios ont été élaborés.

<u>Indication pour l'ensemble de la population</u>

Advenant l'ajout d'une indication à Keytruda[MC] pour les patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne, l'INESSS s'attend à une hausse du nombre de tests d'environ 221, 225 et 230 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).

Indication pour la population avec carcinome épidermoïde et PD-L1 SCP ≥ 10
Dans l'éventualité de l'ajout d'une indication à Keytruda[MC] pour les patients atteints d'un CEO seulement, l'INESSS s'attend plutôt à une hausse du nombre de tests d'environ 91, 93 et 95 par année au cours des 3 prochaines années.

Analyse d'impact budgétaire
Pour demeurer en phase avec les 2 propositions d'indications reconnues par l'INESSS, 2 scénarios ont été élaborés.

Indication pour l'ensemble de la population
Advenant l'ajout d'une indication à Keytruda[MC] pour les patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne, considérant que l'analyse de PD-L1 pour ce site anatomique ne figure pas au Répertoire, considérant une VP de 105, l'INESSS prévoit une volumétrie estimée à 676 analyses au cours des 3 prochaines années, ce qui se traduirait par une hausse des coûts de l'ordre de 70 980 $ liée à l'analyse.

Notons que ce scénario présente une incertitude concernant le nombre d'analyses advenant qu'une partie des médecins traitants demandent le test PD-L1 en parallèle au test HER2 plutôt qu'en réflexe à un résultat HER2 négatif. Dans ce cas, des coûts excédentaires pouvant totaliser jusqu'à 12 600 $ sont envisageables pour 120 analyses supplémentaires au cours des 3 prochaines années.

Indication pour la population avec carcinome épidermoïde et PD-L1 SCP ≥ 10
Dans l'éventualité de l'ajout d'une indication à Keytruda[MC] pour les patients atteints d'un CEO seulement, l'INESSS s'attend plutôt à une volumétrie estimée à 279 analyses au cours des 3 prochaines années, ce qui se traduirait par une hausse des coûts de l'ordre de 29 295 $ liée à l'analyse.

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

Bartley AN, Washington MK, Colasacco C, Ventura CB, Ismaila N, Benson AB, 3rd, et al. HER2 Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2017;35(4):446-64.

NCCN Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2021. Version 4.2021 - 1er septembre 2021. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal_blocks.pdf.

Otterstatter MC, Brierley JD, De P, Ellison LF, Macintyre M, Marrett LD, et al. Esophageal cancer in Canada: trends according to morphology and anatomical location. Can J Gastroenterol 2012;26(10):723-7.

SCC Statistiques canadiennes sur le cancer, 2021. 2021. Disponible à : https://cdn.cancer.ca/-/media/files/research/cancer-statistics/2021-statistics/2021-pdf-fr-final.pdf?rev=d571102f382a487785d7bbd4f54ff92f&hash=B38D74D77C429E359D4627A7F3B1E589&_ga=2.236846785.1112382551.1638219980-128911598.1638219980.

SCC Statistiques canadiennes sur le cancer, 2019. 2019. Disponible à : https://cdn.cancer.ca/-/media/files/research/cancer-statistics/2019-statistics/res-cancerstatistics-canadiancancerstatistics-2019-fr.pdf.

Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 2021;398(10302):759-71.

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).