

## TEST COMPAGNON DE TECENTRIQ<sup>MC</sup>

### *Cancer du poumon non à petites cellules*

**Avis transmis au ministre en janvier 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 Tecentriq<sup>MC</sup> pour le traitement adjuvant du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade II et IIIA, 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 dont les résultats sont exprimés en fonction du score de proportion tumorale (TPS)<sup>1</sup> pour les patients atteints d'un CPNPC de stade précoce.

#### Indications proposées par l'INESSS pour le remboursement du médicament

L'INESSS recommande l'ajout d'une indication à Tecentriq<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement adjuvant des patients atteints d'un CPNPC de stade II et IIIA respectant les conditions énoncées dans l'extrait d'avis du médicament, notamment un pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 d'au moins 50 %.

## 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'atézolizumab (Tecentriq<sup>MC</sup>) est un anticorps monoclonal humanisé conçu pour se lier directement au ligand du récepteur de mort cellulaire programmée 1 (*Programmed death-ligand 1*, PD-L1), ce qui bloque l'interaction avec les récepteurs PD-1 et B7.1. La liaison de PD-L1 aux récepteurs PD-1 et B7.1 présents à la surface des lymphocytes T empêche ces derniers d'exercer leur activité cytotoxique. En

<sup>1</sup> Le score de proportion tumorale, de l'anglais TPS, *tumor proportion score*, est une méthode servant à exprimer les résultats en nombre de cellules tumorales marquées sur le nombre total de cellules tumorales viables, multiplié par cent.

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).

bloquant cette liaison, l'atézolizumab contribue à réactiver l'immunité antitumorale médiée par les lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur.

## VOLET CLINIQUE DU TEST

### Contexte clinique d'évaluation

Le cancer du poumon représente le cancer le plus fréquemment diagnostiqué ainsi que la 1<sup>re</sup> cause de décès par cancer au Québec. En 2022, il est estimé qu'environ 9 000 nouveaux cas de cancer du poumon précoce ont été diagnostiqués au Québec [SSC, 2022]. Le CPNPC représente 88 % d'entre eux. Parmi les patients chez qui un CPNPC est diagnostiqué au Canada, près de la moitié présente une maladie au stade précoce [SSC, 2020].

La répartition des CPNPC de stade précoce selon le pourcentage de cellules tumorales qui expriment PD-L1 est variable : 41 à 61 % pour une expression < 1 %, 20 à 32 % pour une expression de 1 à 49 % et 15 à 28 % pour une expression ≥ 50 % [O'Brien *et al.*, 2022; Felip *et al.*, 2021; D'Arcangelo *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2019].

### Besoin en matière d'analyse

La confirmation de l'expression du marqueur PD-L1 ≥ 50 % est requise pour permettre aux patients atteints d'un CPNPC de stade précoce de bénéficier de l'atézolizumab. L'analyse par immunohistochimie (IHC) permet de déterminer semi-quantitativement l'expression de la protéine PD-L1 dans une tumeur.

### État actuel du service de laboratoire

L'analyse de PD-L1 par IHC est réalisée d'emblée au Québec pour les patients atteints d'un CPNPC métastatique ou localement avancé. À cet effet, il 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, une analyse par IHC associée au marqueur PD-L1 (code 60040) à une VP<sup>2</sup> de 105.

### Modalité d'administration du test PD-L1

Le marquage en IHC est effectué sur une coupe de tissu fixé au formaldéhyde et enrobé de paraffine (FFPE, *formalin fixed, paraffin-embedded*) à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques à l'antigène PD-L1.

Il existe des trousse commerciales validées pour évaluer l'expression de PD-L1 par IHC sur des coupes de tissu pulmonaire. Les trousse présentées dans le tableau suivant sont homologuées par Santé Canada<sup>3</sup>. La Food and Drug Administration (FDA) a approuvé 2 d'entre elles comme test compagnon de l'atézolizumab pour le CPNPC.

---

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Cette liste n'est pas forcément exhaustive.

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).

Trousse validée pour les coupes de tissu pulmonaire (fabricant)	Santé Canada	FDA		
		pembrolizumab	nivolumab	atézolizumab
GeneAb <sup>MC</sup> PD-L1 IHC411 (GenomeMe Lab Inc.)	✓			
PD-L1 IHC 22C3 pharmDx <sup>MC</sup> (Agilent Technologies Inc.)	✓	✓		
PD-L1 IHC 28-8 pharmDx <sup>MC</sup> (Agilent Technologies Inc.)	✓		✓	
VENTANA <sup>MC</sup> PD-L1 SP142 (Ventana Medical Systems Inc.)	✓			✓
VENTANA <sup>MC</sup> PD-L1 SP263 (Ventana Medical Systems Inc.)	✓			✓

### Performance clinique

Dans l'étude de phase 3 IMpower010 visant à évaluer l'atézolizumab en traitement adjuvant chez des patients atteints de CPNPC qui ont subi la résection complète d'une tumeur de stade pathologique IB à IIIA<sup>4</sup>, l'expression du PD-L1 dans des échantillons tumoraux a d'abord été déterminée avec la trousse VENTANA<sup>MC</sup> PD-L1 SP142 [Felip *et al.*, 2021]. Le protocole de l'étude a ensuite été modifié afin que le critère principal d'évaluation de l'efficacité du médicament soit évalué dans la population présentant des tumeurs exprimant PD-L1  $\geq 1\%$  avec la trousse VENTANA<sup>MC</sup> PD-L1 SP263. Ce changement de trousse a été motivé notamment par l'utilisation de plus en plus fréquente du clone 263 dans les études cliniques en cancer pulmonaire et par la performance supérieure de ce dernier par rapport au clone 142.

En effet, une brève revue de la littérature a permis de repérer une revue systématique avec méta-analyse ayant pour but d'évaluer l'interchangeabilité des trousse PD-L1 IHC 22C3 pharmDx<sup>MC</sup> et PD-L1 IHC 28-8 pharmDx<sup>MC</sup>, VENTANA<sup>MC</sup> PD-L1 SP142 et VENTANA<sup>MC</sup> PD-L1 SP263 [Torlakovic *et al.*, 2020]. Dans cette étude, 22 publications ont été retenues. La plupart d'entre elles ont évalué l'expression du PD-L1 (à des seuils TPS  $\geq 1$  et 50 %) dans des échantillons de CPNPC, ce qui a conduit à 337 comparaisons. Les analyses globales de sensibilité et de spécificité diagnostiques de ces études ont permis de classer les trousse en fonction de leur sensibilité pour l'expression du PD-L1, de la moins sensible à la plus sensible : SP142 << 22C3 < 28-8 < SP263.

De plus, une autre revue systématique, sans méta-analyse cette fois, mais d'objectif similaire, a été repérée [Koomen *et al.*, 2020]. Dans cette étude, 27 publications ont été retenues, dont 17 sont communes à la revue systématique de Torlakovic *et al.* Les études évaluant la variabilité inter-essai ont montré une concordance élevée entre les trousse 22C3, 28-8 et SP263, mais plus faible dans les comparaisons impliquant la trousse SP142. Quant à la variabilité inter-observateur, les études ont montré une concordance élevée pour toutes les trousse au seuil de PD-L1  $\geq 50\%$ .

### Guides de pratique et lignes directrices

Selon l'*European Society for Molecular Oncology* (ESMO) et des lignes directrices canadiennes, bien que l'IHC 22C3 pharmDx<sup>MC</sup> pour l'analyse de PD-L1 ait été la 1<sup>re</sup> trousse commerciale validée par la FDA pour

<sup>4</sup> L'étude clinique inclut des patients de stade IB à IIIA, mais l'indication reconnue par Santé Canada et l'INESSS est limitée aux stades II et IIIA.

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'administration du pembrolizumab en CPNPC, d'autres ont depuis été validées lors d'essais cliniques basés sur les trousseaux PD-L1 IHC 28-8 pharmDx<sup>MC</sup>, VENTANA<sup>MC</sup> PD-L1 SP142 et VENTANA<sup>MC</sup> PD-L1 SP263 et peuvent donc être des alternatives valables [INESSS, 2022; Melosky *et al.*, 2018].

### **Perspective des experts consultés**

Actuellement, il n'est ni pertinent ni judicieux d'analyser PD-L1 au stade précoce d'un CPNPC. Malgré cela, les experts consultés affirment qu'en pratique, certains cliniciens le demandent. Selon eux, cette hétérogénéité observée à travers les pratiques pourrait être influencée, notamment, par l'anticipation des délais d'investigation, les lacunes organisationnelles et l'émergence des traitements néoadjuvants et adjuvants pour les stades précoces de CPNPC. De plus, les experts consultés mentionnent que bien que le niveau d'expression du PD-L1 ne soit pas un facteur pronostic en CPNPC, il s'agit toutefois d'un facteur prédictif de la réponse à l'immunothérapie qui peut aider à orienter le choix de traitement.

Advenant l'ajout d'une indication à l'atézolizumab pour le CPNPC au stade précoce, il deviendrait désormais justifié de faire l'analyse de l'expression du PD-L1 chez ces patients. À cet égard, les experts affirment que l'expression du PD-L1 serait analysée une fois au stade précoce, soit à la biopsie ou à la résection. Toutefois, une 2<sup>e</sup> analyse serait demandée advenant une récurrence, parce que le PD-L1 évolue dans le temps et que le spécimen antérieurement analysé pourrait ne plus être représentatif de la tumeur actuelle.

### **ENJEUX**

Outre les enjeux organisationnels associés à l'augmentation de la volumétrie des tests causée par l'analyse du PD-L1 chez une population de CPNPC précoce, des enjeux associés au temps de réponse de l'analyse ont également été soulevés.

#### Augmentation de la volumétrie des tests

Les tests PD-L1 pour les patients atteints de CPNPC de stade II et IIIA viendraient s'ajouter à ceux déjà réalisés pour les CPNPC avancés ou métastatiques et, donc, au fardeau des laboratoires.

#### Délais d'investigation

Les experts consultés ont rapporté que certains cliniciens demandent le test PD-L1 tôt dans la trajectoire diagnostique (avant le besoin thérapeutique) pour palier le fait que les délais de réception des résultats des tests sont trop longs et que le test est moins accessible en région. Certains d'entre eux constatent des délais de l'ordre de 6 à 8 semaines pour obtenir le résultat du test PD-L1. Une telle pratique a 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 contestable au moment où elle est demandée. L'organisation de l'offre de services devrait donc tenir compte du besoin d'obtenir rapidement les résultats de PD-L1, afin de ne pas favoriser de telles pratiques. Toutefois, concernant les CPNPC de stade précoce, puisque la résection de la tumeur doit être suivie d'une chimiothérapie adjuvante préalable à l'administration de l'atézolizumab, les délais d'obtention des résultats du PD-L1 ne constituent généralement pas un enjeu de taille.

### **VOLET ÉCONOMIQUE**

Le volet économique associé au test fait partie intégrante de l'extrait d'avis du médicament; veuillez vous y référer pour l'analyse détaillée [[INESSS 2023](#)].

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).

### Impact potentiel

Advenant l'ajout d'une indication à Tecentriq<sup>MC</sup> pour le traitement adjuvant sur la *Liste des médicaments – Établissements*, l'accès à l'analyse PD-L1 serait requis pour les patients ayant un CPNPC de stade II et IIIA pour lesquels un traitement adjuvant serait envisagé. L'INESSS s'attend à une hausse du nombre de tests et, par conséquent, à une augmentation des coûts liés au test PD-L1.

### Analyse d'impact budgétaire

Une hausse de 4 026 tests et des coûts additionnels de 422 730 \$ sur 3 ans relatifs à la réalisation de l'analyse 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	1 336	1 342	1 348	4 026
Impact net du test (\$)	140 280	140 910	141 540	422 730

Notons que des coûts d'honoraires liés à l'interprétation de ces tests par un médecin spécialiste en pathologie sont aussi à prévoir. Il convient de préciser que certains établissements de santé procèdent déjà à l'utilisation de ce test pour les patients ayant un CPNPC de stade précoce, ce qui contribuerait à réduire l'augmentation attendue des coûts.

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

- D'Arcangelo M, D'Incecco A, Ligorio C, Damiani S, Puccetti M, Bravaccini S, et al. Programmed death ligand 1 expression in early stage, resectable non-small cell lung cancer. *Oncotarget* 2019;10(5):561-72.
- Felip E, Altorki N, Zhou C, Csósz T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398(10308):1344-57.
- INESSS. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Algorithme : Cancer du poumon. Rédigé par Gino Boily, Valérie Hindié, Julie Lanthier, Camille Lehuédé et Jim Boulanger, Qc: INESSS. 2022: Disponible à : <https://inesss.algorithmes-onco.info/fr/algorithme-investigation-traitement-suivi-cancer-poumon-5v.24#signet3066>.
- Koomen BM, Badrising SK, van den Heuvel MM, Willems SM. Comparability of PD-L1 immunohistochemistry assays for non-small-cell lung cancer: a systematic review. *Histopathology* 2020;76(6):793-802.
- Li W, Song P, Guo L, Liu X, Guo C, Ying J, Gao S. Clinical significance of  $\geq 50\%$  PD-L1 expression with the SP263 monoclonal antibody in non-small cell lung cancer patients. *Thorac Cancer* 2019;10(2):175-82.
- Melosky B, Blais N, Cheema P, Couture C, Juergens R, Kamel-Reid S, et al. Standardizing biomarker testing for Canadian patients with advanced lung cancer. *Curr Oncol* 2018;25(1):73-82.
- O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23(10):1274-86.
- SSC. Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer, en collaboration avec la Société canadienne du cancer, Statistique Canada et l'Agence de la santé publique du Canada. Résumé du nombre projeté de cas de cancer et de décès par cancer au Québec (QC) en 2022. Statistiques canadiennes sur le cancer 2022. Disponible à : [https://cdn.cancer.ca/-/media/files/research/cancer-statistics/2022-statistics/-province-specific/qc-specific-stats-fr.pdf?rev=26f4625d58a94a38882cfae53a2de565&hash=3EEAE9028634C3792A089EF361D5F6AA&gl=1\\*1jyuxxi\\* ga\\*MTc4MzAwNDI3OS4xNjA1NzMwNTgw\\* ga\\_23YMKBE2C3\\*MTY2OTIxOTQ5MS4xNC4xLjE2NjkyMjAxNDIuNTkuMC4w](https://cdn.cancer.ca/-/media/files/research/cancer-statistics/2022-statistics/-province-specific/qc-specific-stats-fr.pdf?rev=26f4625d58a94a38882cfae53a2de565&hash=3EEAE9028634C3792A089EF361D5F6AA&gl=1*1jyuxxi* ga*MTc4MzAwNDI3OS4xNjA1NzMwNTgw* ga_23YMKBE2C3*MTY2OTIxOTQ5MS4xNC4xLjE2NjkyMjAxNDIuNTkuMC4w) (tiré de cancer.ca).
- SSC. Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer, en collaboration avec la Société canadienne du cancer, Statistique Canada et l'Agence de la santé publique du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer : Rapport spécial de 2020 sur le cancer du poumon de la Société canadienne du cancer. Toronto, Ontario: Société canadienne du cancer 2020. Disponible à : <https://cdn.cancer.ca/-/media/files/cancer-information/resources/publications/2020-canadian-cancer-statistics-special-report/-canadian-cancer-statistics-special-report-fr.pdf> (tiré de cancer.ca).
- Torlakovic E, Lim HJ, Adam J, Barnes P, Bigras G, Chan AWH, et al. "Interchangeability" of PD-L1 immunohistochemistry assays: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *Mod Pathol* 2020;33(1):4-17.

*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.

<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>
---