

RAPPORT

2021

FORENKLET METODEVURDERING

Vurdering av tester for
PD-L1 ved urotelialt
karsinom

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Område for helsetjenester

Tittel Vurdering av tester for PD-L1 ved urotelialt karsinom: en forenklet metodevurdering

English title Evaluation of PD-L1 assays in urothelial carcinoma: a rapid HTA

Ansvarlig Camilla Stoltenberg, direktør

Forfattere Tor Atle Rosness, *seniorrådgiver, Folkehelseinstituttet*
Severin Zinöcker, prosjektleder, *seniorrådgiver, Folkehelseinstituttet*
Kjetil Gundro Brurberg, *avdelingsdirektør, Folkehelseinstituttet*

ISBN 978-82-8406-227-3

Oppdrag ID ID2020_049

Publikasjonstype Forenklet metodevurdering

Antall sider 22 (26 inklusiv vedlegg)

Oppdragsgiver Bestillerforum for nye metoder

Sitering Rosness TA, Zinöcker S, Brurberg KG. Vurdering av tester for PD-L1 ved urotelialt karsinom: en forenklet metodevurdering. *Evaluation of PD-L1 assays in urothelial carcinoma*. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2021.

Innhold

INNHold	3
HOVEDBUdSKAP	4
KEY MESSAGES	5
FORORD	6
INNLEDNING	7
Bakgrunn	7
Testmetode	8
Problemstilling	9
METODE	10
Litteratursøk	10
Inklusjonskriterier	10
Artikkelutvelging og vurdering av risiko for skjevheter	11
Dataauthenting og sammenstilling	11
RESULTATER	12
Litteratursøk	12
Inkluderte studier	13
DISKUSJON	16
Hovedfunn	16
Andre relevante oversikter og primærstudier	17
Behov for mer forskning	18
Implikasjoner for praksis	18
KONKLUSJON	19
REFERANSER	20
VEDLEGG 1. SØKESTRATEGI	23
Søk etter publiserte systematiske oversikter og metodevurderinger	23
Søk etter pågående og planlagte oversikter	25
VEDLEGG 2. AKTIVITETSLOGG	26

Hovedbudskap

Programmed cell death ligand 1 (PD-L1) på tumorceller kan binde til *Programmed cell death protein 1* på immunceller og hindre disse i å bekjempe og nøytralisere kreftsvulster. Det finnes flere legemidler som blokkerer bindingen og er tilgjengelige i behandling av ulike krefttyper.

I vurdering av denne formen for immunterapi kan tilstedeværelse av PD-L1 på kreftceller si noe om forventet effekt i forkant av en behandling (prediksjon). Flere tester og testmetoder har blitt utviklet for å måle PD-L1 på vevssnitt fra kreftbiopsier.

Bestillerforum for nye metoder har gitt Folkehelseinstituttet i oppdrag å utarbeide en metodevurdering om testegenskaper til kommersielt tilgjengelige PD-L1 tester til bruk ved urotelialt karsinom. Vi har besvart oppdraget ved å utarbeide en forenklet metodevurdering der vi oppsummerer systematiske oversikter som undersøker samsvar mellom ulike PD-L1 tester og testmetoder uavhengig av krefttype. Vi inkluderte to systematiske oversikter som vurderte samsvar mellom ulike PD-L1 tester og testmetoder.

- Ingen av de inkluderte systematiske oversiktene var begrenset til PD-L1 testing av urotelialt karsinom.
- Studier gjort på PD-L1 testing av ikke-småcellet lungekreft viser stor grad av samsvar mellom testresultater fra 22C3, 28-8 og SP263. SP142 viste noe lavere samsvar sammenlignet med de andre testene.
- Det var stor grad av samsvar mellom hvordan PD-L1 uttrykk ble vurdert av patologer og i ulike laboratorier.

Denne metodevurderingen oppsummerer grad av samsvar mellom kommersielt tilgjengelig PD-L1 tester. Metodevurderingen gir ingen konklusjoner om effekt av ulike legemidler i behandlingen av urotelialt karsinom hos voksne.

Tittel:

Vurdering av tester for PD-L1 ved urotelialt karsinom

Publikasjonstype:

Forenklet metodevurdering

Svarer ikke på alt:

- Ingen anbefalinger
- Vurderer ikke effekt av legemidler
- Ingen helseøkonomisk evaluering
- Ingen søk etter primærstudier

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet har gjennomført metodevurderingen på oppdrag (ID2020_049) fra Bestillerforum for nye metoder.

Når ble litteratursøket utført?

Januar 2021

Fageksperter

Christian Ekanger, Haukeland Universitetssjukehus

Gunnar Tafjord, Oslo Universitetssjukehus

Torgrim Tandstad, St. Olavs hospital

Key messages

Programmed cell death ligand 1 (PD-L1) expressed on tumor cells can attach themselves to *Programmed cell death protein 1* on immune cells and stymie these cells from attacking and neutralizing tumor tissue. Several pharmaceutical agents can prevent this protein coupling and are available for treatment of different types of cancer.

When evaluating the usefulness of immunotherapy, the presence of PD-L1 on tumor cells may anticipate the effectiveness of this type of treatment (prediction). A number of tests and test methods have been designed to ascertain PD-L1 in cancerous tissue.

The Ordering Forum (Bestillerforum for nye metoder) commissioned the Norwegian Institute of Public Health to evaluate commercial PD-L1 tests for use in treatment of urothelial carcinoma. As a response, we have conducted a rapid health technology assessment that summarizes systematic reviews examining the concordance between commercially available test used for PD-L1 detection in different form of cancers. We included two systematic reviews.

- None of the included systematic reviews were limited to PD-L1 testing of urothelial carcinoma.
- Studies on PD-L1 testing of non-small cell lung cancer show high degree of agreement between test results from 22C3, 28-8 and SP263. SP142 showed somewhat lower agreement compared to the other tests.
- There was high degree of agreement between how PD-L1 expression was assessed by different pathologists and in different laboratories.

This rapid HTA summarizes the degree of agreement between commercially available PD-L1 tests. The HTA doesn't provide any conclusions on the effectiveness of various treatment strategies in the treatment of urothelial carcinoma in adults.

Title:
Evaluation of tests for PD-L1 in urothelial carcinoma

Type of publication:
Rapid health technology assessment

- Doesn't answer everything:**
- No recommendations
 - No search for primary studies
 - No evaluation of treatment effectiveness
 - No health economic assessment

Publisher:
Norwegian Institute of Public Health

Updated:
January 2021

Clinical experts
Christian Ekanger, Haukeland University Hospital

Gunnar Tafjord, Oslo University Hospital

Torgrim Tandstad, St. Olavs Hospital

Forord

Folkehelseinstituttet har på oppdrag fra Bestillerforum for nye metoder vurdert sammenliknbarheten av tester for *Programmed cell death ligand 1* (PD-L1) ved behandling av urotelialt karsinom. Saksdokumenter og protokoll fra Bestillerforum for nye metoder til denne metodevurderingen finnes som saksnotat 144-20 (1).

Denne forenklete metodevurderingen tar utgangspunkt i PD-L1 tester som *companion diagnostics* for behandling med atezolizumab i kombinasjon med platinum-basert kjemoterapi ved urotelialt karsinom hos voksne. Vi gjør oppmerksom på at Statens Legemiddelverk på oppdrag fra Nye metoder skal utføre en hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering for avelumab (Bavencio) som monoterapi for førstelinje vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelkreft som ikke har progrediert etter førstelinje platinum-basert kjemoterapi (oppdrag ID2020_083, <https://nyemetoder.no/metoder/avelumab-bavencio-indikasjon-iii>). Den hurtige metodevurderinger fra Statens legemiddelverk blir utarbeidet uavhengig av dette oppdraget og levert til Bestillerforum for nye metoder separat.

Tor Atle Rosness (seniorrådgiver), Severin Zinöcker (seniorrådgiver og lagleder) og Kjetil Gundro Brurberg (avdelingsdirektør) ved Folkehelseinstituttet utviklet denne metodevurderingen. Alle forfattere erklærer at de ikke har noen interessekonflikter.

Vi vil gjerne takke vår kollega, bibliotekar Ingvild Kirkehei, for faglig diskusjon og kompetent utforming og gjennomføring av litteratursøkene. Vår takk går også til fageksperter Christian Ekanger ved Haukeland Universitetssjukehus, Gunnar Tafjord ved Oslo Universitetssykehus og Torgrim Tandstad ved St. Olavs hospital for kritisk vurdering av vårt arbeid og konstruktive tilbakemeldinger.

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Kåre Birger Hagen
fagdirektør

Kjetil Gundro Brurberg
avdelingsdirektør

Severin Zinöcker
prosjektleder

Innledning

Bakgrunn

Urotelialt karsinom eller blærekreft, er kreft i urinveiene. Hos de fleste pasientene (80-90 %) oppstår kreften i blæren, men den kan oppstå i nyrebekken, urinleder og andre uspesifiserte urinveisorganer (2). I 2019 fikk 1 778 personer diagnosen blærekreft i Norge (3). Medianalder ved diagnose er 73 år (3). Kreft i urinveiene er den fjerde mest vanlige krefttypen hos menn, og risikoen er mer enn tre ganger så høy for menn som for kvinner (3). I 2019 døde 329 personer i Norge som følge av urotelialt karsinom (3). Behandling av urotelialt karsinom avhenger av svulstens karakteristika (størrelse, spredning, om den er lokalavansert mm.) og pasienten (alder, forventet levetid, allmenntilstand, ønske om behandling mm.). På generelt grunnlag behandles urotelialt karsinom med kirurgi, stråling og/eller legemidler.

Programmed cell death ligand-1 (PD-L1)-hemmeren atezolizumab har markedsførings-tillatelse (4) med indikasjon for behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne etter tidligere behandling med kjemoterapi. Førstelinjebehandling forutsetter at pasienten har et PD-L1 nivå i tumorvevet lik eller over 5 % (4) (for kvantifisering av PD-L1 uttrykk ved immunhistokjemi, se Testmetode nedenfor).

Programmed cell death protein-1 (PD-1) og liganden PD-L1 er negative regulatorer av immunresponser og anses som såkalte immunsjekkpunkter (5). PD-L1-uttrykk i kreftsvulster kan medføre at kreften ikke oppdages av vertens immunforsvar. Binding av liganden PD-L1 til reseptoren PD-1 hemmer immuncellen og dermed vertens immunrespons mot svulsten, noe som kan føre til vekst av svulst og spredning.

PD-L1 uttrykkes i varierende grad i ulike typer kreft, og uttrykket kan endres over tid. Derfor kan det være indikasjon for å teste for PD-L1 på nytt, etter en første negativ biopsi. I Norge gjøres dette i primærdiagnostikk av ikke-småcellet lungekreft ved immunhistokjemisk analyse. PD-L1 uttrykk bedømmes ved *tumor proportion score* (TPS), som bestemmes av andelen viable tumorceller med partiell eller komplett membranfarging. Prøven besvares positivt om $TPS \geq 1\%$, dvs. at over 1 % av viable tumorceller viser membranfarging med PD-L1, uavhengig av intensitet. Minimum 100 tumorceller vurderes (6).

PD-L1 testing ved behandling med sjekkpunkthemmere av PD-1 (nivolumab, pembrolizumab og cemiplimab) eller PD-L1 (atezolizumab, avelumab og durvalumab) er eksempler på behandling med persontilpasset medisin (7). En PD-L1 test kan si noe om

sannsynligheten for at en pasient responderer på en skreddersydd behandling, og er en prediktiv markør (5). Prognostiske markører gir informasjon om langsiktige utfall, mens prediktive markører er assosiert med effekten av et bestemt legemiddel. Resultatet av en PD-L1 test kan imidlertid ikke garantere positiv respons. I behandling med sjekkpunkthemmere må virkningsmekanisme, antistoffer, testmetodikk og skåringsalgoritme evalueres sammen (5). Om ikke det gjøres en helhetlig vurdering før behandling igangsettes er det risiko for både over- og underbehandling hos pasienter (8).

Testmetode

Hensikten med testmetoden er å vurdere hvilke pasienter med f.eks. uroteliale karsinomer som har størst sannsynlighet for å respondere på en spesifikk behandling med en sjekkpunkthemmer.

For hver type av PD-1- eller PD-L1-hemmer finnes det unike immunhistokjemiske tester (Tabell 1): PharmDx utviklet en PD-L1 assay (22C3) som har CE-IVD (*compliance with European Directive 98/79/EC for In-Vitro Diagnostic Devices*) merking og er godkjent av *Food and Drug Administration* i USA som *companion diagnostic* for pembrolizumab. En annen PD-L1 test (28-8) fra samme leverandør er *companion diagnostic* for nivolumab. En PD-L1 test (SP142) av Ventana (9) har også CE-IVD merking, og er godkjent av *Food and Drug Administration* som *companion diagnostic* for atezolizumab for behandling av ikke-småcellet lungekreft, trippel-negativ brystkreft og uroteliale karsinomer. Ventana utviklet også en PD-L1 test (SP263) for durvalumab. Sistnevnte har fått CE merking for pasienter som kvalifiserer for behandling med pembrolizumab med sannsynlig nytte i behandling med nivolumab.

Testene benytter et monoklonalt antistoff rettet mot PD-L1 for å påvise tilstedeværelse av PD-L1 i tumorvev gjennom immunhistokjemisk analyse av vevssnitt fra tumorbiopsier (9). Fem prosent eller mer (TPS \geq 5%) av vevssnittet må være farget for PD-L1 om det skal gjelde som en positiv prøve. Terskelen for et positivt testresultat kan variere. Det er usikkert om testene kan benyttes uavhengig av legemiddelet.

Tabell 1. Standardiserte kommersielle tester for PD-1- og PD-L1-hemmere

<i>Companion diagnostic</i>	Monoklonalt antistoff	Antistoffet hemmer	Produsent
22C3	pembrolizumab	PD-1	PharmDx
28-8	nivolumab	PD-1	PharmDx
SP142	atezolizumab	PD-L1	Ventana
SP263	durvalumab	PD-L1	Ventana

Problemstilling

Bestillerforum for nye metoder ga Folkehelseinstituttet i oppdrag å gjennomføre en nasjonal metodevurdering av kommersielt tilgjengelige PD-L1-tester til bruk ved urotelialt karsinom. I metodevarselet hadde Folkehelseinstituttet allerede identifisert en systematisk oversikt om samsvar mellom standardiserte, kommersielt tilgjengelige assays og andre immunhistokjemiske PD-L1 tester gjort på vev fra ikke-småcellet lungekreft. Basert på innspill fra fageksperter ble funnene i denne oversikten vurdert som relevant også for testing av urotelialt karsinom. Ettersom det allerede fantes relevante oversikter ble det besluttet at denne forenklede metodevurderingen skulle utarbeides som en oversikt over oversikter.

Metode

Litteratursøk

En forskningsbibliotekar utviklet litteratursøket i samråd med prosjektleder. Søket var sammensatt av emneord og tekstord for henholdsvis PD-L1 og kreft for å fange opp relevant litteratur om PD-L1 immunterapi i kreftbehandling. Krefttypene vi søkte etter inkluderte, men var ikke begrenset til urotelialt karsinom. Vi gjennomførte litteratursøket i følgende kilder: MEDLINE (Ovid), Embase (Ovid), PubMed, Scopus, Cochrane CENTRAL, Epistemonikos, ClinicalTrials.gov og International Clinical Trials Registry Platform. Søket ble avgrenset til publikasjonsår fra og med 2019 ettersom perioden før 2019 ble ansett tilfredsstillende dekket av en systematisk oversikt som vi visste om før søket ble utført.

Fullstendig søkestrategi er gjengitt i Vedlegg 1.

Inklusjonskriterier

Vi benyttet følgende inklusjonskriterier:

Populasjon:	Pasienter med kreftdiagnose (alle typer kreft)
Tiltak:	PD-L1 uttrykk målt på vevssnitt ved immunhistokjemi
Sammenlikning:	Tester for PD-L1 (alle tester og testmetoder)
Utfall:	Ingen begrensninger
Design:	Systematiske oversikter og metodevurderinger
Språk:	Engelsk
Periode:	Januar 2019 til januar 2021

Ved prosjektoppstart hadde vi allerede identifisert en relevant systematisk oversikt, og av ressurs hensyn besluttet vi derfor å besvare oppdraget med en oversikt over oversikter. Vi ekskluderte studier som ikke var systematiske oversikter og metodevurderinger, studier på andre språk enn engelsk, oversikter publisert før 2019, oversikter som ikke rapporterte statistisk samsvar mellom PD-L1 tester, oversikter som ikke brukte eller rapporterte minst én PD-L1 test basert på immunhistokjemi, og oversikter som utelukkende undersøkte ikke-kommersielle tester (*laboratory-developed tests*).

Artikkelutvelgning og vurdering av risiko for skjevheter

Vi lagret referansene i EndNote (17) og overførte dem til Covidence (18) for endelig artikkelutvelgning.

To forskere vurderte de identifiserte studiene opp mot seleksjonskriteriene. Vi vurderte metodologisk kvalitet ved de systematiske oversiktene som tilfredsstilte seleksjonskriteriene ved bruk av et standardisert og fagfellevurdert evalueringsskjema (AMSTAR2) (19). Vi vurderte ikke risiko for systematiske skjevheter i enkeltstudiene som oversiktsartiklene var basert på, men videreformidlet oversiktsforfatterens vurderinger, der dette var tilgjengelig.

Oppdraget vårt gikk ut på å vurdere sammenliknbarhet av PD-L1 tester ved behandling av urotelialt karsinom og vi begrenset omfanget av denne metodevurderingen til en vurdering av analytisk validitet av ovennevnte tester. Klinisk validitet og anvendbarhet av slike tester ble vektlagt i mindre grad, selv om en inkludert oversiktsstudie av Lu *et alia* (20) drøftet spesielt prediksjon av behandlingsutfall ved bruk av ulike testmetoder for PD-L1.

Analytisk validitet

For å klassifisere en studie som betydningsfull i henhold til analytisk validitet, var det aktuelt å vektlegge følgende spørsmål ved gjennomgang av studien:

Hvor ofte er testen positiv når en mutasjon er til stede (sensitivitet)?

Hvor ofte er testen negativ når en mutasjon ikke er til stede (spesifisitet)?

Har det blitt utført gjentatte målinger på samme prøve (standardisering)?

Hvordan håndteres falske positive svar og hvor like er resultater fra laboratorier med det samme utstyret (harmonisering)?

Dataauthenting og sammenstilling

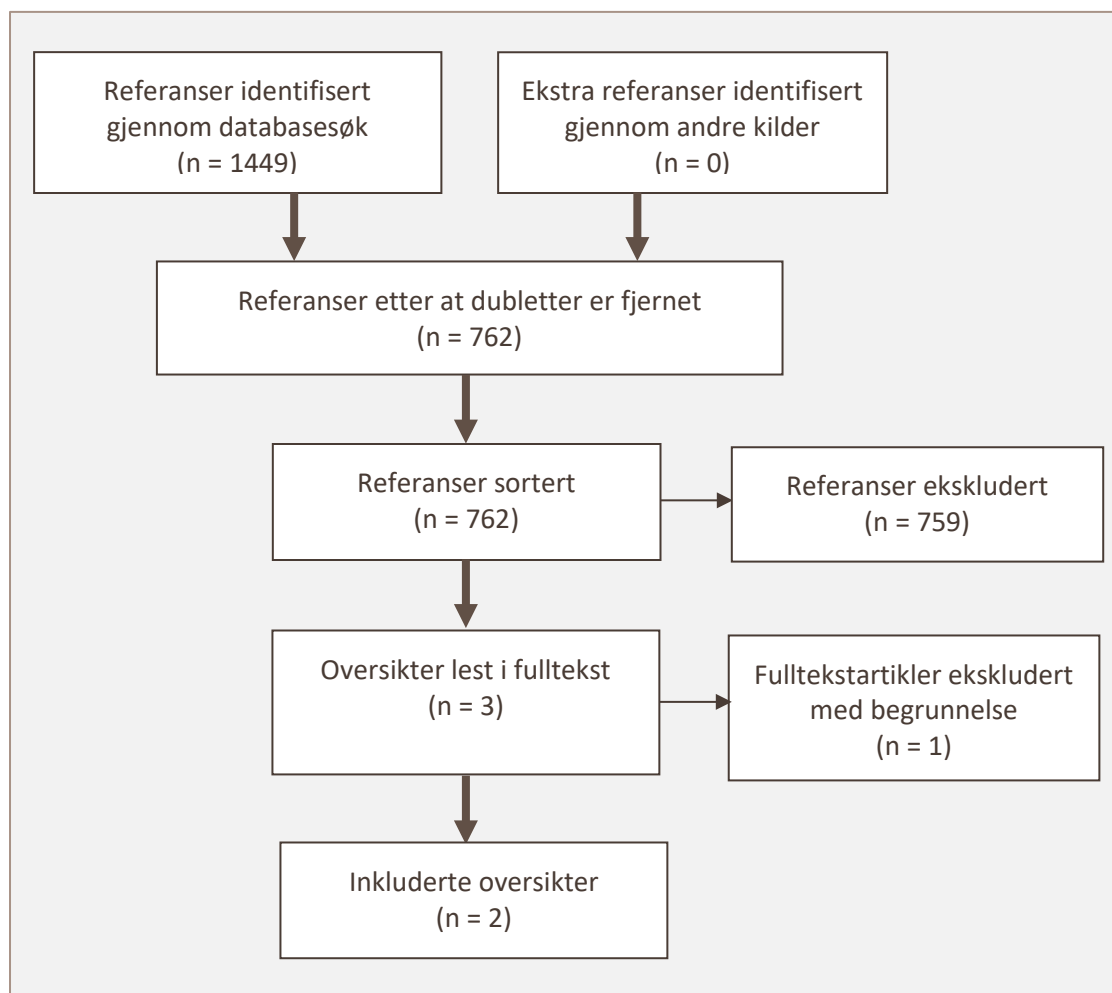
Vi har beskrevet de inkluderte oversiktene i tekst og har oppgitt referanser til de inkluderte oversiktene.

De inkluderte oversiktene hadde ulike problemstillinger (samsvar mellom standardiserte immunhistokjemiske tester og samsvar mellom ulike testmetoder for PD-L1). Derfor rapporterte vi resultatene fra de to inkluderte oversiktene hver for seg.

Resultater

Litteratursøk

Ved søk i de medisinske databasene fant vi til sammen 762 oversiktsstudier (se figur 1). I tillegg ga våre søk etter pågående eller planlagte kunnskapsoversikter og metodevurderinger om PD-L1 og kreft 13 treff i EUnetHTA POP Databasen og 54 treff i PROSPERO.



Figur 1. Flytskjema over identifisert litteratur

To systematiske oversikter (20;21) oppfylte våre seleksjonskriterier.

Inkluderte studier

Vi inkluderte to studier (20;21) som belyser analytisk eller klinisk validitet og klinisk anvendbarhet.

Tabell 1. Inkluderte systematiske oversikter sortert etter utgivelsesår

Førsteforfatter, år (Referanse)	Antall inkluderte enkeltstudier	Inkluderte tester eller testmetoder	Kvalitet*
Koomen 2020 (21)	27	PD-L1 22C3, 28-8, SP263, SP142 og laboratorieutviklete IHC tester	Moderat
Lu 2019 (20)	45 (56 analyser)	PD-L1 IHC, TMB, GEP, mIHC/IF	Lav

GEP: *gene expression profiling*; **IF:** immunfluorescens; **IHC:** immunhistokjemi; **mIHC:** multipleks IHC; **PD-L1:** *Programmed Death Ligand 1*; **TMB:** *tumor mutational burden*;

* AMSTAR 2 vurdering av metodologisk kvalitet: **Høy** / **Moderat** / **Lav** / **Kritisk Lav** (19)

Oversikten av Koomen *et al* (21) kartla samsvar mellom standardiserte, kommersielt tilgjengelige assays og andre immunhistokjemiske tester utviklet av forskergrupper på ulike laboratorier (se også tabell 1, ovenfor). Oversikten var begrenset til tester gjort på vev fra ikke-småcellet lungekreft.

Oversiktsforfatterne inkluderte i alt 27 enkeltstudier, og de vurderte risiko for skjevheter i de inkluderte studiene ved hjelp av en tilpasset versjon av QUADAS-2 (22). Fem av de inkluderte studiene ble vurdert å ha lav risiko for skjevheter, mens 22 studier hadde moderat risiko. Oversiktsforfatterne ekskluderte 14 studier som ble vurdert å ha høy risiko for skjevheter. Samsvar mellom testresultatene ble vurdert på ulike nivåer.

Samsvar mellom immunohistokjemiske tester

22 av 27 studier oppga informasjon om samsvar mellom testene (*interassay concordance*), hvorav flere sammenliknet 22C3, 28-8, SP263 og SP142 testene.

Forfatterne fant godt samsvar mellom testene 22C3, 28-8 og SP263. Samsvar var høyest mellom SSC3 og 28-8, der noen studier viste vektet κ rundt 0,89.

Samsvaret mellom SP142 og 22C3, 28-8, SP263 testene var noe lavere. Ulike studier fant κ -verdier mellom 0.32 og 0.63 for sammenlikninger mellom SP142 og andre tester.

Resultatene kan være påvirket av variasjon mellom patologer som målte utfallet og lav deltagelse i studiene. Bruk av høyere andel tumorceller og antistoffer kan gi færre positive tilfeller i 22C3 analyser.

Samsvar mellom utfallsmålere

Koomen *et alia* identifiserte 16 studier som undersøkte samsvar mellom patologer som bedømte PD-L1 uttrykk (*interobserver concordance*) og fant tilnærmet lik vurdering for samtlige tester. κ -verdier lå stort sett over 0,70, men samsvaret mellom testresultater

var dårligere dersom man benyttet TPS $\geq 1\%$ eller $> 80\%$ sammenlignet med 5, 10, 25 eller 50 % terskler for testpositivitet.

Samsvar mellom laboratorier

Fem studier undersøkte samsvaret mellom testresultatene fra flere laboratorier (*inter-laboratory concordance*). Det var generelt høyt samsvar mellom laboratoriene for alle fire tester nevnt oven.

Samsvar mellom ulike testmetoder for PD-L1

Lu *et alia* (20) sammenliknet diagnostisk treffsikkerhet av ulike testregimer for PD-L1 (se Tabell 1) som biomarkør. Et formål med studien var å vurdere hvor godt de ulike testmetodene kunne forutsi sannsynlig behandlingseffekt av påfølgende anti-PD-1 eller anti-PD-L1 immunterapi.

Lu *et alia* (20) søkte DailyMed-nettsiden (<https://dailymed.nlm.nih.gov/>) for å identifisere kliniske studier som inkluderte tester for PD-L1 status ved immunhistokjemi for nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab og avelumab monoterapier. Så foretok forfatterne søk i PubMed frem til juni 2018 og inkluderte engelskspråklige studier som undersøkte *tumor mutational burden* (TMB), *gene expression profiling* (GEP) eller multipleks immunhistokjemi (mIHC) og immunfluorescens (IF). I tillegg søkte Lu *et alia* i nettsidene til amerikanske og europeiske onkologiske foreninger for vitenskapelige sammendrag om nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab og avelumab.

Til tross for at oversiktsforfatterne gjennomførte relativt omfattende søk, har de ikke beskrevet hvordan studier ble valgt ut. Inkluderte studier er heller ikke vurdert med tanke på risiko for skjevheter. Vi vurderer derfor oversikten til å være av lav metodisk kvalitet og råder til forsiktighet med å trekke konklusjoner ut fra denne oversikten.

Totalt ble 8 135 pasienter med 10 forskjellige typer solide tumorer inkludert i denne meta-analysen. Av de 56 inkluderte analysene omhandlet 15 biopsier fra pasienter med urotelialt karsinom, 16 omhandlet melanom, 13 omhandlet ikke-småcellet lungekreft mens 11 omhandlet andre kreftformer. Pasientene som inngikk i disse studiene, fikk ulike typer PD-L1 hemmere. Behandlingsrespons var målt som enten objektiv responsrate (*objective response rate*, ORR), progresjonsfri overlevelse eller total overlevelse.

De fleste PD-L1 biomarkørtester avstedkom relativt høy *negativ prediktiv verdi* (tabell 2). Oversiktsforfatterne viste også at immunhistokjemiske analyser, GEP og multiple biomarkører hadde lav *positiv prediktiv verdi*, mens mIHC/IF hadde noe høyere positiv prediktiv verdi. Positiv prediktiv verdi kan fortolkes som sannsynligheten for at en person med utslag på testen vil oppleve god behandlingsrespons.

Tabell 2. Prediktiv verdi for testers evne til å predikere hvilke pasienter som responderer på behandling

Assay	Positiv prediktiv verdi (95 % KI)	Negativ prediktiv verdi (95 % KI)
Immunhistokjemi	0,34 (0,32 – 0,36)	0,78 (0,76 – 0,79)
<i>Tumor mutational burden</i>	0,42 (0,38 – 0,47)	0,80 (0,77 – 0,83)
<i>Gene expression profiling</i>	0,42 (0,39 – 0,46)	0,77 (0,74 – 0,81)
Multipleks immunhistokjemi/ immunfluorescens	0,63 (0,56 – 0,70)	0,75 (0,70 – 0,80)
Multimodalt	0,41 (0,33 – 0,48)	0,88 (0,85 – 0,91)

KI: konfidensintervall;

Diskusjon

Hovedfunn

Vi fant kun to systematiske oversikter som sammenliknet ulike tester for PD-L1 (20;21), og kun én som omhandlet urotelialt karsinom (20). Den ene av oversiktsartiklene (21) vurderte ulike IHC-baserte tester for PD-L1 ved ikke-småcellet lungekreft.

Samsvaret mellom standardiserte tester basert på måling av PD-L1 uttrykk på tumorceller ved immunhistokjemi og mellom analyser utviklet av forskjellige utfallsmålere eller på forskjellige laboratorier var høy, ifølge forfatterne (21). Både kommersielle tester og tester utviklet i et laboratorium har kliniske fordeler. Det er for tidlig å trekke slutninger om disse kan anvendes uavhengig av hverandre for pasienter med ikke-småcellet lungekreft. De ulike testene er ikke nødvendigvis utskiftbar med hverandre.

Et annet interessant funn var at ulike tester samsvarer i større grad når erfarne patologer tolker resultatene. Oversikten har derimot sine svakheter, som forfatterne vedkjenner, nemlig at det finnes betydelig heterogenitet i valg av antistoff brukt i tester for PD-L1 og valg av statistiske analyser. Dette hindrer en god sammenlikning av inkluderte studier, selv når mange studier brukte lik metode ellers. Kun fem av 41 studier hadde lav risiko for skjevhet i rapportering av resultatene (21). Koomen *et alia* ekskluderte 14 studier på grunn av høy risiko for skjevhet i rapportering av resultatene.

Ifølge norsk dokumentasjon (23) har de fire anti-PD-L1 antistoffkloner 22C3, 28-8, SP142 og SP263 ulik spesifisitet og sensitivitet. I tillegg gjennomføres testingen med ulike PD-L1 antistoffkloner på ulike plattformer (Ventana og Dako), og kan skåres på ulike måter: PD-L1-positive tumorceller (TPS), en kombinasjon av immunceller og tumorceller (CPS: *combined positive score*) eller ved analyse av positive immunceller i en tumorbiopsi (IC: *immune-cell proportion score*).

PD-L1 testing med antistoffklonen SP142 bør vurderes kun opp mot pasienter som har indikasjon for behandling med atezolizumab. SP142-testen er ikke utformet som en test til å brukes på generelt grunnlag.

En av begrensingene i oversiktsstudien av Lu *et alia* (20) var at det fantes flere forskjellige tester innen en spesifikk testkategori (ulike antistoffer, terskler og skåringssystemer). Resultatene fra enkeltstudiene er heterogene, og vi vurderte kvaliteten til oversikten som lav (se tabell 1). Vår tillit til resultatene er lav.

Utfallsmålet var *objective response rate* (ORR: andelen av pasienter som opplever en definert reduksjon i tumorstørrelse i en gitt tidsperiode). ORR kan ha resultert i en mindre tydelig sammenheng av testresultatet og utfall av behandling med tanke på overlevelse. ORR anses ikke som et fullverdig mål på legemiddelmetabolisme og har dermed noen begrensinger som utfallsmål.

De vanligste biomarkørmodalitetene for å forutsi effekt av behandling med PD-L1 terapi er IHC, TMB, GEP og mIHC/IF. mIHC/IF er de nyeste metodene som ble undersøkt i oversiktsstudien. Lu *et alia* avdekket gjennom sin metaanalyse at PD-L1 IHC, til tross for å være den best etablerte biomarkøren i dag, har generelt svake LR og det laveste *arealet under kurven* (AUC: et mål på testens evne til å diskriminere mellom syke og friske). En AUC kan således skille mellom pasienter som kan deles inn i grupper av respondere og ikke-respondere på PD-L1 hemmere. Noen forfattere har foreslått at, for å inkludere pasienter til slik behandling, diagnostiske tester bør ha en AUC på 0,8 eller høyere (24-26). Disse funnene bør ikke vektlegges før mer forskning er tilgjengelig.

Oppsummert har GEP og mIHC/IF en høyere sensitivitetsrate sammenlignet med immunhistokjemi analyse av PD-L1 alene. Resultatet kan ifølge Lu *et alia* delvis forklares med en manglende sammenheng mellom RNA og nivået på proteiner som utgjør biomarkørsubstansen i målinger.

I Norge anbefales immunhistokjemisk analyse for PD-L1 som et ledd i primærdiagnostikk av hele pasientpopulasjonen med ikke-småcellet lungekreft. Det foreligger ingen slike anbefalinger for andre kreftformer, inkludert uroteliale karsinomer.

Andre relevante oversikter og primærstudier

I utarbeidelsen av en oversikt over oversikter benyttes en systematisk og transparent fremgangsmåte for å få overblikk over relevant forskning. Fremgangsmåten er ressursbesparende ettersom man ikke trenger å lese alle primærstudier i detalj, men det er viktig å være klar over at en oversikt over oversikter ikke gir et uttømmende bilde av all relevant forskning. Vi har ikke gjennomført systematiske søk etter enkeltstudier om PD-L1 testing av uroteliale karsinomer, og det finnes relevante primærstudier som ikke er dekket av oversiktene som denne metodevurderingen er basert på. I arbeidet med metodevarselet identifiserte vi imidlertid en studie fra Ventana Medical Systems, Inc. og Genentech, Inc. som undersøkte reproduserbarhet av SP142 – en PD-L1 test som brukes ved atezolizumab-behandling. Vi identifiserte også primærstudier som sammenlikninger resultat av ulike PD-L1 immunhistokjemiske tester ved uroteliale karsinomer (10-12). Resultatene i disse primærstudiene peker i samme retning som resultatene i oversikten som var basert på testing av ikke-småceller lungekreft (21).

Vi fant ingen systematiske oversikter som spesifikt undersøkte bruk av eller effekt ved Ventanas SP142 test, for hverken uroteliale karsinomer eller andre krefttyper, men en primærstudie publisert i 2017 viste sammenheng mellom PD-L1 uttrykk målt med SP142 og effekt av atezolizumab hos pasienter med uroteliale karsinomer (13). I 2019

ble det publisert en svensk metodevurdering testing av PD-L1 og immunterapi, men denne metodevurderingen var begrenset til ikke-småcellet lungekreft og anti-PD-L1 klonen SP263 (14).

I et søk i PROSPERO databasen identifiserte vi en relevant, pågående systematisk oversikt (15) om effekt og sikkerhet av PD-1-/PD-L1-legemidler og prognostisk verdi av PD-L1-uttrykk i pasienter med urotelialt karsinom. Denne metaanalysen skulle ha vært ferdigstilt i 2019. Vi identifiserte også en pågående systematisk oversikt (16) som skal undersøke sensitivitet og spesifisitet ved PD-L1 testing på cytologiske (celle)prøver sammenliknet med referansestandarder med histologiske (vevs) prøver fra pasienter med ikke-småcellet lungekreft.

Behov for mer forskning

Søk i PubMed ga flere treff på primærstudier vedrørende PD-L1 (SP142) testen, derimot vi fant ingen systematiske oversikter. Det finnes også primærstudier som sammenligner PD-L1 tester ved urotelialt karsinom, men heller ikke på dette området finnes det noen systematiske oversiktsartikler.

I et tidligere søk i forbindelse med et metodevarsel fant vi flere systematiske oversikter og meta-analyser (27-30) som undersøkte PD-L1 som en prognostisk biomarkør for urotelialt karsinom. Oversiktene var fra 2019, med data på total overlevelse (*overall survival*) basert på henholdsvis 27 studier med cirka 4 000 pasienter totalt, elleve studier med nesten 2 000 pasienter totalt, ti studier med over 2 500 pasienter totalt, og ni studier med nesten 1 500 pasienter totalt.

Vi har ikke funnet relevante, pågående kliniske studier registrert i ClinicalTrials.gov.

Implikasjoner for praksis

Denne metodevurderingen gir ikke grunnlag for å fremme noen anbefalinger om tester eller testing for PD-L1 for bruk i klinisk praksis.

Konklusjon

Vi inkluderte to systematiske oversikter som omfattet til sammen 72 vitenskapelige studier om PD-L1 tester.

En oversikt (21) med 27 inkluderte studier viser at det er høy grad av samsvar mellom resultater fra testene 22C3, 28-8 og SP263, og lavere samsvar av SP142 med de andre testene. Samsvaret ser ut til å være godt selv om ulike patologer vurderer testresultatene og selv om testene utføres på ulike laboratorier. Den inkluderte systematiske oversikten omfattet bare studier var gjennomført på vevsprøver fra pasienter med ikke-småcellet lungekreft.

Vi identifiserte ingen studier som spesifikt undersøkte PD-L1 testing med antistoffklo-
nen SP142 (Ventana) og denne testens evne til å predikere effekt av behandling med atezolizumab.

Referanser

1. Nye metoder. Tester som påviser Programmed Death Ligand 1 (PD-L1)-uttrykk i vevsprøver fra tumor. Sekretariatet for nye metoder; 2020. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/tester-som-paviser-programmed-death-ligand-1-pd-l1-uttrykk-i-vevsprover-fra-tumor>
2. Roald B, Sauer T. Urotelialt karsinom: Store Medisinske Leksikon [oppdatert 21.12.2020; lest 21.03.2021]. Tilgjengelig fra: https://sml.snl.no/urotelialt_karsinom
3. Kreftregisteret. Blærekreft: Kreftregisteret [lest 21.03.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/blarekreft/>
4. Roche Pharma AG. Tecentriq: EPAR – Product Information Norwegian (Preparatomtale) [oppdatert 20.04.2020; lest 12.05.2021]. European Medicines Agency; 2020. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_no.pdf
5. Zhou T, Zhang Z, Luo F, Zhao Y, Hou X, Liu T, et al. Comparison of First-Line Treatments for Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA Network Open 2020;3(10):e2015748-e.
6. Skaaheim EH. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blære- og urotelkreft. Helsedirektoratet; 2013.
7. Vennapusa B, Baker B, Kowanetz M, Boone J, Menzl I, Bruey JM, et al. Development of a PD-L1 Complementary Diagnostic Immunohistochemistry Assay (SP142) for Atezolizumab. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2019;27(2):92-100.
8. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1–Selected Patients with NSCLC. New England Journal of Medicine 2020;383(14):1328-39.
9. Roche Diagnostics. VENTANA PD-L1 (SP142) Assay (CE-IVD): Roche [lest 17.03.2021]. Tilgjengelig fra: <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/tests/ventana-pd-l1-sp142-assay2.html>
10. Hodgson A, Slodkowska E, Jungbluth A, Liu SK, Vesprini D, Enepekides D, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Assay Concordance in Urothelial Carcinoma of the Bladder and Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma. Am J Surg Pathol 2018;42(8):1059-66.

11. Schwamborn K, Ammann JU, Knüchel R, Hartmann A, Baretton G, Lasitschka F, et al. Multicentric analytical comparability study of programmed death-ligand 1 expression on tumor-infiltrating immune cells and tumor cells in urothelial bladder cancer using four clinically developed immunohistochemistry assays. *Virchows Archiv* 2019;475(5):599-608.
12. 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. *Diagnostic Pathology* 2019;14(1):99.
13. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387(10031):1909-20.
14. Breimer L, Valachis A, Olsson L. Positivt uttryck för PD-L1 genom testning med McAb SP263 inför immunoterapi vid icke-småcellig lungcancer. HTA-enheten Camtö, Örebro; 2019. Report 31. [Lenke til rapport](#)
15. Xiaodong T, Subramanian K, Nalli A. Clinical efficacy, safety of anti-PD-1/PD-L1 antibodies and the prognostic ability of PD-L1 expression levels in urothelial carcinoma patients - a meta-analysis. PROSPERO 2018.
16. Tajarernduang P, Aliaga F, Turner K, Menzies D, Benedetti A, Gonzalez AV. Concordance Between Histological and Cytological Assays of Programmed Death-Ligand 1 expression in Non-Small Cell Lung Cancer. PROSPERO 2020.
17. Clarivate. EndNote [software] version X9. Clarivate; 2020. Tilgjengelig fra: <https://endnote.com/>
18. Veritas Health Innovation. Covidence systematic review software. Melbourne, Australia: Veritas Health Innovation; 2009. Tilgjengelig fra: <https://www.covidence.org/>
19. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;358:j4008.
20. Lu S, Stein JE, Rimm DL, Wang DW, Bell JM, Johnson DB, et al. Comparison of Biomarker Modalities for Predicting Response to PD-1/PD-L1 Checkpoint Blockade: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2019;5(8):1195-204.
21. 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.
22. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155(8):529-36.
23. Nye metoder. Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag). [utgave 21.2.2020; lest 21.3.2021]. Nye metoder; 2020. Tilgjengelig fra: https://nyemetoder.no/Documents/Innspillsskjema/Innspill%20fra%20MSD%20Norge%202020-08-18%20ID2020_049.pdf

24. English PA, Williams JA, Martini JF, Motzer RJ, Valota O, Buller RE. A case for the use of receiver operating characteristic analysis of potential clinical efficacy biomarkers in advanced renal cell carcinoma. *Future Oncol* 2016;12(2):175-82.
25. Frati A, Chereau E, Coutant C, Bezu C, Antoine M, Chopier J, et al. Comparison of two nomograms to predict pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: evidence that HER2-positive tumors need specific predictors. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132(2):601-7.
26. Šimundić AM. Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions. *Ejifcc* 2009;19(4):203-11.
27. Wen Y, Chen Y, Duan X, Zhu W, Cai C, Deng T, et al. The clinicopathological and prognostic value of PD-L1 in urothelial carcinoma: a meta-analysis. *Clin Exp Med* 2019;19(4):407-16.
28. Ding X, Chen Q, Yang Z, Li J, Zhan H, Lu N, et al. Clinicopathological and prognostic value of PD-L1 in urothelial carcinoma: a meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2019;11:4171-84.
29. Ghatge K, Amir E, Kuksis M, Hernandez-Barajas D, Rodriguez-Romo L, Booth CM, et al. PD-L1 expression and clinical outcomes in patients with advanced urothelial carcinoma treated with checkpoint inhibitors: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2019;76:51-6.
30. Rui X, Gu TT, Pan HF, Zhang HZ. Evaluation of PD-L1 biomarker for immune checkpoint inhibitor (PD-1/PD-L1 inhibitors) treatments for urothelial carcinoma patients: A meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2019;67:378-85.
31. Nye metoder. Metodevarsel - companion diagnostics. [utgave 18.6.2020, oppdatert 30.6.2020; lest 21.3.2021]. Nye metoder; 2020. Tilgjengelig fra: [https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2020_049%20Tester%20som%20op%C3%A5viser%20PD-L1%20ved%20urotelialt%20karsinom%20\(oppdatert%20metodevarsel%2030.06.2020\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2020_049%20Tester%20som%20op%C3%A5viser%20PD-L1%20ved%20urotelialt%20karsinom%20(oppdatert%20metodevarsel%2030.06.2020).pdf)

Vedlegg 1. Søkestrategi

Søk etter publiserte systematiske oversikter eller metodevurderinger

Dato for alle søk: 18. januar 2021

Søk utført av forskningsbibliotekar Ingvild Kirkehei (FHI)

Søketreff totalt: 1449

Søketreff etter dublettkontroll: 762

Epistemonikos

Søketreff systematic reviews: 311

Søketreff broad synthesis: 3

Søketreff structured summaries: 0

Title or abstract: "PD-L1" OR PDL1 OR "PD L1" OR "Programmed death-ligand 1" OR "Programmed death ligand 1" OR "Programmed cell death-ligand 1" OR "Programmed cell death ligand 1" OR "B7-H1" OR "B7 H1" OR B7H1 OR CD274 OR "programmed death 1 ligand" OR "cluster of differentiation 274"

AND

title or abstract: cancer* OR tumor* OR carcinom* OR neoplasm* OR malignan* OR melanom*

Filters: publication year custom year range 2019-2021

MEDLINE og Embase (samsøk i Ovid)

MEDLINE all (medall) og Embase 1974 to 2021 January 11 (oemezd)

Søketreff MEDLINE: 385

Søketreff Embase: 744

Søketreff totalt etter Ovid dublettkontroll: 754

- 1 (B7-H1 Antigen/ or (PD-L1 or PDL1 or Programmed death-ligand 1 or Programmed cell death-ligand 1 or programmed death 1 ligand or B7-H1 or B7H1 or CD274 or cluster of differentiation 274).ti,ab,kf.) and ((cancer* or tumor* or carcinom* or neoplasm* or malignan* or melanom*).ti,ab,kf. or exp Neoplasms/) and (((systematic* adj2 review*) or meta-analys* or hta or technology

- assessment or rapid review* or evidence syntheses*).tw. or meta-anal*.pt. or systematic review.pt.)
- 2 1 use medall
 - 3 (exp programmed death 1 ligand 1/ or (PD-L1 or PDL1 or Programmed death-ligand 1 or Programmed cell death-ligand 1 or programmed death 1 ligand or B7-H1 or B7H1 or CD274 or cluster of differentiation 274).ti,ab,kw.) and ((cancer* or tumor* or carcinom* or neoplasm* or malignan* or melanom*).ti,ab,kw. or exp Neoplasm/) and (((systematic* adj2 review*) or meta-analys* or hta or technology assessment or rapid review* or evidence syntheses*).tw. or meta-analysis/ or "systematic review"/)
 - 4 3 use oemez
 - 5 2 or 4
 - 6 limit 5 to yr="2019 -Current"
 - 7 remove duplicates from 6

Cochrane Library

Søketreff: 1

- #1 MeSH descriptor: [B7-H1 Antigen] explode all trees
- #2 (PD-L1 or PDL1 or "PD L1" or Programmed death-ligand 1 or Programmed cell death-ligand 1 or programmed death 1 ligand or "B7-H1" or B7H1 or "B7 H1" or CD274 or cluster of differentiation 274):ti,ab
- #3 #1 or #2 with Cochrane Library publication date Between Jan 2019 and Jan 2021, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols

INAHTA International HTA Database

Søk 1

Søketreff: 3

("B7-H1 Antigen"[mhe]) AND ("Neoplasms"[mhe]) FROM 2019 TO 2021

Søk 2

Søketreff: 1

("PD-L1" OR PDL1 OR "PD L1" OR "Programmed death-ligand 1" OR "Programmed death ligand 1" OR "Programmed cell death-ligand 1" OR "Programmed cell death ligand 1" OR "B7-H1" OR "B7 H1" OR B7H1 OR CD274 OR "programmed death 1 ligand" OR "cluster of differentiation 274") AND (cancer* OR tumor* OR carcinom* OR neoplasm* OR malignan* OR melanom*) FROM 2019 TO 2021

Metodevarsel

Hentet inn referanser til oppsummert forskning nevnt under «4. Dokumentasjonsgrunnlag», publisert f.o.m. 2019, fra Metodevarsel (31) til metodevurdering ID2020_049 (1).

Søk etter pågående og planlagte oversikter

EUnetHTA POP Database

Søketreff: 13

Oppslag på følgende søkeord (keywords): PD-L1, PDL1, PD L1, programmed death ligand 1, B7-H1, B7 H1, B7H1, CD274, cluster of differentiation 274

Første søk ble avgrenset slik: search for keywords: all, submission date 2019-01-01 - 2021-01-30

Andre søk ble avgrenset slik: search for keywords: all, status planned and ongoing

PROSPERO (International prospective register of systematic reviews)

Dette søket ble avgrenset til studier kategorisert under temaene «prognostic» og «diagnostic».

Søketreff: 54

Search ("PD-L1" OR PDL1 OR "PD L1" OR "Programmed death-ligand 1" OR "Programmed death ligand 1" OR "Programmed cell death-ligand 1" OR "Programmed cell death ligand 1" OR "B7-H1" OR "B7 H1" OR B7H1 OR CD274 OR "programmed death 1 ligand" OR "cluster of differentiation 274") AND (cancer* OR tumor* OR carcinom* OR neoplasm* OR malignan* OR melanom*)

Filters: Type and method of the review: prognostic, diagnostic

Vedlegg 2. Aktivitetslogg

Aktivitet	Dato
Mottatt oppdrag fra Bestillerforum for nye metoder	21. september 2020
Første fagekspert rekruttert og kontaktet	23. desember 2020
Arbeid påbegynt; siste fagekspert rekruttert	3. februar 2021
Utkast oversendt eksterne fagekspert for kommentarer	9. april 2021
Rapport sendt til intern fagfelleevaluering	21. juni 2021
Rapport godkjent av fagdirektør i HTV	2. juli 2021
Rapport oversendt Bestillerforum for utkvittering	9. juli 2021

Utgitt av Folkehelseinstituttet

Juli 2021

Postboks 4404 Nydalen

NO-0403 Oslo

Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra

Folkehelseinstituttets nettsider

www.fhi.no