

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay

REF 741-4905

07419821001

IVD Σ 50

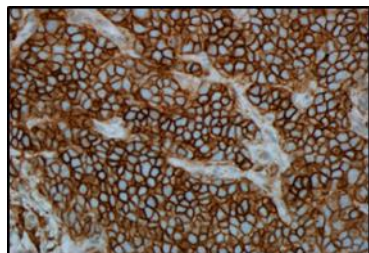


Figura 1. Cancro del polmone non a piccole cellule colorato con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

è determinata dalle percentuali di cellule tumorali (% TC) con qualsiasi colorazione di membrana superiore al fondo.

Fare riferimento alla tabella che segue per gli specifici tipi di tumore e le applicazioni cliniche. Fare riferimento all'etichetta del rispettivo farmaco per le raccomandazioni cliniche relative all'espressione di PD-L1.

Tabella 1. Indicazioni per l'uso di CDx.

Tipo di tumore	Livello di espressione di PD-L1	Applicazione clinica
NSCLC	≥ 1% TC	L'espressione di PD-L1 nella membrana delle cellule tumorali (TC) rilevata da VENTANA PD-L1 (SP263) Assay nell'NSCLC è indicata come ausilio all'identificazione di pazienti per il trattamento con IMFINZI™ (durvalumab).
	≥ 50% TC ≥ 1% TC	L'espressione di PD-L1 nella membrana delle cellule tumorali (TC) rilevata da VENTANA PD-L1 (SP263) Assay nell'NSCLC è indicata come ausilio all'identificazione di pazienti per il trattamento con KEYTRUDA® (pembrolizumab).
	≥ 50% TC ≥ 1% TC	L'espressione di PD-L1 nella membrana delle cellule tumorali (TC) rilevata da VENTANA PD-L1 (SP263) Assay nell'NSCLC è indicata come ausilio all'identificazione di pazienti per il trattamento con LIBTAYO® (cemiplimab).
	≥ 50% TC	L'espressione di PD-L1 nella membrana delle cellule tumorali (TC) rilevata da VENTANA PD-L1 (SP263) Assay nell'NSCLC è indicata come ausilio all'identificazione di pazienti con NSCLC in stadio iniziale per il trattamento adiuvante con TECENTRIQ® (atezolizumab).

Per ulteriori informazioni dettagliate sull'interpretazione della colorazione, fare riferimento alla guida all'interpretazione.

Tabella 2. Ulteriori indicazioni per l'uso.

Tipo di tumore	Livello di espressione di PD-L1	Applicazione clinica
NSCLC non squamoso	≥ 1% TC, ≥ 5% TC e ≥ 10% TC	L'espressione di PD-L1 nella membrana delle cellule tumorali (TC) rilevata da VENTANA PD-L1 (SP263) Assay nell'NSCLC non squamoso può essere associata a una maggiore sopravvivenza da OPDIVO® (nivolumab).

Per ulteriori informazioni dettagliate sull'interpretazione della colorazione, fare riferimento alla guida all'interpretazione.

I risultati ottenuti tramite VENTANA PD-L1 (SP263) Assay devono essere interpretati da un patologo qualificato in un quadro che consideri anche gli esami istologici, i dati clinici pertinenti e i controlli adeguati.

Questo prodotto è indicato per uso diagnostico in vitro (IVD).

RIEPILOGO E SPIEGAZIONE

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay è un'analisi immunoistochimica che utilizza un anticorpo primario monoclonale di coniglio anti-PD-L1 (VENTANA PD-L1 (SP263)) per riconoscere la proteina Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1).

PD-L1 è una proteina transmembrana che regola negativamente le risposte immunitarie legandosi ai suoi due recettori Programmed Death-1 (PD-1) e B7-1.¹ PD-1 è un recettore inibitorio espresso sulle cellule T in seguito alla loro attivazione, sostenuta in stati di stimolazione cronica quali l'infezione cronica o il cancro.² Il legame tra PD-L1 e PD-1 inibisce la proliferazione delle cellule T, la produzione di citochine e l'attività citolitica, determinando l'inattivazione funzionale o l'esaurimento delle cellule T.² B7-1 è una molecola espressa sulle cellule che presentano l'antigene e sulle cellule T attivate. Il legame tra PD-L1 e B7-1 sulle cellule T e sulle cellule che presentano l'antigene può mediare la regolazione negativa delle risposte immunitarie, inibendo ad esempio l'attivazione delle cellule T e la produzione di citochine.³ L'espressione di PD-L1 è stata osservata in cellule immunitarie e in cellule maligne.^{4,5} L'espressione aberrante di PD-L1 nelle cellule maligne è risultata impedire l'immunità antitumorale, determinando un'evasione della risposta immunitaria.^{2,5} Pertanto, il blocco della via PD-L1/PD-1 rappresenta una strategia interessante per rafforzare l'immunità delle cellule T specifiche del tumore soppressa dall'espressione di PD-L1 nel microambiente tumorale.

L'associazione tra l'espressione di PD-L1 nelle TC o nelle cellule immunitarie (IC) infiltranti il tumore e il beneficio clinico degli inibitori della via PD-L1/PD-1 è stata segnalata in diversi tipi di cancro.

PRINCIPIO DELLA PROCEDURA

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay utilizza un anticorpo primario monoclonale di coniglio che si lega alla PD-L1 nelle sezioni di tessuto FFPE. Questo anticorpo può essere visualizzato utilizzando OptiView DAB IHC Detection Kit (n. di cat. 760-700 / 06396500001). Fare riferimento alla rispettiva scheda metodologica per ulteriori informazioni.

MATERIALI FORNITI

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay contiene una quantità di reagente sufficiente per 50 test. Un erogatore da 5 mL di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay contiene circa 8 µg di anticorpo monoclonale di coniglio.

L'anticorpo è diluito in Tris-HCl con proteina di trasporto e 0.10% di conservante ProClin 300.

La concentrazione specifica dell'anticorpo è di circa 1.6 µg/mL. Con questo prodotto non è stato osservato alcun tipo di reattività aspecifica dell'anticorpo.

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay è un anticorpo monoclonale ricombinante di coniglio prodotto come sumatante di coltura cellulare purificato.

Fare riferimento all'opportuna scheda metodologica del kit di rilevazione VENTANA per le descrizioni dettagliate di quanto segue: Principio della procedura, Materiali e metodi, Prelievo dei campioni e preparazione per l'analisi, Procedure di controllo qualità, Risoluzione dei problemi, Interpretazione dei risultati e Limitazioni.

MATERIALI NECESSARI MA NON FORNITI

I reagenti di colorazione, quali i kit di rilevazione VENTANA e i componenti ausiliari, compresi i vetrini dei tessuti di controllo positivi e negativi, non sono forniti.

È possibile che non tutti i prodotti elencati nella scheda metodologica siano disponibili in tutte le aree geografiche. Rivolgersi al rappresentante dell'assistenza locale.

I reagenti e materiali seguenti possono essere necessari per la colorazione ma non sono forniti:

1. Tessuto di controllo consigliato
2. Vetrini per microscopia, caricati positivamente
3. Rabbit Monoclonal Negative Control Ig (n. di cat. 790-4795 / 06683380001)
4. OptiView DAB IHC Detection Kit (n. di cat. 760-700 / 06396500001)
5. EZ Prep Concentrate (10X) (n. di cat. 950-102 / 05279771001)
6. Reaction Buffer Concentrate (10X) (n. di cat. 950-300 / 05353955001)
7. ULTRA LCS (Predilute) (n. di cat. 650-210 / 05424534001)
8. LCS (Predilute) (n. di cat. 650-010 / 05264839001)
9. ULTRA Cell Conditioning Solution (ULTRA CC1) (n. di cat. 950-224 / 05424569001)
10. Cell Conditioning Solution (CC1) (n. di cat. 950-124 / 05279801001)
11. Hematoxylin II (n. di cat. 790-2208 / 05277965001)
12. Bluing Reagent (n. di cat. 760-2037 / 05266769001)
13. Montante permanente
14. Coprioggetto o nastro
15. Montavetrini automatizzato o manuale
16. Attrezzatura di laboratorio per uso generico
17. Strumento BenchMark IHC/ISH

CONSERVAZIONE E STABILITÀ

Alla ricezione e quando non è in uso, il prodotto va conservato a 2-8 °C. Non congelare.

Per garantire la corretta erogazione di reagente e la stabilità dell'anticorpo, dopo ogni utilizzo riposizionare il tappo dell'erogatore e riporre immediatamente l'erogatore in frigorifero in posizione verticale.

Su ogni erogatore di anticorpi è riportata la scadenza. Se conservato adeguatamente, il reagente resta stabile fino alla data indicata sull'etichetta. Non utilizzare il reagente oltre la data di scadenza indicata.

PREPARAZIONE DEI CAMPIONI

I tessuti FFPE trattati normalmente sono idonei all'uso con questo anticorpo primario se usati con i kit di rilevazione VENTANA e gli strumenti BenchMark IHC/ISH.

In base ai test su tessuti placentari e tonsillari con espressione di PD-L1, il fissativo per i tessuti consigliato è formalina neutra tamponata (NBF) al 10%⁶ per un periodo minimo di 6 ore e massimo di 72 ore. Sono consentiti per l'uso con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay anche i fissativi Zinc Formalin e Z-5 purché impiegati con tempo di fissazione di almeno 6 ore. Altri fissativi, inclusi alcol al 95%, AFA e PREFER, non sono accettabili per l'uso con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Usare una quantità di fissativo compresa tra 15 e 20 volte il volume di tessuto. La fissazione può essere eseguita a temperatura ambiente (15-25 °C).

Fare riferimento alla guida all'interpretazione di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay (P/N 1015317) per una discussione più approfondita dell'effetto che la preparazione dei campioni esercita sulla colorazione di PD-L1 con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Le sezioni devono essere tagliate a uno spessore di 4-5 µm e montate su vetrini caricati positivamente. I vetrini devono essere immediatamente colorati, poiché l'antigenicità delle sezioni di tessuto tagliate può diminuire con il passare del tempo.

Si consiglia di eseguire i controlli positivi e negativi contemporaneamente ai campioni sconosciuti.

AVVERTENZE E PRECAUZIONI

1. Per uso diagnostico in vitro (IVD).
2. Solo per uso professionale.
3. Non usare oltre il numero di test specificato.
4. La soluzione ProClin 300 viene utilizzata come conservante nel reagente. È classificata come irritante e può causare sensibilizzazione tramite contatto cutaneo. Adottare precauzioni ragionevoli durante la manipolazione. Evitare il contatto dei reagenti con occhi, cute e membrane mucose. Indossare guanti e indumenti di protezione adeguati.
5. Gli studi clinici descritti in questa scheda metodologica non hanno convalidato i blocchi di cellule NSCLC da FNA nel contesto della prescrizione di una specifica terapia.

6. I vetrini caricati positivamente possono essere suscettibili a sollecitazioni ambientali con conseguente colorazione inadeguata. Per ulteriori informazioni sull'uso di questo tipo di vetrini, contattare il rappresentante Roche.
7. I materiali di origine umana o animale devono essere maneggiati come materiali a rischio biologico e smaltiti adottando precauzioni appropriate. In caso di esposizione, attenersi alle direttive sanitarie delle autorità responsabili.^{7,8}
8. Evitare il contatto dei reagenti con gli occhi e le membrane mucose. Se i reagenti entrano in contatto con aree sensibili, lavare con acqua abbondante.
9. Evitare la contaminazione microbica dei reagenti, poiché può causare risultati non corretti.
10. Per ulteriori informazioni sull'uso di questo dispositivo, fare riferimento alla guida per l'utilizzatore dello strumento BenchMark IHC/ISH e alle istruzioni per l'uso di tutti i componenti necessari disponibili sul sito navifyportal.roche.com.
11. Consultare le autorità locali e/o statali in relazione al metodo di smaltimento consigliato.
12. Le etichette di sicurezza dei prodotti seguono principalmente le linee guida GHS dell'UE. La scheda dati di sicurezza è disponibile su richiesta per gli utilizzatori professionali.
13. Per segnalare sospetti incidenti gravi correlati a questo dispositivo, contattare il rappresentante locale Roche e l'autorità competente dello Stato membro o del paese in cui risiede l'utilizzatore.
14. Le terapie con KEYTRUDA®, OPDIVO®, IMFINZI™, LIBTAYO® o TECENTRIQ® potrebbero non essere disponibili in tutte le aree geografiche.

Questo prodotto contiene componenti classificati come segue in conformità con il regolamento (CE) n. 1272/2008:

Tabella 3. Informazioni sui pericoli.

Pericolo	Codice	Indicazione
	H317	Può provocare una reazione allergica cutanea.
	H412	Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata.
	P261	Evitare di respirare la nebbia/i vapori.
	P273	Non disperdere nell'ambiente.
	P280	Indossare guanti.
	P333 + P313	In caso di irritazione o eruzione della pelle: consultare un medico.
	P362 + P364	Togliersi di dosso gli indumenti contaminati e lavarli prima di indossarli nuovamente.
	P501	Smaltire il prodotto/recipiente in un impianto autorizzato per lo smaltimento dei rifiuti.

Questo prodotto contiene il numero CAS 55965-84-9, massa di reazione di 5-cloro-2-metil-2H-isotiazol-3-one e 2-metil-2H-isotiazol-3-one in rapporto 3:1.

PROCEDURA DI COLORAZIONE

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay è stato sviluppato per l'uso sugli strumenti BenchMark IHC/ISH in abbinamento ai kit di rilevazione e agli accessori VENTANA. Fare riferimento alla Tabella 4 e alla Tabella 5 per i protocolli di colorazione raccomandati.

Questo anticorpo è stato ottimizzato per tempi di incubazione specifici; tuttavia, l'utilizzatore deve convalidare i risultati ottenuti con questo reagente.

È possibile visualizzare, stampare e modificare i parametri delle procedure automatizzate conformemente alla procedura descritta nella guida per l'utilizzatore dello strumento. Fare riferimento all'opportuna scheda metodologica del kit di rilevazione VENTANA per ulteriori dettagli sulle procedure di colorazione immunoistochimica.

Tabella 4. Procedure di colorazione per utilizzare VENTANA PD-L1 (SP263) Assay su strumenti BenchMark IHC/ISH.

Piattaforma strumentale	Procedura di colorazione
BenchMark GX	GX VENTANA PD-L1 (SP263) Assay
BenchMark XT	XT VENTANA PD-L1 (SP263) Assay
BenchMark ULTRA oppure BenchMark ULTRA PLUS	ULTRA VENTANA PD-L1 (SP263) Assay

Tabella 5. Protocollo di colorazione consigliato per VENTANA PD-L1 (SP263) Assay con OptiView DAB IHC Detection Kit su strumenti BenchMark IHC/ISH.

Fase del protocollo	Input parametro
Cottura	Opzionale
Anticorpo (primario)	VENTANA PD-L1 (SP263) selezionato oppure Negative Control selezionato
Controcolorazione	Hematoxylin II, 4 minuti

CONTROLLO NEGATIVO DEL REAGENTE

Acquisire un vetrino di controllo negativo del reagente corrispondente per ogni campione come ausilio all'interpretazione dei risultati. Rabbit Monoclonal Negative Control Ig è un anticorpo di controllo negativo del reagente corrispondente per questa analisi ed è utilizzato al posto dell'anticorpo primario per valutare le colorazioni aspecifiche. La procedura di colorazione del controllo negativo del reagente deve essere identica a quella dell'anticorpo primario. L'utilizzo di reagenti di controllo negativo diversi o il mancato utilizzo del reagente di controllo negativo consigliato potrebbe causare un'errata interpretazione del vetrino colorato dell'analisi.

TESSUTO DI CONTROLLO POSITIVO

Un tessuto di controllo deve essere incluso in ogni corsa di colorazione. Ciò contribuisce all'identificazione di eventuali errori di applicazione dei reagenti al vetrino. Il tessuto di controllo deve provenire da un campione autoptico, biotico o chirurgico recente preparato o fissato il prima possibile in modo identico alle sezioni da testare. Tale tessuto può consentire di controllare tutte le fasi dell'analisi, dalla preparazione del tessuto fino alla colorazione.

È possibile utilizzare il normale tessuto placentare umano a termine qualificato come tessuto di controllo per VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Un campione placentare usato come tessuto di controllo deve mostrare il pattern di colorazione descritto come accettabile nella Tabella 6. Il tessuto placentare contiene elementi di colorazione positivi e negativi per la proteina PD-L1 ed è quindi idoneo all'uso come tessuto di controllo. La colorazione adeguata dei componenti del tessuto placentare è descritta nella Tabella 6 e nella guida all'interpretazione (P/N 1015317).

I tessuti di controllo positivi noti devono essere utilizzati solo per il monitoraggio delle prestazioni di reagenti e strumenti, non come ausilio nella determinazione della diagnosi specifica dei campioni del test. Se i tessuti di controllo positivi non mostrano colorazione positiva, i risultati dei campioni del test devono essere considerati non validi.

INTERPRETAZIONE DELLA COLORAZIONE / RISULTATI PREVISTI

La procedura di immunocolorazione automatizzata VENTANA provoca la precipitazione di un prodotto di reazione di colore marrone (DAB) in corrispondenza dei siti dell'antigene individuati da VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Il vetrino colorato viene interpretato da un patologo qualificato tramite microscopio ottico. Un patologo qualificato con esperienza nelle procedure di immunocistochimica (IHC) dovrà valutare i tessuti di controllo e qualificare il prodotto colorato prima di interpretare i risultati.

Il pattern di colorazione cellulare di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay è la colorazione della membrana e/o citoplasmatica delle cellule tumorali. Le cellule immunitarie mostrano una colorazione lineare della membrana, una colorazione citoplasmatica diffusa e/o una colorazione puntiforme.

Per le specifiche e le immagini, fare riferimento alla guida all'interpretazione di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay (1015317).

Tessuto di controllo placentare

Il tessuto di controllo placentare contiene elementi di colorazione positivi e negativi per la proteina PD-L1 ed è quindi idoneo all'uso come tessuto di controllo. Gli elementi a colorazione positiva e negativa devono essere esaminati per verificare che tutti i reagenti funzionino correttamente. Se questi elementi non si colorano in modo corretto, tutti i risultati ottenuti con i campioni del test devono essere considerati non validi.

Il tessuto placentare colorato con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay mostra una colorazione uniforme da moderata a forte della membrana e uniforme da debole a forte del citoplasma delle cellule trofoblastiche. Il tessuto stromale e la vascolarizzazione della placenta possono essere utilizzati per la valutazione di qualsiasi colorazione di fondo (Tabella 6).

Tabella 6. Criteri di valutazione dei controlli del tessuto placentare per VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Interpretazione	Descrizione della colorazione
Accettabile	Colorazione della membrana uniforme da moderata a intensa di cellule trofoblastiche e stroma e vascolarizzazione placentari senza colorazione.
Non accettabile	Colorazione della membrana uniforme da assente a debole delle cellule trofoblastiche e/o colorazione specifica nel tessuto stromale e vascolare della placenta.

Controllo negativo del reagente

Una colorazione aspecifica, se presente, può avere un aspetto diffuso e può essere valutata utilizzando il vetrino di controllo negativo del reagente colorato con Rabbit Monoclonal Negative Control Ig. Per l'interpretazione dei risultati della colorazione, prendere in considerazione cellule intatte, poiché spesso le cellule necrotiche o degradate assumono una colorazione non specifica. Se la colorazione di fondo è eccessiva, i risultati del campione sottoposto a test non devono essere considerati validi. Fare riferimento alla Tabella 8 per i criteri di accettabilità per la colorazione aspecifica. Nella guida all'interpretazione è possibile trovare esempi di colorazione di fondo per la presente analisi (P/N 1015317).

Tessuto del paziente

Il tessuto del paziente deve essere valutato in base all'algoritmo di valutazione di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay fornito nella Tabella 7 e nella Tabella 8. Fare riferimento alla guida all'interpretazione della colorazione con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay di NSCLC (P/N 1015317) per immagini rappresentative e istruzioni per l'assegnazione del punteggio.

Il pattern di colorazione cellulare per VENTANA PD-L1 (SP263) Assay è la colorazione della membrana e/o citoplasmatica delle cellule tumorali. Le cellule immunitarie mostrano una colorazione lineare della membrana, una colorazione citoplasmatica diffusa e/o una colorazione puntiforme. L'eventuale colorazione citoplasmatica delle cellule tumorali non va considerata come positiva ai fini del punteggio.

Le cellule tumorali vengono quantificate come percentuale di cellule tumorali con positività della colorazione di membrana a PD-L1 di qualsiasi intensità superiore alla colorazione di fondo come osservato sul controllo negativo corrispondente.

Il tessuto del paziente deve essere valutato in base all'algoritmo di valutazione di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay specifico per l'indicazione.

Algoritmo di valutazione - NSCLC

I campioni di tessuto NSCLC devono essere valutati in base all'algoritmo di valutazione di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay per NSCLC (Tabella 7) e dei criteri di valutazione di fondo non specifici (Tabella 8). Fare riferimento alla guida all'interpretazione per ulteriori informazioni e immagini rappresentative.

Tabella 7. Algoritmo di valutazione di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay per NSCLC.

Interpretazione di PD-L1	Descrizione della colorazione
≥ 1%	≥ 1% di cellule tumorali con positività della membrana a PD-L1 di qualsiasi intensità superiore alla colorazione di fondo come osservato sul controllo negativo corrispondente.

Interpretazione di PD-L1	Descrizione della colorazione
< 1%	< 1% di cellule tumorali con positività della membrana a PD-L1 di qualsiasi intensità superiore alla colorazione di fondo come osservato sul controllo negativo corrispondente.
≥ 5%	≥ 5% di cellule tumorali con positività della membrana a PD-L1 di qualsiasi intensità superiore alla colorazione di fondo come osservato sul controllo negativo corrispondente.
< 5%	< 5% di cellule tumorali con positività della membrana a PD-L1 di qualsiasi intensità superiore alla colorazione di fondo come osservato sul controllo negativo corrispondente.
≥ 10%	≥ 10% di cellule tumorali con positività della membrana a PD-L1 di qualsiasi intensità superiore alla colorazione di fondo come osservato sul controllo negativo corrispondente.
< 10%	< 10% di cellule tumorali con positività della membrana a PD-L1 di qualsiasi intensità superiore alla colorazione di fondo come osservato sul controllo negativo corrispondente.
≥ 50%	≥ 50% di cellule tumorali con positività della membrana a PD-L1 di qualsiasi intensità superiore alla colorazione di fondo come osservato sul controllo negativo corrispondente.
< 50%	< 50% di cellule tumorali con positività della membrana a PD-L1 di qualsiasi intensità superiore alla colorazione di fondo come osservato sul controllo negativo corrispondente.

Tabella 8. Criteri di classificazione del fondo non specifico per VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Interpretazione	Descrizione della colorazione
Accettabile	Colorazione non specifica che non compromette l'interpretazione della colorazione specifica.
Non accettabile	Colorazione non specifica che compromette l'interpretazione della colorazione specifica.

LIMITAZIONI SPECIFICHE

- VENTANA PD-L1 (SP263) Assay è stato sviluppato per strumenti BenchMark IHC/ISH con OptiView DAB IHC Detection Kit e non è approvato per qualsiasi altro tipo di rilevazione o strumento.
- Un vetrino del campione del paziente deve essere colorato con Rabbit Monoclonal Negative Control Ig. Altri reagenti di controllo negativi non sono idonei per quest'analisi.
- I test di ischemia fredda di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay eseguiti utilizzando un modello di tessuto xenograft non hanno individuato alcuna condizione dall'ora zero all'ora 24 che non fosse favorevole all'analisi.
- Questa analisi non è stata convalidata per l'uso con altri tipi di campioni citologici (strisci, spazzolati, lavaggi ed effusioni) o con campioni ossei decalcificati.
- I vetrini devono essere essiccati e conservati a temperatura ambiente. Poiché è noto che i fattori ambientali sono in grado di influenzare la stabilità dell'antigene sui vetrini tagliati, i laboratori devono convalidare la stabilità dei vetrini tagliati nel proprio ambiente di lavoro una volta superata la soglia dei 45 giorni, se desiderato.
- Questa analisi non è stata convalidata per l'uso con blocchi di cellule da FNA fissati in conservanti per citologia.

- I blocchi di cellule NSCLC FFPE da FNA non sono stati inclusi negli studi di confronto dei metodi analitici né in quelli dell'esito clinico descritti in questa scheda metodologica.
- Questa analisi potrebbe non essere registrata su ogni strumento. Per ulteriori informazioni, contattare il rappresentante locale Roche.

CARATTERISTICHE PRESTAZIONALI

PRESTAZIONI ANALITICHE

Sono stati condotti test di colorazione per la sensibilità, la specificità e la precisione; i relativi risultati sono elencati di seguito.

Sensibilità e specificità

Array contenenti vari tessuti normali sono stati colorati con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay e valutati per l'eventuale presenza di colorazione di PD-L1 membranosa come elencato nella Tabella 9. Sono state annotate anche le ulteriori colorazioni, ad esempio la colorazione citoplasmatica o delle cellule immunitarie (vedere la nota in calce alla Tabella 9).

Inoltre, un array di tessuti neoplastici è stato valutato per la colorazione delle cellule tumorali e immunitarie con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay come descritto nella Tabella 10.

Tabella 9. La sensibilità/specificità di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay è stata determinata testando tessuti normali FFPE.

Tessuto	N. casi positivi/totali	Tessuto	N. casi positivi/totali
Cervello	0/3	Mieloidi (midollo osseo) ^{a,b}	0/4
Cervelletto	0/3	Polmone ^b	0/3
Ghiandola surrenale ^a	0/3	Cuore	0/3
Ovaio	0/3	Esophago ^{a,b}	1/3
Pancreas ^a	0/3	Stomaco ^{a,b}	0/3
Ghiandola paratiroidica	0/4	Intestino tenue ^b	0/3
Ghiandola pituitaria ^{a,b}	0/3	Colon ^b	0/3
Testicolo	0/3	Fegato	0/3
Tiroide ^{a,b}	0/3	Ghiandola salivare ^b	0/3
Mammella	0/3	Linfonodi ^b	0/3
Milza ^b	0/3	Rene ^b	0/3
Laringe ^b	0/3	Prostata	0/3
Tonsille ^b	3/3	Cervice	0/3
Endometrio	0/3	Vescica	0/3
Muscolo scheletrico	0/3	Cute ^c	0/4
Nervo (sparso)	0/3	Mesotelio ^b	0/3
Timo ^b	0/3		

Ulteriori colorazioni osservate: ^a colorazione citoplasmatica, ^b colorazione delle cellule immunitarie, ^c colorazione dei melanociti.

La percentuale di cellule immunitarie presenti superiore alla colorazione di fondo non può essere valutata in questo studio in quanto non è presente un'area tumorale in cui assegnare un punteggio alle cellule immunitarie infiltranti il tumore.

Tabella 10. La sensibilità/specificità di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay è stata determinata testando vari tessuti neoplastici FFPE per qualunque colorazione della membrana di cellule tumorali e cellule immunitarie.

Patologia	N. casi positivi/totali	
	Cellule tumorali	Cellule immunitarie
Glioblastoma (cervello)	0/1	1/1
Meningioma (cervello)	0/1	0/1
Ependimoma (cervello)	0/1	1/1
Oligodendroglioma (cervello)	0/1	0/1
Adenocarcinoma sieroso (ovaio)	0/1	1/1
Adenocarcinoma (ovaio)	1/1	0/1
Neoplasia neuroendocrina (pancreas)	0/1	0/1
Adenocarcinoma (pancreas)	0/1	1/1
Seminoma (testicolo)	0/1	0/1
Carcinoma embrionale (testicolo)	0/1	0/1
Carcinoma midollare (tiroide)	0/1	0/1
Carcinoma papillare (tiroide)	1/1	0/1
Carcinoma duttale in situ (mammella)	0/1	1/1
Carcinoma duttale invasivo (mammella)	0/2	0/2
Linfoma a cellule B; NAS (milza)	0/1	1/1
Carcinoma a piccole cellule (polmone)	1/1	1/1
Carcinoma a cellule squamose (polmone)	1/1	1/1
Adenocarcinoma (polmone)	0/1	0/1
Carcinoma neuroendocrino (esofago)	0/1	0/1
Adenocarcinoma (esofago)	0/1	0/1
Carcinoma a cellule ad anello con castone (stomaco)	0/1	0/1
Adenocarcinoma (intestino tenue)	0/1	0/1
Sarcoma stromale (intestino tenue)	0/1	0/1
Adenocarcinoma (colon)	0/1	1/1
Tumore stromale gastrointestinale (GIST) (colon)	0/1	0/1
Adenocarcinoma (retto)	0/1	0/1
Tumore stromale gastrointestinale (GIST) (retto)	0/1	0/1
Carcinoma epatocellulare (fegato)	0/1	0/1
Epatoblastoma (fegato)	0/1	0/1
Carcinoma a cellule chiare (rene)	0/1	0/1
Adenocarcinoma (prostata)	0/2	0/2
Leiomioma (utero)	0/1	0/1
Adenocarcinoma (utero)	0/1	0/1
Carcinoma a cellule chiare (utero)	1/1	0/1
Carcinoma a cellule squamose (cervice)	0/2	2/2
Rabdomiosarcoma embrionale (muscolatura striata)	0/1	0/1
Melanoma (retto)	0/1	0/1

Patologia	N. casi positivi/totali	
	Cellule tumorali	Cellule immunitarie
Carcinoma a cellule basali (cute)	0/1	0/1
Carcinoma a cellule squamose (cute)	0/1	0/1
Neurofibroma (schiena)	0/1	1/1
Neuroblastoma (retroperitoneo)	0/1	0/1
Mesotelioma (cavità addominale)	0/1	0/1
Linfoma a cellule B; NAS (mediastino)	1/1	1/1
Linfoma di Hodgkin (linfonodo)	1/1	1/1
Linfoma a cellule B; NAS (linfonodo)	1/1	1/1
Linfoma anaplastico a grandi cellule (cavità pelvica)	1/1	1/1
Leiomiomasarcoma (vescica)	0/1	0/1
Osteosarcoma (osso)	0/1	1/1
Rabdomiosarcoma a cellule fusate (retroperitoneo)	0/1	0/1
Leiomiomasarcoma (muscolatura liscia)	0/1	0/1
Carcinoma uroteliale (vescica)	1/1	1/1

Ripetibilità e precisione intermedia - tessuto di controllo placentare

La ripetibilità e la precisione intermedia di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay per il tessuto placentare umano sono state valutate sullo strumento BenchMark ULTRA in abbinamento a OptiView DAB IHC Detection Kit.

Per la ripetibilità all'interno dello stesso giorno, 5 vetrini replicati ottenuti da ciascuno di 8 campioni unici di placenta sono stati colorati con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay su un solo strumento BenchMark ULTRA in un unico giorno.

Per la precisione tra un giorno e l'altro, 2 vetrini replicati ottenuti da ciascuno di 8 campioni unici di placenta sono stati colorati con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay su un solo strumento BenchMark ULTRA in 5 giorni non consecutivi nell'arco di almeno 20 giorni.

Per la precisione inter-strumentale, ciascuno di 12 campioni unici di placenta è stato colorato con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay su tre strumenti BenchMark ULTRA.

Tutti i vetrini sono stati valutati in base ai criteri di valutazione di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay per il tessuto di controllo placentare (riportati nella Tabella 6).

La concordanza percentuale complessiva per la riproducibilità all'interno dello stesso giorno, tra un giorno e l'altro e inter-strumentale, è stata rispettivamente del 100%, del 100% e del 98.8%.

Riproducibilità da lotto a lotto - tessuto di controllo placentare

La riproducibilità da lotto a lotto di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay per il tessuto di controllo è stata valutata su 12 campioni unici di tessuto placentare umano utilizzando tre lotti di anticorpo VENTANA PD-L1 (SP263). Il tasso di concordanza percentuale complessiva tra lotti di anticorpo era pari al 98.8%.

PRESTAZIONI ANALITICHE NEL CANCRO DEL POLMONE NON A PICCOLE CELLULE

Sensibilità - tessuto NSCLC

La sensibilità di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay è stata testata su 733 casi unici di campioni NSCLC utilizzando lotti di produzione di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. La valutazione dell'espressione di PD-L1 ha evidenziato una colorazione in un intervallo 0-100% di colorazione delle cellule tumorali.

Ripetibilità e precisione intermedia - tessuto NSCLC

La ripetibilità e la precisione intermedia di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay sono state valutate sullo strumento BenchMark ULTRA in abbinamento a OptiView DAB IHC Detection Kit colorando 24 casi unici di NSCLC umano.

Per la ripetibilità all'interno dello stesso giorno, 5 vetrini replicati ottenuti da ciascuno dei campioni di NSCLC sono stati colorati su un solo strumento BenchMark ULTRA in un unico giorno.

Per la precisione tra un giorno e l'altro, 2 vetrini replicati ottenuti da ciascuno dei campioni NSCLC sono stati colorati con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay su un solo strumento BenchMark ULTRA in 5 giorni non consecutivi nell'arco di almeno 20 giorni.

Per i test sulla precisione inter-strumentale, ciascuno dei campioni di NSCLC è stato colorato con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay su tre strumenti BenchMark ULTRA, tre strumenti BenchMark XT e tre strumenti BenchMark GX. Tutti i vetrini erano in cieco, randomizzati e sono stati valutati utilizzando l'algoritmo di valutazione di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay (riportato nella Tabella 7).

Un riepilogo dei risultati è riportato nella Tabella 11.

Tabella 11. Studio su ripetibilità e precisione intermedia di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay su singoli campioni di tessuto NSCLC: BenchMark ULTRA, BenchMark XT e BenchMark GX.

Livello di espressione di PD-L1	Espressione e ≥ 1%	Espressione e ≥ 5%	Espressione e ≥ 10%	Espressione e ≥ 50%
Ripetibilità/precisione	Concordanza percentuale complessiva (CI al 95%)	Concordanza percentuale complessiva (CI al 95%)	Concordanza percentuale complessiva (CI al 95%)	Concordanza percentuale complessiva (CI al 95%)
Ripetibilità all'interno dello stesso giorno (in un unico giorno)	100.0% (96.9-100.0)*	99.2% (95.4-99.9)*	98.3% (94.1-99.5)*	100.0% (96.9-100.0)*
Precisione tra un giorno e l'altro (5 giorni non consecutivi)	100.0% (98.4-100.0)*	97.9% (95.2-99.1)*	98.8% (96.4-99.6)*	100.0% (98.4-100.0)*
Precisione all'interno della piattaforma (su 3 strumenti BenchMark ULTRA)	100% (99.4-100.0)*	96.5% (94.7-97.6)*	95.2% (93.3-96.6)*	97.2% (94.6-99.2)**
Precisione all'interno della piattaforma (su 3 strumenti BenchMark XT)	100.0% (94.0-100.0)*	100.0% (94.0-100.0)*	100.0% (94.0-100.0)*	100.0% (94.0-100.0)*
Precisione all'interno della piattaforma (su 3 strumenti BenchMark GX)	100.0% (94.0-100.0)*	100.0% (94.0-100.0)*	100.0% (94.0-100.0)*	100.0% (94.0-100.0)*

* Gli intervalli di confidenza (CI) bilaterali al 95% sono stati calcolati con il metodo del punteggio di Wilson.

** Gli intervalli di confidenza (CI) bilaterali al 95% sono stati calcolati con il metodo bootstrap a percentili su 2000 campioni bootstrap.

Riproducibilità da lotto a lotto - tessuto NSCLC

La riproducibilità da lotto a lotto di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay è stata determinata testando tre lotti di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay su 24 casi unici di NSCLC su strumenti BenchMark ULTRA con OptiView DAB IHC Detection Kit. Tutti i casi sono stati colorati con ciascuno dei tre lotti di anticorpo VENTANA PD-L1 (SP263). I vetrini erano in cieco e sono stati randomizzati prima della valutazione dell'espressione di PD-L1 determinata in base all'algoritmo di valutazione di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay (l'algoritmo è riportato nella Tabella 7). I risultati sono riportati nella Tabella 12 come tassi

di concordanza percentuale complessiva, concordanza percentuale positiva e concordanza percentuale negativa per ciascun livello di espressione.

Tabella 12. Tassi di concordanza della riproducibilità da lotto a lotto su singoli campioni di tessuto NSCLC.

Riproducibilità da lotto a lotto	Concordanza percentuale complessiva (CI al 95%)	Concordanza percentuale complessiva (CI al 95%)	Concordanza percentuale complessiva (CI al 95%)
Media dei tre confronti da lotto a lotto Espressione ≥ 1%	100% (99.0-100.0)*	100% (98.6-100.0)*	100% (99.4-100.0)*
Media dei tre confronti da lotto a lotto Espressione ≥ 5%	94.4% (91.4-96.5)*	98.5% (96.4-99.3)*	96.5% (94.7-97.6)*
Media dei tre confronti da lotto a lotto Espressione ≥ 10%	97.5% (94.7-98.9)*	93.8% (91.0-95.8)*	95.2% (93.3-96.6)*
Media dei tre confronti da lotto a lotto Espressione ≥ 50%	96.9% (91.9-99.7)**	97.5% (94.9-99.5)**	97.2% (94.4-99.1)**

* Gli intervalli di confidenza (CI) bilaterali al 95% sono stati calcolati con il metodo del punteggio di Wilson.

** Gli intervalli di confidenza (CI) bilaterali al 95% sono stati calcolati con il metodo bootstrap a percentili su 2000 campioni bootstrap.

Concordanza tra piattaforme

È stato condotto uno studio tra piattaforme che includeva 4 indicazioni, 10 casi di NSCLC, 10 casi di SCCHN, 10 casi di uroteliali, 10 casi di melanoma e 11 casi placentari. Per questo studio, la valutazione dei vetrini è stata ripetuta a partire da studi di precisione intermedia eseguiti in precedenza. L'uniformità di colorazione è stata valutata collettivamente attraverso confrontando la concordanza dell'intensità della colorazione e la percentuale di colorazione di PD-L1 in cellule tumorali di diversi tipi di tessuto da ciascuna delle piattaforme XT e GX con i rispettivi campioni di riferimento colorati sulla piattaforma BenchMark ULTRA. Vedere la Tabella 13 per i risultati.

Tabella 13. Concordanza tra piattaforme di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay

	Osservazione analizzata	Concordanza percentuale complessiva (CI al 95%)
BenchMark ULTRA: BenchMark XT	Livello di espressione di PD-L1	99.7 (99.1-100.0) ^a
	Intensità della colorazione di PL-L1	100.0 (98.5-100.0) ^b
BenchMark ULTRA: BenchMark GX	Livello di espressione di PD-L1	99.4 (98.4-100.0) ^a
	Intensità della colorazione di PL-L1	98.4 (95.9-99.4) ^b

^a: Gli intervalli di confidenza (CI) bilaterali al 95% sono stati calcolati con il metodo bootstrap a percentili su 2000 campioni bootstrap.

^b: Gli intervalli di confidenza (CI) bilaterali al 95% sono stati calcolati con il metodo del punteggio di Wilson.

Studi sulla precisione del patologo - tessuto NSCLC

Per valutare la precisione inter-patologo e intra-patologo, tre patologi hanno esaminato un minimo di 110 casi unici. I casi erano in cieco e sono stati randomizzati prima della valutazione della colorazione IHC di PD-L1 in base all'algoritmo di valutazione di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay riportato in Tabella 7. I risultati riportati nella Tabella 14 riflettono i tassi di precisione inter-patologo e intra-patologo per casi unici tratti dalla coorte di studio.

Tabella 14. Riepilogo dello studio sulla precisione inter-patologo e intra-patologo di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay su singoli campioni di tessuto NSCLC.

Precisione del patologo	Concordanza positiva media (CI al 95%)*	Concordanza negativa media (CI al 95%)*	Concordanza percentuale complessiva (CI al 95%)*
Precisione inter-patologo Media dei tre patologi Espressione ≥ 1%	94.3% (90.5-97.4)	92.6% (87.8-96.5)	93.5% (89.9-97.1)
Precisione inter-patologo Media dei tre patologi Espressione ≥ 5%	94.7% (90.7-97.8)	94.7% (90.6-97.7)	94.7% (91.1-97.7)
Precisione inter-patologo Media dei tre patologi Espressione ≥ 10%	93.0% (88.4-96.6)	94.0% (90.0-97.1)	93.5% (89.5-97.0)
Precisione inter-patologo Media dei tre patologi Espressione ≥ 50%	94.6% (90.6-97.8)	95.0% (91.1-97.9)	94.8% (91.2-97.8)
Precisione intra-patologo Media dei tre patologi Espressione ≥ 1%	96.7% (94.7-98.3)	95.6% (92.9-97.8)	96.2% (94.1-98.0)
Precisione intra-patologo Media dei tre patologi Espressione ≥ 5%	95.8% (92.7-98.2)	96.0% (93.2-98.3)	95.9% (93.3-98.2)
Precisione intra-patologo Media dei tre patologi Espressione ≥ 10%	97.7% (95.9-99.2)	98.1% (96.4-99.4)	97.9% (96.2-99.4)
Precisione intra-patologo Media dei tre patologi Espressione ≥ 50%	97.2% (95.2-98.8)	97.3% (95.2-98.9)	97.2% (95.4-98.8)

* Gli intervalli di confidenza (CI) bilaterali al 95% sono stati calcolati con il metodo bootstrap a percentili su 2000 campioni bootstrap.

Studio di riproducibilità inter-laboratorio sullo strumento BenchMark ULTRA - tessuto NSCLC

È stato condotto uno studio di riproducibilità inter-laboratorio per VENTANA PD-L1 (SP263) Assay per dimostrare la riproducibilità dell'analisi nella determinazione dell'espressione di PD-L1 nei casi NSCLC; sono stati utilizzati 28 campioni di tessuto analizzati in 5 giorni non consecutivi su un periodo di 20 giorni presso tre laboratori esterni. I campioni erano in cieco, randomizzati e sono stati valutati da un totale di 6 patologi (2 patologi/sito). Vedere la Tabella 15 per i risultati.

Tabella 15. Riproducibilità inter-laboratorio: tassi di concordanza per VENTANA PD-L1 (SP263) Assay su singoli campioni di tessuto NSCLC.

Riproducibilità inter-laboratorio	Concordanza percentuale positiva (CI al 95%)*	Concordanza percentuale negativa (CI al 95%)*	Concordanza percentuale complessiva (CI al 95%)*
Tra tutti i casi Espressione ≥ 1%	99.5% (98.6-100.0)	100.0% (99.1-100.0)	99.8% (99.3-100.0)
Tra tutti i casi Espressione ≥ 5%	89.2% (85.9-91.9)	93.7% (90.9-95.7)	91.4% (89.3-93.2)
Tra tutti i casi Espressione ≥ 10%	95.4% (92.6-97.2)	94.0% (91.6-95.8)	94.6% (92.8-95.9)
Tra tutti i casi Espressione ≥ 50%	94.3% (90.2-98.1)	90.1% (85.1-94.7)	92.2% (89.0-95.2)

Riproducibilità inter-laboratorio	Concordanza percentuale positiva (CI al 95%)*	Concordanza percentuale negativa (CI al 95%)*	Concordanza percentuale complessiva (CI al 95%)*
-----------------------------------	---	---	--

* Nota: CI al 95% = intervallo di confidenza

Gli intervalli di confidenza (CI) al 95% per PPA/NPA/OPA sono stati calcolati con il metodo del punteggio di Wilson per le concordanze al 100% oppure con il metodo bootstrap a percentili su 2000 campioni bootstrap per le concordanze inferiori al 100%.

Studio di confronto tra metodi sullo strumento BenchMark ULTRA PLUS e lo strumento BenchMark ULTRA - tessuto NSCLC

Tre laboratori di istituzioni distinte degli Stati Uniti hanno partecipato a uno studio di concordanza tra lo strumento BenchMark ULTRA PLUS e lo strumento BenchMark ULTRA. Nello studio sono stati utilizzati in totale 196 campioni unici di tessuto NSCLC acquisiti in commercio e anonimizzati, a rappresentazione dell'intervallo di colorazione di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ai cutoff di 1% e 50%. La coorte di tessuti conteneva 2 popolazioni di analisi da 140 casi sovrappendenti con una distribuzione equilibrata tra casi positivi per PD-L1 e negativi per PD-L1 per ciascun cutoff, come determinato dalla revisione di consenso dei patologi di Roche Tissue Diagnostics (RTD). Per ogni caso, due vetrini con tessuto sono stati colorati con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay e Rabbit Monoclonal Negative Control Ig su uno strumento BenchMark ULTRA usando il protocollo di colorazione raccomandato da RTD e altri due vetrini con tessuto sono stati colorati con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay e Rabbit Monoclonal Negative Control Ig su uno strumento BenchMark ULTRA PLUS usando il protocollo di colorazione raccomandato presso uno dei tre laboratori esterni. Ogni sito ha colorato circa 1/3 dei casi di studio su uno strumento BenchMark ULTRA PLUS. I vetrini dei casi sono stati randomizzati prima della colorazione su strumenti BenchMark ULTRA o BenchMark ULTRA PLUS. Due patologi da ciascun laboratorio esterno e un patologo di RTD, in cieco rispetto all'identità del campione, hanno valutato in maniera indipendente tutti i vetrini colorati con BenchMark ULTRA e BenchMark ULTRA PLUS utilizzando l'algoritmo di valutazione di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay per NSCLC (Tabella 7) lasciando trascorrere un periodo di almeno due settimane tra le letture per evitare il bias da rievocazione. L'equivalenza delle prestazioni di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay sullo strumento di ricerca (BenchMark ULTRA PLUS) relativa allo strumento di riferimento (BenchMark ULTRA) è stata valutata separatamente, con cutoff pari all'1% e al 50%. I risultati sono riassunti in Tabella 16.

Tabella 16. Concordanza riunita dello stato di PD-L1 tra BenchMark ULTRA PLUS e BenchMark ULTRA ai cutoff di 1% e 50%.

Cutoff di 1% ^a	BenchMark ULTRA		
BenchMark ULTRA PLUS	≥ 1%	<1%	Totale
≥ 1%	474	12	486
<1%	6	473	479
Totale	480	485	965
Concordanza ^c	% (n/N) (CI al 95% ^d)		
Concordanza percentuale positiva	98.8 (474/480) (97.5-99.8)		
Concordanza percentuale negativa	97.5 (473/485) (96.2-98.7)		
Concordanza percentuale complessiva	98.1 (947/965) (97.2-99.0)		
Cutoff di 50% ^b	BenchMark ULTRA		
BenchMark ULTRA PLUS	≥ 50%	< 50%	Totale
≥ 50%	478	21	499
< 50%	5	464	469
Totale	483	485	968
Concordanza ^c	% (n/N) (CI al 95% ^d)		

Cutoff di 50% ^b	BenchMark ULTRA
Concordanza percentuale positiva	99.0 (478/483) (97.5-100.0)
Concordanza percentuale negativa	95.7 (464/485) (93.4-97.9)
Concordanza percentuale complessiva	97.3 (942/968) (96.0-98.6)

^a n = 965 osservazioni valutabili

^b n = 968 osservazioni valutabili

^c La concordanza riunita riunisce tutti i casi e i patologi.

^d CI al 95% = intervallo di confidenza. Gli CI al 95% bilaterali sono stati calcolati usando il metodo bootstrap a percentili con 2000 replicati stratificati in base ai gruppi di punteggio diagnostico (positivo, negativo, borderline positivo, borderline negativo).

Studio di riproducibilità inter-laboratorio sullo strumento BenchMark ULTRA PLUS - tessuto NSCLC

È stato condotto uno studio di riproducibilità inter-laboratorio per la colorazione con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay su strumenti BenchMark ULTRA PLUS per dimostrare la riproducibilità dell'analisi nella determinazione dell'espressione di PD-L1 in campioni di tessuto NSCLC ai cutoff di 1% e 50%. Nello studio sono stati usati trentotto campioni NSCLC unici acquisiti in commercio con un intervallo dell'espressione di PD-L1. La coorte di tessuti conteneva 2 popolazioni di analisi da 28 casi sovrapposti con una distribuzione equilibrata tra casi positivi per PD-L1 e negativi per PD-L1 per ciascun cutoff, come determinato dalla revisione di consenso dei patologi di RTD. Ogni caso è stato colorato presso 3 laboratori esterni in ciascuno di 5 giorni non consecutivi su un periodo di almeno 20 giorni. I vetrini dei casi sono stati randomizzati prima della colorazione su uno strumento BenchMark ULTRA PLUS. In ciascun sito, i vetrini colorati sono stati valutati in maniera indipendente da 2 patologi, in cieco rispetto all'identità del campione, utilizzando l'algoritmo di valutazione di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay per NSCLC (Tabella 7). I risultati sono riassunti nella Tabella 17.

Tabella 17. Riproducibilità inter-laboratorio della colorazione con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay di campioni NSCLC su strumenti BenchMark ULTRA PLUS.

Cutoff	Riproducibilità inter-laboratorio	Concordanza % (n/N), (CI al 95%) ^b
≥ 1% ^a	Concordanza complessiva ^c (confrontata con un punteggio di consenso, in tutti i siti, i giorni e per tutti i patologi)	PPA: 96.2 (404/420), (91.6-100.0) NPA: 100.0 (420/420), (99.1-100.0) OPA: 98.1 (824/840), (95.6-100.0)
	Concordanza tra siti ^d (media dei confronti a coppie, sito con sito)	APA: 96.8 (7822/8080), (92.5-100.0) ANA: 97.0 (8462/8720), (93.0-100.0) OPA: 96.9 (8142/8400), (92.9-100.0)
	Concordanza tra patologi ^d (media dei confronti a coppie, patologo con patologo, per ciascun sito)	APA: 97.0 (392/404), (93.2-100.0) ANA: 97.2 (424/436), (93.5-100.0) OPA: 97.1 (408/420), (93.6-100.0)
≥ 50% ^a	Concordanza complessiva ^c (confrontata con un punteggio di consenso, in tutti i siti, i giorni e per tutti i patologi)	PPA: 95.9 (374/390), (93.1-98.6) NPA: 98.9 (445/450), (96.9-100.0) OPA: 97.5 (819/840), (95.8-99.0)
	Concordanza tra siti ^d (media dei confronti a coppie, sito con sito)	APA: 94.8 (7188/7580), (91.8-98.0) ANA: 95.7 (8828/9220), (92.6-98.4) OPA: 95.3 (8008/8400), (92.2-98.2)
	Concordanza tra patologi ^d (media dei confronti a coppie, patologo con patologo, per ciascun sito)	APA: 94.5 (358/379), (91.1-97.8) ANA: 95.4 (440/461), (92.0-98.4) OPA: 95.0 (399/420), (91.7-98.1)

Cutoff	Riproducibilità inter-laboratorio	Concordanza % (n/N), (CI al 95%) ^b
--------	-----------------------------------	---

APA = concordanza positiva media, ANA = concordanza negativa media, PPA = concordanza percentuale positiva, NPA = concordanza percentuale negativa, OPA = concordanza percentuale complessiva.

^a n = 840 osservazioni di PD-L1 su vetrino

^b Nota: CI al 95% = intervallo di confidenza

^c Concordanza dei risultati dello studio con lo stato modale di PD-L1 per ciascun caso.

^d Tassi di concordanza a coppie.

Nota: Gli intervalli di confidenza (CI) al 95% per PPA/NPA/OPA sono stati calcolati con il metodo del punteggio di Wilson per le concordanze al 100% oppure con il metodo bootstrap a percentili su 2000 campioni bootstrap per le concordanze inferiori al 100%.

Per APA/ANA, gli intervalli di confidenza (CI) al 95% sono stati calcolati con il metodo del punteggio di Wilson trasformato per le concordanze al 100% oppure con il metodo bootstrap a percentili su 2000 campioni bootstrap per le concordanze inferiori al 100%.

PRESTAZIONI CLINICHE NEL CANCRO DEL POLMONE NON A CELLULE PICCOLE

Prestazioni cliniche di IMFINZI (durvalumab) nello studio PACIFIC

L'utilità clinica di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay è stata oggetto dello studio PACIFIC (NCT02125461), uno studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di IMFINZI (durvalumab) rispetto al placebo in pazienti con NSCLC localmente avanzato e non resecabile. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 per ricevere 10 mg/kg di IMFINZI (n = 476) o 10 mg/kg di placebo (n = 237) dopo aver completato almeno 2 cicli di chemioterapia a base di platino definitiva con radioterapia e con una malattia stabile, una risposta parziale o una risposta completa. La randomizzazione è stata stratificata per sesso, età (<65 anni vs 65 anni) e stato di tabagismo (fumatore vs non fumatore). I pazienti sono stati arruolati a prescindere dal rispettivo livello di espressione tumorale di PD-L1. Ove possibile, campioni di tessuto tumorale raccolti prima della chemioradioterapia sono stati testati retrospettivamente per valutare l'espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali con l'uso di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Dei 713 pazienti randomizzati, il 63% ha fornito un campione di tessuto di qualità e quantità sufficienti per determinare l'espressione di PD-L1 e il 37% presentava uno stato di PD-L1 non noto. Dei 451 pazienti con espressione di PD-L1 disponibile, il 67% presentava espressione di PD-L1 ≥ 1% e il 33% presentava espressione di PD-L1 < 1%.

I due endpoint di efficacia primari dello studio erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS), valutata tramite una revisione centrale indipendente in cieco (BICR) in base ai criteri RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria on Solid Tumors Version 1.1), e la sopravvivenza globale (OS) di IMFINZI rispetto al placebo.

Lo studio ha evidenziato un miglioramento statisticamente significativo nella PFS [rapporto di rischio (HR) = 0.52 (CI al 95%: 0.42, 0.65), p < 0.0001] e nell'OS [HR = 0.68 (CI al 95%: 0.53, 0.87), p = 0.00251] nel gruppo trattato con IMFINZI rispetto al gruppo che ha assunto placebo tra tutti i pazienti randomizzati. I miglioramenti nella PFS e nella OS a favore dei pazienti che assumevano IMFINZI rispetto a quelli che assumevano placebo sono stati osservati in modo uniforme in tutti i sottogruppi predefiniti analizzati, tra cui etnia, età, genere, storia di tabagismo, stato della mutazione del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR) e istologia.

Sono state condotte ulteriori analisi esplorative post-hoc dei sottogruppi per valutare l'efficacia per espressione tumorale di PD-L1 ≥ 1%, < 1% e per i pazienti con uno stato di PD-L1 non definito (PD-L1 non noto). I risultati in termini di PFS e OS sono riassunti in Figura 2 e Figura 3.

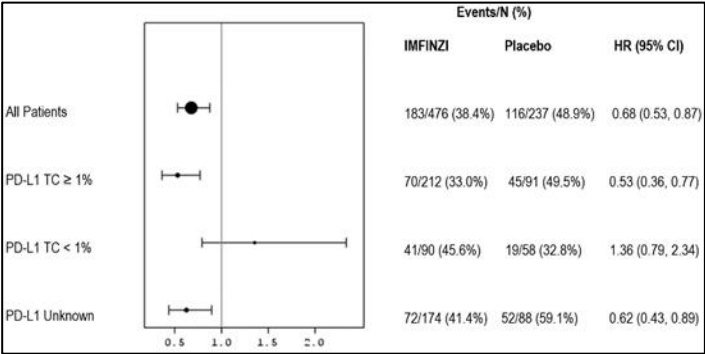


Figura 2. Forest plot della OS in base all'espressione di PD-L1.

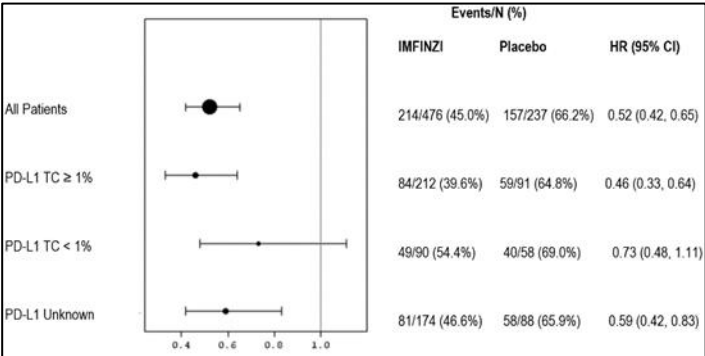


Figura 3. Forest plot della PFS in base all'espressione di PD-L1.

Prestazioni cliniche di KEYTRUDA (pembrolizumab) negli studi KEYNOTE-024, KEYNOTE-042 e KEYNOTE-010

Risultati dello studio clinico KEYNOTE-024

La sicurezza e l'efficacia di KEYTRUDA (pembrolizumab) sono state valutate nello studio KEYNOTE-024 (NCT02142738), uno studio multicentrico controllato in reazione al trattamento di NSCLC metastatico non trattato in precedenza non affetti da aberrazioni del tumore con profilo genomico EGFR o ALK. I pazienti presentavano espressione di PD-L1 con un punteggio di proporzione del tumore (TPS) ≥ 50% in base a PD-L1 IHC 22C3 pharmDx.⁹ I pazienti sono stati randomizzati (1:1) per il trattamento con KEYTRUDA alla dose di 200 mg ogni 3 settimane (n = 154) o con una chemioterapia contenente platino a scelta del ricercatore (n = 151; inclusi pemetrexed+carboplatino, pemetrexed+cisplatino, gemcitabina+cisplatino, gemcitabina+carboplatino o paclitaxel+carboplatino. I pazienti con cancro a cellule non squamose potevano ricevere pemetrexed di mantenimento).

L'endpoint di efficacia primaria dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata tramite una revisione centrale indipendente in cieco (BICR) in base ai criteri RECIST v1.1. Le misure di efficacia secondaria erano la sopravvivenza globale (OS) e il tasso di risposta obiettiva (ORR) così come valutati da una BICR in base ai criteri RECIST v1.1. Lo studio ha evidenziato un miglioramento statisticamente significativo nella PFS e nella OS per i pazienti randomizzati a KEYTRUDA rispetto alla chemioterapia. Fare riferimento alla Tabella 18 per un riepilogo delle misure di efficacia chiave per l'intera popolazione "intent to treat" (ITT). I risultati di PFS e ORR sono stati riportati da un'analisi ad interim a un periodo di follow-up mediano di 11 mesi. I risultati di OS sono stati riportati da un'analisi finale a un periodo di follow-up mediano di 25 mesi.

Tabella 18. Esiti di efficacia dello studio KEYNOTE-024.

Endpoint	KEYTRUDA 200 mg ogni 3 settimane n = 154	Chemioterapia n = 151
PFS*		
Numero (%) di pazienti con l'evento	73 (47%)	116 (77%)

Endpoint	KEYTRUDA 200 mg ogni 3 settimane n = 154	Chemioterapia n = 151
Rapporto di rischio ^a (CI al 95%)	0.50 (0.37, 0.68)	—
Valore p ^b	< 0.001	—
Mediana in mesi (CI al 95%)	10.3 (6.7, ND)	6.0 (4.2, 6.2)
OS		
Numero (%) di pazienti con l'evento	73 (47%)	96 (64%)
Rapporto di rischio ^a (CI al 95%)	0.63 (0.47, 0.86)	—
Valore p ^b	0.002 ^a	—
Mediana in mesi (CI al 95%)	30.0 (18.3, ND)	14.2 (9.8, 19.0)
Tasso di risposta obiettiva*		
ORR ^c (CI al 95%)	45% (37, 53)	28% (21, 36)
% di risposta completa	4%	1%
% di risposta parziale	41%	27%
Durata della risposta ^c		
Mediana in mesi (intervallo)	Non raggiunto (1.9+, 14.5+)	6.3 (2.1+, 12.6+)
% con durata ≥ 6 mesi	88% ^d	59% ^e

CI = intervallo di confidenza

* Valutato mediante BICR in base ai criteri RECIST v1.1

^a Rapporto di rischio (KEYTRUDA rispetto alla chemioterapia) basato sul modello di rischio proporzionale di Cox stratificato

^b In base al log-rank test stratificato

^c In base ai pazienti con la migliore risposta globale in termini di risposta completa o parziale confermata

^d Basato sulle stime di Kaplan-Meier; include 43 pazienti con risposta pari o superiore a 6 mesi

^e Basato sulle stime Kaplan-Meier; include 16 pazienti con risposta pari superiore a 6 mesi

ND = non disponibile

Risultati dello studio clinico KEYNOTE-042

La sicurezza e l'efficacia di KEYTRUDA sono state valutate anche nello studio KEYNOTE-042 (NCT02220894), uno studio multicentrico controllato in reazione al trattamento di NSCLC localmente avanzato o metastatico non trattato in precedenza. Il disegno dello studio era simile a quello di KEYNOTE-024, a eccezione per il fatto che i pazienti presentavano un'espressione di PD-L1 con TPS ≥ 1% sulla base del kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) per il trattamento con KEYTRUDA alla dose di 200 mg ogni 3 settimane (n=637) o con una chemioterapia contenente platino a scelta del ricercatore (n=637; inclusi pemetrexed di mantenimento, pemetrexed+carboplatino oppure paclitaxel+carboplatino). Tra i 1274 pazienti in KEYNOTE-042, 599 (47%) presentavano tumore con un'espressione di PD-L1 con TPS ≥ 50% sulla base del kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM.

L'endpoint di efficacia primaria dello studio era l'OS. Le misure di efficacia secondaria erano PFS e ORR (così come valutate da una BICR in base ai criteri RECIST v1.1). Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nella OS nei pazienti il cui tumore presentava un'espressione di PD-L1 con TPS ≥ 1% randomizzati a ricevere KEYTRUDA in monoterapia rispetto alla chemioterapia (HR 0.82; CI al 95% 0.71, 0.93 all'analisi finale) e nei pazienti il cui tumore presentava un'espressione di PD-L1 con TPS ≥ 50% randomizzati a ricevere KEYTRUDA in monoterapia rispetto alla chemioterapia. La

Tabella 19 riassume le misure di efficacia chiave per la popolazione con TPS $\geq$ 50% all'analisi finale condotta a un periodo di follow-up mediano di 15.4 mesi.

Tabella 19. Risultati di efficacia (PD-L1 con TPS $\geq$ 50%) nello studio KEYNOTE-042.

Endpoint	KEYTRUDA 200 mg ogni 3 settimane n = 299	Chemioterapia n = 300
OS		
Numero (%) di pazienti con l'evento	180 (60%)	220 (73%)
Rapporto di rischio (CI al 95%) ^a	0.70 (0.58, 0.86)	
Valore p ^b	0.0003	
Mediana in mesi (CI al 95%)	20.0 (15.9, 24.2)	12.2 (10.4, 14.6)
PFS		
Numero (%) di pazienti con l'evento	238 (80%)	250 (83%)
Rapporto di rischio (CI al 95%) ^a	0.84 (0.70, 1.01)	
Mediana in mesi (CI al 95%)	6.5 (5.9, 8.5)	6.4 (6.2, 7.2)
Tasso di risposta obiettiva		
ORR % (CI al 95%)	39% (34, 45)	32% (27, 38)
% di risposta completa	1%	0.3%
% di risposta parziale	38%	32%
Durata della risposta^c		
Mediana in mesi (intervallo)	22.0 (2.1+, 36.5+)	10.8 (1.8+, 30.4+)
% con durata $\geq$ 18 mesi	57%	34%

^a Rapporto di rischio (KEYTRUDA rispetto alla chemioterapia) basato sul modello di rischio proporzionale di Cox stratificato

^b In base al log-rank test stratificato

^c In base ai pazienti con una migliore risposta obiettiva quale risposta completa o parziale confermata

Risultati dello studio clinico KEYNOTE-010

La sicurezza e l'efficacia di KEYTRUDA sono state valutate nello studio KEYNOTE-010 (NCT01905657), uno studio clinico multicentrico open-label randomizzato condotto in pazienti affetti da NSCLC avanzato trattati in precedenza con chemioterapia contenente platino.¹⁰ I pazienti presentavano espressione di PD-L1 con TPS $\geq$ 1% in base a una versione di analisi per studio clinico di PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. I pazienti con mutazione per l'attivazione del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR) o traslocazione di ALK presentavano inoltre una progressione della patologia con la terapia approvata per tali mutazioni prima di ricevere KEYTRUDA. I pazienti sono stati randomizzati (1:1:1) per ricevere KEYTRUDA alla dose di 2 mg/kg (n = 344) o 10 mg/kg (n = 346) ogni 3 settimane oppure docetaxel alla dose di 75 mg/m² ogni 3 settimane (n = 343) fino alla progressione della malattia o fino a tossicità inaccettabile. Gli endpoint di efficacia primaria erano OS e PFS così come valutate da una BICR in base a RECIST v1.1.

In base all'analisi per studio clinico, un totale di 1033 pazienti con NSCLC è stato randomizzato nello studio. I campioni archiviati dello studio clinico provenienti da 529 pazienti sono stati testati retrospettivamente con PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Di questi, i campioni di 94 pazienti presentavano espressione di PD-L1 $<$ 1%, i campioni di 413 pazienti presentavano espressione di PD-L1 $\geq$ 1% e i campioni di 163 pazienti presentavano espressione di PD-L1 $\geq$ 50%.

I tassi di concordanza percentuale negativa e positiva tra l'analisi per studio clinico e PD-L1 IHC 22C3 pharmDx erano i seguenti: NPA= 94.5% (91.4%-96.6%); PPA=80.0% (76.9%-82.8%), alla soglia di 1% e NPA=98.3% (97.1%-99.0%); PPA=73.2% (67.9%-77.9%) alla soglia di 50%.

KEYTRUDA ha dimostrato benefici clinici durevoli nei pazienti affetti da NSCLC con espressione di PD-L1 (TPS $\geq$ 1%), potenziati nei pazienti nel sottogruppo con TPS $\geq$ 50% come determinato da PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. L'entità del beneficio era comparabile a quella osservata nello studio clinico complessivo. La Tabella 20 riepiloga le misure di efficacia chiave nella popolazione complessiva con espressione di PD-L1 (TPS $\geq$ 1%) in base a CTA e tra i pazienti con espressione di PD-L1 (TPS $\geq$ 1%) in base a PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Gli esiti di efficacia sono risultati simili per i bracci KEYTRUDA a 2 mg/kg e 10 mg/kg. Le analisi di sensibilità hanno mostrato che le stime del rapporto di rischio erano robuste rispetto al potenziale effetto dei dati mancanti derivanti da pazienti con espressione di PD-L1 (TPS $\geq$ 1%) in base a PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, ma che potrebbero non aver presentato espressione di PD-L1 (TPS $<$ 1%) in base all'analisi per studio clinico.

Tabella 20. Risultati di efficacia di KEYNOTE-010: Studio clinico complessivo e pazienti positivi a PD-L1 IHC 22C3 pharmDx: PD-L1 con TPS $\geq$ 1%.

Endpoint	KEYTRUDA 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane		KEYTRUDA 10 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane		Docetaxel 75 mg/m ² ogni 3 settimane	
	Studio clinico	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx	Studio clinico	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx	Studio clinico	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx
Numero di pazienti	344	140	346	142	343	131
OS						
Decessi (%)	284 (83%)	109 (78%)	264 (76%)	106 (75%)	295 (86%)	111 (85%)
Rapporto di rischio* (CI al 95%)	0.77 (0.66, 0.91)	0.61 (0.46, 0.81)	0.61 (0.52, 0.73)	0.57 (0.43, 0.76)	—	—
Valore p ^a	0.00128	$<$ 0.001	$<$ 0.001	$<$ 0.001	—	—
Mediana in mesi (CI al 95%)	10.4 (9.5, 11.9)	12.5 (10.0, 17.1)	13.2 (11.2, 16.7)	12.3 (9.4, 20.5)	8.4 (7.6, 9.5)	7.6 (5.8, 9.6)
PFS^b						
Eventi (%)	305 (89%)	118 (84%)	292 (84%)	121 (85%)	314 (92%)	118 (90%)
Rapporto di rischio* (CI al 95%)	0.88 (0.75, 1.04)	0.62 (0.47, 0.82)	0.75 (0.63, 0.89)	0.75 (0.57, 0.98)	—	—
Valore p ^a	0.065	$<$ 0.001	$<$ 0.001	0.01776	—	—
Mediana in mesi (CI al 95%)	3.9 (3.1, 4.1)	5.2 (4.1, 6.3)	4.0 (2.7, 4.5)	4.0 (2.2, 4.8)	4.1 (3.8, 4.5)	4.0 (2.3, 4.3)
Tasso di risposta globale (ORR)^b						
ORR % (CI al 95%)	20% (16, 25)	27% (20, 35)	21% (17, 26)	23% (17, 31)	9% (6, 13)	5% (2, 11)

Endpoint	KEYTRUDA 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane	KEYTRUDA 10 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane	Docetaxel 75 mg/m ² ogni 3 settimane
----------	---	--	---

CI = intervallo di confidenza

* Rapporto di rischio (KEYTRUDA rispetto a docetaxel) basato sul modello di rischio proporzionale di Cox stratificato

^a In base al log-rank test stratificato

^b Valutato da BICR in base ai criteri RECIST v1.1

Prestazioni cliniche di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay per gli studi clinici KEYNOTE-024, KEYNOTE-042, e KEYNOTE-010 nelle popolazioni con NSCLC positivo per PD-L1 - Studi di confronto fra metodi analitici pubblicati e analisi di bridging in silico

I campioni di tessuto da pazienti sottoposti a screening per gli studi KEYNOTE-010, KEYNOTE-024 e KEYNOTE-042 non erano disponibili per l'analisi con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Pertanto, le prestazioni cliniche di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay sono state valutate indirettamente mediante uno studio pubblicato sulle prestazioni analitiche e studi di bridging in silico retrospettivi.

Studio pubblicato sulle prestazioni analitiche

Uno studio di confronto fra metodi eseguito da AstraZeneca ha confrontato VENTANA PD-L1 (SP263) Assay e PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (utilizzati negli studi clinici KEYTRUDA).¹¹

Circa 500 campioni da biopsia di NSCLC acquisiti in commercio rappresentativi dell'intervallo dinamico dell'espressione di PD-L1 sono stati colorati con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay sullo strumento BenchMark ULTRA e con PD-L1 IHC 22C3 pharmDx sullo strumento Autostainer Link 48 presso un unico laboratorio centrale. I vetrini colorati sono stati valutati da un patologo qualificato nella lettura sia delle analisi di PD-L1 VENTANA che Dako. I dati relativi all'espressione di PD-L1 ottenuti da questo confronto fra metodi sono stati successivamente analizzati mediante Ventana per calcolare PPA e NPA alle soglie di 1% e 50%. L'endpoint primario dello studio era rappresentato da una stima puntuale pari o superiore a 85% per PPA e NPA utilizzando PD-L1 IHC 22C3 pharmDx come riferimento. Sia PPA sia NPA erano > 90% ad entrambe le soglie di espressione (vedere la Tabella 21).

Tabella 21. Confronto fra metodi: tassi di concordanza per VENTANA PD-L1 (SP263) Assay vs. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx.

Soglia 1%	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx		
VENTANA PD-L1 (SP263) Assay	Positivo	Negativo	Totale
Positivo	256	21	277
Negativo	24	199	223
Totale	280	220	500
	n/N	% (CI al 95%)	
Concordanza percentuale positiva	256/280	91.4 (87.6-94.2)	
Concordanza percentuale negativa	199/220	90.5 (85.8-93.7)	
Concordanza percentuale complessiva	455/500	91.0 (88.2-93.2)	

Soglia 50%	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx		
VENTANA PD-L1 (SP263) Assay	Positivo	Negativo	Totale
Positivo	111	22	133
Negativo	10	357	367
Totale	121	379	500
	n/N	% (CI al 95%)	
Concordanza percentuale positiva	111/121	91.7 (85.5-95.4)	
Concordanza percentuale negativa	357/379	94.2 (91.4-96.1)	

Soglia 50%	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx	
Concordanza percentuale complessiva	468/500	93.6 (91.1-95.4)

CI = intervallo di confidenza

Analisi di bridging in silico

Sono stati eseguiti studi di bridging in silico per valutare ulteriormente l'efficacia di KEYTRUDA in pazienti con NSCLC e PD-L1 ≥ 1% nell'impostazione di seconda linea (2L) (KEYNOTE-010) e in pazienti con NSCLC e PD-L1 ≥ 50% nell'impostazione di prima linea (1L) (KEYNOTE-024 e KEYNOTE-042) come identificata da VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

I dati tratti da uno studio di confronto tra metodi sponsorizzato da Roche, che includeva una coorte commerciale di 850 campioni di NSCLC e ha valutato la concordanza analitica tra VENTANA PD-L1 (SP263) Assay e PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, sono stati utilizzati per sviluppare un modello predittivo per l'imputazione dello stato di PD-L1 con SP263. Lo stato di PD-L1 con SP263 è stato imputato per tutti i soggetti analizzati con PD-L1 IHC 22C3 pharmDx in questi tre studi. L'efficacia di KEYTRUDA è stata quindi valutata nelle popolazioni PD-L1 ≥ 1% (KEYNOTE-010), PD-L1 ≥ 50% (KEYNOTE-024 e KEYNOTE-042) identificate tramite VENTANA PD-L1 (SP263) Assay e determinate utilizzando il metodo descritto da Li (2015).¹⁴ Per il sottoinsieme di pazienti SP263+/22C3+, l'efficacia è stata direttamente stimata dai pazienti randomizzati nello studio. Per il sottogruppo di pazienti SP263+/22C3- (non randomizzati negli studi), sono stati modellati diversi scenari in cui si presumeva che l'efficacia fosse la stessa (scenario ottimale) o attenuata rispetto al sottogruppo SP263+/22C3+ (lo scenario peggiore presumeva un HR=1). L'efficacia per i pazienti selezionati con SP263 è stata quindi determinata combinando i gruppi SP263+/22C3+ e SP263+/22C3- tramite ponderazione come descritto in Li (2015).¹⁴ Per ciascuno studio, il calcolo è stato eseguito su numerosi esiti di studio simulati utilizzando i modelli di imputazione e quindi riepilogato su diverse simulazioni di studi per comprendere la solidità delle conclusioni.

I risultati delle analisi di bridging in silico mostrano che i benefici clinici di KEYTRUDA rispetto alla chemioterapia è mantenuta nelle popolazioni PD-L1 (SP263) selezionate. In particolare, gli effetti di trattamento stimati sono solidi anche con una completa attenuazione dell'effetto del trattamento tra i pazienti 22C3- e SP263+, dato a supporto dell'uso di KEYTRUDA in monoterapia nel contesto di 1L per i pazienti con espressione di PD-L1 ≥ 50% TC e nel contesto di 2L per i pazienti con espressione di PD-L1 ≥ 1% TC, nella popolazione di pazienti con NSCLC identificata tramite VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Prestazioni cliniche di OPDIVO (nivolumab) nello studio CHECKMATE-057

Risultati dello studio clinico CHECKMATE-057

La sicurezza e l'efficacia di OPDIVO sono state valutate nello studio CHECKMATE-057 (NCT01673867), uno studio open-label randomizzato di fase 3 in soggetti adulti (≥ 18 anni) con NSCLC non a cellule squamose avanzato o metastatico dopo il fallimento della chemioterapia con doppietta a base di platino.¹³ I soggetti sono stati randomizzati 1:1 per ricevere OPDIVO o docetaxel e stratificati in base a 1) precedente uso di terapia di mantenimento vs. assenza di terapia di mantenimento e 2) terapia di seconda linea vs. terapia di terza linea. I campioni di tessuto tumorale pre-studio (basale) sono stati raccolti prima della randomizzazione e prima del primo trattamento per condurre le analisi di efficacia prespecificate in base ai livelli predefiniti di espressione di PD-L1 al basale (obiettivo secondario).

I campioni di tessuto tumorale d'archivio sono stati valutati retrospettivamente per l'espressione di PD-L1 mediante l'analisi PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Tra la popolazione dello studio, il 22% dei 582 pazienti presentavano risultati non quantificabili. Dei restanti 455 pazienti, il 46% presentavano PD-L1 negativa, definita come < 1% di cellule tumorali con espressione di PD-L1 e il 54% con espressione PD-L1, definita come ≥ 1% di cellule tumorali con espressione di PD-L1. Tra i 246 pazienti con tumori con espressione di PD-L1, il 26% presentava ≥ 1% ma < 5% di cellule tumorali con colorazione positiva, il 7% presentava ≥ 5% ma < 10% di cellule tumorali con colorazione positiva e il 67% presentava ≥ 10% di cellule tumorali con colorazione positiva.

L'endpoint di efficacia primaria dello studio era l'OS. I pazienti con espressione di PD-L1 determinata tramite Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx da tutti i livelli di espressione predefiniti nel gruppo OPDIVO erano associati a un miglioramento della sopravvivenza rispetto a docetaxel, mentre la sopravvivenza era simile a docetaxel nei pazienti senza espressione di PD-L1. Sono state osservate differenze significative in termini di OS nei sottogruppi trattati con OPDIVO rispetto a docetaxel se analizzati in base al livello di

espressione di PD-L1. La sopravvivenza globale (OS) mediana è stata di 17.1, 18.2 e 19.4 mesi per i soggetti trattati con OPDIVO rispetto a 9.0, 8.1 e 8.0 mesi per i soggetti trattati con docetaxel che presentavano rispettivamente livelli di espressione di PD-L1 $\geq 1\%$, $\geq 5\%$ e $\geq 10\%$. Non sono state riscontrate differenze nell'OS tra i gruppi di trattamento per i soggetti con livelli di espressione $< 1\%$, $< 5\%$ e $< 10\%$, con intervalli di OS mediana tra 9.7 e 10.4 mesi per OPDIVO e tra 10.1 e 10.3 mesi per docetaxel. I rapporti di rischio (HR) non stratificati e l'OS mediana sono presentati nella Figura 4.

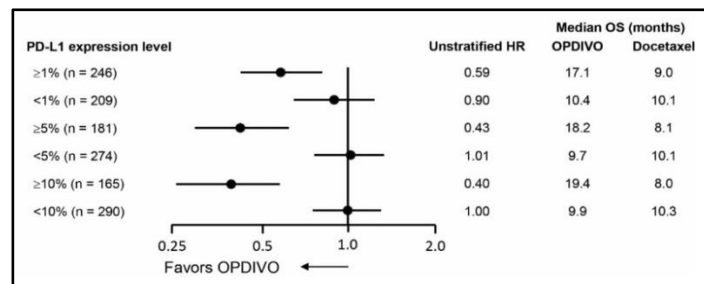


Figura 4. Forest plot - sopravvivenza globale (OS) in base all'espressione di PD-L1 in pazienti affetti da NSCLC non squamoso - CHECKMATE-057.

Nota: il rapporto di rischio non stratificato e il corrispondente CI al 95% sono stati stimati in un modello a rischi proporzionali di Cox usando il braccio randomizzato come una singola covariata.

Prestazioni cliniche di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay per la popolazione con NSCLC in CHECKMATE-057 - Studio pubblicato di confronto fra metodi analitici e studio di confronto fra metodi esterni

I campioni di tessuto da pazienti sottoposti a screening per lo studio CHECKMATE-057 non erano disponibili per l'analisi con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Pertanto, le prestazioni cliniche di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay sono state valutate indirettamente mediante uno studio pubblicato sulle prestazioni analitiche e uno studio di concordanza esterno tra VENTANA PD-L1 (SP263) Assay e Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Studio pubblicato sulle prestazioni analitiche

Uno studio di confronto fra metodi eseguito da AstraZeneca ha confrontato VENTANA PD-L1 (SP263) Assay e PD-L1 IHC 28-8 pharmDx (utilizzati negli studi clinici su OPDIVO).¹¹

Circa 500 campioni da biopsia di NSCLC acquisiti in commercio rappresentativi dell'intervallo dinamico dell'espressione di PD-L1 sono stati colorati con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay sullo strumento BenchMark ULTRA e con PD-L1 IHC 28-8 pharmDx sullo strumento Autostainer Link 48 presso un unico laboratorio centrale. I vetrini colorati sono stati valutati da un patologo qualificato nella lettura sia delle analisi di PD-L1 VENTANA che Dako. I dati relativi all'espressione di PD-L1 ottenuti da questo confronto fra metodi sono stati successivamente analizzati mediante Ventana per calcolare PPA e NPA ai cutoff di 1%, 5% e 10%. L'endpoint primario dello studio era rappresentato da un stima puntuale pari o superiore a 85% per PPA e NPA utilizzando PD-L1 IHC 28-8 pharmDx come riferimento. Sia PPA sia NPA erano $> 90\%$ a tutte le tre soglie di espressione (vedere la Tabella 22).

Tabella 22. Confronto fra metodi: tassi di concordanza per VENTANA PD-L1 (SP263) Assay vs. PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Soglia 1%	PD-L1 IHC 28-8 pharmDx		
VENTANA PD-L1 (SP263) Assay	Positivo	Negativo	Totale
Positivo	264	13	277
Negativo	29	194	223
Totale	293	207	500
	n/N	% (CI al 95%)	
Concordanza percentuale positiva	264/293	90.1 (86.1-93.0)	
Concordanza percentuale negativa	194/207	93.7 (89.6-96.3)	
Concordanza percentuale complessiva	458/500	91.6 (88.8-93.7)	

Soglia 5%	PD-L1 IHC 28-8 pharmDx		
VENTANA PD-L1 (SP263) Assay	Positivo	Negativo	Totale
Positivo	225	9	234
Negativo	21	245	266
Totale	246	254	500
	n/N	% (CI al 95%)	
Concordanza percentuale positiva	225/246	91.5 (87.3-94.3)	
Concordanza percentuale negativa	245/254	96.5 (93.4-98.1)	
Concordanza percentuale complessiva	470/500	94.0 (91.6-95.8)	
Soglia 10%	PD-L1 IHC 28-8 pharmDx		
VENTANA PD-L1 (SP263) Assay	Positivo	Negativo	Totale
Positivo	192	17	209
Negativo	19	272	291
Totale	211	289	500
	n/N	% (CI al 95%)	
Concordanza percentuale positiva	192/211	91.0 (86.4-94.2)	
Concordanza percentuale negativa	272/289	94.1 (90.8-96.3)	
Concordanza percentuale complessiva	464/500	92.8 (90.2-94.8)	

CI = intervallo di confidenza

Studio di confronto fra metodi esterno

Lo studio includeva una coorte commerciale di 850 campioni e ha valutato la concordanza analitica tra le analisi, seguendo un disegno di non inferiorità utilizzando Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx come riferimento (Li 2016).¹² Ciascun caso è stato testato due volte con Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx e una volta con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Gli endpoint dello studio erano i tassi di concordanza percentuale positiva e negativa (PPA/NPA) tra le analisi, dedotti da PPA e NPA tra due replicati dell'analisi Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx, utilizzata come basale. Le analisi primarie dello studio si basavano sull'intera coorte NSCLC, includendo sia il sottotipo squamoso che il sottotipo non squamoso. Dato che lo studio CHECKMATE-057 includeva solo pazienti con NSCLC non squamoso, è stata condotta un'analisi post-hoc per valutare la concordanza tra le analisi nei sottogruppi NSCLC non squamoso (N = 239) alle medesime soglie di espressione di PD-L1 valutate nello studio CHECKMATE-057. Le differenze in termini di PPA e NPA per il sottogruppo con NSCLC non squamoso alle soglie di espressione di PD-L1 di 1%, 5% e 10% erano al di sotto della soglia di non inferiorità del 15% prespecificata per le analisi primarie (Tabella 23), quindi a supporto dell'uso di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay come dispositivo di follow-on per OPDIVO nella stessa popolazione di pazienti target.

Tabella 23. Concordanza tra VENTANA PD-L1 (SP263) Assay e Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx utilizzando una coorte commerciale di casi di NSCLC non squamoso.

Prevalenza di positività per PD-L1	Soglia di espressione	Misura	Stima puntuale	CI al 95% bilaterale
0.541	1% TC	Diff. PPA1	0.0%	(-4.3, 4.3)
		Diff. PPA2	-5.5%	(-10.9, 0.0)
		Diff. NPA1	8.4%	(2.8, 14.5)
		Diff. NPA2	4.0%	(-3.1, 11.4)
0.398	5% TC	Diff. PPA1	-2.8%	(-7.7, 1.9)
		Diff. PPA2	-5.1%	(-10.7, 0.4)
		Diff. NPA1	4.7%	(-0.8, 10.6)
		Diff. NPA2	6.2%	(1.2, 11.8)

Prevalenza di positività per PD-L1	Soglia di espressione	Misura	Stima puntuale	CI al 95% bilaterale
0.363	10% TC	Diff. PPA1	-2.0%	(-7.0, 2.8)
		Diff. PPA2	-6.5%	(-12.8, -0.4)
		Diff. NPA1	3.6%	(-1.5, 8.9)
		Diff. NPA2	5.0%	(0.5, 10.1)

Note:

Diff. PPA1 e Diff. PPA2 = intra (28-8 replicati 1 rispetto a 28-8 replicati 2) PPA meno inter (SP263 rispetto a 28-8 replicati 1 o 2) PPA;

Diff. NPA1 e Diff. NPA2 = intra (28-8 replicati 1 rispetto a 28-8 replicati 2) NPA meno inter (SP263 rispetto a 28-8 replicati 1 o 2) NPA;

I valori CI sono calcolati utilizzando un metodo bootstrap con 100000 ricampionamenti.

Il calcolo è basato su 236 casi valutabili di NSCLC non squamoso.

Prestazioni cliniche di LIBTAYO (cemiplimab) nello studio 1624

Risultati dello studio 1624

La sicurezza e l'efficacia di LIBTAYO (cemiplimab) è stata valutata nello studio 1624 (NCT03088540), uno studio multicentrico, randomizzato, open-label con controllo attivo in pazienti con NSCLC localmente avanzato che non erano candidati a resezione chirurgica o chemioradioterapia definitiva o con NSCLC metastatico.

Il disegno dello studio prevedeva l'arruolamento di pazienti con tumori con un'elevata espressione di PD-L1 (punteggio di proporzione del tumore [TPS] $\geq 50\%$ come determinato da un'analisi immunohistochimica usando il kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx) e che non avevano ricevuto una precedente terapia sistemica per l'NSCLC metastatico. In totale sono stati arruolati 710 pazienti (popolazione intent-to-treat [mITT]) ed è stata eseguita un'analisi su una popolazione (n=563) con espressione di PD-L1 con TPS $\geq 50\%$ usando PD-L1 IHC 22C3 pharmDx in base all'etichetta del prodotto approvata (popolazione 22C3+).

I pazienti sono stati randomizzati (1:1) per ricevere LIBTAYO 350 mg per via endovenosa (ev) ogni 3 settimane per un massimo di 108 settimane o un regime chemioterapico con doppietta a base di platino per 4-6 cicli seguito da pemetrexed di mantenimento opzionale per i pazienti con istologia non squamosa che avevano ricevuto un regime contenente pemetrexed. La randomizzazione è stata stratificata per istologia (non squamosa vs. squamosa) e regione geografica (Europa vs. Asia. resto del mondo).

Gli endpoint di efficacia principali dello studio erano la sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da progressione (PFS). Nella popolazione con TPS $\geq 50\%$, lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nella OS e PFS per i pazienti randomizzati con LIBTAYO rispetto alla chemioterapia. Un'efficacia simile è stata osservata nella popolazione mITT (data di cutoff dei dati clinici: 1° marzo 2020).

Prestazioni cliniche di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay per lo studio 1624 nella popolazione con NSCLC con PD-L1 $\geq 50\%$ TC - Studio clinico di bridging

Le prestazioni cliniche di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay sono state valutate utilizzando i campioni dello studio clinico archiviato appartenenti allo studio 1624. In totale, 871 campioni dello studio clinico sono stati analizzati retrospettivamente con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, 481 da pazienti randomizzati e 390 da un sottogruppo casuale di pazienti che non avevano superato lo screening alla soglia di espressione di PD-L1 di 50% nelle cellule tumorali (% TC). I tassi di accettabilità della colorazione per VENTANA PD-L1 (SP263) Assay sono stati calcolati a livello di soggetto. Il tasso di accettabilità della colorazione finale nella popolazione "intended use" (IU) era pari al 92.8% (CI al 95%: 90.9, 94.4).

La concordanza dello stato di PD-L1 tra i risultati ottenuti da VENTANA PD-L1 (SP263) Assay e da PD-L1 IHC 22C3 pharmDx è stata calcolata utilizzando i risultati di PD-L1 IHC 22C3 pharmDx come riferimento. I risultati dell'analisi di concordanza sono riportati nella Tabella 24.

Tabella 24. Concordanza dello stato di PD-L1 tra i risultati di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay e i risultati di PD-L1 IHC 22C3 pharmDx nello studio 1624.^a

Stato di PD-L1 (SP263) ^c	Stato di PD-L1 (22C3) ^b		
	Positivo	Negativo	Totale
Positivo	324	24	348
Negativo	68	352	420
Totale	392	376	768
Tassi di concordanza ^{d,e}	PPA = 82.7% (324/392) CI al 95%: 78.6-86.1	NPA = 93.6% (352/376) CI al 95%: 90.7-95.7	OPA = 88.0% (676/768) CI al 95%: 85.5-90.1

^a Tutti i pazienti con risultati valutabili di PD-L1 IHC 22C3 pharmDx e VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, esclusi i pazienti il cui risultato finale di VENTANA PD-L1 (SP263) era associato a una deviazione dal protocollo diagnostico.

^b Eseguito secondo l'etichetta approvata. Ai fini delle analisi, un risultato di PD-L1 (22C3) con TPS $\geq 50\%$ era considerato positivo e un risultato di PD-L1 (22C3) con TPS $< 50\%$ era considerato negativo.

^c Ai fini delle analisi, un risultato di espressione di PD-L1 (SP263) $\geq 50\%$ TC era considerato positivo e un risultato di espressione di PD-L1 (SP263) $< 50\%$ TC era considerato negativo.

^d PPA = concordanza percentuale positiva; NPA = concordanza percentuale negativa; OPA = concordanza percentuale complessiva.

^e CI al 95% bilaterale calcolato utilizzando il metodo del punteggio di Wilson.

L'efficacia di LIBTAYO è stata valutata nella popolazione con espressione di PD-L1 nelle cellule tumorali (TC) $\geq 50\%$ identificata mediante VENTANA PD-L1 (SP263) Assay (SP263+) usando il metodo descritto da Li 2015.¹⁴ Per il sottogruppo di pazienti SP263+ (espressione di PD-L1 [SP263] $\geq 50\%$ TC)/ 22C3+ (TPS $\geq 50\%$), l'efficacia è stata stimata sulla base dei dati dello studio 1624. Per il sottogruppo di pazienti SP263+/22C3- (TPS $< 50\%$), sono stati considerati diversi scenari in cui si presumeva che l'efficacia fosse la stessa (scenario ottimale) o attenuata rispetto al sottogruppo SP263+/22C3+ (lo scenario peggiore presumeva un rapporto di rischio (HR) = 1). L'efficacia per i pazienti SP263+ è stata determinata come la media ponderata tra i gruppi SP263+/22C3+ e SP263+/ 22C3-, come descritto in Li 2015.¹⁴ Sono state condotte analisi di sensibilità per tenere conto dell'impatto dei risultati di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay mancanti mediante imputazione multipla. L'efficacia del farmaco inclusi sia i risultati del test disponibili che quelli imputabili per PD-L1 (SP263) sono stati stimati utilizzando gli stessi metodi statistici usati nell'analisi di efficacia dello studio 1624.

Le caratteristiche demografiche e al basale erano simili tra i pazienti SP263+, i pazienti 22C3+ e i pazienti nella popolazione mITT.

L'efficacia osservata nei pazienti SP263+/22C3+ era simile all'efficacia nei pazienti 22C3+ (Tabella 25). I risultati ottenuti dalle analisi di bridging, con e senza imputazione, e tra tutti gli scenari presi in considerazione hanno dimostrato che il beneficio clinico di LIBTAYO rispetto alla chemioterapia viene mantenuto nella popolazione SP263+ rispetto alla popolazione 22C3+, a supporto dell'uso di LIBTAYO in monoterapia nel contesto di 1L per i pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$ TC nella popolazione di pazienti con NSCLC identificata mediante VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Tabella 25. Efficacia clinica di cemiplimab nei pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$ come determinata mediante PD-L1 IHC 22C3 PharmDx e VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Endpoint	22C3+ a,b (N = 563)		22C3+, SP263+ c (N = 324)	
	LIBTAYO n = 283	Chemioterapia n = 280	LIBTAYO n = 164	Chemioterapia a n = 160
Sopravvivenza globale				
Numero di decessi (%)	70 (24.7)	105 (37.5)	38 (23.2)	56 (35.0)
Mediana in mesi (CI al 95%) d	NR (17.9, NE)	14.2 (11.2, 17.5)	22.1 (17.7, NE)	15.5 (11.4, NE)
Rapporto di rischio (CI al 95%) e	0.57 (0.42, 0.77)		0.52 (0.34, 0.80)	
Valore p	0.0002		0.0022	
Sopravvivenza libera da progressione in base a BICR				
Numero di eventi (%)	147 (51.9)	197 (70.4)	76 (46.3)	110 (68.8)
Mediana in mesi (CI al 95%) d	8.2 (6.1, 8.8)	5.7 (4.5, 6.2)	9.8 (8.1, 14.5)	5.4 (4.2, 6.2)
Rapporto di rischio (CI al 95%) e	0.54 (0.43, 0.68)		0.43 (0.32, 0.59)	
Valore p	< 0.0001		< 0.0001	

BICR = revisione centrale indipendente in cieco; CI = intervallo di confidenza; NE = non valutabile; NR = non raggiunta; LIBTAYO = cemiplimab

a 22C3+ fa riferimento al sottogruppo di pazienti randomizzati con espressione di PD-L1 di TPS $\geq 50\%$ delle cellule tumorali (TC) per PD-L1 IHC 22C3 pharmDx in base all'etichetta del prodotto approvata

b Dallo studio 1624

c 22C3+, SP263+ fa riferimento ai soggetti con $\geq 50\%$ TC secondo VENTANA PD-L1 (SP263) Assay e con TPS $\geq 50\%$ delle cellule tumorali (TC) secondo PD-L1 IHC 22C3

d In base al metodo di Kaplan-Meier

e In base al modello di rischio proporzionale stratificato

Prestazioni cliniche di LIBTAYO (cemiplimab) nello studio 16113 parte 2

Le prestazioni cliniche di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay sono state valutate nella parte 2 dello studio 16113 (NCT03409614), uno studio globale randomizzato di fase III condotto per esaminare l'efficacia e la sicurezza di LIBTAYO (cemiplimab) in combinazione con la chemioterapia con doppietta a base di platino come trattamento di prima linea di pazienti con NSCLC avanzato squamoso o non squamoso.

In totale, sono stati arruolati 466 pazienti (set di analisi completo [FAS]). I pazienti sono stati randomizzati (2:1) per ricevere cemiplimab 350 mg più chemioterapia con doppietta a base di platino o placebo più chemioterapia con doppietta a base di platino per via endovenosa ogni 3 settimane per 4 cicli in base alla tollerabilità del paziente e alla valutazione della malattia. La randomizzazione è stata stratificata per istologia (non squamosa vs. squamosa) e livelli di espressione di PD-L1 nelle TC (<1%, da 1% a 49%, $\geq 50\%$). Complessivamente, il 57.1% dei pazienti presentava un'istologia non squamosa (i pazienti con istologia squamosa sono stati limitati da protocollo al 50%) e la maggior parte (85.2%) dei pazienti presentava una malattia metastatica (stadio IV) allo screening vs. una malattia localmente avanzata (14.8% [stadio IIIB: 10.7% o IIIC: 4.1%]).

Campioni di tumore da 465 dei 466 pazienti arruolati sono stati testati con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay per determinarne il livello di espressione di PD-L1. La percentuale di questi pazienti con tumori con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ delle cellule tumorali (TC) determinata mediante VENTANA PD-L1 (SP263) Assay era del 70.1%. Il tasso finale di accettabilità della colorazione tra i pazienti nella popolazione "intended use" di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay era del 100.0%.

L'endpoint di efficacia primaria dello studio 16113 parte 2 era la sopravvivenza globale (OS). L'OS era definita come il tempo tra la randomizzazione e la data di morte per qualsiasi causa. L'obiettivo di efficacia primaria era il confronto dell'OS tra i pazienti che avevano ricevuto cemiplimab e chemioterapia con doppietta a base di platino e i pazienti che avevano ricevuto placebo e chemioterapia con doppietta a base di platino nel FAS. Un endpoint di efficacia secondaria chiave era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) nel FAS. La PFS era definita come il tempo tra la randomizzazione e la data della prima progressione documentata del tumore o la data di morte per qualsiasi causa, a seconda di quale evento si verificava per primo. OS e PFS sono state valutate anche nei pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ TC come definita mediante VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Al momento dell'analisi finale (data di cutoff dei dati clinici: 14 giugno 2021), è stato osservato un miglioramento clinicamente e statisticamente significativo dell'OS nel braccio cemiplimab/chemioterapia rispetto al braccio placebo/chemioterapia. Nel FAS (N=466), l'OS mediana era significativamente superiore nel braccio cemiplimab/chemio (21.9 mesi [CI al 95%: da 15.5 a NE]) rispetto al braccio placebo/chemio (13.0 mesi [CI al 95%: da 11.9 a 16.1] (HR=0.706 [CI al 95%: da 0.534 a 0.933], p=0.0140).

Il beneficio in termini di OS è stato ulteriormente confermato da un miglioramento significativo della PFS. Nel FAS (N=466), la PFS mediana era significativamente superiore nel braccio cemiplimab/chemio (8.2 mesi [CI al 95%: 6.4, 9.3] rispetto al braccio placebo/chemio (5.0 mesi [CI al 95%: 4.3, 6.2]) (HR=0.556 [CI al 95%: da 0.442 a 0.699], p < 0.0001).

È stato osservato un miglioramento clinicamente significativo di OS e PFS anche nei pazienti con PD-L1 $\geq 1\%$ TC (n=327), a supporto dell'uso di LIBTAYO in combinazione con chemioterapia con doppietta a base di platino nel contesto di 1L per i pazienti con NSCLC con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ TC identificata mediante VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. I risultati di efficacia per i pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ TC o <1% TC sono riportati nella Tabella 26.

Tabella 26. Efficacia clinica di LIBTAYO in pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ TC o <1% TC come determinata da VENTANA PD-L1 (SP263) Assay

Endpoint	LIBTAYO + chemioterapia	Placebo + chemioterapia
Sopravvivenza globale		
PD-L1 ≥ 1%	(N=217)	(N=110)
Evento (%)	78/217 (35.9%)	55/ 110 (50.0%)
Mediana (CI al 95%), (mesi) ^a	21.9 (17.3, NE)	12.6 (10.3, 16.4)
HR (CI al 95%) ^b	0.552 (0.390, 0.781)	
PD-L1 <1%	(N=95)	(N=44)
Evento (%)	54/95 (56.8%)	27/44 (61.4%)
Mediana (CI al 95%), (mesi) ^a	12.8 (9.6, 16.5)	14.2 (9.1, 18.0)
HR (CI al 95%) ^c	1.006 (0.633, 1.600)	
Sopravvivenza libera da progressione		
PD-L1 ≥ 1%	(N=217)	(N=110)
Evento (%)	134/217 (61.8%)	86/110 (78.2%)
Mediana (CI al 95%), (mesi) ^a	8.5 (6.7, 10.7)	5.5 (4.3, 6.2)
HR (CI al 95%) ^b	0.475 (0.361, 0.626)	
PD-L1 <1%	(N=95)	(N=44)

Endpoint	LIBTAYO + chemioterapia	Placebo + chemioterapia
Evento (%)	70/95 (73.7%)	36/44 (81.8%)
Mediana (CI al 95%), (mesi) ^a	6.2 (4.4, 8.3)	4.4 (4.2, 6.2)
HR (CI al 95%) ^c	0.764 (0.509, 1.146)	

HR = rapporto di rischio; CI = intervallo di confidenza; NE = non valutabile; LIBTAYO = cemiplimab

^a In base al metodo di Kaplan-Meier

^b In base al modello di rischio proporzionale stratificato, stratificato per istologia (squamosa, non squamosa)

^c Basato sul modello di rischio non stratificato

Prestazioni cliniche di TECENTRIQ (atezolizumab) nello studio IMpower010

Le prestazioni cliniche di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay sono state valutate in IMpower010 (NCT02486718), uno studio randomizzato, open-label di fase III condotto per esaminare l'efficacia e la sicurezza di TECENTRIQ (atezolizumab) (anticorpo anti-PD-L1) rispetto alla miglior terapia di supporto (BSC) a seguito della chemioterapia adiuvante a base di cisplatino in pazienti con NSCLC di stadio IB-IIIa completamente resecato.

In totale, 1280 pazienti arruolati erano stati sottoposti a resezione completa del tumore e risultavano idonei a ricevere fino a 4 cicli di chemioterapia a base di cisplatino. Un totale di 1005 pazienti è stato randomizzato (1:1) per ricevere TECENTRIQ 1200 mg per infusione endovenosa ogni 3 settimane per 16 cicli purché non vi fosse ricorrenza della malattia o tossicità inaccettabile, oppure BSC, in seguito al recupero dall'intervento chirurgico. La randomizzazione è stata stratificata per sesso, stadio della malattia, istologia ed espressione di PD-L1. Tra i pazienti randomizzati, il 12% era affetto da malattia di stadio IB, il 47% di stadio II e il 41% di stadio IIIa.

Campioni di tumore da 1169 dei 1280 pazienti arruolati (inclusi 985 dei 1005 pazienti randomizzati) sono stati testati con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay per determinarne il livello di espressione di PD-L1. La percentuale di pazienti con tumori con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ o $\geq 50\%$ delle cellule tumorali (TC) come determinata mediante VENTANA PD-L1 (SP263) Assay era rispettivamente del 55% e del 26%. Il tasso finale di accettabilità della colorazione tra i pazienti nella popolazione "intended use" di VENTANA PD-L1 (SP263) Assay era del 99.3%.

La principale misura dell'efficacia dello studio IMpower010 è stata la sopravvivenza libera da malattia (DFS) secondo la valutazione del ricercatore. DFS era definita come l'arco di tempo dalla data della randomizzazione alla data dell'occorrenza di una qualsiasi delle seguenti condizioni: prima recidiva documentata della malattia, nuovo NSCLC primario o decesso da qualsiasi causa, a seconda di quale condizione si verificasse per prima. L'obiettivo di efficacia primaria era valutare la DFS nella popolazione di pazienti in stadio II-IIIa con PD-L1 $\geq 1\%$ TC (mediante SP263). Gli obiettivi di efficacia secondaria chiave consistevano nel valutare la DFS nella popolazione PD-L1 $\geq 50\%$ TC (tramite SP263) di stadio II-IIIa e la sopravvivenza globale (OS) nella popolazione ITT.

Al momento dell'analisi ad interim della DFS (data di cutoff dei dati clinici: 21 gennaio 2021), lo studio aveva raggiunto il proprio endpoint primario ed evidenziato un miglioramento statisticamente significativo della DFS nel braccio TECENTRIQ rispetto al braccio BSC nella popolazione di pazienti in stadio II-IIIa con PD-L1 $\geq 1\%$ TC (n = 476) (HR stratificato: 0.66, CI al 95%: 0.50, 0.88, valore p = 0.004). Il periodo di follow-up mediano è stato di circa 32 mesi. Nell'analisi degli obiettivi secondari dei pazienti in stadio II-IIIa con PD-L1 $\geq 50\%$ TC (n = 229) è stato osservato un miglioramento clinicamente significativo della DFS con un'HR non stratificato di 0.43 (CI al 95%: 0.27, 0.68).

Un miglioramento clinicamente significativo è stato anche osservato nella DFS in pazienti con PD-L1 $\geq 50\%$ TC di stadio II-IIIa senza mutazioni EGFR o riarrangiamenti ALK (n = 209).

I risultati di efficacia per la popolazione di pazienti in stadio II-IIIa con PD-L1 $\geq 50\%$ TC (con o senza mutazioni EGFR o riarrangiamenti ALK) sono presentati nella Tabella 27.

Tabella 27. Risultati di efficacia dello studio IMpower010 in pazienti con NSCLC di stadio II-IIIa con espressione di PD-L1 (mediante SP263) $\geq 50\%$ TC.

	$\geq 50\%$ TC		$\geq 50\%$ TC senza mutazioni EGFR o riarrangiamenti ALK	
	Braccio A (TECENTRIQ) n = 115	Braccio B (BSC) n = 114	Braccio A (TECENTRIQ) n = 106	Braccio B (BSC) n = 103
Eventi DFS (%)	28 (24.3%)	52 (45.6%)	24 (22.6%)	45 (43.7%)
DFS mediana, mesi (CI al 95%) ^a	NE (42.3, NE)	35.7 (29.7, NE)	NE (NE, NE)	37.3 (30.1, NE)
Rapporto di rischio (CI al 95%) ^b	0.43 (0.27, 0.68)		0.43 (0.26, 0.71)	
Valore p	0.0002		0.0002	

DFS = sopravvivenza libera da malattia; CI = intervallo di confidenza; NE = non valutabile

BSC = miglior terapia di supporto

^a Il periodo di follow-up mediano è stato di circa 32 mesi.

^b Non stratificato

RISOLUZIONE DEI PROBLEMI

La guida alla risoluzione dei problemi è riportata nella Tabella 28. Se un problema non può essere attribuito a nessuna di queste cause o se l'azione correttiva suggerita non risolve il problema, rivolgersi al rappresentante dell'assistenza locale.

Tabella 28. Linee guida per la risoluzione dei problemi relativi a VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Problema	Causa probabile	Azione consigliata
Colorazione dei vetrini chiara o assente	È stato selezionato un protocollo di colorazione errato	Verificare che sia stata utilizzata la procedura di colorazione consigliata.
		Verificare che VENTANA PD-L1 (SP263) sia stato selezionato per Primary Antibody.
	Degradazione del tessuto	Verificare che il tessuto sia stato colorato entro l'arco di tempo consigliato dopo il sezionamento.
	Malfunzionamento dell'erogatore.	Verificare che il tappo dell'ugello sia stato rimosso.
		Verificare che sia stato eseguito l'adescamento dell'erogatore.
		Controllare la camera di adescamento per verificare l'eventuale presenza di corpi estranei o particolato, ad esempio fibre o precipitati.
		Fare riferimento al foglio illustrativo dell'erogatore in linea associato al codice P/N 741-4905 disponibile sul sito navifyportal.roche.com .
		Assicurarsi di utilizzare esclusivamente i fissativi e i tempi di fissazione consigliati.

Problema	Causa probabile	Azione consigliata
	Reagente sfuso errato o mancante	Verificare di aver riempito correttamente i serbatoi dei reagenti sfusi.
Eccessiva colorazione di fondo dei vetrini	È stato selezionato un protocollo di colorazione errato	Verificare che sia stata utilizzata la procedura di colorazione consigliata.
	Reagente sfuso errato o mancante	Verificare di aver riempito correttamente i serbatoi dei reagenti sfusi.
	Uso di un metodo di fissazione inadeguato	Assicurarsi di utilizzare esclusivamente i fissativi e i tempi di fissazione consigliati.
Distacco di tessuto dai vetrini	Uso di vetrini per microscopio errati	Accertarsi di utilizzare vetrini per microscopio caricati positivamente.

BIBLIOGRAFIA

1. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. Annu Rev Immunol 2008; 26:677-704.
2. Blank C, Mackensen A. Contribution of the PD-L1/PD-1 pathway to T-cell exhaustion: an update on implications for chronic infections and tumor evasion. Cancer Immunol Immunother 2007; 56(5):739-745.
3. Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB, et al. Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T-cell responses. Immunity 2007; 27(1):111-122.
4. Dong H, Zhu G, Tamada K, Chen L. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. Nat Med 1999; 5(12):1365-1369.
5. Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer. J Clin Oncol 2016; 34(26):3119-3125.
6. Carson FL, Cappellano C. Histotechnology; A Self-Instructional Text, 5th edition. American Society for Clinical Pathology Press; 2020, 2022.
7. Occupational Safety and Health Standards: Occupational exposure to hazardous chemicals in laboratories. (29 CFR Part 1910.1450). Fed. Register.
8. Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 24 June 2020 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
9. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small cell lung cancer. The N Engl J Med 2016; 375(19):1823-1833.
10. Herbs RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomized controlled trial. Lancet 2016; 387:1540-1550.
11. Ratcliffe MJ, Sharpe A, Midha A, et al. Agreement between programmed cell death ligand-1 diagnostic assays across multiple protein expression cut-offs in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2017; 23(14):3585-3591.
12. Meijuan Li (2016) Statistical Methods for Clinical Validation of Follow-On Companion Diagnostic Devices via an External Concordance Study, Statistics in Biopharmaceutical Research, 8:3, 355-363, DOI: 10.1080/19466315.2016.1202859.
13. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced non-squamous non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2015; 373(17):1627-1639.
14. Li M. Statistical consideration and challenges in bridging study of personalized medicine. J Biopharm Stat 2015; 25(3):397-407.

NOTA: nel presente documento si utilizza sempre un punto come separatore decimale per separare la parte intera di un numero decimale da quella frazionaria. I separatori per le migliaia non sono utilizzati.

Un riepilogo dei dati su sicurezza e prestazioni è disponibile qui:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Simboli

Ventana usa i seguenti simboli e segni in aggiunta a quelli elencati nello standard ISO 15223-1 (per gli USA: visitare il sito elabdoc.roche.com/symbols per maggiori informazioni).



Numero Prodotto Globale

Rx only

Per gli USA: Attenzione: Le leggi federali consentono la vendita di questo dispositivo solo da parte di un medico o solo su prescrizione medica.

CRONOLOGIA DELLE REVISIONI

Rev	Aggiornamenti
E	Aggiornamenti delle sezioni Avvertenze e precauzioni, Procedura di colorazione, Prestazioni analitiche nel cancro del polmone non a piccole cellule e Simboli. Aggiunta strumento BenchMark ULTRA PLUS.

PROPRIETÀ INTELLETTUALE

VENTANA, BENCHMARK e OPTIVIEW sono marchi commerciali di Roche. Tutti gli altri nomi di prodotto e marchi commerciali sono di proprietà dei rispettivi titolari.

© 2024 Ventana Medical Systems, Inc.

For USA: Rx only

INFORMAZIONI DI CONTATTO



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim
Germany
+800 5505 6606

www.roche.com

