VENTANA®

Roche

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay

REF 741-4905

07419821001

IVD Σ 50

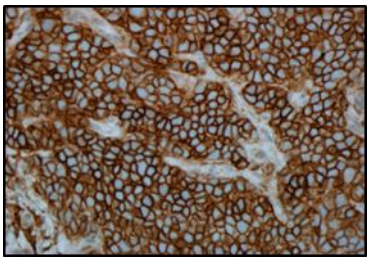

Figure 1. Cancer du poumon non à petites cellules coloré par le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

UTILISATION PREVUE

Le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay est destiné à une utilisation en laboratoire pour la détection immunohistochimique qualitative du ligand de mort programmée 1 (PD-L1) par microscopie optique dans des coupes de tissus fixé au formol et inclus en paraffine (FFPE) comme indiqué dans les tableaux ci-dessous, colorées avec le OptiView DAB IHC Detection Kit sur un appareil BenchMark IHC/ISH.

L'expression de PD-L1 dans le cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (NSCLC) est déterminée par le pourcentage de cellules tumorales (% TC) présentant une coloration de la membrane supérieure par rapport au bruit de fond.

Les types de tumeurs spécifiques et les applications cliniques sont indiqués dans les tableaux ci-dessous. Consulter les notices des médicaments concernés pour prendre connaissance des recommandations cliniques associées à l'expression de PD-L1.

Tableau 1. Indications d'utilisation CDx.

Type de tumeur	Niveau d'expression de PD-L1	Application clinique
NSCLC	≥ 1 % de TC	L'analyse de l'expression de PD-L1 dans la membrane des cellules tumorales (TC), telle que détectée par le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay dans les cellules de NSCLC, est indiquée pour faciliter l'identification de patients éligibles au traitement par IMFINZI™ (durvalumab).
	≥ 50 % de TC ≥ 1 % de TC	L'analyse de l'expression de PD-L1 dans la membrane des cellules tumorales (TC), telle que détectée par le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay dans les cellules de NSCLC, est indiquée pour faciliter l'identification de patients éligibles au traitement par KEYTRUDA® (pembrolizumab).
	≥ 50 % de TC ≥ 1 % de TC	L'analyse de l'expression de PD-L1 dans la membrane des cellules tumorales (TC), telle que détectée par le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay dans les cellules de NSCLC, est indiquée pour faciliter l'identification de patients éligibles au traitement par LIBTAYO® (cemiplimab).
	≥ 50 % de TC	L'analyse de l'expression de PD-L1 dans la membrane des cellules tumorales (TC), telle que détectée à l'aide du test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay dans les cellules de NSCLC, est indiquée pour faciliter l'identification des patients avec un stade précoce de NSCLC éligibles au traitement par TECENTRIQ® (atézolizumab).

Pour plus de détails sur l'interprétation des colorations, voir le guide d'interprétation.

Tableau 2. Indications supplémentaires d'utilisation.

Type de tumeur	Niveau d'expression de PD-L1	Application clinique
Cellules NSCLC non épidermoïdes	≥ 1 % de TC, ≥ 5 % de TC, et ≥ 10 % de TC	L'analyse de l'expression de PD-L1 dans la membrane des cellules tumorales (TC), telle que détectée à l'aide du test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay dans les cellules de NSCLC non épidermoïdes, peut être associée à une amélioration de la survie des patients traités par OPDIVO® (nivolumab).

Pour plus de détails sur l'interprétation des colorations, voir le guide d'interprétation.

Les résultats des tests réalisés avec le VENTANA PD-L1 (SP263) Assay doivent être interprétés par un anatomopathologiste qualifié, en complément d'examens histologiques, d'informations cliniques pertinentes et de contrôles adaptés.

Ce produit est conçu pour une utilisation en diagnostic in vitro (IVD).

RESUME ET EXPLICATION

Le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay est un test immunohistochimique qui utilise un anticorps primaire monoclonal de lapin anti-PD-L1 (VENTANA PD-L1 (SP263)) dirigé contre la protéine ligand de mort programmée 1 (PD-L1).

PD-L1 est une protéine transmembranaire qui réduit les réponses immunitaires en se liant à ses deux récepteurs, la protéine 1 de mort cellulaire programmée (PD-1) et B7-1.[1] PD-1 est un récepteur inhibiteur exprimé sur les lymphocytes T suite à l'activation de ces derniers, cette activation perdurant dans des conditions de stimulation chronique comme chez les patients présentant une infection chronique ou un cancer.[2] La liaison de PD-L1 à PD-1 inhibe la prolifération des lymphocytes T, la production de cytokines et l'activité cytolytique, ce qui entraîne l'inactivation fonctionnelle ou l'épuisement des lymphocytes T.[2] B7.1 est une molécule exprimée sur les cellules présentatrices d'antigènes et les cellules T activées. La liaison de la PD-L1 avec le récepteur B7.1 présent dans les lymphocytes T et les cellules présentatrices d'antigène peut entraîner une diminution des réponses immunitaires, et notamment de l'inhibition de l'activation des lymphocytes T et de la production de cytokines.[3] L'expression de la PD-L1 a été observée sur les cellules immunitaires et tumorales.[4,5] L'expression aberrante de la PD-L1 sur les cellules tumorales semblerait entraver l'immunité anti-tumorale, résultant en une évasion immunitaire.[2,5] L'interruption de la voie PD-L1/PD-1 représente donc une stratégie attrayante pour redynamiser l'immunité des lymphocytes T spécifiques de la tumeur supprimée par l'expression de la PD-L1 dans le micro-environnement tumoral.

Une corrélation entre l'expression de la PD-L1 dans les TC ou dans les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IC) et un bénéfice clinique obtenu avec les inhibiteurs de la voie PD-L1/PD-1 ont été signalés pour plusieurs types de cancers.

PRINCIPE DE LA PROCEDURE

Le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay utilise un anticorps primaire monoclonal de lapin qui se lie à PD-L1 dans les coupes de tissus FFPE. Cet anticorps peut être visualisé à l'aide de l'OptiView DAB IHC Detection Kit (réf. 760- 700 / 06396500001). Consulter la fiche technique correspondante pour de plus amples informations.

MATERIEL FOURNI

Le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay contient suffisamment de réactif pour effectuer 50 tests.

Un distributeur de 5 mL de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay contient environ 8 µg d'anticorps monoclonal de lapin.

L'anticorps est dilué dans du Tris-HCl avec une protéine de transport et 0,10 % de ProClin 300 comme conservateur.

Specific antibody concentration is approximately 1.6 µg/mL. Ce produit ne présente aucune réactivité non spécifique connue de l'anticorps.

Le VENTANA PD-L1 (SP263) Assay est un anticorps monoclonal de lapin recombinant produit sous forme de surnageant de culture cellulaire purifié.

Se reporter à la fiche technique du kit de détection VENTANA approprié pour obtenir une description détaillée des éléments suivants : principe de la procédure, matériel et méthodes, prélèvement et préparation des échantillons pour l'analyse, procédures de contrôle qualité, résolution des problèmes, interprétation des résultats et limites.

MATERIEL NECESSAIRE MAIS NON FOURNI

Les réactifs de coloration tels que les kits de détection et les composants accessoires VENTANA, y compris les lames de tissu de contrôle négatif et positif, ne sont pas fournis.

Il est possible que certains produits indiqués dans la fiche technique ne soient pas disponibles dans certains pays. Contacter un représentant du service client local.

Les réactifs et le matériel suivants peuvent être nécessaires pour la coloration, mais ne sont pas fournis :

1. Tissus de contrôle recommandés
2. Lames de microscope chargées positivement
3. Rabbit Monoclonal Negative Control Ig (réf. 790-4795 / 06683380001)
4. OptiView DAB IHC Detection Kit (réf. 760-700 / 06396500001)
5. EZ Prep Concentrate (10X) (réf. 950-102 / 05279771001)
6. Reaction Buffer Concentrate (10X) (réf. 950-300 / 05353955001)
7. ULTRA LCS (Predilute) (réf. 650-210 / 05424534001)
8. LCS (Predilute) (réf. 650-010 / 05264839001)
9. ULTRA Cell Conditioning Solution (ULTRA CC1) (réf. 950-224 / 05424569001)
10. Cell Conditioning Solution (CC1) (réf. 950-124 / 05279801001)
11. Hematoxylin II (réf. 790-2208 / 05277965001)
12. Bluing Reagent (réf. 760-2037 / 05266769001)
13. Milieu de montage permanent
14. Lamelle ou film couvre-objet
15. Colleuse de lamelles manuelle ou automatisée
16. Matériel courant de laboratoire
17. Appareil BenchMark IHC/ISH

CONSERVATION ET STABILITE

Conserver le produit entre 2 et 8 °C dès réception et lorsqu'il n'est pas utilisé. Ne pas congeler.

Pour assurer une distribution correcte du réactif et la stabilité de l'anticorps, remettre le capuchon sur le distributeur après chaque utilisation et ranger immédiatement celui-ci en position verticale dans le réfrigérateur.

Chaque distributeur d'anticorps porte une date de péremption. Lorsqu'il est correctement conservé, le réactif reste stable jusqu'à la date indiquée sur l'étiquette. Ne pas utiliser le réactif au-delà de la date d'expiration.

PREPARATION DES ECHANTILLONS

Les tissus FFPE préparés en routine sont adaptés à la coloration à l'aide de cet anticorps primaire lorsque celui-ci est utilisé avec les kits de détection VENTANA et les appareils BenchMark IHC/ISH.

D'après les tests effectués sur les tissus amygdalien et du placenta, qui expriment la PD-L1, le fixateur de tissus recommandé est le formol neutre tamponné à 10 %[6] (NBF) pendant une durée d'au moins 6 heures et jusqu'à 72 heures. Les fixateurs compatibles avec le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay sont le Zinc Formalin et le Z-5, avec une durée de fixation d'au moins 6 heures. Les autres fixateurs, notamment l'alcool à 95 %, l'AFA et le PREFER, ne sont pas compatibles avec le VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Utiliser un volume de fixateur de 15 à 20 fois le volume de tissu. La fixation peut être réalisée à température ambiante (15-25 °C).

Se reporter au guide d'interprétation du test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay (réf. 1015317) pour une discussion plus approfondie de l'impact de la préparation de l'échantillon sur la coloration de PD-L1 avec le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Les coupes doivent faire environ 4-5 µm d'épaisseur et être montées sur des lames chargées positivement. Les lames doivent être colorées immédiatement, car l'antigénicité des coupes de tissu peut diminuer avec le temps.

Il est recommandé de tester des contrôles positifs et négatifs en même temps que les échantillons inconnus.

AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

1. Pour utilisation en diagnostic in vitro (IVD).
2. Pour utilisation professionnelle uniquement.
3. Ne pas utiliser au-delà du nombre de tests indiqué.
4. Une solution de ProClin 300 est utilisée comme conservateur dans ce réactif. Ce conservateur classé comme produit irritant peut provoquer une sensibilisation par contact avec la peau. Prendre toutes les précautions nécessaires pendant la manipulation. Éviter tout contact des yeux, de la peau et des membranes muqueuses avec les réactifs. Utiliser des gants et porter des vêtements de protection.
5. Les essais cliniques décrits dans cette fiche technique n'ont pas validé l'utilisation des cytoblocs de NSCLC obtenus par cytoponction dans le contexte de la prescription d'un traitement spécifique.
6. Les conditions ambiantes peuvent affecter les lames chargées positivement et conduire à une coloration inappropriée. Un représentant Roche pourra fournir plus d'informations sur l'utilisation de ces types de lames.
7. Les produits d'origine humaine ou animale doivent être manipulés comme du matériel présentant un risque biologique et éliminés en prenant les précautions appropriées. En cas d'exposition, il convient de suivre les directives sanitaires des autorités responsables.[7,8]
8. Éviter tout contact des yeux et des muqueuses avec les réactifs. Si des réactifs entrent en contact avec des zones sensibles, laver abondamment à l'eau.
9. Éviter toute contamination microbienne des réactifs, car cela pourrait entraîner des résultats erronés.
10. Pour plus d'informations sur l'utilisation de ce produit se référer au guide d'utilisation de l'appareil BenchMark IHC/ISH et au mode d'emploi de tous les composants nécessaires à l'adresse navifyportal.roche.com.
11. Consulter les autorités locales et/ou nationales pour connaître la méthode d'élimination recommandée.
12. L'étiquetage de sécurité des produits suit principalement les directives SGH de l'UE. La fiche de données de sécurité est disponible sur demande pour les utilisateurs professionnels.
13. Pour signaler toute suspicion d'événement grave liée à ce dispositif, prendre contact avec le représentant Roche local et l'autorité compétente de l'État membre ou du pays dans lequel le dispositif est utilisé.
14. Les traitements KEYTRUDA®, OPDIVO®, IMFINZI™, LIBTAYO® ou TECENTRIQ® peuvent ne pas être disponibles dans tous les pays.

Ce produit contient des composants classés comme suit conformément au Règlement (CE) N° 1272/2008 :

Tableau 3. Mentions de danger.

Danger	Code	Mention
Avertissement	H317	Peut provoquer une allergie cutanée.
	H412	Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme.
	P261	Éviter de respirer les brouillards ou les vapeurs.
	P273	Éviter le rejet dans l'environnement.
	P280	Porter des gants de protection.
	P333 + P313	En cas d'irritation ou d'éruption cutanée : consulter un médecin.
	P362 + P364	Enlever les vêtements contaminés et les laver avant réutilisation.
	P501	Éliminer le contenu/récipient dans une usine de traitement des déchets agréée.

Ce produit contient la masse de réaction de 5-chloro-2-méthyl-2H-isothiazol-3-one et de 2-méthyl-2H-isothiazol-3-one (3:1), numéro CAS 55965-84-9.

PROCEDURE DE COLORATION

Le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay a été développé pour être utilisé sur les appareils BenchMark IHC/ISH en association avec les kits de détection et les accessoires VENTANA. Les protocoles de coloration recommandés se trouvent dans le Tableau 4 et le Tableau 5.

Cet anticorps a été optimisé pour des temps d'incubation spécifiques, mais l'utilisateur doit valider les résultats obtenus avec ce réactif.

Les paramètres des procédures automatisées peuvent être affichés, imprimés et modifiés conformément à la procédure décrite dans le guide d'utilisation de l'appareil. Pour plus de détails sur les procédures de coloration par immunohistochimie, consulter la fiche technique du kit de détection VENTANA approprié.

Tableau 4. Procédures de coloration pour exécuter le VENTANA PD-L1 (SP263) Assay sur les appareils BenchMark IHC/ISH.

Plateforme d'appareil	Procédure de coloration
BenchMark GX	GX VENTANA PD-L1 (SP263) Assay
BenchMark XT	XT VENTANA PD-L1 (SP263) Assay
BenchMark ULTRA ou BenchMark ULTRA PLUS	ULTRA VENTANA PD-L1 (SP263) Assay

Tableau 5. Protocole de coloration recommandé pour le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay avec l'OptiView DAB IHC Detection Kit sur les appareils BenchMark IHC/ISH.

Étape du protocole	Paramètre d'entrée
Séchage	Facultatif
Anticorps (primaire)	VENTANA PD-L1 (SP263) sélectionné ou Negative Control sélectionné
Contre-coloration	Hematoxylin II, 4 minutes

REACTIF DE CONTROLE NEGATIF

Une lame doit être colorée avec un réactif de contrôle négatif approprié pour chaque échantillon afin de faciliter l'interprétation des résultats. Le Rabbit Monoclonal Negative Control Ig est un anticorps du même isotype que l'anticorps primaire du test qui sert de réactif de contrôle négatif pour ce test. Il est utilisé à la place de l'anticorps primaire pour évaluer la coloration non spécifique. La procédure de coloration avec le réactif de contrôle négatif doit être identique à celle utilisée pour l'anticorps primaire. L'utilisation d'un autre réactif de contrôle négatif ou la non-utilisation du réactif de contrôle négatif recommandé peut conduire à une erreur d'interprétation de la lame colorée par le test.

TISSU DE CONTROLE POSITIF

Un tissu de contrôle doit être inclus à chaque procédure de coloration. Cela permet d'identifier tout problème d'application des réactifs sur la lame. Le tissu de contrôle doit être un échantillon fraîchement prélevé lors d'une autopsie, d'une biopsie ou d'une intervention chirurgicale et préparé ou fixé dès que possible après le prélèvement et de manière identique aux coupes à tester. Un tel tissu peut servir de contrôle à toutes les étapes de l'analyse, de la préparation des tissus à leur coloration.

Du tissu de placenta humain normal à terme qualifié peut être utilisé comme tissu de contrôle pour le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Un échantillon de placenta utilisé comme tissu contrôle doit présenter un profil de coloration adapté, comme décrit dans le Tableau 6. Le tissu placentaire comporte des éléments positifs et des éléments négatifs à la coloration pour la protéine PD-L1 et peut donc être utilisé comme tissu de contrôle. La coloration adéquate des composants du tissu placentaire est décrite dans le Tableau 6 et dans le guide d'interprétation (réf. 1015317).

Des tissus de contrôle positif connus doivent être utilisés uniquement pour vérifier les performances des réactifs et des appareils, et non comme une aide à la formulation d'un diagnostic spécifique sur les échantillons testés. Si les tissus de contrôle positif ne présentent pas de coloration positive, les résultats de l'échantillon testé doivent alors être considérés comme non valides.

INTERPRETATION DE LA COLORATION / RESULTATS ATTENDUS

La procédure d'immunocoloration automatisée de VENTANA entraîne la précipitation d'un produit de réaction coloré brun DAB sur les sites antigéniques localisés par l'anticorps du test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. La lame colorée est interprétée par un anatomopathologiste qualifié à l'aide de la microscopie optique. Un anatomopathologiste qualifié, expert en procédures d'immunohistochimie (IHC), doit évaluer les tissus de contrôle ainsi que la qualité de coloration avant d'interpréter les résultats.

Le profil de coloration des cellules tumorales avec le VENTANA PD-L1 (SP263) Assay est membranaire et/ou cytoplasmique. Les cellules immunitaires présentent une coloration membranaire linéaire, cytoplasmique diffuse et/ou punctiforme.

Des informations détaillées et des illustrations se trouvent dans le guide d'interprétation du test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay (1015317).

Tissu placentaire de contrôle

Le tissu placentaire de contrôle comporte des éléments positifs et des éléments négatifs à la coloration pour la protéine PD-L1 et peut donc être utilisé comme tissu de contrôle. Les éléments positifs et négatifs à la coloration doivent être examinés pour s'assurer que tous les réactifs fonctionnent correctement. Si ces éléments ne présentent pas la coloration appropriée, les résultats obtenus avec les échantillons testés doivent alors être considérés comme non valides.

Les cellules de la lignée trophoblastique du tissu placentaire coloré à l'aide du test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay présentent une coloration membranaire uniforme d'intensité modérée à forte et une coloration cytoplasmique uniforme d'intensité faible à forte. Le tissu stromal placentaire et la vascularisation peuvent être utilisés pour évaluer toute coloration de fond (Tableau 6).

Tableau 6. Critères d'évaluation de contrôle de tissu placentaire pour le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Interprétation	Description de la coloration
Acceptable	Coloration uniforme d'intensité modérée à forte de la membrane des cellules de la lignée trophoblastique, sans coloration du stroma et de la vascularisation placentaires.
Inacceptable	Aucune coloration ou coloration uniforme de faible intensité de la membrane des cellules de la lignée trophoblastique et/ou coloration spécifique au sein du stroma et de la vascularisation placentaires.

Réactif de contrôle négatif

Une coloration d'apparence diffuse peut être le signe d'une coloration non spécifique, ce qui peut être évalué à l'aide d'une lame colorée avec le réactif de contrôle négatif, à savoir le Rabbit Monoclonal Negative Control Ig. L'interprétation des résultats de la coloration ne doit porter que sur les cellules intactes, car les cellules nécrotiques ou dégénérées présentent souvent une coloration non spécifique. En cas de bruit de fond de coloration excessif, les résultats de l'échantillon testé doivent être considérés comme non valides. Se reporter au Tableau 8 pour les critères d'acceptabilité de la coloration non spécifique. Des exemples de bruit de fond de coloration obtenus avec ce test sont fournis dans le guide d'interprétation (réf. 1015317).

Tissu des patients

Le tissu patient doit être évalué selon l'algorithme de notation du test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay fourni dans le Tableau 7 et le Tableau 8. Des images représentatives et des instructions sur la notation se trouvent dans le guide d'interprétation du test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay Staining relatif au NSCLC, réf. 1015317.

Le profil de coloration des cellules tumorales avec le VENTANA PD-L1 (SP263) Assay est membranaire et/ou cytoplasmique. Les cellules immunitaires présentent une coloration membranaire linéaire, cytoplasmique diffuse et/ou punctiforme. La coloration cytoplasmique des cellules tumorales, si présente, n'est pas considérée comme positive pour la notation.

Les cellules tumorales sont évaluées par détermination du pourcentage de cellules tumorales présentant une coloration membranaire pour PD-L1 d'une intensité supérieure à l'intensité du bruit de fond de coloration observée sur la lame colorée avec le réactif de contrôle négatif approprié.

Le tissu patient doit être évalué selon l'algorithme de notation du test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Algorithme de notation : NSCLC

Les échantillons de NSCLC doivent être évalués selon l'algorithme de notation du test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay pour le NSCLC (Tableau 7) et les critères de notation de la coloration de fond non spécifique (Tableau 8). Des images représentatives et des instructions sur la notation se trouvent dans le guide d'interprétation.

Tableau 7. Algorithme de notation du test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay pour le NSCLC.

Interprétation (score PD-L1)	Description de la coloration
≥ 1 %	≥ 1 % des cellules tumorales présentent une coloration membranaire pour PD-L1 d'une intensité supérieure à

Interprétation (score PD-L1)	Description de la coloration
	l'intensité du bruit de fond de coloration observée sur la lame colorée avec le réactif de contrôle négatif approprié.
< 1 %	< 1 % des cellules tumorales présentent une coloration membranaire pour PD-L1 d'une intensité supérieure à l'intensité du bruit de fond de coloration observée sur la lame colorée avec le réactif de contrôle négatif approprié.
≥ 5 %	≥ 5 % des cellules tumorales présentent une coloration membranaire pour PD-L1 d'une intensité supérieure à l'intensité du bruit de fond de coloration observée sur la lame colorée avec le réactif de contrôle négatif approprié.
< 5 %	< 5 % des cellules tumorales présentent une coloration membranaire pour PD-L1 d'une intensité supérieure à l'intensité du bruit de fond de coloration observée sur la lame colorée avec le réactif de contrôle négatif approprié.
≥ 10 %	≥ 10 % des cellules tumorales présentent une coloration membranaire pour PD-L1 d'une intensité supérieure à l'intensité du bruit de fond de coloration observée sur la lame colorée avec le réactif de contrôle négatif approprié.
< 10 %	< 10 % des cellules tumorales présentent une coloration membranaire pour PD-L1 d'une intensité supérieure à l'intensité du bruit de fond de coloration observée sur la lame colorée avec le réactif de contrôle négatif approprié.
≥ 50 %	≥ 50 % des cellules tumorales présentent une coloration membranaire pour PD-L1 d'une intensité supérieure à l'intensité du bruit de fond de coloration observée sur la lame colorée avec le réactif de contrôle négatif approprié.
< 50 %	< 50 % des cellules tumorales présentent une coloration membranaire pour PD-L1 d'une intensité supérieure à l'intensité du bruit de fond de coloration observée sur la lame colorée avec le réactif de contrôle négatif approprié.

Tableau 8. Critères de notation de la coloration de fond non spécifique pour le VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Interprétation	Description de la coloration
Acceptable	Coloration non spécifique qui ne gêne pas l'interprétation de la coloration spécifique.
Inacceptable	Coloration non spécifique qui gêne l'interprétation de la coloration spécifique.

Limites spécifiques

1. Le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay a été développé pour être utilisé avec les instruments BenchMark IHC/ISH, en association avec le kit de détection OptiView DAB IHC Detection Kit et n'est pas approuvé pour une utilisation avec tout autre kit de détection ou instrument.
2. Une lame d'échantillon de patient doit être colorée avec Rabbit Monoclonal Negative Control Ig. Les autres réactifs de contrôle négatif ne sont pas adaptés à ce test.
3. L'évaluation du test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay dans un modèle de xénogreffe de tissu n'a révélé aucune condition d'ischémie froide non favorable au test entre l'heure zéro et l'heure 24 de réfrigération.
4. Ce test n'a pas été validé pour une utilisation avec d'autres types d'échantillons cytologiques (frottis, brossages, lavages, épanchements) ou des échantillons d'os décalcifiés.
5. Les coupes doivent être déshydratées et conservées à température ambiante. Les facteurs environnementaux étant connus pour affecter la stabilité des antigènes sur les lames, les laboratoires doivent valider la stabilité des lames dans leur environnement lorsqu'elles sont conservées pendant plus de 45 jours, si besoin.
6. Ce test n'a pas été validé pour une utilisation avec des cytoblocs obtenus par cytoponction fixés dans des conservateurs cytologiques.
7. Les cytoblocs de NSCLC obtenus par cytoponction et FFPE ne faisaient pas partie des études de résultats cliniques et de comparaison de méthodes analytiques décrites dans cette fiche technique.
8. Ce test n'est pas forcément enregistré sur chaque appareil. Contacter votre représentant Roche local pour plus d'informations.

CARACTERISTIQUES DE PERFORMANCES

PERFORMANCES ANALYTIQUES

Des tests de coloration ont été réalisés pour évaluer la sensibilité, la spécificité et la précision. Leurs résultats sont présentés ci-dessous.

Sensibilité et spécificité

Des panels d'échantillons contenant divers tissus normaux ont été colorés avec le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay et évalués quant à la présence d'une coloration membranaire pour PD-L1. Les résultats sont présentés dans le Tableau 9. Les autres colorations, telles qu'une coloration cytoplasmique ou une coloration de cellules immunitaires, ont également été documentées (voir les notes au bas du Tableau 9).

Un panel d'échantillons de tissus néoplasiques a également été coloré avec le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay et évalué quant à la présence d'une coloration au niveau de cellules tumorales et de cellules immunitaires. Les résultats sont présentés dans le Tableau 10.

Tableau 9. Sensibilité et spécificité du test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay déterminées par coloration de tissus sains FFPE.

Tissu	Nbre de positifs/nbre total	Tissu	Nbre de positifs/nbre total
Cerveau	0/3	Tissu myéloïde (moelle osseuse) [a,b]	0/4
Cervelet	0/3	Poumon [b]	0/3
Glande surrénale [a]	0/3	Cœur	0/3
Ovaire	0/3	Œsophage [a,b]	1/3
Pancréas [a]	0/3	Estomac [a,b]	0/3
Parathyroïde	0/4	Intestin grêle [b]	0/3
Hypophyse [a,b]	0/3	Côlon [b]	0/3
Testicule	0/3	Foie	0/3
Thyroïde [a,b]	0/3	Glande salivaire [b]	0/3
Sein	0/3	Ganglion lymphatique [b]	0/3
Rate [b]	0/3	Rein [b]	0/3
Larynx [b]	0/3	Prostate	0/3
Amygdale [b]	3/3	Col de l'utérus	0/3
Endomètre	0/3	Vessie	0/3
Muscle squelettique	0/3	Peau [c]	0/4
Nerf (clairsemé)	0/3	Mésothélium [b]	0/3
Thymus [b]	0/3		

Autres colorations observées : [a] coloration cytoplasmique, [b] coloration de cellules immunitaires, [c] coloration de mélanocytes.

Le pourcentage de cellules immunitaires présentant une coloration d'intensité supérieure à l'intensité du bruit de fond ne peut être évalué dans cette étude, car il n'y a aucune zone tumorale dans laquelle évaluer les cellules immunitaires infiltrant la tumeur.

Tableau 10. Sensibilité et spécificité du test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay déterminées par la coloration des cellules immunitaires et de la membrane des cellules tumorales de divers tissus néoplasiques FFPE.

Pathologie	Nbre de positifs/nbre total	
	Cellules tumorales	Cellules immunitaires
Glioblastome (cerveau)	0/1	1/1
Méningiome (cerveau)	0/1	0/1
Épendymome (cerveau)	0/1	1/1
Oligodendrogliome (cerveau)	0/1	0/1
Adénocarcinome séreux (ovaire)	0/1	1/1
Adénocarcinome (ovaire)	1/1	0/1
Néoplasme neuroendocrine (pancréas)	0/1	0/1
Adénocarcinome (pancréas)	0/1	1/1
Séminome (testicule)	0/1	0/1
Carcinome embryonnaire (testicule)	0/1	0/1
Carcinome médullaire (thyroïde)	0/1	0/1
Carcinome papillaire (thyroïde)	1/1	0/1
Carcinome canalaire in situ (sein)	0/1	1/1
Carcinome canalaire invasif (sein)	0/2	0/2
Lymphome B, SAI (rate)	0/1	1/1
Carcinome à petites cellules (poumon)	1/1	1/1
Carcinome épidermoïde (poumon)	1/1	1/1
Adénocarcinome (poumon)	0/1	0/1
Carcinome neuroendocrine (œsophage)	0/1	0/1
Adénocarcinome (œsophage)	0/1	0/1
Carcinome à cellules en bague à chaton (estomac)	0/1	0/1
Adénocarcinome (intestin grêle)	0/1	0/1
Sarcome stromal (intestin grêle)	0/1	0/1
Adénocarcinome (côlon)	0/1	1/1
Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) (côlon)	0/1	0/1
Adénocarcinome (rectum)	0/1	0/1
Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) (rectum)	0/1	0/1
Carcinome hépatocellulaire (foie)	0/1	0/1
Hépatoblastome (foie)	0/1	0/1
Carcinome à cellules claires (rein)	0/1	0/1
Adénocarcinome (prostate)	0/2	0/2
Léiomyome (utérus)	0/1	0/1
Adénocarcinome (utérus)	0/1	0/1
Carcinome à cellules claires (utérus)	1/1	0/1
Carcinome épidermoïde (col de l'utérus)	0/2	2/2
Rhabdomyosarcome embryonnaire (muscle strié)	0/1	0/1
Mélanome (rectum)	0/1	0/1
Carcinome basocellulaire (peau)	0/1	0/1
Carcinome épidermoïde (peau)	0/1	0/1
Neurofibrome (dos)	0/1	1/1
Neuroblastome (rétropéritoine)	0/1	0/1
Mésothéliome (cavité abdominale)	0/1	0/1
Lymphome B, SAI (médiastin)	1/1	1/1
Lymphome de Hodgkin (ganglion lymphatique)	1/1	1/1
Lymphome B, SAI (ganglion lymphatique)	1/1	1/1
Lymphome anaplasique à grandes cellules (cavité pelvienne)	1/1	1/1
Léiomyosarcome (vessie)	0/1	0/1
Ostéosarcome (os)	0/1	1/1
Rhabdomyosarcome à cellules fusiformes (rétropéritoine)	0/1	0/1
Léiomyosarcome (muscle lisse)	0/1	0/1
Carcinome urothélial (vessie)	1/1	1/1

Répétabilité et précision intermédiaire : contrôle du tissu placentaire

La répétabilité et la précision intermédiaire du test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay dans le tissu placentaire humain ont été évaluées sur l'appareil BenchMark ULTRA en association avec l'OptiView DAB IHC Detection Kit.

Pour la répétabilité intrajour, cinq lames répliquées de huit échantillons placentaires différents ont été colorées le même jour à l'aide du VENTANA PD-L1 (SP263) Assay sur un même appareil BenchMark ULTRA.

Pour la précision interjours, deux lames répliquées par jour de huit échantillons placentaires différents ont été colorées à l'aide du VENTANA PD-L1 (SP263) Assay sur un même appareil BenchMark ULTRA lors de cinq jours non consécutifs sur une période d'au moins 20 jours.

Pour la précision interinstruments, chacun des 12 échantillons placentaires uniques a été coloré avec le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay sur trois appareils BenchMark ULTRA instruments.

Toutes les lames ont été évaluées à l'aide des critères de notation du test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay pour le tissu placentaire de contrôle (fournis dans le Tableau 6).

Les taux de concordance globale pour la reproductibilité intrajour, interjours et interinstruments étaient de, respectivement, 100 %, 100 % et 98.8 %.

Reproductibilité interlots : tissu placentaire de contrôle

La reproductibilité interlots du test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay pour le tissu de contrôle a été évaluée sur 12 échantillons différents de tissu placentaire humain avec trois lots d'anticorps VENTANA PD-L1 (SP263). Le taux de concordance globale entre les lots d'anticorps était de 98.8 %.

PERFORMANCES ANALYTIQUES DANS UN CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES

Sensibilité : tissu de NSCLC

La sensibilité du VENTANA PD-L1 (SP263) Assay a été évaluée sur 733 échantillons de tissu de NSCLC différents au moyen de lots du VENTANA PD-L1 (SP263) Assay fabriqués à une échelle de production commerciale. Les scores d'expression de PD-L1 déduit de l'évaluation de ces cas allaient de 0 à 100 % de cellules tumorales positives à la coloration.

Répétabilité et précision intermédiaire : tissu de NSCLC

La répétabilité et la précision intermédiaire du test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ont été évaluées sur l'instrument BenchMark ULTRA avec l'OptiView DAB IHC Detection Kit par coloration de 24 échantillons différents de NSCLC humain.

Pour la répétabilité intra-jour, 5 lames répliquées de chacun des échantillons NSCLC ont été colorées sur un seul appareil BenchMark ULTRA en une journée.

Pour la précision interjours, deux lames répliquées par jour de chacun des échantillons de NSCLC ont été colorées à l'aide du VENTANA PD-L1 (SP263) Assay sur un même instrument BenchMark ULTRA lors de cinq jours non consécutifs sur une période d'au moins 20 jours.

Pour les tests de précision interappareils, chacun des échantillons de NSCLC a été coloré avec le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay sur trois appareils BenchMark ULTRA, trois BenchMark XT et trois BenchMark GX. Les lames ont été randomisées et évaluées en aveugle à l'aide de l'algorithme de notation du test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay (fourni dans le Tableau 7).

Une synthèse des résultats de cette étude se trouve dans le Tableau 11.

Tableau 11. Étude de la répétabilité et de la précision intermédiaire du test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay réalisée sur différents échantillons de tissu de NSCLC – BenchMark ULTRA, BenchMark XT et BenchMark GX.

Niveau d'expression de PD-L1	Expression ≥ 1 %	Expression ≥ 5 %	Expression ≥ 10 %	Expression ≥ 50 %
Répétabilité/Précision	Taux de concordance globale (CI à 95 %)	Taux de concordance globale (CI à 95 %)	Taux de concordance globale (CI à 95 %)	Taux de concordance globale (CI à 95 %)
Répétabilité intra-jour (lors du même jour)	100,0 % (96,9–100,0)*	99,2 % (95,4–99,9)*	98,3 % (94,1–99,5)*	100,0 % (96,9–100,0)*
Précision interjours (5 jours non consécutifs)	100,0 % (98,4–100,0)*	97,9 % (95,2–99,1)*	98,8 % (96,4–99,6)*	100,0 % (98,4–100)*
Précision intra-plateforme (entre 3 appareils 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)**
Précision intra-plateforme (entre 3 appareils 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)*
Précision intra-plateforme (entre 3 appareils 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)*

* Les intervalles de confiance (CI) bilatéraux à 95 % ont été calculés à l'aide de la méthode du score de Wilson.

** Les intervalles de confiance (CI) bilatéraux à 95 % ont été calculés à l'aide de la méthode du percentile bootstrap à partir de 2 000 échantillons bootstrap.

Reproductibilité interlots : tissu de NSCLC

La reproductibilité interlots du VENTANA PD-L1 (SP263) Assay a été déterminée en testant trois lots de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay sur 24 échantillons de tissu de NSCLC différents sur des instruments BenchMark ULTRA à l'aide de l'OptiView DAB IHC Detection Kit. Tous les cas ont été colorés avec chacun des trois lots d'anticorps VENTANA PD-L1 (SP263). Les lames ont été randomisées et analysées en aveugle pour déterminer le niveau d'expression de PD-L1 conformément à l'algorithme de notation du test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay (fourni dans le Tableau 7). Les résultats, à savoir le taux de concordance globale, le taux de concordance positive et le taux de concordance négative pour chaque niveau d'expression, se trouvent dans le Tableau 12.

Tableau 12. Taux de concordance entre les lots (reproductibilité interlots) déterminés sur différents échantillons de tissu de NSCLC.

Reproductibilité interlots	Taux de concordance totale (CI à 95 %)	Taux de concordance totale (CI à 95 %)	Taux de concordance totale (CI à 95 %)
Moyenne des trois comparaisons lot à lot Expression ≥ 1 %	100 % (99,0–100,0)*	100 % (98,6–100,0)*	100 % (99,4–100,0)*
Moyenne des trois comparaisons lot à lot une expression ≥ 5 %	94,4 % (91,4–96,5)*	98,5 % (96,4–99,3)*	96,5 % (94,7–97,6)*
Moyenne des trois comparaisons lot à lot expression ≥ 10 %	97,5 % (94,7–98,9)*	93,8 % (91,0–95,8)*	95,2 % (93,3–96,6)*
Moyenne des trois comparaisons lot à lot expression ≥ 50 %	96,9 % (91,9–99,7)**	97,5 % (94,9–99,5)**	97,2 % (94,4–99,1)**

* Les intervalles de confiance (CI) bilatéraux à 95 % ont été calculés à l'aide de la méthode du score de Wilson.

** Les intervalles de confiance bilatéraux (CI) à 95 % ont été calculés à l'aide de la méthode du percentile bootstrap sur 2000 échantillons de bootstrap.

Concordance interplateformes

Une étude interplateformes a été menée sur quatre indications, 10 cas de NSCLC, 10 cas de SCCHN, 10 cas d'urothélium, 10 cas de mélanome et 11 cas de placenta. Pour cette étude, les lames ont été réévaluées à partir d'études de précision intermédiaire réalisées précédemment. La cohérence de la coloration a été évaluée collectivement en évaluant la concordance de l'intensité de la coloration ainsi que le pourcentage de coloration PD-L1 dans les cellules tumorales de divers types de tissus provenant de chacune des plateformes XT et GX par rapport aux échantillons de référence respectifs colorés sur la plateforme BenchMark ULTRA. Les résultats sont présentés dans le Tableau 13.

Tableau 13. Concordance interplateformes du test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

	Observation analysée	Taux de concordance globale (CI à 95 %)
BenchMark ULTRA : BenchMark XT	Niveau d'expression de PD-L1	99,7 (99,1–100,0)[a]
	Intensité de la coloration PL-L1	100,0 (98,5–100,0)[b]
BenchMark ULTRA : BenchMark GX	Niveau d'expression de PD-L1	99,4 (98,4–100,0)[a]
	Intensité de la coloration PL-L1	98,4 (95,9, 99,4)[b]

[a] : * Les intervalles de confiance bilatéraux (CI) à 95 % ont été calculés à l'aide de la méthode du percentile bootstrap sur 2000 échantillons de bootstrap.

[b] : Les intervalles de confiance (CI) bilatéraux à 95 % ont été calculés à l'aide de la méthode du score de Wilson.

Études de la précision du lecteur : tissu de NSCLC

Pour évaluer la précision interlecteurs et intralecteur, trois anatomopathologistes ont évalué un minimum de 110 cas différents. Les cas ont été mis en aveugle et randomisés avant l'évaluation de la coloration PD-L1 IHC selon l'algorithme de notation du test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay fourni dans le Tableau 7. Les résultats présentés dans le Tableau 14 reflètent les taux de précision interlecteurs et intra-lecteur pour les différents cas de la cohorte de l'étude.

Tableau 14. Synthèse de l'étude de précision interlecteurs et intra-lecteur du test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay réalisée sur différents échantillons de tissu de NSCLC.

Précision du lecteur	Concordance positive moyenne (CI à 95 %)*	Concordance négative moyenne (CI à 95 %)*	Taux de concordance globale (CI à 95 %)*
Moyenne de la précision interlecteurs des trois lecteurs Expression ≥ 1 %	94,3 % (90,5–97,4)	92,6 % (87,8-96,5)	93,5 % (89,9–97,1)
Moyenne de la précision interlecteurs des trois lecteurs une expression ≥ 5 %	94,7 % (90,7–97,8)	94,7 % (90,6–97,7)	94,7 % (91,1–97,7)
Moyenne de la précision interlecteurs des trois lecteurs expression ≥ 10 %	93,0 % (88,4–96,6)	94,0 % (90,0–97,1)	93,5 % (89,5–97,0)
Moyenne de la précision interlecteurs des trois lecteurs expression ≥ 50 %	94,6 % (90,6–97,8)	95,0 % (91,1–97,9)	94,8 % (91,2–97,8)
Moyenne de la précision intralecteur des trois lecteurs Expression ≥ 1 %	96,7 % (94,7–98,3)	95,6 % (92,9–97,8)	96,2 % (94,1–98,0)
Moyenne de la précision intralecteur des trois lecteurs une expression ≥ 5 %	95,8 % (92,7–98,2)	96,0 % (93,2–98,3)	95,9 % (93,3–98,2)
Moyenne de la précision intralecteur des trois lecteurs expression ≥ 10 %	97,7 % (95,9–99,2)	98,1 % (96,4–99,4)	97,9 % (96,2–99,4)
Moyenne de la précision intralecteur des trois lecteurs expression ≥ 50 %	97,2 % (95,2–98,8)	97,3 % (95,2–98,9)	97,2 % (95.4–98.8)

* Les intervalles de confiance bilatéraux (CI) à 95 % ont été calculés à l'aide de la méthode du percentile bootstrap sur 2000 échantillons de bootstrap.

Étude de reproductibilité interlaboratoires sur l'appareil BenchMark ULTRA : tissu de NSCLC

Une étude de reproductibilité interlaboratoires a été réalisée pour évaluer la reproductibilité du VENTANA PD-L1 (SP263) Assay pour la détermination de l'expression de PD-L1 dans des échantillons de tissus de NSCLC. 28 échantillons de tissu ont été colorés lors de cinq jours non consécutifs pendant une période de 20 jours dans trois laboratoires externes. Les échantillons ont été randomisés, mis en aveugle et évalués par six lecteurs en tout (2 lecteurs/centre). Les résultats sont présentés dans le Tableau 15.

Tableau 15. Reproductibilité inter-laboratoires : taux de concordance entre les tests VENTANA PD-L1 (SP263) Assay sur des échantillons de tissu NSCLC distincts.

Reproductibilité interlaboratoires	Taux de concordance Concordance (CI à 95 %)*	Taux de concordance Concordance (CI à 95 %)*	Taux de concordance Concordance (CI à 95 %)*
Ensemble des cas Expression ≥ 1 %	99,5 % (98,6–100,0)	100,0 % (99,1–100,0)	99,8 % (99,3–100,0)
Ensemble des cas une expression ≥ 5 %	89,2 % (85,9–91,9)	93,7 % (90,9–95,7)	91,4 % (89,3–93,2)
Ensemble des cas expression ≥ 10 %	95,4 % (92,6–97,2)	94,0 % (91,6–95,8)	94,6 % (92,8–95,9)
Ensemble des cas expression ≥ 50 %	94,3 % (90,2–98,1)	90,1 % (85,1–94,7)	92,2 % (89,0–95,2)

Reproductibilité interlaboratoires	Taux de concordance Concordance (CI à 95 %)*	Taux de concordance Concordance (CI à 95 %)*	Taux de concordance Concordance (CI à 95 %)*

* Remarque : CI à 95 % = intervalle de confiance

pour PPA/NPA/OPA, les CI à 95 % ont été calculés à l'aide de la méthode du score de Wilson pour les concordances de 100 % ou à l'aide de la méthode du percentile bootstrap sur 2000 échantillons de bootstrap pour les concordances de moins de 100 %.

Étude de comparaison des performances de l'anticorps sur l'appareil BenchMark ULTRA PLUS et sur l'appareil BenchMark ULTRA : tissu de NSCLC

Trois laboratoires de différents établissements aux États-Unis ont participé à une étude de concordance entre l'appareil BenchMark ULTRA PLUS et l'appareil BenchMark ULTRA. Au total, 196 échantillons de tissus de NSCLC différents, provenant du commerce et représentant la plage de coloration du VENTANA PD-L1 (SP263) Assay à des seuils de 1 % et 50 %, ont été utilisés dans l'étude. La cohorte de tissus comprenait 2 populations d'analyse de 140 cas, se chevauchant, avec une répartition équilibrée entre les cas positifs à PD-L1 et négatifs à PD-L1 pour chaque seuil, tel que déterminé par l'examen consensuel des anatomopathologistes de Roche Tissue Diagnostics (RTD). Pour chaque cas, deux lames de tissu ont été colorées avec le VENTANA PD-L1 (SP263) Assay et le Rabbit Monoclonal Negative Control Ig sur un appareil BenchMark ULTRA en utilisant le protocole de coloration recommandé à RTD, et deux autres lames de tissu ont été colorées avec VENTANA PD-L1 (SP263) Assay et Rabbit Monoclonal Negative Control Ig sur un instrument BenchMark ULTRA PLUS en utilisant le protocole de coloration recommandé dans l'un des trois laboratoires externes. Chaque site a coloré environ 1/3 des cas de l'étude sur un appareil BenchMark ULTRA PLUS. Les lames ont été mélangées de façon aléatoire avant coloration sur l'appareil BenchMark ULTRA ou BenchMark ULTRA PLUS. Deux anatomopathologistes de chaque laboratoire externe et un anatomopathologiste RTD, mis en aveugle quant aux échantillons, ont évalué en toute indépendance l'ensemble des lames BenchMark ULTRA et des lames BenchMark ULTRA PLUS à l'aide de l'algorithme de notation du VENTANA PD-L1 (SP263) Assay pour le NSCLC (tableau 7) en laissant au moins deux semaines entre chaque lecture. L'équivalence de performance du VENTANA PD-L1 (SP263) Assay sur l'appareil de recherche (BenchMark ULTRA PLUS) par rapport à l'instrument de référence (BenchMark ULTRA) a été évaluée séparément aux seuils de 1 % et de 50 %. Les résultats sont résumés dans le Tableau 16.

Tableau 16. Taux de concordance groupés du statut de PD-L1 entre BenchMark ULTRA PLUS et BenchMark ULTRA à des seuils de 1 % et 50 %.

Seuil de 1 % [a]	BenchMark ULTRA		
BenchMark ULTRA PLUS	≥ 1 %	< 1 %	Total
≥ 1 %	474	12	486
< 1 %	6	473	479
Total	480	485	965
Taux de concordance [c]	**% (n/N) (CI à 95 % [d])**		
Taux de concordance positive	98.8 (474/480) (97.5-99.8)		
Taux de concordance négative	97.5 (473/485) (96.2-98.7)		
Taux de concordance globale	98.1 (947/965) (97.2-99.0)		

Seuil de 50 % [b]	BenchMark ULTRA		
BenchMark ULTRA PLUS	≥ 50 %	< 50 %	Total
≥ 50 %	478	21	499
< 50 %	5	464	469
Total	483	485	968

Seuil de 50 % [b]	BenchMark ULTRA
Taux de concordance [c]	**% (n/N) (CI à 95 % [d])**
Taux de concordance positive	99.0 (478/483) (97.5-100.0)
Taux de concordance négative	95.7 (464/485) (93.4-97.9)
Taux de concordance globale	97.3 (942/968) (96.0–98.6)

[a] n = 965 observations évaluables

[b] n = 968 observations évaluables

[c] Le taux de concordance regroupe tous les cas et tous les lecteurs.

[d] CI à 95 % = intervalle de confiance. CI à 95 % bilatéral calculé à l'aide de la méthode du percentile bootstrap avec 2000 répétitions stratifiées par une catégorie de score diagnostique (positif, négatif, à la limite du positif, à la limite du négatif).

Étude de reproductibilité interlaboratoires sur l'appareil BenchMark ULTRA PLUS : tissu de NSCLC

Une étude de reproductibilité interlaboratoires de la coloration obtenue avec le VENTANA PD-L1 (SP263) Assay a été réalisée sur des appareils BenchMark ULTRA PLUS afin de démontrer la reproductibilité du test pour déterminer l'expression de PD-L1 dans des échantillons de tissus de NSCLC à des seuils de 1 % et 50 %. Trente-huit spécimens uniques de NSCLC acquis commercialement avec une gamme d'expression de PD-L1 ont été utilisés dans l'étude. La cohorte de tissus comprenait 2 populations d'analyse de 28 cas, se chevauchant, avec une répartition équilibrée entre les cas positifs à PD-L1 et négatifs à PD-L1 pour chaque seuil, tel que déterminé par l'examen consensuel des anatomopathologistes de RTD. Chaque cas a été coloré dans 3 laboratoires externes lors de chacun des 5 jours non consécutifs sur une période d'au moins 20 jours. Les lames ont été mélangées de façon aléatoire avant coloration sur un appareil BenchMark ULTRA PLUS. Sur chaque centre, les lames colorées ont été évaluées de manière indépendante par 2 anatomopathologistes mis en aveugle quant aux échantillons à l'aide de l'algorithme de notation du VENTANA PD-L1 (SP263) Assay pour le NSCLC (Tableau 7). Les résultats sont résumés dans le Tableau 17.

Tableau 17. Reproductibilité interlaboratoires de la coloration d'échantillons de NSCLC avec le VENTANA PD-L1 (SP263) Assay sur les appareils BenchMark ULTRA PLUS.

Seuil	Reproductibilité inter-laboratoires	Taux de concordance % (n/N), (CI à 95 %) [b]
≥ 1 % [a]	Concordance globale [c] (comparée à un score consensuel, entre les différents centres, jours et lecteurs)	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)
	Concordance intercentres [d] (moyenne des comparaisons par paire entre les centres)	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)
	Concordance interlecteurs [d] (moyenne des comparaisons par paire entre les lecteurs dans chaque centre)	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]	Concordance globale [c] (comparée à un score consensuel, entre les différents centres, jours et lecteurs)	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)
	Concordance intercentres [d] (moyenne des comparaisons par paire entre les centres)	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)
	Concordance interlecteurs [d] (moyenne des comparaisons par paire entre les lecteurs dans chaque centre)	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)

APA = Concordance positive moyenne, ANA = Concordance négative moyenne, PPA = Taux de concordance positive, NPA = Taux de concordance négative, OPA = Taux de concordance globale.

[a] n = 840 observations de lames de PD-L1

[b] Remarque : CI à 95 % = intervalle de confiance

[c] Concordance des résultats de l'étude avec le statut modal PD-L1 de chacun des cas.

[d] Taux de concordance par paires.

Remarque : Pour PPA/NPA/OPA, les CI à 95 % ont été calculés à l'aide de la méthode du score de Wilson pour les concordances de 100 % ou à l'aide de la méthode du percentile bootstrap sur 2000 échantillons de bootstrap pour les concordances de moins de 100 %.

Pour APA/ANA, les CI à 95 % ont été calculés à l'aide de la méthode du score de Wilson transformé pour les concordances de 100 % ou à l'aide de la méthode du percentile bootstrap sur 2000 échantillons de bootstrap pour les concordances de moins de 100 %.

PERFORMANCES CLINIQUES DANS LE CANCER DU POUMON NON A PETITES CELLULES

Performances cliniques de IMFINZI (durvalumab) dans l'étude PACIFIC

L'utilité clinique du VENTANA PD-L1 (SP263) Assay a été explorée dans l'étude PACIFIC (NCT02125461), une étude multicentrique en double aveugle, randomisée et contrôlée par placébo qui a évaluée l'efficacité et la sécurité de IMFINZI (durvalumab) vs placebo chez les patients présentant un NSCLC localement avancé et non opérable. Les patients ont été randomisés 2:1 pour recevoir 10 mg/kg d'IMFINZI (n = 476) ou 10 mg/kg de placebo (n = 237) après avoir reçu au moins 2 cycles de chimiothérapie complète avec les médicaments à base de platine avec radiothérapie et avoir une maladie non évolutive, une réponse partielle ou une réponse complète. La randomisation a été stratifiée en fonction du sexe, de l'âge (< 65 ans versus 65 ans) et du statut tabagique (fumeur versus non-fumeur). Les patients ont été intégrés à l'étude indépendamment de leur taux d'expression de PD-L1 dans la tumeur. Lorsqu'ils étaient disponibles, des échantillons de tumeur archivés prélevés avant la chimioradiothérapie ont été analysés de façon rétrospective pour évaluer l'expression de PD-L1 dans les cellules tumorales à l'aide du test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Sur les 713 patients randomisés, 63 % d'entre eux ont pu fournir un échantillon de tissu dont la qualité et la quantité étaient suffisantes pour déterminer l'expression de PD-L1 tandis que pour 37 % d'entre eux, le statut PD-L1 était inconnu. Parmi les 451 patients dont l'expression de PD-L1 était disponible, 67 % avaient un niveau d'expression de PD-L1 ≥ 1 % et 33 % avaient un niveau de PD-L1 < 1 %.

Les deux critères principaux d'évaluation de l'efficacité de l'étude étaient la survie sans progression (PFS), évaluée en aveugle par un comité indépendant de relecture centralisée (BICR) selon les critères RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria on Solid Tumors Version 1.1), et la survie globale (OS) d'IMFINZI vs placebo.

L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la PFS [rapport de risque (HR) = 0,52 (CI à 95 % : 0,42, 0,65), p < 0,0001] et OS [HR = 0,68 (CI à 95 % : 0,53, 0,87), p = 0,00251] dans le groupe traité par IMFINZI par rapport au groupe placebo parmi tous les patients randomisés]. Ces améliorations de la PFS et de l'OS chez les patients traités par IMFINZI par rapport à ceux recevant le placebo ont été systématiquement observées dans tous les sous-groupes prédéfinis analysés, à savoir l'origine ethnique, l'âge, le sexe, le statut tabagique, le statut mutationnel de l'EGFR et l'histologie.

Des analyses exploratoires post-hoc supplémentaires en sous-groupes ont été réalisées pour évaluer l'efficacité en fonction de l'expression PD-L1 tumorale ≥ 1 %, < 1 % et pour les patients dont le statut PD-L1 n'a pas pu être établi (PD-L1 inconnu). Les résultats pour la PFS et l'OS sont résumés dans les Figure 2 et Figure 3.

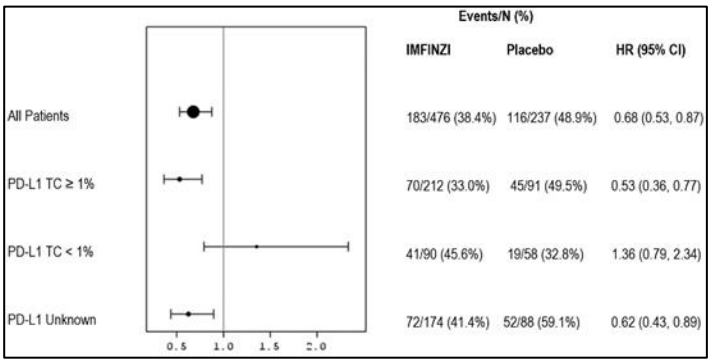

Figure 2. Graphique en forêt de l'OS selon l'expression de PD-L1.

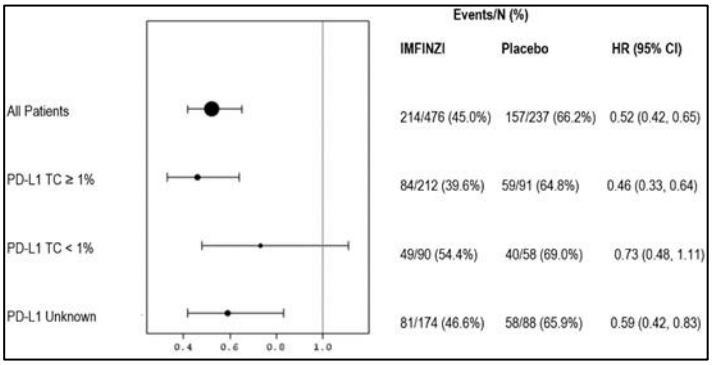

Figure 3. Graphique en forêt de la PFS selon l'expression de PD-L1.

Performances cliniques de KEYTRUDA (pembrolizumab) au cours des études KEYNOTE-024, KEYNOTE-042 et KEYNOTE-010

Résultats de l'étude clinique KEYNOTE-024

La sécurité et l'efficacité du KEYTRUDA (pembrolizumab) dans le traitement du NSCLC métastatique jamais traité avec aucune aberration génomique de la tumeur EGFR ou ALK ont été évaluées dans l'étude KEYNOTE-024 (NCT02142738), un essai multicentrique et contrôlé. D'après les résultats du test PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, les patients exprimaient PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥ 50 %.[9] Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir du KEYTRUDA à raison de 200 mg toutes les trois semaines (n = 154) ou une chimiothérapie à base de platine à la discrétion de l'investigateur (n = 151, à savoir pémétrexed+carboplatine, pémétrexed+cisplatine, gemcitabine+cisplatine, gemcitabine+carboplatine ou paclitaxel+carboplatine. Les patients avec les cellules non épidermoïdes peuvent recevoir un traitement de maintien au pemetrexed).

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité pour cette étude était la survie sans progression (PFS) telle que déterminée en aveugle par un comité indépendant de relecture centralisée (BICR) selon les critères RECIST v1.1. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient la survie globale (OS) et le taux de réponse objective (ORR), tels que mesurés par BICR selon les critères RECIST v1.1. L'essai a démontré une amélioration statistique significative de PFS et OS pour les patients randomisés pour recevoir du KEYTRUDA comparativement à la chimiothérapie. Les principales mesures d'efficacité dans l'ensemble de la population en intention de traiter (ITT) sont synthétisées dans le Tableau 18. Les résultats PFS et ORR ont été rapportés lors d'une analyse intermédiaire après un suivi médian de 11 mois. Les résultats OS ont été rapportés lors de l'analyse finale après un suivi médian de 25 mois.

Tableau 18. Résultats relatifs à l'efficacité dans l'étude KEYNOTE-024.

Critère d'évaluation	KEYTRUDA 200 mg toutes les 3 semaines n = 154	Chimiothérapie n = 151
PFS*		
Nombre (%) de patientes avec événement	73 (47 %)	116 (77 %)
Rapport de risque [a] (CI à 95 %)	0,50 (0,37, 0,68)	—
Valeur p [b]	< 0.001	—
Médiane en mois (CI à 95 %)	10.3 (6.7, ND)	6,0 (4,2, 6,2)
OS		
Nombre (%) de patientes avec événement	73 (47 %)	96 (64 %)
Rapport de risque [a] (CI à 95 %)	0,63 (0,47, 0,86)	—
Valeur p [b]	0,002 [a]	—
Médiane en mois (CI à 95 %)	30,0 (18,3, NA)	14,2 (9,8, 19,0)
Taux de réponse objective*		
ORR en % (CI à 95 %)	45 % (37, 53)	28 % (21, 36)
Réponse complète (%)	4 %	1 %
Réponse partielle (%)	41 %	27 %
Durée de la réponse [c]		
Médiane en mois (étendue)	Non atteinte (1.9+, 14.5+)	6,3 (2,1+, 12,6+)
% avec durée≥ 6 mois	88 % [d]	59 % [e]

CI = intervalle de confiance

* Évaluation par le BICR selon les critères RECIST v1.1

[a] Rapport de risque (KEYTRUDA vs chimiothérapie) d'après un modèle à risques proportionnels de Cox stratifié

[b] D'après un test de log-rank stratifié

[c] Basée sur les patients dont la meilleure réponse globale était une réponse complète ou partielle confirmée

[d] D'après des estimations de Kaplan-Meier ; inclut 43 patients dont la durée de la réponse était d'au moins 6 mois

[e] D'après des estimations de Kaplan-Meier ; inclut 16 patients dont la durée de la réponse était d'au moins 6 mois

NA = non disponible

Résultats de l'étude clinique KEYNOTE-042

La sécurité et l'efficacité du KEYTRUDA dans le traitement du NSCLC métastatique ou localement avancé jamais traité ont également été évaluées dans l'étude KEYNOTE-042 (NCT02220894), un essai multicentrique et contrôlé. Le plan de l'étude était similaire à celui de KEYNOTE-024, sauf que les patients présentaient une expression de PD-L1 avec un TPS ≥ 1 % selon le kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM. Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir du KEYTRUDA à raison de 200 mg toutes les trois semaines (n=637) ou une chimiothérapie à base de platine à la discrétion de l'investigateur (n=637 ; y compris pemetrexed de maintien, pemetrexed+carboplatine ou paclitaxel+carboplatine). Parmi les 1 274 patients de KEYNOTE-042, 599 (47 %) avaient des tumeurs qui exprimaient la PD-L1 avec un TPS ≥ 50 % selon le kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité de l'étude était l'OS. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient la PFS et l'ORR (tels que mesurés par

BICR selon les critères RECIST v1.1). L'étude a montré une amélioration statistiquement significative de l'OS chez les patients dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec un TPS ≥ 1 % et randomisés pour recevoir du KEYTRUDA en monothérapie comparativement à la chimiothérapie (HR 0.82 ; CI à 95 % 0.71, 0.93 à l'analyse finale) et chez les patients dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec un TPS ≥ 50 % et randomisés pour recevoir du KEYTRUDA en monothérapie comparativement à la chimiothérapie. Le Tableau 19 résume les principales mesures d'efficacité pour la population TPS ≥ 50 % lors de l'analyse finale réalisée après un suivi médian de 15,4 mois.

Tableau 19. Résultats d'efficacité (PD-L1 TPS ≥ 50 %) de KEYNOTE-042.

Critère d'évaluation	KEYTRUDA 200 mg toutes les 3 semaines n=299	Chimiothérapie n=300
OS		
Nombre (%) de patientes avec événement	180 (60 %)	220 (73 %)
Rapport de risque (CI à 95 %) [a]	0,70 (0,58, 0,86)	
Valeur p [b]	0,0003	
Médiane en mois (CI à 95 %)	20,0 (15,9, 24,2)	12,2 (10,4, 14,6)
PFS		
Nombre (%) de patientes avec événement	238 (80 %)	250 (83 %)
Rapport de risque (CI à 95 %) [a]	0.84 (0.70, 1.01)	
Médiane en mois (CI à 95 %)	6,5 (5,9, 8,5)	6,4 (6,2, 7,2)
Taux de réponse objective		
ORR % (CI à 95 %)	39 % (34, 45)	32 % (27, 38)
Réponse complète (%)	1 %	0,3 %
Réponse partielle (%)	38 %	32 %
Durée de la réponse [c]		
Médiane en mois (étendue)	22,0 (2.1+, 36.5+)	10,8 (1,8+, 30,4+)
% avec durée ≥ 18 mois	57 %	34 %

[a] Rapport de risque (KEYTRUDA vs chimiothérapie) d'après un modèle à risques proportionnels de Cox stratifié

[b] D'après un test du logrank stratifié

[c] Basée sur les patients dont la meilleure réponse objective était une réponse partielle ou complète confirmée partielle confirmée

Résultats de l'étude clinique KEYNOTE-010

La sécurité et l'efficacité de KEYTRUDA ont été évaluées dans l'étude KEYNOTE-010 (NCT01905657), une étude clinique multicentrique, menée en ouvert et randomisée chez des patients atteints de NSCLC avancé et précédemment traités par une chimiothérapie contenant du platine.[10] Les patients présentaient une expression PD-L1 avec un TPS ≥ 1 % sur la base d'une version d'essai clinique de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Les patients porteurs d'une mutation activant l'EGFR ou d'une translocation ALK présentaient également une progression de la maladie avec le traitement approuvé pour ces mutations avant de recevoir le KEYTRUDA. Les patients ont été randomisés (1:1:1) pour recevoir du KEYTRUDA à raison de 2 (n = 344) ou 10 mg/kg (n = 346) toutes les trois semaines ou du docétaxel à raison de 75 mg/m^2 toutes les trois semaines (n = 343), jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient l'OS et la PFS telles que déterminées en aveugle par un BICR selon les critères RECIST v1.1.

Sur la base des résultats de la version pour essai clinique du test, 1033 patients atteints de NSCLC ont été randomisés dans cette étude au total. Des échantillons archivés de 529 patients provenant d'études cliniques ont été analysés rétrospectivement avec le test PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Parmi eux, les échantillons de 94 patients avaient une expression de PD-L1 < 1 %, les échantillons de 413 patients avaient une expression de PD-L1 ≥ 1 % et les échantillons de 163 patients avaient une expression de PD-L1 ≥ 50 %.

Les taux de concordance négative et positive entre le test de l'essai clinique et le PD-L1 IHC 22C3 pharmDx étaient les suivants : NPA= 94,5 % (91,4 %–96,6 %) ; PPA=80,0 % (76,9 %–82,8 %), au seuil de 1 % et NPA=98,3 % (97,1%–99,0 %) ; PPA=73,2 % (67,9 %–77,9 %) au seuil de 50 %.

KEYTRUDA a apporté un bénéfice clinique durable chez les patients atteints de NSCLC avec une expression PD-L1 (TPS ≥ 1 %). Ce bénéfice augmente chez les patients du sous-groupe TPS ≥ 50 %, tel que déterminé par PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. L'ampleur des bénéfices était comparable à celle de l'ensemble de l'essai clinique. Le Tableau 20 résume les mesures d'efficacité principales dans la population globale avec une expression de PD-L1 (TPS ≥ 1 %) estimée par CTA et parmi les patients dont l'expression de PD-L1 (TPS ≥ 1 %) a été estimée avec le test PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Les résultats d'efficacité étaient similaires entre le bras de KEYTRUDA à 2 mg/kg et celui à 10 mg/kg. Les analyses de sensibilité ont montré que les estimations du HR étaient robustes face à l'impact potentiel de données manquantes chez les patients présentant une expression de PD-L1 (TPS ≥ 1 %) avec le test PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, mais pour lesquels l'expression de PD-L1 était absente (TPS < 1 %) avec la version pour essai clinique du test.

Tableau 20. Résultats d'efficacité dans KEYNOTE-010 : Étude clinique globale et patients positifs au test PD-L1 IHC 22C3 pharmDx : PD-L1 TPS ≥ 1 %.

Critère d'évaluation	KEYTRUDA 2 mg/kg masse corporelle toutes les 3 semaines		KEYTRUDA 10 mg/kg masse corporelle toutes les 3 semaines		Docétaxel 75 mg/m^2 toutes les 3 semaines	
	Essai clinique	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx	Essai clinique	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx	Essai clinique	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx
Nombre de patients	344	140	346	142	343	131
OS						
Décès (%)	284 (83 %)	109 (78 %)	264 (76 %)	106 (75 %)	295 (86 %)	111 (85 %)
Rapport de risque* (CI à 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)	—	—
Valeur p [a]	0,00128	< 0.001	< 0.001	< 0.001	—	—
Médiane en mois (CI à 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]						
Événements (%)	305 (89 %)	118 (84 %)	292 (84 %)	121 (85 %)	314 (92 %)	118 (90 %)
Rapport de risque* (CI à 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)	—	—
Valeur p [a]	0,065	< 0.001	< 0.001	0,01776	—	—

Critère d'évaluation	KEYTRUDA 2 mg/kg masse corporelle toutes les 3 semaines		KEYTRUDA 10 mg/kg masse corporelle toutes les 3 semaines		Docétaxel 75 mg/m^2 toutes les 3 semaines	
Médiane en mois (CI à 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)
Taux de réponse globale (ORR) [b]						
ORR % (CI à 95 %)	20 % (16, 25)	27 % (20, 35)	21 % (17, 26)	23 % (17, 31)	9 % (6, 13)	5 % (2, 11)

CI = intervalle de confiance

* Rapport de risque (KEYTRUDA vs docétaxel) d'après le Cox stratifié proportionnels de Cox stratifié

[a] D'après un test de log-rank stratifié

[b] Évaluation par le BICR selon les critères RECIST v1.1

Performances cliniques du test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay pour les populations NSCLC positives au PD-L1 dans les études KEYNOTE-024, KEYNOTE-042 et KEYNOTE-010 : étude comparative publiée sur les méthodes analytiques et analyses transitoires in silico

Les échantillons de tissu provenant de patients sélectionnés pour les essais KEYNOTE-010, KEYNOTE-024 et KEYNOTE-042 n'étaient pas disponibles pour être traités avec le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Ainsi, les performances cliniques du test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ont été indirectement évaluées par le biais d'une étude de performance analytique publiée et d'études rétrospectives de rapprochement in silico.

Étude de performance analytique publiée

Une étude de comparaison de méthodes menée par AstraZeneca a comparé le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay et PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (utilisés dans les études cliniques avec le KEYTRUDA).[11]

Environ 500 échantillons de biopsie de NSCLC acquis commercialement et représentant la gamme dynamique de l'expression PD-L1 ont été colorés avec le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay sur l'appareil BenchMark ULTRA et avec PD-L1 IHC 22C3 pharmDx sur l'Autostainer Link 48, dans un seul et même laboratoire central. Les lames colorées ont été évaluées par un anatomopathologiste formé aux tests VENTANA et Dako PD-L1. Les données d'expression de PD-L1 issues de cette comparaison des méthodes ont été ensuite analysées par Ventana pour calculer les PPA et NPA aux niveaux de 1 % et 50 %. Le critère d'évaluation principale de l'étude était une estimation ponctuelle de 85 % ou plus PPA et NPA en utilisant PD-L1 IHC 22C3 pharmDx comme référence. PPA et NPA étaient > 90 % aux deux niveaux d'expression (voir le Tableau 21).

Tableau 21. Comparaison des méthodes : taux de concordance entre les tests VENTANA PD-L1 (SP263) Assay et PD-L1 IHC 22C3 pharmDx.

Seuil de 1 %	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx		
VENTANA PD-L1 (SP263) Assay	Positif	Négatif	Total
Positif	256	21	277
Négatif	24	199	223
Total	280	220	500
	n/N	**% (CI à 95 %)**	
Taux de concordance positive	256/280	91,4 (87,6–94,2)	
Taux de concordance négative	199/220	90,5 (85,8–93,7)	
Taux de concordance globale	455/500	91,0 (88,2–93,2)	

Seuil de 50 %	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx		
VENTANA PD-L1 (SP263) Assay	Positif	Négatif	Total
Positif	111	22	133
Négatif	10	357	367
Total	121	379	500
	n/N	**% (CI à 95 %)**	
Taux de concordance positive	111/121	91,7 (85,5–95,4)	
Taux de concordance négative	357/379	94,2 (91,4–96,1)	
Taux de concordance globale	468/500	93,6 (91,1–95,4)	

CI = intervalle de confiance

Analyse transitoire in silico

Pour mieux évaluer l'efficacité de KEYTRUDA en traitement de deuxième intention (2L) chez les patients NSCLC avec PD-L1 ≥ 1 % (KEYNOTE-010) et en traitement de première intention (1L) chez les patients NSCLC avec PD-L1 ≥ 50 % (KEYNOTE-024 et KEYNOTE-042) comme établie par le VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, des études transitoires in silico ont été réalisées.

Les données d'une étude de comparaison des méthodes sponsorisée par Roche incluant une cohorte commerciale de 850 échantillons de CPNPC, qui a évalué la concordance analytique entre le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay et PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, ont été utilisées pour développer un modèle prédictif pour l'imputation du statut PD-L1 SP263. Le statut PD-L1 SP263 a été imputé pour tous les sujets testés avecPD-L1 IHC 22C3 pharmDx dans ces trois essais. L'efficacité de KEYTRUDA a ensuite été évaluée dans les PD-L1 ≥ 1 % (KEYNOTE-010), PD-L1 ≥ 50 % (KEYNOTE-024 et KEYNOTE-042) des populations identifiées par le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay déterminé à l'aide de la méthode décrite par Li (2015).[14] Pour le sous-ensemble de patients SP263+/ 22C3+, l'efficacité a été directement estimée à partir des patients randomisés dans les essais. Pour le sous-ensemble de patients SP263+/ 22C3- (non randomisés dans les essais), une série de scénarios a été modélisée, dans lesquels l'efficacité était supposée identique (scénario le plus favorable) ou atténuée par rapport au sous-ensemble SP263+/22C3+ (le scénario le plus défavorable prévoyait un HR=1). L'efficacité pour les patients SP263 sélectionnés a ensuite été déterminée en combinant les groupes SP263+/22C3+ et SP263+/ 22C3- via une pondération comme décrit dans Li (2015).[14] Pour chaque étude, ce calcul a été effectué sur plusieurs résultats d'essais simulés à l'aide des modèles d'imputation, puis résumé sur l'ensemble des simulations d'essais pour comprendre la robustesse des conclusions.

Les résultats des analyses transitoires in silico montrent que le bénéfice clinique apporté par KEYTRUDA vs la chimiothérapie est maintenu dans les populations PD-L1 (SP263) sélectionnées. En particulier, les effets de traitement estimés sont robustes même en cas d'atténuation totale de l'effet de traitement chez les patients qui sont 22C3- et SP263+, appuyant l'utilisation de KEYTRUDA en monothérapie dans le cadre d'une 1L pour les patients présentant une PD-L1 ≥ 50 % d'expression de TC et d'une 2L pour les patients présentant une PD-L1 ≥ 1 % d'expression de TC, dans la population de patients atteints de NSCLC identifiée par le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Performances cliniques de OPDIVO (nivolumab) dans l'étude CHECKMATE-057

Résultats de l'étude clinique CHECKMATE-057

La sécurité et l'efficacité de OPDIVO ont été évaluées dans CHECKMATE-057 (NCT01673867), une étude de phase 3, randomisée et menée en ouvert chez des sujets adultes (≥ 18 ans) atteints de NSCLC non épidermoïde avancé ou métastatique après échec d'une double chimiothérapie antérieure à base de platine.[13] Les sujets ont été randomisés 1:1 entre OPDIVO et le docétaxel et stratifiés selon 1) l'utilisation antérieure d'un traitement d'entretien par rapport à l'absence de traitement d'entretien et 2) un traitement de deuxième ligne par rapport à un traitement de troisième ligne. Des échantillons de tissus tumoraux préétudiés (de référence) ont été prélevés avant la randomisation et avant le premier traitement afin de réaliser des analyses préétablies de l'efficacité en fonction des niveaux d'expression de PD-L1 de référence prédéfinis (objectif secondaire).

Les échantillons tumoraux d'archives ont été évalués rétrospectivement pour l'expression PD-L1 en utilisant le test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Dans la population de l'essai, 22 % des 582 patients avaient des résultats non quantifiables. Parmi les 455 patients restants, 46 % étaient PD-L1 négatifs – c'est-à-dire avec < 1 % de cellules tumorales exprimant PD-L1 – et 54 % affichaient une expression de PD-L1 – c'est-à-dire avec ≥ 1 % de cellules tumorales exprimant PD-L1. Parmi les 246 patients dont les tumeurs exprimaient PD-L1, 26 % avaient ≥ 1 % mais < 5 % de cellules tumorales avec une coloration positive,

7 % avaient ≥ 5 % mais < 10 % de cellules tumorales avec une coloration positive, et 67 % avaient ≥ 10 % de cellules tumorales avec une coloration positive.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité de l'étude était l'OS. Dans le groupe OPDIVO, un niveau d'expression de PD-L1 déterminé avec le test Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx à l'un des niveaux d'expression prédéfini était associé à une amélioration de la survie par rapport au groupe docétaxel, alors que la survie des patients ne présentant aucune expression de PD-L1 était similaire dans les deux groupes. Des différences significatives dans l'OS médiane ont été observées dans les sous-groupes OPDIVO par rapport au docétaxel lorsqu'elles ont été analysées en fonction du niveau d'expression PD-L1. La survie globale, OS, médiane était de 17,1, 18,2 et 19,4 mois pour les sujets traités par OPDIVO, contre 9,0, 8,1 et 8,0 mois pour ceux traités par docétaxel dans les sous-groupes présentant un taux d'expression de PD-L1 de respectivement ≥ 1 %, ≥ 5 % et ≥ 10 %. Aucune différence de l'OS n'a été observée entre les groupes de traitement chez les patients ayant des niveaux d'expression de < 1 %, < 5 % et < 10 %, avec une OS médiane comprise entre 9,7 et 10,4 mois pour l'OPDIVO et entre 10,1 et 10,3 mois pour le docétaxel. Le rapport de risque non stratifié (HR) et l'OS médiane sont présentés dans la Figure 4.

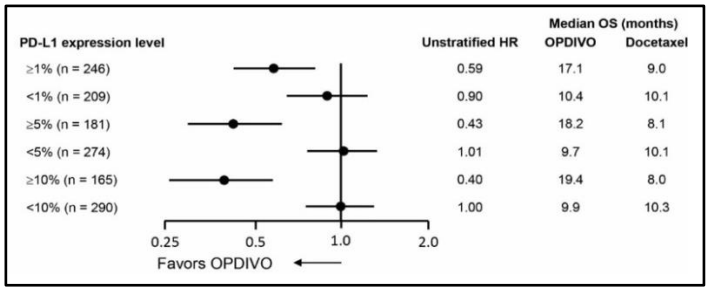

Figure 4. Graphique en forêt : survie globale (OS) en fonction du niveau d'expression de PD-L1 chez les patients de l'étude CHECKMATE-057 atteints d'un NSCLC non épidermoïde.

Remarque : le rapport de risque non stratifié et le CI à 95 % correspondant ont été estimés dans un modèle à risques proportionnels de Cox avec le groupe randomisé comme covariable unique.

Performances cliniques du test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay pour les populations NSCLC de l'étude CHECKMATE-057 : études comparatives publiées sur les méthodes externes et analytiques

Les échantillons de tissu provenant de patients sélectionnés pour l'essai CHECKMATE-057 n'étaient pas disponibles pour être traités avec le VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Ainsi, les performances cliniques du VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ont été indirectement évaluées par le biais d'une étude publiée sur les performances analytiques et d'une étude de concordance externe entre VENTANA PD-L1 (SP263) Assay et Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Étude de performance analytique publiée

Une étude de comparaison de méthodes menée par AstraZeneca a comparé le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay et PD-L1 IHC 28-8 pharmDx (utilisés dans les études cliniques avec l'OPDIVO).[11]

Environ 500 échantillons de biopsie de NSCLC acquis commercialement et représentant la gamme dynamique de l'expression PD-L1 ont été colorés avec le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay sur l'appareil BenchMark ULTRA et avec le PD-L1 IHC 28-8 pharmDx sur l'Autostainer Link 48, dans un seul et même laboratoire central. Les lames colorées ont été évaluées par un anatomopathologiste formé aux tests VENTANA et Dako PD-L1. Les données d'expression de PD-L1 issues de cette comparaison des méthodes ont été ensuite analysées par Ventana pour calculer les PPA et NPA aux seuils de 1 %, 5 % et 10 %. Le critère d'évaluation principale de l'étude était une estimation ponctuelle de 85 % ou plus pour PPA et NPA en utilisant PD-L1 IHC 28-8 pharmDx comme référence. Les PPA et NPA étaient tous deux > 90 % aux trois seuils d'expression (voir Tableau 22).

Tableau 22. Comparaison des méthodes : taux de concordance entre les tests VENTANA PD-L1 (SP263) Assay et PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Seuil de 1 %	**PD-L1 IHC 28-8 pharmDx**		
VENTANA PD-L1 (SP263) Assay	Positif	Négatif	Total
Positif	264	13	277
Négatif	29	194	223
Total	293	207	500
	n/N	**% (CI à 95 %)**	
Taux de concordance positive	264/293	90,1 (86,1–93,0)	
Taux de concordance négative	194/207	93,7 (89,6–96,3)	
Taux de concordance globale	458/500	91,6 (88,8–93,7)	
Seuil de 5 %	**PD-L1 IHC 28-8 pharmDx**		
VENTANA PD-L1 (SP263) Assay	Positif	Négatif	Total
Positif	225	9	234
Négatif	21	245	266
Total	246	254	500
	n/N	**% (CI à 95 %)**	
Taux de concordance positive	225/246	91,5 (87,3-94,3)	
Taux de concordance négative	245/254	96,5 (93,4–98,1)	
Taux de concordance globale	470/500	94,0 (91,6–95,8)	
Seuil de 10 %	**PD-L1 IHC 28-8 pharmDx**		
VENTANA PD-L1 (SP263) Assay	Positif	Négatif	Total
Positif	192	17	209
Négatif	19	272	291
Total	211	289	500
	n/N	**% (CI à 95 %)**	
Taux de concordance positive	192/211	91,0 (86,4–94,2)	
Taux de concordance négative	272/289	94,1 (90,8–96,3)	
Taux de concordance globale	464/500	92.8 (90.2-94.8)	

CI = intervalle de confiance

Étude de comparaison de méthodes externes

L'étude a porté sur une cohorte commerciale de 850 échantillons et a évalué la concordance analytique entre les tests, selon un modèle de non-infériorité utilisant le Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx comme référence (Li 2016).[12] Chaque cas a été testé deux fois avec le Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx et une fois avec le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Les critères d'évaluation de l'étude étaient les taux de concordance positive et négative (PPA/NPA) entre les tests, déduits des PPA et NPA entre les deux réplicats du test Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx, utilisé comme ligne de base. Les analyses primaires de l'étude étaient basées sur l'ensemble de la cohorte de NSCLC, y compris les sous-types histologiques épidermoïdes et non épidermoïdes. Puisque l'étude CHECKMATE-057 ne comportait que des patients avec NSCLC non épidermoïde, une analyse post-hoc a été réalisée pour évaluer la concordance entre les tests dans le sous-groupe NSCLC non épidermoïde (N=239) aux mêmes niveaux d'expression de PD-L1 évalués dans l'essai CHECKMATE-057. Les différences PPA et NPA pour le sous-ensemble des NSCLC non épidermoïdes aux seuils d'expression PD-L1 de 1 %, 5 % et 10 % étaient inférieures au seuil de non-infériorité de 15 % pré-spécifié pour les analyses primaires (Tableau 23), apportant un argument en faveur de l'utilisation du test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay comme dispositif de suivi d'OPDIVO dans la même population de patients cible.

Tableau 23. Concordance entre le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay et Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx à l'aide d'une cohorte commerciale de cas de cellules NSCLC non épidermoïdes.

Prévalence de PD-L1 positif	Seuil d'expression	Mesure	Point estimé	CI à 95 % bilatéral
0,541	1 % de 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 % de 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)
0,363	10 % de 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)

Remarques :

Diff PPA1 et Diff PPA2 = intra (réplicat 1 28-8 vs réplicat 2 28-8) PPA moins inter (SP263 vs réplicat 1 ou 2 28-8) PPA ;

Diff NPA1 et Diff NPA2 = intra (réplicat 1 28-8 vs réplicat 2 28-8) NPA moins inter (SP263 vs réplicat 1 ou 2 28-8) NPA ;

Les CI sont calculés avec la méthode bootstrap sur 100000 nouveaux échantillons.

Le calcul est basé sur 236 cas de NSCLC non épidermoïde évaluables.

Performances cliniques de LIBTAYO (cemiplimab) dans l'étude 1624

Résultats de l'étude 1624

La sécurité et l'efficacité de LIBTAYO (cemiplimab) ont été évaluées dans l'étude 1624 (NCT03088540), un essai randomisé, multicentrique, contrôlé par substance active et mené en ouvert sur des patients atteints d'un NSCLC localement avancé qui ne pouvaient pas subir une résection chirurgicale ou une chimioradiothérapie définitive, ou avec NSCLC métastatique.

L'essai a été conçu pour recruter des patients dont les tumeurs présentaient une forte expression de PD-L1 (score de proportion tumorale [TPS] ≥ 50 %, déterminé par un test immunohistochimique utilisant le kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx) et qui n'avaient pas reçu de traitement systémique antérieur pour un NSCLC métastatique. Au total, 710 patients (population en intention de traiter [mITT]) ont été recrutés, et une analyse a été réalisée sur une population (n=563) qui présentait une expression PD-L1 de TPS ≥ 50 % en utilisant PD-L1 IHC 22C3 pharmDx conformément à l'étiquetage approuvé (population 22C3+).

Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir 350 mg de LIBTAYO par voie intraveineuse (IV) toutes les 3 semaines pendant un maximum de 108 semaines ou un schéma de double chimiothérapie à base de platine pendant 4 à 6 cycles suivis d'un maintien optionnel au pemetrexed pour les patients ayant une histologie non épidermoïde et ayant reçu un schéma de chimiothérapie contenant du pemetrexed. La randomisation a été stratifiée en fonction de l'histologie (non épidermoïde ou épidermoïde) et de la région géographique (Europe, Asie ou reste du monde).

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient la survie globale (OS) et la survie sans progression (PFS). Dans la population avec TPS ≥ 50 %, l'essai a montré une amélioration statistiquement significative de l'OS et de la PFS chez les patients randomisés du bras LIBTAYO comparativement à la chimiothérapie. Une efficacité similaire a été observée dans la population mITT (date d'arrêt des données cliniques : 01 mars 2020).

Performances cliniques du test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay pour la population NSCLC de l'étude 1624 avec PD-L1 ≥ 50 % des cellules tumorales : étude transitoire clinique

Les performances cliniques du VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ont été évaluées à l'aide d'échantillons archivés provenant de l'étude clinique 1624. Un total de 871 échantillons d'essai clinique ont été rétrospectivement testés avec le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, 481 provenaient de patients randomisés et 390 étaient issus d'un sous-ensemble aléatoire de patients qui n'avaient pas été retenus lors de la sélection au niveau d'expression de PD-L1 dans les cellules tumorales (% TC) de 50 %. Les taux d'acceptabilité de la coloration pour le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ont été évalués au niveau du sujet. Le taux d'acceptabilité de la coloration finale dans la population en utilisation prévue (IU) était de 92,8 % (CI à 95 % : 90,9, 94,4).

La concordance du statut PD-L1 entre les résultats des tests VENTANA PD-L1 (SP263) Assay et PD-L1 IHC 22C3 pharmDx a été calculée en utilisant les résultats PD-L1 IHC 22C3 pharmDx comme référence. Les résultats relatifs à l'efficacité sont présentés dans le Tableau 24.

Tableau 24. Concordance du statut PD-L1 entre les résultats du test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay et du test PD-L1 IHC 22C3 pharmDx de l'étude 1624 [a]

Statut PD-L1 (SP263) [c]	Statut PD-L1 (22C3) [b]		
	Positif	Négatif	**Total**
Positif	324	24	348
Négatif	68	352	420
Total	392	376	768
Taux de concordance [d,e]	PPA = 82,7 % (324/392) (IC à 95 % : 78,6–86,1)	NPA = 93,6 % (352/376) (IC à 95 % : 90,7–95,7)	OPA = 88,0 % (676/768) (IC à 95 % : 85,5–90,1)

[a] Tous les patients avec des résultats PD-L1 IHC 22C3 pharmDx et le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay évaluables, à l'exception des patients dont le résultat final du test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay était associé à une déviation du protocole diagnostique.

[b] Effectué conformément à l'étiquetage approuvé. Dans le cadre de ces analyses, un résultat PD-L1 (22C3) TPS ≥ 50 % était considéré positif et un résultat PD-L1 (22C3) TPS < 50 % était considéré négatif.

[c] Dans le cadre de ces analyses, un résultat d'expression de PD-L1 (SP263) ≥ 50 % des cellules tumorales était considéré positif et un résultat d'expression de PD-L1 (SP263) < 50 % des cellules tumorales était considéré négatif.

[d] PPA = taux de concordance positive ; NPA = taux de concordance négative ; OPA = taux de concordance globale.

[e] Les CI bilatéraux à 95 % ont été calculés à l'aide de la méthode du score de Wilson.

L'efficacité de LIBTAYO a été évaluée dans la population dont l'expression de PD-L1 dans les cellules tumorales (TC) étaient ≥ 50 % avec le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay (SP263+) conformément à la méthode décrite par Li 2015.[14] Pour le sous-ensemble de patients SP263+ (PD-L1 [SP263] expression ≥ 50 % de TC)/ 22C3+ (TPS ≥ 50 %), l'efficacité a été estimée sur la base des données de l'étude 1624. Pour le sous-ensemble de patients SP263+/ 22C3- (TPS < 50 %), une série de scénarios ont été envisagés, dans lesquels l'efficacité était supposée identique (scénario le plus favorable) ou atténuée par rapport au sous-ensemble SP263+/22C3+ (un rapport de risque (HR) = 1 a été supposé dans le scénario le plus défavorable). L'efficacité pour les patients SP263+ a été déterminée comme la moyenne pondérée des groupes SP263+/22C3+ et SP263+/ 22C3-, comme décrit dans Li 2015.[14] Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour tenir compte de l'impact des résultats manquants des tests VENTANA PD-L1 (SP263) Assay via l'imputation multiple. L'efficacité du médicament, comportant les résultats disponibles et imputés du test PD-L1 (SP263), a été estimée à l'aide des mêmes méthodes statistiques que celles utilisées dans l'analyse d'efficacité de l'étude 1624.

Les caractéristiques de base et démographiques étaient similaires entre les patients SP263+, les patients 22C3+ et les patients de la population mITT.

L'efficacité observée chez les patients SP263+/22C3+ était similaire à celle observée chez les patients 22C3+ (Tableau 25). Les résultats des analyses transitoires, avec et sans

imputation, et à travers tous les scénarios envisagés, montrent que le bénéfice clinique de LIBTAYO vs la chimiothérapie est maintenu dans la population SP263+ par rapport à la population 22C3+, apportant un argument en faveur de l'utilisation de LIBTAYO en monothérapie dans le cadre 1L pour les patients présentant une expression PD-L1 ≥ 50 % de TC, dans la population de patients atteints de NSCLC identifiée par le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Tableau 25. Efficacité clinique du cémiplimab chez les patients présentant une PD-L1 ≥ 50 %, déterminée par PD-L1 IHC 22C3 PharmDx et le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Critères d'évaluation	22C3+ [a,b] (N=563)		22C3+, SP263+ [c] (N=324)	
	LIBTAYO n=283	Chimiothérapie n=280	LIBTAYO n=164	Chimiothérapie n=160
Survie globale				
Nombre de décès (%)	70 (24,7)	105 (37,5)	38 (23,2)	56 (35,0)
Médiane en mois (CI à 95 %) [d]	NR (17,9, NE)	14,2 (11,2, 17,5)	22,1 (17,7, NE)	15,5 (11,4, NE)
Rapport de risque (CI à 95 %) [e]	0,57 (0,42, 0,77)		0,52 (0,34, 0,80)	
Valeur p	0,0002		0,0022	
Survie sans progression selon BICR				
Nombre d'événements (%)	147 (51,9)	197 (70,4)	76 (46,3)	110 (68,8)
Médiane en mois (CI à 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)
Rapport de risque (CI à 95 %) [e]	0,54 (0,43, 0,68)		0,43 (0,32, 0,59)	
Valeur p	< 0.0001		< 0.0001	

BICR = évaluation en aveugle par un comité indépendant de relecture centralisée ; CI = intervalle de confiance ; NE = non évaluable ; NR = non atteint ; LIBTAYO = cemiplimab

[a] 22C3+ fait référence à un sous-groupe de patients randomisés dont l'expression de PD-L1 est TPS ≥ 50 % de TC pour le test PD-L1 IHC 22C3 pharmDx selon les indications autorisées

[b] D'après l'étude 1624

[c] 22C3+, SP263+ fait référence à des sujets ≥ 50 % de TC pour le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay et TPS ≥ 50 % des cellules tumorales (TC) pour PD-L1 IHC 22C3

[d] Basé sur la méthode Kaplan-Meier

[e] Basé sur un modèle à risques proportionnels stratifié.

Performances cliniques de LIBTAYO (cemiplimab) dans l'étude 16113 partie 2

Les performances cliniques du test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ont été évaluées dans la partie 2 de l'étude 16113 (NCT03409614), une étude de phase III randomisée et mondiale visant à étudier l'efficacité et la sécurité de LIBTAYO (cemiplimab) en association avec une double chimiothérapie à base de platine en traitement de première intention des patients atteints de NSCLC épidermoïde ou non épidermoïde avancés.

Au total, 466 patients (Ensemble complet d'analyse [FAS]) ont été recrutés. Les patients ont été randomisés (2:1) pour recevoir soit 350 mg de cemiplimab plus une double chimiothérapie à base de platine, soit un placebo plus une double chimiothérapie à base de platine par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pendant 4 cycles, en fonction de la tolérance du patient et de l'évaluation de la maladie. La randomisation a été stratifiée en fonction de l'histologie (non épidermoïde versus épidermoïde) et du niveau d'expression PD-L1 dans les TC (< 1 %, 1 % à 49 %, ≥ 50 %). Dans l'ensemble, 57,1 % des patients présentaient une histologie non épidermoïde (les patients présentant une histologie épidermoïde ont été limités à 50 % par le protocole), et la majorité (85,2 %) des patients présentaient une maladie métastatique (stade IV) au moment du dépistage par rapport à une maladie localement avancée (14,8 % [stade IIIB : 10,7 % ou IIIC : 4,1 %]).

Les échantillons tumoraux de 465 des 466 patients recrutés ont été testés avec VENTANA PD-L1 (SP263) Assay pour déterminer leur niveau d'expression PD-L1. Le pourcentage de ces patients dont les tumeurs présentaient une expression PD-L1 sur ≥ 1 % des cellules tumorales (TC), déterminée par le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay était de 70,1 %. Le taux d'acceptabilité de la coloration finale parmi les patients dans la population en utilisation prévue du test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay était de 100,0 %.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de la 2nde partie de l'étude 16113 était la survie globale (OS). L'OS a été définie comme le temps écoulé entre la randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause. L'objectif principal d'efficacité était de comparer l'OS des patients ayant reçu le cemiplimab et une double chimiothérapie à base de platine avec celle des patients ayant reçu un placebo et une double chimiothérapie à base de platine dans le cadre du FAS. Un critère d'efficacité secondaire clé était la survie sans progression (PFS) parmi les FAS. La PFS a été définie comme le temps écoulé entre la randomisation et la date de la première progression tumorale documentée ou du décès, quelle qu'en soit la cause, selon ce qui s'est produit en premier. L'OS et la PFS ont également été évaluées chez les patients présentant une expression PD-L1 ≥ 1 % deTC, telle que définie par le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Au moment de l'analyse finale (date de clôture des données cliniques : 14 juin 2021), une amélioration cliniquement et statistiquement significative de l'OS a été observée dans le bras cémiplimab/chimiothérapie par rapport au bras placebo/chimiothérapie. Dans l'étude FAS (N=466), l'OS médiane était significativement plus élevée dans le groupe cemiplimab/chimio (21,9 mois [CI à 95 % : 15,5 à NE]) par rapport au bras placebo/chimio (13,0 mois [CI à 95 % : 11,9 à 16,1] (HR=0,706 [CI à 95 % : 0,534 à 0,933], p=0,0140).

Le bénéfice en termes d'OS a été corroboré par une amélioration significative de la PFS. Dans l'étude FAS (N=466), la PFS médiane était significativement plus élevée dans le groupe cemiplimab/chimio (8,2 mois [CI à 95 % : 6,4, 9,3] par rapport au bras placebo/chimio (5,0 mois [CI à 95 % : 4,3, 6,2]) (HR=0,556 [CI à 95 % : 0,442 à 0,699], p<0,0001).

Une amélioration cliniquement significative de l'OS et de la PFS a également été observée chez les patients présentant une PD-L1 dans ≥ 1 % de TC (n=327), apportant un argument en faveur de l'utilisation de LIBTAYO en association avec une double chimiothérapie à base de platine dans le cadre 1L pour les patients atteints de NSCLC présentant une expression PD-L1 dans ≥ 1 % de TC identifiée par le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Les résultats d'efficacité pour les patients ayant une expression PD-L1 dans ≥ 1 % de TC ou dans < 1 % de TC sont présentés dans le Tableau 26.

Tableau 26. Efficacité clinique de LIBTAYO chez les patients présentant une expression PD-L1 dans ≥ 1 % de TC ou dans < 1 % de TC, déterminée par le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay

Critères d'évaluation	LIBTAYO + chimiothérapie	Placebo + chimiothérapie
Survie globale		
PD-L1 ≥ 1 %	(N=217)	(N=110)
Événements (%)	78/217 (35,9 %)	55/110 (50,0 %)
Médiane (CI à 95 %), (mois) [a]	21,9 (17,3, NE)	12,6 (10,3, 16,4)
HR (CI à 95 %) [b]	0,552 (0,390, 0,781)	
PD-L1 < 1 %	(N=95)	(N=44)
Événements (%)	54/95 (56,8 %)	27/44 (61,4 %)
Médiane (CI à 95 %), (mois) [a]	12,8 (9,6, 16,5)	14,2 (9,1, 18,0)
HR (CI à 95 %) [c]	1,006 (0,633, 1,600)	

Critères d'évaluation	LIBTAYO + chimiothérapie	Placebo + chimiothérapie
Survie sans progression		
PD-L1 ≥ 1 %	(N=217)	(N=110)
Événements (%)	134/217 (61,8 %)	86/110 (78,2 %)
Médiane (CI à 95 %), (mois) [a]	8,5 (6,7, 10,7)	5,5 (4,3, 6,2)
HR (CI à 95 %) [b]	0,475 (0,361, 0,626)	
PD-L1 < 1 %	(N=95)	(N=44)
Événements (%)	70/95 (73,7 %)	36/44 (81,8 %)
Médiane (CI à 95 %), (mois) [a]	6,2 (4,4, 8,3)	4,4 (4,2, 6,2)
HR (CI à 95 %) [c]	0,764 (0,509, 1,146)	

CI = intervalle de confiance, HR = rapport de risque, IRC = comité d'examen indépendant, NE = non estimable, LIBTAYO = cemiplimab

[a] Basé sur la méthode Kaplan-Meier

[b] Basé sur le modèle de risques stratifiés, stratifié par histologie (épidermoïde, non épidermoïde).

[c] Basé sur le modèle de risques non stratifiés

Performances cliniques de TECENTRIQ (atézolizumab) dans l'étude IMpower010

Les performances cliniques du test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay a été évaluée dans le cadre de l'étude IMpower010 (NCT02486718), une étude de phase III randomisée et menée en ouvert pour déterminer l'efficacité et la sécurité du TECENTRIQ (atezolizumab) (un anticorps anti−PD L1) par rapport aux meilleurs soins palliatifs (best supportive care, BSC) administré suite à une chimiothérapie à base de cisplatine chez des patients présentant un NSCLC de stade IB-IIIA complètement réséqué.

Au total, 1 280 patients recrutés ont subi une résection complète de la tumeur et ont pu recevoir jusqu'à 4 cycles de chimiothérapie à base de cisplatine. Un total de 1005 patients ont été randomisés (1:1) sous TECENTRIQ 1200 mg par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines pour 16 cycles, à moins d'une récurrence de la maladie ou d'une toxicité insupportable, ou sous BSC, après rétablissement suite à l'intervention chirurgicale. La randomisation a été stratifiée en fonction du sexe, du stade de la maladie, de l'histologie et de l'expression PD-L1. Parmi les patients randomisés, 12 % avaient une maladie de stade IB, 47 % une maladie de stade II et 41 % une maladie de stade IIIA.

Des échantillons tumoraux de 1169 patients des 1280 patients recrutés (dont 985 patients des 1005 patients randomisés) ont été colorés avec le VENTANA PD-L1 (SP263) Assay afin de déterminer leur niveau d'expression de PD-L1. Le pourcentage de patients dont les tumeurs présentaient une expression PD-L1 dans ≥ 1 % ou ≥ 50 % des cellules tumorales (TC), tel que déterminé par le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay était de 55 % et 26 %, respectivement. Le taux d'acceptabilité de la coloration finale parmi les patients dans la population en utilisation prévue du VENTANA PD-L1 (SP263) Assay était de 99.3 %.

Le critère d'évaluation de l'efficacité principal de l'étude IMpower010 était la survie sans maladie (DFS) telle qu'évaluée par l'investigateur. La DFS était définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de survenue de l'un des événements suivants : première récurrence de la maladie documentée, nouveau NSCLC primaire ou décès toute cause confondue. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la DFS dans la population de patients présentant une maladie de stade II à IIIA et une expression de PD-L1 dans ≥ 1 % de TC (déterminée avec le test SP263). Les principaux critères secondaires de l'évaluation de l'efficacité étaient la DFS dans la population de patients présentant une maladie de stade II à IIIA et une expression de PD-L1 dans ≥ 50 % de TC (déterminée avec le test SP263) et la survie globale (OS) dans la population en ITT.

Au moment de l'analyse intermédiaire de la DFS (date limite pour les données cliniques : 21 janvier 2021), le critère d'évaluation principal de l'étude a été rempli avec une amélioration statistiquement significative de la DFS dans le bras TECENTRIQ par rapport au bras BSC dans la population de patients avec une maladie de stade II à IIIA PD-L1 dans ≥ 1 % de TC (n = 476) (HR stratifié : 0,66, CI à 95 % : 0,50, 0,88, valeur p 0,004). La durée médiane du suivi était d'environ 32 mois. L'analyse de l'objectif secondaire chez les patients avec une maladie de stade II à IIIA et une expression de PD-L1 dans ≥ 50 % (n=229) a révélé une amélioration cliniquement significative de la DFS avec un HR non stratifié de 0,43 (CI à 95 % : 0,27, 0,68).

Une amélioration cliniquement significative de la DFS a également été observée chez les patients avec une maladie de stade II à IIIA et une expression de PD-L1 dans ≥ 50 % de TC qui ne présentaient aucune mutation EGFR ou de réarrangements du gène ALK (n = 209).

Les résultats d'efficacité pour la population de patients PD-L1 dans ≥ 50 % de TC de stade II à IIIA (avec et sans mutations EGFR ou réarrangements ALK) sont présentés dans Tableau 27.

Tableau 27. Résultats d'efficacité de IMpower010 chez des patients atteints de NSCLC de stade II à IIIA avec une expression PD-L1 (SP263) dans ≥ 50 % de TC.

	≥ 50 % de TC		≥ 50 % de TC sans mutations EGFR ou réarrangements ALK	
	Bras A (TECENTRIQ) n=115	Bras B (BSC) n=114	Bras A (TECENTRIQ) n=106	Bras B (BSC) n=103
Événements DFS (%)	28 (24,3 %)	52 (45,6 %)	24 (22,6 %)	45 (43,7 %)
DFS médiane, mois (CI à 95 %) [a]	NE (42,3, NE)	35,7 (29.7, NE)	NE (NE, NE)	37,3 (30,1, NE)
Rapport de risque (CI à 95 %) [b]	0,43 (0,27, 0,68)		0,43 (0,26, 0,71)	
Valeur p	0,0002		0,0002	

DFS = survie sans maladie ; CI = intervalle de confiance ; NE= non estimable

BSC = meilleurs soins palliatifs (Best supportive care)

[a] La durée médiane du suivi était d'environ 32 mois.

[b] Non stratifié

RESOLUTION DES PROBLEMES

Un guide pour la résolution des problèmes se trouve dans le Tableau 28. Si un problème ne peut pas être attribué à l'une de ces causes, ou si la mesure corrective suggérée ne résout pas le problème, contacter le représentant local.

Tableau 28. Guide pour la résolution des problèmes pour le test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Problème	Cause probable	Mesure suggérée
Légère coloration ou aucune coloration des lames	Protocole de coloration sélectionné incorrect	Vérifier que la procédure de coloration recommandée a été utilisée.
		Vérifier que VENTANA PD-L1 (SP263) a été sélectionné comme anticorps primaire.
	Dégradation du tissu	Vérifier que le tissu a été coloré dans le délai recommandé après la coupe.
	Dysfonctionnement du distributeur	Vérifier que le bouchon de l'embout est ôté.
		S'assurer que le distributeur est amorcé.

Problème	Cause probable	Mesure suggérée
		Inspecter la chambre d'amorçage pour vérifier la présence éventuelle de corps ou particules étrangers, tels que les fibres ou des précipités.
		Consulter la notice du distributeur associée à la réf. 741-4905 sur navifyportal.roche.com.
		S'assurer que seuls les fixateurs et temps de fixation recommandés sont utilisés.
	Réactif générique incorrect ou manquant	S'assurer que les récipients de réactifs génériques sont correctement remplis.
Bruit de fond de coloration des lames excessif	Protocole de coloration sélectionné incorrect	Vérifier que la procédure de coloration recommandée a été utilisée.
	Réactif générique incorrect ou manquant	S'assurer que les récipients de réactifs génériques sont correctement remplis.
	Méthode de fixation utilisée inappropriée	S'assurer que seuls les fixateurs et temps de fixation recommandés sont utilisés.
Le tissu se détache des lames	Utilisation de lames de microscope inadaptées	Vérifier que des lames de microscope chargées positivement sont utilisées.

REFERENCES

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.

REMARQUE : Un point est toujours utilisé dans ce document comme séparateur décimal et indique la séparation entre la partie entière et la partie décimale d'un nombre. Aucun séparateur de milliers n'est utilisé.

Le résumé des résultats sur la sécurité et les performances est disponible ici :

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

Symboles

Ventana utilise les symboles et les signes suivants en plus de ceux indiqués dans la norme ISO 15223-1 (pour les USA, voir elabdoc.roche.com/symbols pour de plus amples informations).

GTIN	Code article international
Rx only	Pour les USA : Attention : La loi fédérale stipule que ce produit peut uniquement être vendu par un médecin ou sur prescription médicale.

HISTORIQUE DES REVISIONS

Rév.	Mises à jour
E	Mise à jour des rubriques suivantes : Avertissements et précautions d'emploi, Procédure de coloration, Performances analytiques dans un cancer bronchique non à petites cellules et Symboles. Addition de l'appareil BenchMark ULTRA PLUS.

PROPRIETE INTELLECTUELLE

VENTANA, BENCHMARK et OPTIVIEW sont des marques commerciales de Roche. Tous les autres noms de produit et marques commerciales appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

© 2024 Ventana Medical Systems, Inc.

For USA: Rx only

COORDONNEES

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

www.roche.com

CE 0123