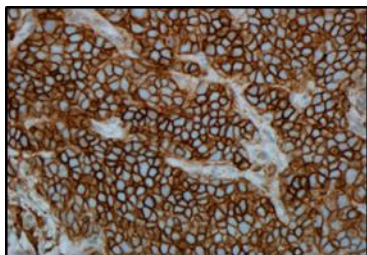


VENTANA PD-L1 (SP263) Assay

REF 741-4905

07419821001

IVD 50



Rys. 1. Tkanka niedrobnokomórkowego raka płuca wybarwiona przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

PRZEZNACZENIE

Test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay jest przeznaczony do użytku laboratoryjnego do jakościowej, immunohistochemicznej detekcji liganda receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1) z wykorzystaniem mikroskopii świetlnej w skrawkach tkanek utrwalonych w formalinie i zatopionych w parafinie (FFPE) (patrz tabele poniżej) wybarwionych przy użyciu zestawu OptiView DAB IHC Detection Kit w aparacie BenchMark

IHC/ISH.

Ekspresja białka PD-L1 w tkance niedrobnokomórkowego raka płuca (non-small cell lung cancer, NSCLC) jest określana w oparciu o odsetek komórek guza (% komórek TC) wykazujących dowolne zabarwienie błony, które jest intensywniejsze niż zabarwienie tia.

W poniższych tabelach przedstawiono typy guzów oraz opisano odpowiadające im zastosowania kliniczne testu. Zalecenia kliniczne dotyczące określonego poziomu ekspresji białka PD-L1 można znaleźć w dokumentacji odpowiedniego produktu leczniczego.

Tab. 1. Wskazania do wykonania testu CDx.

Typ guza	Poziom ekspresji białka PD-L1	Zastosowanie kliniczne
NSCLC	≥ 1% TC	Ekspresja białka PD-L1 w błonie komórek nowotworowych (tumor cell, TC) wykrywana przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay w NSCLC wskazana jest jako parametr pomocniczy w identyfikacji pacjentów do leczenia przy użyciu preparatu IMFINZI™ (durwalumab).
	≥ 50% TC ≥ 1% TC	Ocena ekspresja białka PD-L1 w błonie komórek guza (TC) wykrywanej przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay w tkankach NSCLC jest wskazana jako pomoc w identyfikacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia przy użyciu preparatu KEYTRUDA® (pembrolizumab).
	≥ 50% TC ≥ 1% TC	Ocena ekspresja białka PD-L1 w błonie komórek guza (TC) wykrywanej przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay w tkankach NSCLC jest wskazana jako pomoc w identyfikacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia przy użyciu preparatu LIBTAYO® (cemiplimab).
	≥ 50% TC	Ocena ekspresja białka PD-L1 w błonie komórek guza (TC) wykrywanej przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay w tkankach NSCLC jest wskazana jako pomoc w identyfikacji pacjentów z wczesnym stadium raka NSCLC kwalifikujących się do leczenia adjuwantowego przy użyciu preparatu TECENTRIQ® (atezolizumab).

Więcej informacji na temat interpretacji bawienia zawiera podręcznik interpretacji.

Tab. 2. Dodatkowe wskazania do wykonania.

Typ guza	Poziom ekspresji białka PD-L1	Zastosowanie kliniczne
Nieplaskona błonkowy rak NSCLC	≥ 1% TC, ≥ 5% TC i ≥ 10% TC	Ekspresja białka PD-L1 w błonie komórek guza (TC) wykrywana przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay w tkankach nieplaskonabłonkowego NSCLC może się wiązać ze zwiększonym przeżyciem po zastosowaniu preparatu OPDIVO® (nivolumab).

Więcej informacji na temat interpretacji bawienia zawiera podręcznik interpretacji.

Wyniki barwienia przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay powinny zostać zinterpretowane przez wykwalifikowanego patomorfologa na podstawie badań histopatologicznych, odpowiednich danych klinicznych i badań kontrolnych.

Ten produkt jest przeznaczony do stosowania w diagnostyce in vitro (IVD).

STRESZCZENIE I INFORMACJE OGÓLNE

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay to test immunohistochemiczny, w którym wykorzystywane jest monoklonalne królicze przeciwciało pierwszorzędowe skierowane przeciwko białku anti-PD-L1 (VENTANA PD-L1 (SP263)) w celu rozpoznawania białka PD-L1 — liganda receptora programowanej śmierci 1.

PD-L1 to białko transbłonowe, które hamuje odpowiedź immunologiczną poprzez wiązanie się do swoich dwóch receptorów — receptora programowanej śmierci 1 (PD-1) i B7-1.¹ PD-1 jest receptorem hamującym, który ulega ekspresji na limfocytach T po ich aktywacji. Aktywacja ta utrzymuje się w stanach przewlekłej stymulacji, takich jak przewlekłe zakażenie lub choroba nowotworowa.² Wiązanie białka PD-L1 z receptorem PD-1 hamuje proliferację limfocytów T, produkcję cytokin oraz aktywność cytotyliczną, co prowadzi do inaktywacji funkcjonalnej, czyli tzw. „wyczerpania” limfocytów T.² B7.1 to cząsteczka ulegająca ekspresji na komórkach prezentujących antygeny i aktywowanych limfocytach T. Białko PD-L1, przylaczając się do receptora B7.1 zlokalizowanego na limfocytach T i komórkach prezentujących antygen, może w ten sposób pośredniczyć w hamowaniu odpowiedzi odpornościowej, co obejmuje inhibicję aktywacji limfocytów T i produkcji cytokin.³ Zaobserwowano, że białko PD-L1 ulega ekspresji w komórkach układu odpornościowego i komórkach nowotworowych.^{4,5} Odnotowano również, że nieprawidłowa ekspresja białka PD-L1 w komórkach nowotworowych upośledza działanie odpowiedzi odpornościowej skierowanej przeciwko komórkom guza, wskutek czego dochodzi do tzw. unikania odpowiedzi immunologicznej przez te komórki.^{2,5} Z tego względu przerwanie szlaku PD-L1/PD-1 stanowi potencjalną strategię wznowiania działania odpowiedzi odpornościowej z udziałem limfocytów T swoistej względem komórek guza, która została zahamowana przez ekspresję białka PD-L1 w mikrośrodowisku guza.

Powiązanie między ekspresją białka PD-L1 w komórkach guza lub komórkach układu odpornościowego (immune cells, IC) naciekających guz oraz korzyściami klinicznymi ze stosowania inhibitorów szlaku PD-L1/PD-1 zgłaszano w wielu przypadkach raka.

ZASADA DZIAŁANIA

W teście VENTANA PD-L1 (SP263) Assay wykorzystywane jest monoklonalne królicze przeciwciało pierwszorzędowe, które przylacza się do białka PD-L1 w skrawkach tkanek FFPE. To przeciwciało można uwidocznnić za pomocą zestawu OptiView DAB IHC Detection Kit (nr kat. 760-700 / 06396500001). Więcej informacji można znaleźć w arkuszu metody odpowiedniego zestawu.

DOSTARCZONE MATERIAŁY

Test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay zawiera odczynnik w ilości wystarczającej do przeprowadzenia 50 testów.

Jeden dozownik 5 mL testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay zawiera około 8 µg króliczego przeciwciała monoklonalnego.

Przeciwciało jest rozcieńczone w buforze Tris-HCl z dodatkiem białka nośnikowego i środka ProClin 300 w stężeniu 0.10%, będącego konserwantem.

Stężenie swoistego przeciwciała wynosi około 1.6 µg/mL. Nie jest znana żadna nieswoista reaktywność przeciwciała zawartych w tym produkcie.

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay jest rekombinowanym króliczym przeciwciałem monoklonalnym, otrzymywanym jako oczyszczony supernatant z hodowli komórkowej.

Szczegółowy opis następujących kwestii znajduje się w arkuszu metody odpowiedniego zestawu detekcyjnego firmy VENTANA: Zasada działania, Materiały i metody, Pobieranie próbek i przygotowanie ich do analizy, Procedury kontroli jakości, Rozwiązywanie problemów, Interpretacja wyników i Ograniczenia metody.

MATERIAŁY WYMAGANE, ALE NIEDOSTARCZANE

W skład dostarczonego zestawu nie wchodzi odczynnik do barwienia, takie jak zestawy detekcyjne firmy VENTANA, ani elementy pomocnicze, takie jak dodatnie i ujemne kontrolne preparaty tkankowe.

Nie wszystkie produkty przedstawione w arkuszu metody są dostępne we wszystkich regionach geograficznych. Odpowiednich informacji udzieli lokalny przedstawiciel działu pomocy technicznej.

Wymienione niżej odczynniki i materiały mogą być potrzebne do przeprowadzenia barwienia, ale nie są dostarczane:

1. Zalecana tkanka kontrolna
2. Szkiełka mikroskopowe, naładowane dodatnio
3. Rabbit Monoclonal Negative Control Ig (nr kat. 790-4795 / 06683380001)
4. OptiView DAB IHC Detection Kit (nr kat. 760-700 / 06396500001)
5. EZ Prep Concentrate (10X) (nr kat. 950-102 / 05279771001)
6. Reaction Buffer Concentrate (10X) (nr kat. 950-300 / 05353955001)
7. ULTRA LCS (Predilute) (nr kat. 650-210 / 05424534001)
8. LCS (Predilute) (nr kat. 650-010 / 05264839001)
9. ULTRA Cell Conditioning Solution (ULTRA CC1) (nr kat. 950-224 / 05424569001)
10. Cell Conditioning Solution (CC1) (nr kat. 950-124 / 05279801001)
11. Hematoxylin II (nr kat. 790-2208 / 05277965001)
12. Bluing Reagent (nr kat. 760-2037 / 05266769001)
13. Środek do ostatecznego zatapiania
14. Szkiełko nakrywkowe lub taśma
15. Automatyczny lub ręczny aparat do naklejania szkiełek nakrywkowych
16. Sprzęt laboratoryjny do ogólnego użytku
17. Aparat BenchMark IHC/ISH

PRZECHOWYWANIE I STABILNOŚĆ

Produkt, bezpośrednio po odebraniu i zawsze, gdy nie jest używany, należy przechowywać w temperaturze 2–8°C. Nie zamrażać.

W celu zapewnienia właściwego dozowania odczynnika i stabilności przeciwciała po każdym użyciu na dozownik należy założyć zatyczkę i niezwłocznie umieścić go w lodówce w pozycji pionowej.

Na każdym dozowniku przeciwciała podana jest data ważności. Prawidłowo przechowywany odczynnik zachowuje stabilność do daty podanej na etykiecie. Nie należy używać odczynnika po upływie daty ważności.

PRZYGOTOWANIE PRÓBEK

Do stosowania z tym przeciwciałem pierwszorzędowym nadają się rutynowo przygotowane tkanki FFPE pod warunkiem stosowania zestawów detekcyjnych firmy VENTANA i aparatów BenchMark IHC/ISH.

Na podstawie badań tkanek łożyska i migdałków, które wykazują ekspresję PD-L1, zalecanym środkiem do utrwalania tkanek jest obojętna, zbuforowana formalina⁶ (NBF) w stężeniu 10%, a czas utrwalania wynosi od (co najmniej) 6 do 72 godzin. Dopuszczalne środki utrwalające do stosowania z testem VENTANA PD-L1 (SP263) Assay to Zinc Formalin i Z-5, stosowane z czasem utrwalania wynoszącym co najmniej 6 godzin. Inne środki utrwalające, w tym także 95-procentowy alkohol, AFA oraz PREFER, nie są dopuszczone do stosowania z testem VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Stosowana objętość środka utrwalającego jest od 15 do 20 razy większa od objętości tkanki. Utrwalanie może odbywać się w temperaturze pokojowej (15–25°C).

Więcej informacji na temat wpływu sposobu przygotowania próbki na intensywność barwienia białka PD-L1 przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay można znaleźć w podręczniku interpretacji wyników barwienia przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay (P/N 1015317). Tkanki należy pociąć na skrawki o grubości 4–5 µm i umieścić je na dodatnio naładowanych szkiełkach. Preparaty należy niezwłocznie wybarwić, ponieważ antygenowość ciętych skrawków tkanek może z czasem ulegać osłabieniu.

W przypadku badania nieznanymi próbek zalecane jest jednoczesne przeprowadzanie kontroli dodatniej i ujemnej.

OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

1. Do stosowania w diagnostyce in vitro (IVD).
2. Wyłącznie do użytku profesjonalnego.
3. Nie wykonywać większej liczby testów niż liczba określona na etykiecie.
4. W tym odczynniku jako środek konserwujący zastosowano roztwór ProClin 300. Uznano go za środek drażniący, a jego kontakt ze skórą może powodować uczulenie. Podczas pracy z produktem należy stosować uzasadnione środki ostrożności. Unikać kontaktu odczynników z oczami, skórą i błonami śluzowymi. Stosować odpowiednią odzież i rękawice ochronne.
5. W badaniach klinicznych opisanych w niniejszym arkuszu metody nie zwalidowano stosowania blozków komórkowych z materiału NSCLC uzyskanego za pomocą biopsji FNA w kontekście przepisywania określonej terapii.
6. Naładowane dodatnio szkiełka podstawowe mogą być podatne na czynniki środowiskowe powodujące niewłaściwe barwienie. Aby uzyskać więcej informacji na temat postępowania ze szkiełkami tego typu, należy skontaktować się z lokalnym przedstawicielem firmy Roche.
7. Materiały pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego należy traktować jako materiały stanowiące zagrożenie biologiczne i usuwać je z zachowaniem właściwych środków ostrożności. W przypadku narażenia należy przestrzegać wytycznych określonych w dyrektywach wydanych przez właściwe organy.^{7,8}
8. Unikać kontaktu odczynników z oczami i błonami śluzowymi. W przypadku kontaktu odczynników z wrażliwymi miejscami splukiwać obficie dużą ilością wody.
9. Unikać skażenia mikrobiologicznego odczynników ze względu na możliwość otrzymania nieprawidłowych wyników.
10. Aby uzyskać więcej informacji dotyczących stosowania tego wyrobu, należy zapoznać się z przewodnikiem użytkownika aparatu BenchMark IHC/ISH oraz instrukcjami obsługi wszystkich wymaganych elementów. Instrukcje te można znaleźć pod adresem navifyportal.roche.com.
11. W celu uzyskania informacji na temat zalecanej metody utylizacji produktu należy skontaktować się z władzami lokalnymi i/lub krajowymi.
12. Oznakowanie dotyczące bezpieczeństwa produktu jest przede wszystkim zgodne z wytycznymi GHS UE. Karta charakterystyki jest dostępna na życzenie profesjonalnego użytkownika.
13. W celu zgłoszenia podejrzenia wystąpienia poważnych incydentów związanych z tym urządzeniem należy skontaktować się z lokalnym przedstawicielem firmy Roche i właściwym organem państwa członkowskiego, w którym znajduje się użytkownik.
14. Terapie z zastosowaniem preparatów KEYTRUDA®, OPDIVO®, IMFINZI™, LIBTAYO® i TECENTRIQ® mogą nie być dostępne we wszystkich regionach geograficznych.

Ten produkt zawiera elementy sklasyfikowane w określony poniżej sposób zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 1272/2008:

Tab. 3. Informacje o zagrożeniach.

Zagrożenie	Kod	Zwrot
	H317	Może powodować reakcję alergiczną skóry.
	H412	Działa szkodliwie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.
	P261	Unikać wdychania mgły lub par.
	P273	Unikać uwolnienia do środowiska.
	P280	Stosować rękawice ochronne.
	P333 + P313	W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.
	P362 + P364	Zdjąć zanieczyszczoną odzież i wyprać przed ponownym użyciem.
	P501	Zawartość/pojemnik usuwać, przekazując je do zatwierdzonej placówki utylizacji odpadów.

Ten produkt zawiera substancję o numerze CAS 55965-84-9, masę reakcyjną 5-chloro-2-metylo-2H-izotiazol-3-onu i 2-metylo-2H-izotiazol-3-onu (3:1).

PROCEDURA BARWIENIA

Test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay opracowano do stosowania w aparatach BenchMark IHC/ISH razem z zestawami detekcyjnymi i akcesoriami firmy VENTANA. Zalecane protokoły barwienia przedstawiono w Tab. 4 i Tab. 5.

To przeciwciało zostało zoptymalizowane pod kątem określonych czasów inkubacji, jednak użytkownik jest zobowiązany do walidacji wyników uzyskanych z zastosowaniem tego odczynnika.

Parametry procedur zautomatyzowanych mogą być wyświetlane, drukowane i edytowane zgodnie z procedurą opisaną w przewodniku użytkownika aparatu. Więcej informacji na temat procedur barwienia immunohistochemicznego podano w arkuszu metody odpowiedniego zestawu detekcyjnego firmy VENTANA.

Tab. 4. Procedury barwienia w aparatach BenchMark IHC/ISH przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Platforma aparatu	Procedura barwienia
BenchMark GX	GX VENTANA PD-L1 (SP263) Assay
BenchMark XT	XT VENTANA PD-L1 (SP263) Assay
BenchMark ULTRA lub BenchMark ULTRA PLUS	ULTRA VENTANA PD-L1 (SP263) Assay

Tab. 5. Zalecany protokół barwienia dla testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay z zestawem OptiView DAB IHC Detection Kit w aparatach BenchMark IHC/ISH.

Etap protokołu	Parametr wejściowy
Wypiekanie	Opcjonalne
Przeciwciało (pierwszorzędowe)	Wybrano VENTANA PD-L1 (SP263) lub Wybrane Negative Control
Barwienie kontrastowe	Hematoxylin II, 4 minuty

ODCZYNNIK DO KONTROLI UJEMNEJ

Z każdą próbką należy stosować odpowiedni preparat do kontroli ujemnej ułatwiający interpretację wyników. Rabbit Monoclonal Negative Control Ig, przeciwciała do kontroli negatywnej z użyciem odczynnika, są dostosowane do przedmiotowego badania i stosowane zamiast przeciwciał pierwszorzędowych, co umożliwi ocenę barwienia nieswoistego. Procedura barwienia z użyciem odczynnika do kontroli negatywnej powinna być identyczna jak w przypadku przeciwciała pierwszorzędowego. Użycie innego odczynnika do kontroli negatywnej lub posłużenie się niezalecanym odczynnikiem do kontroli negatywnej może spowodować błędną interpretację badania preparatu wybarwionego przy użyciu testu.

TKANKA DO KONTROLI DODATNIEJ

Do każdej serii barwienia należy włączyć tkankę kontrolną. To pomoże zidentyfikować wszelkie niepowodzenia związane z nałożeniem odczynników na preparat. Tkanki kontrolne powinny być próbkami świeżo pobranymi z autopsji, biopsji lub chirurgicznie i powinny zostać przygotowane lub utrwalone jak najszybciej w identyczny sposób jak skrawki badane. Takie tkanki mogą być wykorzystywane do monitorowania wszystkich kroków procedury, od przygotowania tkanki po jej barwienie.

Jako tkankę kontrolną dla testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay można stosować kwalifikowaną prawidłową tkankę ludzkiego łożyska z ciąży donoszonej. Próbka tkanki łożyska używana jako tkanka kontrolna musi wykazywać wzór barwienia opisany jako dopuszczalny w Tab. 6. Tkanka łożyska zawiera zarówno elementy wykazujące barwienie dodatnie, jak i elementy wykazujące barwienie ujemne względem białka PD-L1, zatem nadaje się na tkankę kontrolną. Opis odpowiedniego barwienia elementów tkanki łożyska przedstawia Tab. 6; można go też znaleźć w podręczniku interpretacji (P/N 1015317).

Znane dodatnie kontrole tkankowe powinny być stosowane wyłącznie w celu monitorowania jakości działania odczynników i aparatów, a nie pomocniczo do określania swoistej diagnozy dla tkanek badanych. Jeśli nie udaje się potwierdzić dodatniego barwienia w preparatach tkanki do kontroli dodatniej, należy uznać, że wyniki próbek badanych są nieważne.

INTERPRETACJA WYBARWIENIA / OCZEKIWANE WYNIKI

Zautomatyzowana procedura barwienia immunohistochemicznego firmy VENTANA prowadzi do wytrącania brązowego produktu reakcji (DAB) w miejscach występowania antygenów zlokalizowanych przez przeciwciało testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Wybarwiony preparat jest interpretowany przez wykwalifikowanego patomorfologa pod mikroskopem świetlnym. Przed przystąpieniem do interpretacji wyników wykwalifikowany patomorfolog z doświadczeniem w procedurach immunohistochemicznych (IHC) musi dokonać oceny odczynów tkanek kontrolnych i zakwalifikować wybarwiony preparat do badania.

Wzór barwienia komórek dla testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay jest błonowy i/lub cytoplazmatyczny w komórkach guza. Komórki układu immunologicznego wykazują liniowe barwienie błonowe, rozproszone barwienie cytoplazmatyczne i/lub barwienie punktowe.

Szczegółowe informacje wraz z obrazami barwienia można znaleźć w przewodniku interpretacji VENTANA PD-L1 (SP263) Assay Interpretation Guide (1015317).

Kontrolna tkanka łożyska

Tkanka łożyska zawiera zarówno elementy wykazujące barwienie dodatnie, jak i elementy wykazujące barwienie ujemne względem białka PD-L1, zatem może być stosowana jako tkanka kontrolna. Elementy tkanki wybarwione dodatnio i elementy wybarwione ujemnie należy ocenić, aby upewnić się, że wszystkie odczynniki działają prawidłowo. Jeśli nie udaje się potwierdzić odpowiedniego wybarwienia tych elementów, należy uznać, że wszystkie wyniki próbek badanych są nieważne.

Tkanka łożyska wybarwiona przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay wykazuje jednorodne barwienie błony w stopniu od umiarkowanego do silnego i jednorodne barwienie cytoplazmy linii komórek trofoblastu w stopniu od słabego do silnego. Tkanka podścieliska oraz unaczynienie łożyska mogą być wykorzystywane do oceny barwienia tła (Tab. 6).

Tab. 6. Kryteria oceny tkanki kontrolnej łożyska dla testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Interpretacja	Opis barwienia
Dopuszczalne	Umiarkowane do silnego jednorodne barwienie błonowe komórek linii trofoblastów oraz zrębu łożyska i unaczynienia bez barwienia.
Niedopuszczalne	Brak lub słabe jednorodne barwienie błonowe komórek linii trofoblastów i/lub barwienie swoiste w zrębie łożyska i tkance naczyńniowej.

Odczynnik do kontroli ujemnej

Barwienie nieswoiste, jeżeli występuje, może mieć wygląd rozlany i można je ocenić przy użyciu preparatu do kontroli ujemnej wybarwionego przy użyciu odczynnika Rabbit Monoclonal Negative Control Ig. W celu interpretacji wyników barwienia należy się posłużyć nienaruszonymi komórkami; komórki nekrotyczne lub zdegenerowane często barwią się nieswoiście. Jeśli barwienie tła jest nadmierne, wyniki oceny próbek testowych należy uznać za nieważne. Kryteria dopuszczalności dla nieswoistego barwienia przedstawia Tab. 8. Przykładowe barwienie tła uzyskane przy użyciu tego testu przedstawiono w podręczniku interpretacji (P/N 1015317).

Tkanka pobrana od pacjenta

Tkanki pobrane od pacjentów muszą być oceniane zgodnie z algorytmem oceniania wyników barwienia przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, który przedstawiają Tab. 7 i Tab. 8. Instrukcje dotyczące oceniania oraz odpowiednie obrazy można znaleźć w podręczniku interpretacji barwienia tkanek NSCLC przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay (dokument Interpretation Guide; P/N 1015317).

Wzór barwienia komórek dla testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay jest błonowy i/lub cytoplazmatyczny w komórkach guza. Komórki układu immunologicznego wykazują liniowe barwienie błonowe, rozproszone barwienie cytoplazmatyczne i/lub barwienie punktowe. Barwienie cytoplazmatyczne komórek nowotworowych, jeżeli występuje, nie jest uznawane za dodatnie do celów oceny.

Komórki guza są definiowane jako odsetek komórek guza wykazujących dowolne barwienie błonowe białka PD-L1, które jest intensywniejsze niż barwienie tła występujące w odpowiadającej preparatowi kontroli ujemnej.

Tkanki pobrane od pacjentów muszą być oceniane zgodnie z algorytmem oceny wyników barwienia przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Algorytm oceny — NSCLC

Próbki NSCLC muszą zostać ocenione według algorytmu oceny testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay dla NSCLC (Tab. 7) i kryteriów oceny nieswoistego barwienia tła (Tab. 8). Dodatkowe instrukcje i reprezentatywne obrazy przedstawiono w podręczniku interpretacji.

Tab. 7. Algorytm oceny barwienia tkanek NSCLC przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Interpretacja ekspresji białka PD-L1	Opis barwienia
≥ 1%	≥ 1% komórek guza wykazujących dowolne barwienie błonowe dodatnie względem białka PD-L1, które jest intensywniejsze niż barwienie tła występujące w odpowiadającej preparatowi kontroli ujemnej.
< 1%	< 1% komórek guza wykazujących dowolne barwienie błonowe dodatnie względem białka PD-L1, które jest intensywniejsze niż barwienie tła występujące w odpowiadającej preparatowi kontroli ujemnej.
≥ 5%	≥ 5% komórek guza wykazujących dowolne barwienie błonowe dodatnie względem białka PD-L1, które jest intensywniejsze niż barwienie tła występujące w odpowiadającej preparatowi kontroli ujemnej.
< 5%	< 5% komórek guza wykazujących dowolne barwienie błonowe dodatnie względem białka PD-L1, które jest intensywniejsze niż barwienie tła występujące w odpowiadającej preparatowi kontroli ujemnej.
≥ 10%	≥ 10% komórek guza wykazujących dowolne barwienie błonowe dodatnie względem białka PD-L1, które jest intensywniejsze niż barwienie tła występujące w odpowiadającej preparatowi kontroli ujemnej.
< 10%	< 10% komórek guza wykazujących dowolne barwienie błonowe dodatnie względem białka PD-L1, które jest intensywniejsze niż barwienie tła występujące w odpowiadającej preparatowi kontroli ujemnej.
≥ 50%	≥ 50% komórek guza wykazujących dowolne barwienie błonowe dodatnie względem białka PD-L1, które jest intensywniejsze niż barwienie tła występujące w odpowiadającej preparatowi kontroli ujemnej.
< 50%	< 50% komórek guza wykazujących dowolne barwienie błonowe dodatnie względem białka PD-L1, które jest intensywniejsze niż barwienie tła występujące w odpowiadającej preparatowi kontroli ujemnej.

Tab. 8. Kryteria oceny nieswoistego barwienia tła dla testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Interpretacja	Opis barwienia
Dopuszczalne	Wybarwienie nieswoiste, które nie przeszkadza w interpretacji wybarwienia swoistego.
Niedopuszczalne	Wybarwienie nieswoiste, które przeszkadza w interpretacji wybarwienia swoistego.

SZCZEGÓLNE OGRANICZENIA

1. Test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay opracowano dla aparatów BenchMark IHC/ISH używanych w połączeniu z zestawem OptiView DAB IHC Detection Kit i nie jest on zatwierdzony do użycia z innymi zestawami detekcyjnymi ani aparatami.
2. Preparat wykonany z próbki pacjenta należy wybarwić za pomocą odczynnika Rabbit Monoclonal Negative Control Ig. Inne odczynniki do kontroli ujemnej nie nadają się do tego testu.
3. Test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay wykonywany w warunkach niedokrwienia zimnego przy użyciu modelu tkanki ksenograftowej nie wykazał żadnych warunków, które mogłyby występować w ciągu 24 godzin od godziny zero, a które byłyby niekorzystne dla testu.
4. Test nie został zwalidowany pod kątem stosowania z próbkami cytologicznymi innego typu (wymazami, wymazami szczoteczkowymi, popłuczynami, próbkami płynu z płukania i wysiękami) ani z odwapnionymi próbkami kości.
5. Preparaty należy wysuszyć i przechowywać w temperaturze pokojowej. Warunki środowiskowe mogą mieć wpływ na stabilność antygenu w ciętych skrawkach tkanek, dlatego w razie potrzeby laboratorium powinno walidować stabilność ciętych skrawków tkanek przechowywanych w środowisku danego laboratorium, jeśli były one przechowywane przez okres ponad 45 dni.
6. Test nie został zatwierdzony do stosowania z bločkami komórkowymi z materiału FNA utwalonymi w środkach konserwujących materiał cytologiczny.
7. Bločki komórkowe FFPE z materiału NSCLC pobranego za pomocą biopsji FNA nie zostały uwzględnione w badaniach porównania metod analitycznych oraz rezultatu klinicznego opisanych w niniejszym arkuszu metody.
8. Ten test może nie być zarejestrowany na każdym aparacie. Aby uzyskać więcej informacji, należy skontaktować się z lokalnym przedstawicielem firmy Roche.

CHARAKTERYSTYKA WYNIKÓW

SKUTECZNOŚĆ ANALITYCZNA

Przeprowadzono badania barwienia pod kątem jego czułości, swoistości i precyzji. Wyniki tych badań zamieszczono poniżej.

Czułość i swoistość

Macierze zawierające różnorodne tkanki prawidłowe barwiono za pomocą testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay i oceniano pod kątem obecności błonowego barwienia PD-L1 (patrz Tab. 9). Zaobserwowano również dodatkowe wybarwienie, takie jak odczyn cytoplazmatyczny lub barwienie komórek układu odpornościowego (patrz przypis do Tab. 9).

Ponadto oceniano macierz tkanek nowotworowych pod kątem barwienia komórek guza i komórek układu odpornościowego za pomocą testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay (patrz Tab. 10).

Tab. 9. Czułość/swoistość testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay wyznaczono, wykonując badania na próbkach prawidłowych tkanek FFPE.

Tkanki	Liczba dodatnich/wszystkich przypadków	Tkanki	Liczba dodatnich/wszystkich przypadków
Mózg	0/3	Szpiak kostny ^{a,b}	0/4
Mózdzek	0/3	Płuco ^b	0/3
Nadnercze ^a	0/3	Serce	0/3
Jajnik	0/3	Przełyk ^{a,b}	1/3
Trzustka ^a	0/3	Żołądek ^{a,b}	0/3
Gruzoł przytarczowy	0/4	Jelitno cienkie ^b	0/3
Przysadka mózgowa ^{a,b}	0/3	Okreźnica ^b	0/3
Jądro	0/3	Wątroba	0/3
Tarczycza ^{a,b}	0/3	Gruzoł ślinowy ^b	0/3
Sutek	0/3	Węzeł chłonny ^b	0/3

Tkanki	Liczba dodatnich/wszystkich przypadków	Tkanki	Liczba dodatnich/wszystkich przypadków
Śledziona ^b	0/3	Nerka ^b	0/3
Krtąń ^b	0/3	Gruczoł krokowy	0/3
Migdalek ^b	3/3	Szyjka macicy	0/3
Endometrium	0/3	Pęcherz moczowy	0/3
Mięsień szkieletowy	0/3	Skóra ^c	0/4
Nerwy (nieliczne)	0/3	Mezotelium ^b	0/3
Grasica ^b	0/3		

Zaobserwowane dodatkowe wybarwienie: ^a odczyn cytoplazmatyczny, ^b barwienie komórek układu odpornościowego, ^c barwienie melanocytów.

W badaniu tym ocena odsetka komórek układu odpornościowego wykazujących barwienie o intensywności przewyższającej barwienie tła nie była możliwa, ponieważ nie występował obszar guza, względem którego można by było ocenić komórki układu odpornościowego naciekające guz.

Tab. 10. Czulość/swoistość testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay wyznaczono, wykonując badania na próbkach różnych nowotworowych tkanek FFPE pod kątem obecności jakiegokolwiek barwienia błonowego komórek guza i barwienia komórek układu odpornościowego.

Nowotwór	Liczba dodatnich/wszystkich przypadków	
	Komórki guza	Komórki układu immunologicznego
Glejak (mózgu)	0/1	1/1
Oponiak (mózgu)	0/1	0/1
Wyściółczak (mózgu)	0/1	1/1
Skąpodrzewiak (mózgu)	0/1	0/1
Gruczolakorak surowicy (jajnika)	0/1	1/1
Gruczolakorak (jajnika)	1/1	0/1
Nowotwór neuroendokryny (trzustki)	0/1	0/1
Gruczolakorak (trzustki)	0/1	1/1
Nasieniak (jąder)	0/1	0/1
Rak zarodkowy (jąder)	0/1	0/1
Rak rdzeniasty (tarczycy)	0/1	0/1
Rak brodawkowy (tarczycy)	1/1	0/1
Rak przewodowy in situ (sutka)	0/1	1/1
Inwazyjny rak przewodowy (sutka)	0/2	0/2
Chłoniak z komórek B; BNO (śledziony)	0/1	1/1
Rak drobnokomórkowy (płuca)	1/1	1/1
Rak płaskonabłonkowy (płuca)	1/1	1/1
Gruczolakorak (płuca)	0/1	0/1
Rak neuroendokryny (przelyku)	0/1	0/1
Gruczolakorak (przelyku)	0/1	0/1
Rak z komórek sygnetywanych (żołądka)	0/1	0/1

Nowotwór	Liczba dodatnich/wszystkich przypadków	
	Komórki guza	Komórki układu immunologicznego
Gruczolakorak (jelita cienkiego)	0/1	0/1
Mięsak podścieliska (jelita cienkiego)	0/1	0/1
Gruczolakorak (okreźnicy)	0/1	1/1
Guz podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (okreźnicy)	0/1	0/1
Gruczolakorak (odbytnicy)	0/1	0/1
Guz podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (odbytnicy)	0/1	0/1
Rak wątrobowokomórkowy (wątroby)	0/1	0/1
Wątrobiak płodowy (wątroby)	0/1	0/1
Rak jasnokomórkowy (nerki)	0/1	0/1
Gruczolakorak (gruczołu krokowego)	0/2	0/2
Mięśniak gładkokomórkowy (macicy)	0/1	0/1
Gruczolakorak (macicy)	0/1	0/1
Rak jasnokomórkowy (macicy)	1/1	0/1
Rak płaskonabłonkowy (szyjki macicy)	0/2	2/2
Mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy zarodkowy (mięśnia prążkowanego)	0/1	0/1
Czerniak (odbytnicy)	0/1	0/1
Rak podstawnokomórkowy (skóry)	0/1	0/1
Rak płaskonabłonkowy (skóry)	0/1	0/1
Nerwiakowłókniak (plecy)	0/1	1/1
Nerwiak zarodkowy (przestrzeni zaotrzewnowej)	0/1	0/1
Międzybłonniak (jamy brzusznej)	0/1	0/1
Chłoniak z komórek B; BNO (śródpiersia)	1/1	1/1
Chłoniak Hodgkina (węzła chłonnego)	1/1	1/1
Chłoniak z komórek B; BNO (węzła chłonnego)	1/1	1/1
Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (jamy miednicy)	1/1	1/1
Mięśniakomięsak gładkokomórkowy (pęcherza moczowego)	0/1	0/1
Kostniakomięsak (kości)	0/1	1/1
Mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy wrzecionowatokomórkowy (przestrzeni zaotrzewnowej)	0/1	0/1
Mięśniakomięsak gładkokomórkowy (mięśnia gładkiego)	0/1	0/1
Rak nabłonka dróg moczowych (pęcherza moczowego)	1/1	1/1

Powtarzalność i precyzja pośrednia — tkanka kontrolna łożyska

Powtarzalność i precyzję pośrednią testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay dla tkanki łożyska ludzkiego oceniono na aparacie BenchMark ULTRA w połączeniu z zestawem OptiView DAB IHC Detection Kit.

W przypadku powtarzalności w ramach dnia po 5 powtórzeniach preparatów z każdej z 8 odrębnych próbek tkanki łożyska wybarwiono przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay na tym samym aparacie BenchMark ULTRA w tym samym dniu.

W przypadku precyzji między dniami po 2 powtórzenia preparatów z każdej z 8 odrębnych próbek tkanki łożyska wybarwiono przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay w jednym aparacie BenchMark ULTRA w 5 nienastępujących bezpośrednio po sobie dniach na przestrzeni co najmniej 20 dni.

W przypadku precyzji między aparatami każdą z 12 odrębnych próbek tkanki łożyska wybarwiono przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay w trzech aparatach BenchMark ULTRA.

Wszystkie preparaty oceniano przy użyciu wytycznych dotyczących oceny barwienia tkanki kontrolnej łożyska przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay (wytyczne te zawarto w Tab. 6).

Procentowa zgodność wszystkich wyników ogółem dla odtwarzalności w ramach dnia, między dniami i między aparatami wynosiła odpowiednio 100%, 100% i 98.8%.

Odtwarzalność między seriami — tkanka kontrolna łożyska

Odtwarzalność między seriami testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay dla kontroli tkankowej była oceniana na 12 unikalnych próbkach tkanki kontrolnej łożyska ludzkiego przy użyciu trzech serii przeciwciała VENTANA PD-L1 (SP263). Współczynnik procentowej zgodności wszystkich wyników ogółem między seriami przeciwciała wynosił 98.8%.

SKUTECZNOŚĆ ANALITYCZNA — NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA

Czułość — tkanka NSCLC

Czułość testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay została zbadana przy użyciu 733 unikalnych przypadków próbek NSCLC i wytworzonych serii produkcyjnych testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Ocena ekspresji białka PD-L1 wykazywała barwienie w zakresie 0–100% komórek nowotworowych.

Powtarzalność i precyzja pośrednia — tkanka NSCLC

Powtarzalność i precyzja pośrednia testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay zostały określone przy użyciu aparatu BenchMark ULTRA stosowanego razem z zestawem OptiView DAB IHC Detection Kit. W badaniu wybarwiono 24 unikalne przypadki ludzkich tkanek NSCLC.

W przypadku powtarzalności w ramach dnia po 5 powtórzeniach preparatów z każdej z próbek NSCLC wybarwiono na tym samym aparacie BenchMark ULTRA w tym samym dniu.

W przypadku precyzji między dniami po 2 powtórzenia preparatów z każdej z próbek NSCLC wybarwiono przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay w jednym aparacie BenchMark ULTRA w 5 nienastępujących bezpośrednio po sobie dniach na przestrzeni co najmniej 20 dni.

W przypadku precyzji między aparatami każdą z próbek raka NSCLC wybarwiono przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay w trzech aparatach BenchMark ULTRA, trzech aparatach BenchMark XT i trzech aparatach BenchMark GX. Wszystkie preparaty były zaślepione, poddane randomizacji i oceniane przy użyciu algorytmu oceniania testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay (patrz Tab. 7).

Tab. 11 zawiera podsumowanie wyników.

Tab. 11. Badanie powtarzalności i precyzji pośredniej testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay w przypadku odrębnych próbek tkanek NSCLC — aparaty BenchMark ULTRA, BenchMark XT i BenchMark GX.

Poziom ekspresji białka PD-L1	Ekspresja w ≥ 1%	Ekspresja w ≥ 5%	Ekspresja w ≥ 10%	Ekspresja w ≥ 50%
Powtarzalność/precyzja	Procentowa zgodność wszystkich wyników ogółem (95-procentowy CI)	Procentowa zgodność wszystkich wyników ogółem (95-procentowy CI)	Procentowa zgodność wszystkich wyników ogółem (95-procentowy CI)	Procentowa zgodność wszystkich wyników ogółem (95-procentowy CI)

Poziom ekspresji białka PD-L1	Ekspresja w ≥ 1%	Ekspresja w ≥ 5%	Ekspresja w ≥ 10%	Ekspresja w ≥ 50%
Powtarzalność w ramach dnia (w ramach jednego dnia)	100.0% (96.9–100.0)*	99.2% (95.4–99.9)*	98.3% (94.1–99.5)*	100.0% (96.9–100.0)*
Precyzja między dniami (5 nienastępujących bezpośrednio po sobie dni)	100.0% (98.4–100.0)*	97.9% (95.2–99.1)*	98.8% (96.4–99.6)*	100.0% (98.4–100)*
Precyzja w ramach platformy (dla 3 aparatów 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)**
Precyzja w ramach platformy (dla 3 aparatów 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)*
Precyzja w ramach platformy (dla 3 aparatów 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)*

* Dwustronne 95-procentowe przedziały ufności (CI) obliczono przy użyciu metody oceny Wilsona.

** Dwustronne 95-procentowe przedziały ufności (CI) obliczono przy użyciu metody percyntylowej bootstrap, korzystając z 2000 próbek typu bootstrap

Odtwarzalność między seriami — tkanka NSCLC

Odtwarzalność między seriami testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay określono, wykonując testy przy użyciu trzech serii testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, 24 unikalnych przypadków NSCLC, aparatów BenchMark ULTRA i zestawu OptiView DAB IHC Detection Kit. Wszystkie preparaty wybarwiono przy użyciu każdej z trzech serii przeciwciała VENTANA PD-L1 (SP263). Preparaty były zaślepione i poddane randomizacji przed oceną pod kątem ekspresji PD-L1, co określono przy użyciu algorytmu oceniania testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay (patrz Tab. 7). Wyniki przedstawia Tab. 12 jako procentową zgodność wszystkich wyników ogółem, procentową zgodność wyników dodatnich i procentową zgodność wyników ujemnych dla każdego poziomu ekspresji.

Tab. 12. Współczynniki zgodności dla odtwarzalności między seriami w przypadku odrębnych próbek tkanek NSCLC.

Odtwarzalność między seriami	Wynik dodatni Odsetek Zgodność (95-procentowy CI)	Wynik ujemny Odsetek Zgodność (95-procentowy CI)	Ogółem Odsetek Zgodność (95-procentowy CI)
Średnia z trzech porównań między seriami Ekspresja w ≥ 1%	100% (99.0–100.0)*	100% (98.6–100.0)*	100% (99.4–100.0)*
Średnia z trzech porównań między seriami Ekspresja w ≥ 5%	94.4% (91.4–96.5)*	98.5% (96.4–99.3)*	96.5% (94.7–97.6)*

Odtwarzalność między seriami	Wynik dodatni Odsetek Zgodność (95- procentowy CI)	Wynik ujemny Odsetek Zgodność (95- procentowy CI)	Ogółem Odsetek Zgodność (95- procentowy CI)
Średnia z trzech porównań między seriami Ekspresja w $\geq 10\%$	97.5% (94.7–98.9)*	93.8% (91.0–95.8)*	95.2% (93.3–96.6)*
Średnia z trzech porównań między seriami Ekspresja w $\geq 50\%$	96.9% (91.9–99.7)**	97.5% (94.9–99.5)**	97.2% (94.4–99.1)**

* Dwustronne 95-procentowe przedziały ufności (CI) obliczono przy użyciu metody oceny Wilsona.

** Dwustronne 95-procentowe przedziały ufności (CI) obliczono przy użyciu metody percyntylowej bootstrap, korzystając z 2000 próbek typu bootstrap.

Zgodność między platformami

Przeprowadzono badanie zgodności między platformami, podczas którego badano tkanki zgodne z czterema wskazaniami do wykonania testu: 10 przypadków NSCLC, 10 przypadków SCCHN, 10 przypadków tkanki nabłonka dróg moczowych, 10 przypadków tkanki czerniaka i 11 przypadków tkanki łożyska. W ramach tego badania ponownej ocenie poddawano preparaty wykorzystane wcześniej do badań precyzji pośredniej. Spójność barwienia w każdej platformie XT i GX oceniano zbiorczo poprzez ocenę zgodności intensywności wybarwienia, a także odsetek komórek guza w różnych typach tkanek z wybarwieniem wskazującym na ekspresję białka PD-L1 względem odpowiednich próbek referencyjnych wybarwionych w platformie Benchmark ULTRA. Wyniki zawiera Tab. 13.

Tab. 13. Zgodność między platformami dla barwienia przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay

	Analizowana obserwacja	Procentowa zgodność wszystkich wyników ogółem (95-procentowy CI)
BenchMark ULTRA: BenchMark XT	Poziom ekspresji białka PD-L1	99.7 (99.1–100.0) ^a
	Intensywność wybarwienia względem białka PL-L1	100.0 (98.5–100.0) ^b
BenchMark ULTRA: BenchMark GX	Poziom ekspresji białka PD-L1	99.4 (98.4–100.0) ^a
	Intensywność wybarwienia względem białka PL-L1	98.4 (95.9–99.4) ^b

^a: Dwustronne 95-procentowe przedziały ufności (CI) obliczono przy użyciu metody percyntylowej bootstrap, korzystając z 2000 próbek typu bootstrap.

^b: Dwustronne 95-procentowe przedziały ufności (CI) obliczono przy użyciu metody oceny Wilsona.

Badania precyzji badacza — tkanka NSCLC

W celu określenia precyzji między badaczami oraz precyzji poszczególnych badaczy trzech patomorfologów ocenilo co najmniej 110 unikalnych przypadków. Przypadki zostały zaślepione, poddane randomizacji, a następnie ocenione pod kątem wybarwienia IHC względem obecności białka PD-L1 za pomocą algorytmu oceniania barwienia przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay (patrz Tab. 7). Wyniki zawarte w Tab. 14 odzwierciedlają wartości procentowe precyzji między badaczami i precyzji poszczególnych badaczy dla odrębnych przypadków z kohorty badanej.

Tab. 14. Podsumowanie wyników badania precyzji między badaczami oraz precyzji poszczególnych badaczy dla testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay używanego do barwienia odrębnych próbek tkanek NSCLC.

Precyzja badacza	Średnia zgodność wyników dodatnich (95-procentowy CI)*	Średnia zgodność wyników ujemnych (95-procentowy CI)*	Procentowa zgodność wszystkich wyników ogółem (95-procentowy CI)*
Precyzja między badaczami, średnia dla trzech badaczy Ekspresja w $\geq 1\%$	94.3% (90.5–97.4)	92.6% (87.8–96.5)	93.5% (89.9–97.1)
Precyzja między badaczami, średnia dla trzech badaczy Ekspresja w $\geq 5\%$	94.7% (90.7–97.8)	94.7% (90.6–97.7)	94.7% (91.1–97.7)
Precyzja między badaczami, średnia dla trzech badaczy Ekspresja w $\geq 10\%$	93.0% (88.4–96.6)	94.0% (90.0–97.1)	93.5% (89.5–97.0)
Precyzja między badaczami, średnia dla trzech badaczy Ekspresja w $\geq 50\%$	94.6% (90.6–97.8)	95.0% (91.1–97.9)	94.8% (91.2–97.8)
Precyzja pojedynczego badacza, średnia dla trzech badaczy Ekspresja w $\geq 1\%$	96.7% (94.7–98.3)	95.6% (92.9–97.8)	96.2% (94.1–98.0)
Precyzja pojedynczego badacza, średnia dla trzech badaczy Ekspresja w $\geq 5\%$	95.8% (92.7–98.2)	96.0% (93.2–98.3)	95.9% (93.3–98.2)
Precyzja pojedynczego badacza, średnia dla trzech badaczy Ekspresja w $\geq 10\%$	97.7% (95.9–99.2)	98.1% (96.4–99.4)	97.9% (96.2–99.4)
Precyzja pojedynczego badacza, średnia dla trzech badaczy Ekspresja w $\geq 50\%$	97.2% (95.2–98.8)	97.3% (95.2–98.9)	97.2% (95.4–98.8)

* Dwustronne 95-procentowe przedziały ufności (CI) obliczono przy użyciu metody percyntylowej bootstrap, korzystając z 2000 próbek typu bootstrap.

Badanie odtwarzalności międzylaboratoryjnej w aparacie BenchMark ULTRA — tkanka NSCLC

Badanie odtwarzalności międzylaboratoryjnej dla testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay zostało przeprowadzone w celu wykazania odtwarzalności testu w określaniu ekspresji białka PD-L1 w przypadkach NSCLC. Na potrzeby badania w 5 następujących bezpośrednio po sobie dniach, w okresie 20 dni, w trzech laboratoriach zewnętrznych wybarwiono 28 próbek tkanek. Próbkę zostały zaślepione, poddane randomizacji i ocenione przez łącznie sześciu patomorfologów (2 badaczy/ośrodek). Wyniki zawiera Tab. 15.

Tab. 15. Odtwarzalność międzylaboratoryjna: Współczynniki zgodności testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay na poszczególnych próbkach tkankowych NSCLC.

Odtwarzalność międzylaboratoryjna	Wynik dodatni Odsetek Zgodność (95- procentowy CI)*	Wynik ujemny Odsetek Zgodność (95- procentowy CI)*	Ogółem Odsetek Zgodność (95- procentowy CI)*
Dla wszystkich przypadków Ekspresja w $\geq 1\%$	99.5% (98.6–100.0)	100.0% (99.1–100.0)	99.8% (99.3–100.0)
Dla wszystkich przypadków Ekspresja w $\geq 5\%$	89.2% (85.9–91.9)	93.7% (90.9–95.7)	91.4% (89.3–93.2)
Dla wszystkich przypadków Ekspresja w $\geq 10\%$	95.4% (92.6–97.2)	94.0% (91.6–95.8)	94.6% (92.8–95.9)
Dla wszystkich przypadków Ekspresja w $\geq 50\%$	94.3% (90.2–98.1)	90.1% (85.1–94.7)	92.2% (89.0–95.2)

* Uwaga: 95-procentowy CI = przedział ufności

95-procentowe przedziały ufności dla parametrów PPA/NPA/OPA zostały obliczone przy użyciu metody oceny Wilsona w przypadku wartości zgodności na poziomie 100% oraz metody percyntylowej bootstrap, z zastosowaniem 2000 próbek typu bootstrap, w przypadku wartości zgodności na poziomie niższym niż 100%.

Badanie porównujące aparaty BenchMark ULTRA PLUS i BenchMark ULTRA — tkanki NSCLC

W badaniu zgodności między aparatami BenchMark ULTRA PLUS i BenchMark ULTRA wzięły udział trzy laboratoria z różnych instytucji na terenie Stanów Zjednoczonych. W badaniu wykorzystano łącznie 196 różnych, dostępnych na rynku, zanonimizowanych próbek tkanek NSCLC reprezentujących zakres wybarwienia przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay przy punktach odcięcia 1% i 50%. Kohorta tkanek składała się z dwóch nakładających się populacji 140 analizowanych przypadków o równomiernym rozkładzie przypadków PD-L1-dodatnich i PD-L1-ujemnych dla każdego punktu odcięcia, zgodnie z uzgodnioną oceną patomorfologów z firmy Roche Tissue Diagnostics (RTD). Dla każdego przypadku barwiono dwa preparaty tkankowe w aparacie BenchMark ULTRA przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay i odczynnika Rabbit Monoclonal Negative Control Ig oraz protokołu barwienia zalecanego przez firmę RTD; oraz dwa dodatkowe preparaty tkankowe w aparacie BenchMark ULTRA PLUS przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay i odczynnika Rabbit Monoclonal Negative Control Ig oraz protokołu barwienia zalecanego w jednym z trzech laboratoriów zewnętrznych. W każdym ośrodku wybarwiono około 1/3 przypadków badanych w aparacie BenchMark ULTRA PLUS. Przed wybarwieniem w aparacie BenchMark ULTRA lub BenchMark ULTRA PLUS preparaty przypadków zostały poddane randomizacji. Patomorfolodzy — dwóch patomorfologów z każdego laboratorium zewnętrznego oraz jeden patomorfolog z firmy RTD — niezający danych identyfikacyjnych próbek, niezależnie oceniali wszystkie preparaty, które zostały wybarwione w aparatach BenchMark ULTRA i BenchMark ULTRA PLUS, przy użyciu algorytmu oceniania testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay dla NSCLC (Tabela 7) z zastosowaniem co najmniej dwutygodniowej przerwy pomiędzy odczytami. Równoważność skuteczności testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay w aparacie badanym (BenchMark ULTRA PLUS) w porównaniu do aparatu referencyjnego (BenchMark ULTRA) oceniono oddzielnie przy punktach odcięcia 1% i 50%. Podsumowanie wyników zawiera Tab. 16.

Tab. 16. Zgodność statusów PD-L1 (rozpatrywanych zbiorczo) między aparatami BenchMark ULTRA PLUS i BenchMark ULTRA przy punktach odcięcia 1% i 50%.

Punkt odcięcia 1% ^a	BenchMark ULTRA		
BenchMark ULTRA PLUS	$\geq 1\%$	$< 1\%$	Łącznie
$\geq 1\%$	474	12	486
$< 1\%$	6	473	479
Łącznie	480	485	965
Zgodność ^c	% (n/N) (95-procentowy CI ^d)		
Procentowa zgodność wyników dodatnich	98.8 (474/480) (97.5–99.8)		
Procentowa zgodność wyników ujemnych	97.5 (473/485) (96.2–98.7)		
Procentowa zgodność wszystkich wyników ogółem	98.1 (947/965) (97.2–99.0)		
Punkt odcięcia 50% ^b	BenchMark ULTRA		
BenchMark ULTRA PLUS	$\geq 50\%$	$< 50\%$	Łącznie
$\geq 50\%$	478	21	499
$< 50\%$	5	464	469
Łącznie	483	485	968
Zgodność ^c	% (n/N) (95-procentowy CI ^d)		
Procentowa zgodność wyników dodatnich	99.0 (478/483) (97.5–100.0)		
Procentowa zgodność wyników ujemnych	95.7 (464/485) (93.4–97.9)		
Procentowa zgodność wszystkich wyników ogółem	97.3 (942/968) (96.0–98.6)		

^a n = 965 obserwacji nadających się do oceny

^b n = 968 obserwacji nadających się do oceny

^c Podczas zbiorczej analizy zgodności wszystkie przypadki oraz wszystkie odczyty badaczy były ze sobą łączone.

^d 95-procentowy CI = przedział ufności. Dwustronne 95-procentowe CI obliczono przy użyciu metody percyntylowej bootstrap, korzystając z 2000 powtórzeń wybranych ze stratyfikacją według grup ocen diagnostycznych (wynik dodatni, ujemny, na granicy wyniku dodatniego, na granicy wyniku ujemnego).

Badanie odtwarzalności międzylaboratoryjnej w aparacie BenchMark ULTRA PLUS — tkanki NSCLC

Badanie odtwarzalności międzylaboratoryjnej dla barwienia przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay przeprowadzono z zastosowaniem aparatu BenchMark ULTRA PLUS w celu wykazania odtwarzalności testu podczas określania statusu ekspresji białka PD-L1 w próbkach tkanek raka NSCLC przy punktach odcięcia 1% i 50%. W badaniu użyto trzydziestu ośmiu różnych, nabytych komercyjnie próbek NSCLC reprezentujących zakres ekspresji białka PD-L1. Kohorta tkanek składała się z dwóch nakładających się populacji 28 analizowanych przypadków o równomiernym rozkładzie przypadków PD-L1-dodatnich i PD-L1-ujemnych dla każdego punktu odcięcia, zgodnie z uzgodnioną oceną patomorfologów z firmy RTD. Każdy przypadek został wybarwiony w 3 zewnętrznych laboratoriach, w ciągu 5 nienastępujących bezpośrednio po sobie dni w okresie co najmniej 20 dni. Przed wybarwieniem w aparacie BenchMark ULTRA PLUS preparaty przypadków zostały poddane randomizacji. W każdym z ośrodków wybarwione preparaty zostały niezależnie ocenione przez 2 patomorfologów niezających danych identyfikacyjnych próbek. Patomorfolodzy oceniali próbki przy użyciu algorytmu oceniania testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay dla NSCLC (Tab. 7). Podsumowanie wyników zawiera Tab. 17.

Tab. 17. Odtwarzalność międzylaboratoryjna barwienia próbek NSCLC przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay w aparatach BenchMark ULTRA PLUS.

Punkt odcięcia	Odtwarzalność międzylaboratoryjna	Procentowa zgodność wyników (n/N), (95-procentowy CI) ^b
≥ 1% ^a	Procentowa zgodność wszystkich wyników ogółem ^c (w porównaniu z oceną konsensusową utworzoną na podstawie ocen wystawionych w ośrodkach, podczas wszystkich dni i przez wszystkich badaczy)	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)
	Zgodność między ośrodkami ^d (wartość średnia uzyskana z porównywania ośrodków parami)	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)
	Zgodność między badaczami ^d (wartość średnia uzyskana z porównywania badaczy parami w obrębie jednego ośrodka)	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	Procentowa zgodność wszystkich wyników ogółem ^c (w porównaniu z oceną konsensusową utworzoną na podstawie ocen wystawionych w ośrodkach, podczas wszystkich dni i przez wszystkich badaczy)	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)
	Zgodność między ośrodkami ^d (wartość średnia uzyskana z porównywania ośrodków parami)	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)
	Zgodność między badaczami ^d (wartość średnia uzyskana z porównywania badaczy parami w obrębie jednego ośrodka)	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)

Punkt odcięcia	Odtwarzalność międzylaboratoryjna	Procentowa zgodność wyników (n/N), (95-procentowy CI) ^b
----------------	-----------------------------------	--

APA = średnia zgodność wyników dodatnich; ANA = średnia zgodność wyników ujemnych; PPA = procentowa zgodność wyników dodatnich; NPA = procentowa zgodność wyników ujemnych; OPA = procentowa zgodność wszystkich wyników ogółem.

^a n = 840 obserwacji preparatów z białkiem PD-L1

^b Uwaga: 95-procentowy CI = przedział ufności

^c Zgodność wyników badania z modalnym statusem białka PD-L1 na poziomie przypadku.

^d Wartości zgodności wyników porównywanych parami.

Uwaga: 95-procentowe przedziały ufności dla parametrów PPA/NPA/OPA zostały obliczone przy użyciu metody oceny Wilsona w przypadku wartości zgodności na poziomie 100% oraz metody percyntylowej bootstrap, z zastosowaniem 2000 próbek typu bootstrap, w przypadku wartości zgodności na poziomie niższym niż 100%.

95-procentowe przedziały ufności dla parametrów APA/ANA zostały obliczone przy użyciu metody oceny Wilsona z transformacją danych w przypadku wartości zgodności na poziomie 100% oraz metody percyntylowej bootstrap, z zastosowaniem 2000 próbek typu bootstrap, w przypadku wartości zgodności na poziomie niższym niż 100%.

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA — NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA

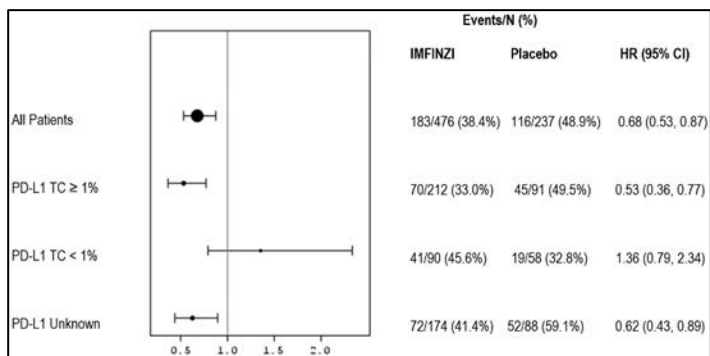
Skuteczność kliniczna preparatu IMFINZI (durwalumab) w badaniu PACIFIC

Użyteczność kliniczna testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay została zbadana w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym, prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo badaniu PACIFIC (NCT02125461). Badanie zostało zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu IMFINZI (durwalumab) w porównaniu z przyjmowaniem placebo wśród pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym NSCLC. Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 2:1 do grupy, w której otrzymywali preparat IMFINZI (n = 476) w dawce 10 mg/kg, lub do grupy, w której otrzymywali placebo (n = 237) w dawce 10 mg/kg, po ukończeniu co najmniej 2 cykli definitywnej chemioradioterapii opartej na związkach platyny w skojarzeniu z radioterapią. U pacjentów wystąpiła stabilizacja choroby, odpowiedź częściowa lub odpowiedź całkowita. Proces randomizacji stratyfikowano według płci, wieku (< 65 lat i ukończony 65. rok życia) i statusu palenia (osoby palące i osoby niepalące). Pacjentów włączano do udziału w badaniu bez względu na poziom ekspresji białka PD-L1 w guzie. W przypadkach, w których dostępne były archiwalne próbki tkanki guza pobrane przed terapią chemioradiacyjną, próbki takie przebadano retrospektywnie pod względem ekspresji białka PD-L1 w komórkach guza przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Spośród 713 pacjentów poddanych randomizacji dla 63% pacjentów dostępna była próbka tkanki o ilości i jakości dostatecznej do określenia ekspresji białka PD-L1, a dla 37% pacjentów status ekspresji białka PD-L1 był nieznan. Z 451 pacjentów ze znaną ekspresją białka PD-L1 u 67% odnotowano ekspresję białka PD-L1 w ≥ 1% komórek, a u 33% odnotowano ekspresję białka PD-L1 w < 1% komórek.

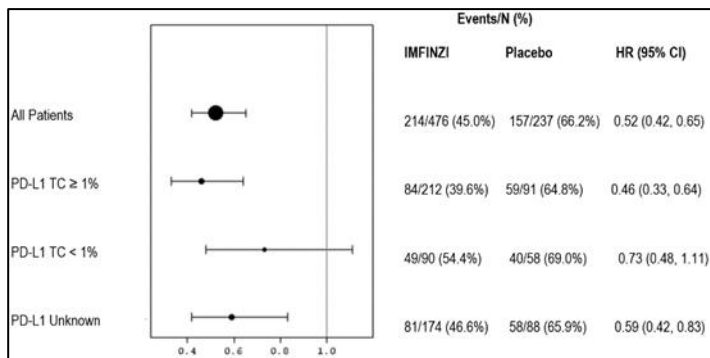
Dwa pierwszorzędowe punkty końcowe określające skuteczność przyjęte dla tego badania to przeżycie bez progresji choroby (progression free survival, PFS), określane na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzanej w warunkach zaślepienia (blinded independent central review, BICR) przy użyciu kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych w wersji 1.1 (RECIST v1.1), oraz przeżycie całkowite (overall survival, OS) w przypadku pacjentów z grupy przyjmującej preparat IMFINZI w porównaniu z pacjentami z grupy przyjmującej placebo.

Badanie wykazało istotną statystycznie poprawę PFS [współczynnik ryzyka (HR) = 0.52 (95-procentowy CI: 0.42, 0.65), p < 0.0001] i OS [HR = 0.68 (95-procentowy CI: 0.53, 0.87), p = 0.00251] w grupie leczonej lekiem IMFINZI w porównaniu z grupą otrzymującą placebo wśród wszystkich pacjentów poddanych randomizacji]. Poprawę PFS i OS na korzyść pacjentów otrzymujących preparat IMFINZI w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo obserwowano spójnie we wszystkich etnicznych podgrupach, w tym podgrupach podzielonych pod względem pochodzenia etnicznego, wieku, płci, historii palenia tytoniu, statusu mutacji genu EGFR i histologii.

Przeprowadzono dodatkowe analizy eksploracyjne post hoc podgrup w celu oceny skuteczności w zależności od ekspresji białka PD-L1 w $\geq 1\%$, $< 1\%$ komórek guza, a także dla pacjentów, u których nie można było ustalić statusu ekspresji białka PD-L1 (status ekspresji białka PD-L1 nieznan). Wyniki PFS i OS podsumowano na Rys. 2 i Rys. 3.



Rys. 2. Wykres forest plot dla wartości OS wg ekspresji białka PD-L1.



Rys. 3. Wykres forest plot dla wartości PFS wg ekspresji białka PD-L1.

Skuteczność kliniczna preparatu KEYTRUDA (pembrolizumab) w badaniach KEYNOTE-024, KEYNOTE-042 i KEYNOTE-010.

Wyniki badania klinicznego KEYNOTE-024

Bezpieczeństwo i skuteczność preparatu KEYTRUDA (pembrolizumab) zostały zbadane w wielośrodkowym, prowadzonym z grupą kontrolną badaniu KEYNOTE-024 (NCT02142738). Uczestnikami badania byli chorujący na wcześniej nieleczonego, przerzutowego raka NSCLC bez aberracji genetycznych nowotworu dotyczących genów EGFR lub ALK. Pacjenci wykazywali ekspresję PD-L1 z $\geq 50\%$ punkcją proporcji guza (TPS) na podstawie testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx.⁹ Pacjenci byli poddawani randomizacji (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej preparat KEYTRUDA w dawce 200 mg co 3 tygodnie (n = 154) lub wybraną przez badacza chemioterapię zawierającą platynę (n = 151; w tym pemetreksed + karboplatyna, pemetreksed + cisplatyna, gemcytabina + cisplatyna, gemcytabina + karboplatyna lub paklitaksel + karboplatyna. Pacjenci z rakiem nieplaskonabłonkowym mogli otrzymywać pemetreksed w leczeniu podtrzymującym).

Pierwszorzędowy punkt końcowy określający skuteczność przyjęty dla tego badania to przeżycie bez progresji choroby (PFS) określane na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzanej w warunkach zaślepienia (BICR) przy użyciu kryteriów RECIST v1.1. Drugorzędowymi miarami wyniku badania skuteczności było przeżycie całkowite (OS) i wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (objective response rate, ORR) określone na podstawie analizy BICR przy użyciu kryteriów RECIST v1.1. W badaniu wykazano statystycznie istotny wzrost wartości PFS i OS w przypadku pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej preparat KEYTRUDA w porównaniu z pacjentami z grupy otrzymującej chemioterapię. Tab. 18 zawiera podsumowanie kluczowych miar skuteczności dla całej populacji zgodnej z zamiarem leczenia (intent to treat, ITT). Wyniki dotyczące PFS i ORR zostały odnotowane w analizie okresowej przeprowadzonej przy

medianie czasu obserwacji po przebyciu terapii wynoszącej 11 miesięcy. Wyniki dotyczące OS zostały odnotowane w analizie końcowej przeprowadzonej przy medianie czasu obserwacji po przebyciu terapii wynoszącej 25 miesięcy.

Tab. 18. Wyniki skuteczności w badaniu KEYNOTE-024.

Punkt końcowy	KEYTRUDA 200 mg co 3 tygodnie n = 154	Chemioterapia n = 151
PFS*		
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniem	73 (47%)	116 (77%)
Współczynnik ryzyka ^a (95-procentowy CI)	0.50 (0.37, 0.68)	—
Wartość p ^b	< 0.001	—
Mediana w miesiącach (95-procentowy CI)	10.3 (6.7, Nd.)	6.0 (4.2, 6.2)
OS		
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniem	73 (47%)	96 (64%)
Współczynnik ryzyka ^a (95-procentowy CI)	0.63 (0.47, 0.86)	—
Wartość p ^b	0.002 ^a	—
Mediana w miesiącach (95-procentowy CI)	30.0 (18.3, Nd.)	14.2 (9.8, 19.0)
Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych*		
ORR% (95-procentowy CI)	45% (37, 53)	28% (21, 36)
Odpowiedź pełna, %	4%	1%
Odpowiedź częściowa, %	41%	27%
Czas trwania odpowiedzi^c		
Mediana w miesiącach (zakres)	Nie osiągnięto (1.9+, 14.5+)	6.3 (2.1+, 12.6+)
Odsetek osób z czasem trwania wynoszącym ≥ 6 miesięcy	88% ^d	59% ^e

CI = przedział ufności

* Ocena dokonana na podstawie analizy BICR przy użyciu kryteriów RECIST v1.1.

^a Współczynnik ryzyka (KEYTRUDA w porównaniu z chemioterapią) na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa ze stratyfikacją

^b Na podstawie stratyfikowanego logarytmicznego testu rang.

^c Na podstawie danych pacjentów z najlepszą ogólną odpowiedzią jako potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedzią

^d Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera; obejmuje 43 pacjentów, u których odpowiedź trwała 6 miesięcy lub dłużej

^e Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera; obejmuje 16 pacjentów, u których odpowiedź trwała 6 miesięcy lub dłużej

Nd. = niedostępny

Wyniki badania klinicznego KEYNOTE-042

Bezpieczeństwo i skuteczność preparatu KEYTRUDA zostały zbadane w wielośrodkowym, prowadzonym z grupą kontrolną badaniu KEYNOTE-042 (NCT02220894). Uczestnikami badania byli chorujący na wcześniej nieleczonego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka NSCLC. Projekt tego badania był podobny do projektu badania KEYNOTE-024 z wyjątkiem tego, że pacjenci wykazywali ekspresję białka PD-L1 z TPS $\geq 1\%$ ustaloną w oparciu o zestaw PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM Kit. Pacjenci byli poddawani randomizacji (w stosunku 1:1) do grupy

otrzymującej preparat KEYTRUDA w dawce 200 mg co 3 tygodnie (n = 637) lub do grupy otrzymującej wybraną przez badacza chemioterapię zawierającą platynę (n = 637; w tym pemetreksed w leczeniu podtrzymującym, pemetreksed + karboplatyna lub paklitaksel + karboplatyna). Spośród 1274 pacjentów włączonych do badania KEYNOTE-042 599 (47%) miało guzy wykazujące ekspresję białka PD-L1 z TPS \geq 50% ustaloną w oparciu o zestaw PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit.

Pierwszorzędownym punktem końcowym określającym skuteczność była wartość OS. Drugorzędowymi miarami skuteczności były wartości PFS i ORR (określone na podstawie analizy BICR przy użyciu kryteriów RECIST v1.1) W badaniu wykazano statystycznie istotny wzrost wartości OS wśród pacjentów wykazujących ekspresję białka PD-L1 guza charakteryzującą się wartością TPS \geq 1%, przydzielonych losowo do grupy objętej monoterapią preparatem KEYTRUDA, w porównaniu do grupy przyjmującej chemioterapię (HR 0.82; 95-procentowy CI 0.71, 0.93 w analizie końcowej) oraz pacjentów wykazujących ekspresję białka PD-L1 guza charakteryzującą się wartością TPS \geq 50%, przydzielonych losowo do grupy objętej monoterapią preparatem KEYTRUDA, w porównaniu do grupy przyjmującej chemioterapię. W Tab. 19 podsumowano kluczowe miary skuteczności dla populacji z TPS \geq 50% w momencie analizy końcowej przeprowadzanej w punkcie czasowym odpowiadającym medianie czasu obserwacji równej 15.4 miesiąca.

Tab. 19. Wyniki skuteczności (ekspresja białka PD-L1 charakteryzująca się wartością TPS \geq 50%) w badaniu KEYNOTE-042.

Punkt końcowy	KEYTRUDA 200 mg co 3 tygodnie n=299	Chemioterapia n=300
OS		
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniem	180 (60%)	220 (73%)
Współczynnik ryzyka (95-procentowy CI) ^a	0.70 (0.58, 0.86)	
Wartość p ^b	0.0003	
Mediana w miesiącach (95-procentowy CI)	20.0 (15.9, 24.2)	12.2 (10.4, 14.6)
PFS		
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniem	238 (80%)	250 (83%)
Współczynnik ryzyka (95-procentowy CI) ^a	0.84 (0.70, 1.01)	
Mediana w miesiącach (95-procentowy CI)	6.5 (5.9, 8.5)	6.4 (6.2, 7.2)
Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych		
ORR % (95-procentowy CI)	39% (34, 45)	32% (27, 38)
Odpowiedź pełna, %	1%	0.3%
Odpowiedź częściowa, %	38%	32%
Czas trwania odpowiedzi ^c		
Mediana w miesiącach (zakres)	22.0 (2.1+, 36.5+)	10.8 (1.8+, 30.4+)
Odszetek osób z czasem trwania wynoszącym \geq 18 miesięcy	57%	34%

^a Współczynnik ryzyka (KEYTRUDA w porównaniu z chemioterapią) na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa ze stratyfikacją

^b Na podstawie stratyfikowanego logarytmicznego testu rang

^c Na podstawie danych pacjentów z najlepszą odpowiedzią obiektywną jako potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedzią

Wyniki badania klinicznego KEYNOTE-010

Bezpieczeństwo i skuteczność preparatu KEYTRUDA zostały zbadane w wielośrodkowym, otwartym, poddanym randomizacji badaniu klinicznym KEYNOTE-010 (NCT01905657) z udziałem pacjentów z zaawansowanym NSCLC, wcześniej przyjmujących chemioterapię zawierającą platynę.¹⁰ Pacjenci mieli ekspresję białka PD-L1 z TPS \geq 1% ustaloną na podstawie przeznaczonej na użytek badania klinicznego (CTA) wersji testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. U pacjentów, u których występowała mutacja mająca wpływ na aktywację EGFR lub translokacja ALK, również występowała progresja choroby przy stosowaniu zatwierdzonego leczenia dla tych mutacji przed podaniem preparatu KEYTRUDA. Pacjenci byli przydzielani losowo (w stosunku 1:1) do grup otrzymujących preparat KEYTRUDA w dawce 2 mg/kg (n = 344) lub 10 mg/kg (n = 346) co 3 tygodnie, lub do grupy otrzymującej docetaksel w dawce 75 mg/m² co 3 tygodnie (n = 343) do wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi określającymi skuteczność były wartości OS i PFS, ocenione przez BICR przy użyciu RECIST v1.1.

Na podstawie wyników testu używanego w badaniu klinicznym łącznie w badaniu poddano randomizacji 1033 pacjentów z NSCLC. Zarchiwizowane próbki z badań klinicznych uzyskane od 529 pacjentów zostały zbadane retrospektywnie przy użyciu testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Spośród nich próbki 94 pacjentów wykazywały ekspresję białka PD-L1 w $<$ 1% komórek, próbki 413 pacjentów wykazywały ekspresję białka PD-L1 w \geq 1% komórek, a próbki 163 pacjentów wykazywały ekspresję białka PD-L1 w \geq 50% komórek. Wartości procentowej zgodności wyników ujemnych i dodatnich między testem wykorzystywanym na użytek badania klinicznego i testem PD-L1 IHC 22C3 pharmDx wyniosły: NPA= 94.5% (91.4%–96.6%); PPA=80.0% (76.9%–82.8%) przy wartości progowej 1% oraz NPA=98.3% (97.1%–99.0%); PPA=73.2% (67.9%–77.9%) przy wartości progowej 50%.

W badaniu KEYTRUDA wykazano trwale korzyści kliniczne u pacjentów z NSCLC, u których występuje ekspresja PD-L1 (TPS \geq 1%), większe u pacjentów w podgrupie z TPS \geq 50%, co ustalono w oparciu o wyniki testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Skala korzyści była porównywalna do tej w ogólnym badaniu klinicznym. Tab. 20 zawiera podsumowanie kluczowych miar skuteczności dla populacji ogólnej pacjentów, którzy na podstawie wyników testu CTA wykazywali ekspresję białka PD-L1 (TPS \geq 1%) oraz pacjentów, którzy na podstawie wyników testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx również wykazywali ekspresję białka PD-L1 (TPS \geq 1%). Wyniki dotyczące skuteczności były podobne w grupach przyjmujących lek KEYTRUDA w dawce 2 mg/kg i 10 mg/kg. Analizy czułości wykazały, że oszacowania współczynnika hazardu były odporne na potencjalny wpływ brakujących danych w przypadku pacjentów, dla których przy użyciu testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx stwierdzono ekspresję białka PD-L1 (TPS \geq 1%), ale przy użyciu testu używanego w badaniu klinicznym nie stwierdzono ekspresji białka PD-L1 (TPS $<$ 1%).

Tab. 20. Wyniki skuteczności w badaniu KEYNOTE-010: Pacjenci z wynikiem dodatnim w ogólnym badaniu klinicznym i w teście PD-L1 IHC 22C3 pharmDx: PD-L1 TPS \geq 1%.

Punkt końcowy	KEYTRUDA 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie		KEYTRUDA 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie		Docetaksel 75 mg/m ² co 3 tygodnie	
	Badanie kliniczne	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx	Badanie kliniczne	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx	Badanie kliniczne	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx
Liczba pacjentów	344	140	346	142	343	131
OS						
Zgony (%)	284 (83%)	109 (78%)	264 (76%)	106 (75%)	295 (86%)	111 (85%)
Współczynnik hazardu* (95-procentowy CI)	0.77 (0.66, 0.91)	0.61 (0.46, 0.81)	0.61 (0.52, 0.73)	0.57 (0.43, 0.76)	—	—
Wartość p ^a	0.00128	$<$ 0.001	$<$ 0.001	$<$ 0.001	—	—

Punkt końcowy	KEYTRUDA 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie		KEYTRUDA 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie		Docetaksel 75 mg/m ² co 3 tygodnie	
	Mediana w miesiącach (95-procentowy CI)	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)
PFS^b						
Zdarzenia (%)	305 (89%)	118 (84%)	292 (84%)	121 (85%)	314 (92%)	118 (90%)
Współczynnik hazardu* (95-procentowy CI)	0.88 (0.75, 1.04)	0.62 (0.47, 0.82)	0.75 (0.63, 0.89)	0.75 (0.57, 0.98)	—	—
Wartość p ^a	0.065	< 0.001	< 0.001	0.01776	—	—
Mediana w miesiącach (95-procentowy CI)	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)
Wskaźnik odpowiedzi ogólnych (ORR)^b						
ORR % (95-procentowy CI)	20% (16, 25)	27% (20, 35)	21% (17, 26)	23% (17, 31)	9% (6, 13)	5% (2, 11)

CI = przedział ufności

* Współczynnik ryzyka (KEYTRUDA w porównaniu z docetaksem) na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa ze stratyfikacją

^a Na podstawie stratyfikowanego logarytmicznego testu rang.

^b Ocena dokonana na podstawie analizy BICR przy użyciu kryteriów RECIST v1.1

Skuteczność kliniczna testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay w populacji pacjentów z NSCLC włączonych do badań KEYNOTE-024, KEYNOTE-042 i KEYNOTE-010 i dodatnich względem białka PD-L1 — porównanie z opublikowaną metodą analityczną oraz analiza pomostowa (uzupełniająca) in silico

Próbki tkanek pacjentów poddawanych testom kwalifikującym do badań KEYNOTE-010, KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042 nie były dostępne do wykonania badań przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Dlatego skuteczność kliniczna testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay została oceniona pośrednio na podstawie opublikowanego badania skuteczności analitycznej oraz retrospektywnych pomostowych badań in-silico.

Opublikowane badanie skuteczności analitycznej

W badaniu porównania metod przeprowadzonym przez firmę AstraZeneca porównywano test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay oraz test PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (używany w badaniach klinicznych preparatu KEYTRUDA).¹¹

Okolo 500 pozyskanych komercyjnie próbek biopsyjnych raka NSCLC reprezentujących zakres dynamiczny ekspresji białka PD-L1 wybarwiono przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay w aparacie BenchMark ULTRA oraz przy użyciu testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx w aparacie Autostainer Link 48 w jednym laboratorium centralnym. Barwione preparaty oceniał jeden patomorfolog przeszkolony w stosowaniu testów VENTANA oraz Dako PD-L1. Dane dotyczące ekspresji białka PD-L1 pochodzące z porównania tych metod zostały następnie przeanalizowane przez firmę Ventana w celu obliczenia wartości PPA i NPA przy wartościach progowych wynoszących 1% i 50%. Jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu przyjęto oszacowanie punktowe o wartości co najmniej 85% dla PPA i NPA przy użyciu testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx jako odniesienia. Obie wartości PPA i NPA wynosiły > 90% przy obu wartościach progowych ekspresji (patrz Tab. 21).

Tab. 21. Porównanie metod: Współczynniki zgodności dla testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay vs. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx.

Wartość progowa — 1%	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx		
	Wynik dodatni	Wynik ujemny	Łącznie
VENTANA PD-L1 (SP263) Assay			
Wynik dodatni	256	21	277
Wynik ujemny	24	199	223
Łącznie	280	220	500
	n/N	% (95-procentowy CI)	
Procentowa zgodność wyników dodatnich	256/280	91.4 (87.6–94.2)	
Procentowa zgodność wyników ujemnych	199/220	90.5 (85.8–93.7)	
Procentowa zgodność wszystkich wyników ogółem	455/500	91.0 (88.2–93.2)	
Wartość progowa — 50%	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx		
	Wynik dodatni	Wynik ujemny	Łącznie
VENTANA PD-L1 (SP263) Assay			
Wynik dodatni	111	22	133
Wynik ujemny	10	357	367
Łącznie	121	379	500
	n/N	% (95-procentowy CI)	
Procentowa zgodność wyników dodatnich	111/121	91.7 (85.5–95.4)	
Procentowa zgodność wyników ujemnych	357/379	94.2 (91.4–96.1)	
Procentowa zgodność wszystkich wyników ogółem	468/500	93.6 (91.1–95.4)	

CI = przedział ufności

Analiza pomostowa (uzupełniająca) in silico

W celu dalszej oceny skuteczności preparatu KEYTRUDA wśród pacjentów z NSCLC wykazujących ekspresję białka PD-L1 na poziomie ≥ 1%, włączonych do leczenia drugiego rzutu (second line, 2L) (KEYNOTE-010) oraz pacjentów z NSCLC wykazujących ekspresję białka PD-L1 na poziomie ≥ 50%, włączonych do leczenia pierwszego rzutu (first line, 1L) (KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042), w przypadku których ekspresja białka została określona przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, przeprowadzono badania pomostowe (uzupełniająca).

Dane zebrane podczas badania porównania metod sponsorowanego przez firmę Roche prowadzonego na kohorcie 850 uzyskanych komercyjnie próbek raka NSCLC w celu oceny zgodności analitycznej między testem VENTANA PD-L1 (SP263) Assay a testem PD-L1 IHC 22C3 pharmDx wykorzystano do opracowania modelu predykcyjnego na potrzeby imputacji statusu ekspresji białka PD-L1 w teście SP263. Status ekspresji białka PD-L1 w teście SP263 imputowano dla wszystkich uczestników przetestowanych przy użyciu testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx w tych trzech badaniach. Skuteczność preparatu KEYTRUDA została następnie oceniona w populacjach pacjentów, którzy na podstawie wyników testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay wykazywali ekspresję białka PD-L1 na poziomie ≥ 1% (KEYNOTE-010) oraz ekspresję białka PD-L1 na poziomie ≥ 50% (KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042), utworzonych zgodnie z metodą opisaną przez Li (2015).¹⁴ Dla podzbioru pacjentów ze statusem SP263+/ 22C3+ skuteczność szacowano bezpośrednio na podstawie pacjentów poddanych randomizacji w badaniach. Dla podzbioru pacjentów ze statusem SP263+/ 22C3- (niepoddanych randomizacji w badaniach) stworzono modele szeregu scenariuszy, w których zakładano, że skuteczność jest taka sama (najlepszy scenariusz) lub osłabiona w odniesieniu do podzbioru pacjentów ze statusem SP263+/22C3+ (najgorszy scenariusz zakładał HR = 1). Skuteczność dla wybranych pacjentów SP263 ustalano następnie poprzez połączenie grup ze statusem SP263+/22C3+ i SP263+/ 22C3- metodą ważenia zgodnie z opisem w publikacji

opracowanej przez Li (2015).¹⁴ Dla każdego badania obliczenia te wykonywano dla wielu symulowanych wyników prób przy użyciu modeli imputacji, a następnie podsumowywano symulacje prób, aby ocenić odporność wniosków.

Wyniki analiz pomostowych (uzupełniających) in silico wskazują, że korzyść kliniczna ze stosowania preparatu KEYTRUDA w porównaniu z chemioterapią utrzymuje się w wybranych populacjach pacjentów wykazujących ekspresję białka PD-L1 (SP263). W szczególności oszacowane efekty leczenia są odporne nawet na pełne osłabienie efektu leczenia wśród pacjentów ze statusem 22C3- i SP263+, przemawiając za stosowaniem preparatu KEYTRUDA w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu (1L) wśród pacjentów z ekspresją białka PD-L1 w $\geq 50\%$ TC i w leczeniu drugiego rzutu (2L) wśród pacjentów z ekspresją białka PD-L1 w $\geq 1\%$ TC, w populacji pacjentów z NSCLC zidentyfikowanych za pomocą testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

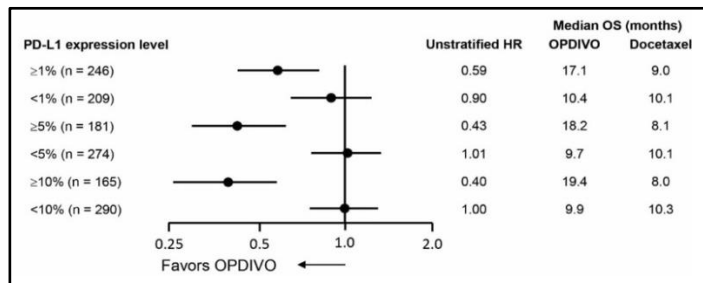
Skuteczność kliniczna stosowania preparatu OPDIVO (niwolumab) w badaniu CHECKMATE-057

Wyniki badania klinicznego CHECKMATE-057

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania preparatu OPDIVO oceniono w badaniu CHECKMATE-057 (NCT01673867), poddanym randomizacji, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy 3 u dorosłych (≥ 18 lat) z zaawansowanym lub przerzutowym niepląskonabłonkowym NSCLC po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii opartej na dublicie platyny.¹³ Uczestników poddano randomizacji w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej preparat OPDIVO lub grupy otrzymującej docetaksel i poddano stratyfikacji według 1) wcześniejszego stosowania leczenia podtrzymującego w porównaniu z brakiem leczenia podtrzymującego oraz 2) leczenia drugiego rzutu w porównaniu z leczeniem trzeciego rzutu. Próbkę tkanki guza reprezentującą stan przed badaniem (stan wyjściowy) pobrano przed randomizacją i przed pierwszym leczeniem w celu przeprowadzenia wstępnie zaplanowanych analiz skuteczności zgodnie z wcześniej zdefiniowanymi wyjściowymi poziomami ekspresji białka PD-L1 (cel drugorzędowy).

Archiwalne próbki guza oceniono retrospektywnie pod kątem ekspresji białka PD-L1 za pomocą testu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. W przypadku 22% z 582 pacjentów w populacji badania uzyskano wyniki niemożliwe do oznaczenia. Spośród pozostałych 455 pacjentów 46% próbek zostało określonych jako PD-L1-ujemne, co było definiowane jako $< 1\%$ komórek guza wykazujących ekspresję białka PD-L1, a 54% wykazywało ekspresję białka PD-L1, definiowaną jako $\geq 1\%$ komórek guza wykazujących ekspresję białka PD-L1. Wśród 246 pacjentów z guzami wykazującymi ekspresję białka PD-L1 26% miało $\geq 1\%$, ale $< 5\%$ komórek guza z dodatnim barwieniem, 7% miało $\geq 5\%$, ale $< 10\%$ komórek guza z dodatnim barwieniem, a 67% miało $\geq 10\%$ komórek guza z dodatnim barwieniem.

Pierwszorzędownym punktem końcowym określającym skuteczność była wartość OS. Pacjenci z ekspresją białka PD-L1 określoną za pomocą testu Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx wg wszystkich wstępnie zdefiniowanych poziomów ekspresji wykazywali dłuższy czas przeżycia w grupie przyjmującej preparat OPDIVO w porównaniu do pacjentów z grupy przyjmującej docetaksel, natomiast u pacjentów bez ekspresji białka PD-L1 czas przeżycia był podobny jak w grupie przyjmującej docetaksel. Znaczące różnice w medianie wartości OS zaobserwowano w podgrupie przyjmującej preparat OPDIVO w porównaniu do podgrupy przyjmującej docetaksel w przypadku analizy według poziomu ekspresji białka PD-L1. Mediana wartości OS (przeżycie całkowite) wynosiła 17.1, 18.2 i 19.4 miesiąca w przypadku pacjentów przyjmujących preparat OPDIVO w porównaniu do 9.0, 8.1 i 8.0 miesiąca w przypadku pacjentów przyjmujących docetaksel, z poziomem ekspresji białka PD-L1 wynoszącym odpowiednio $\geq 1\%$, $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$. Nie odnotowano żadnych różnic w wartościach OS między grupami leczenia wśród pacjentów z poziomami ekspresji wynoszącymi $< 1\%$, $< 5\%$ i $< 10\%$ przy zakresach mediany wartości OS od 9.7 do 10.4 miesiąca w przypadku preparatu OPDIVO i od 10.1 do 10.3 miesiąca w przypadku docetakselu. Niestratyfikowane współczynniki ryzyka (HR) i mediany wartości OS przedstawia Rys. 4.



Rys. 4. Wykres forest plot — przeżycie całkowite (OS) w zależności od ekspresji białka PD-L1 wśród pacjentów z niepląskonabłonkowym NSCLC — badanie CHECKMATE-057.

Uwaga: Niestratyfikowany współczynnik ryzyka i odpowiednie wartości 95-procentowego CI oszacowano na podstawie modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa przy użyciu grupy randomizowanej jako pojedynczej zmiennej towarzyszącej.

Skuteczność kliniczna testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay w populacji pacjentów z NSCLC włączonych do badania CHECKMATE-057 — porównanie z opublikowaną metodą analityczną i zewnętrzne badanie porównania metod

Próbki tkanek pacjentów poddawanych testom kwalifikującym do badania CHECKMATE-057 nie były dostępne do wykonania badań przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Dlatego skuteczność kliniczna testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay została oceniona pośrednio na podstawie opublikowanego badania skuteczności analitycznej oraz zewnętrznego badania zgodności wyników testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay i testu Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Opublikowane badanie skuteczności analitycznej

W badaniu porównania metod przeprowadzonym przez firmę AstraZeneca porównywano test VENTANA PD-L1 (SP263) Assay oraz test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx (używany w badaniach klinicznych preparatu OPDIVO).¹¹

Okolo 500 pozyskanych komercyjnie próbek biopsyjnych raka NSCLC reprezentujących zakres dynamiczny ekspresji białka PD-L1 wybrano przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay w aparacie BenchMark ULTRA oraz przy użyciu testu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx w aparacie Autostainer Link 48 w jednym laboratorium centralnym. Barwione preparaty oceniał jeden patomorfolog przeszkolony w stosowaniu testów VENTANA oraz Dako PD-L1. Dane dotyczące ekspresji białka PD-L1 pochodzące z porównania tych metod zostały następnie przeanalizowane przez firmę Ventana w celu obliczenia wartości PPA i NPA przy punktach odcięcia wynoszących 1%, 5% i 10%. Jako pierwszorzędowny punkt końcowy w badaniu przyjęto oszacowanie punktowe o wartości co najmniej 85% dla PPA i NPA przy użyciu testu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx jako odniesienia. Obie wartości PPA i NPA wynosiły $> 90\%$ przy wszystkich trzech wartościach progowych ekspresji (patrz Tab. 22).

Tab. 22. Porównanie metod: Współczynniki zgodności dla testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay vs. PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Wartość progowa — 1%	PD-L1 IHC 28-8 pharmDx		
	Wynik dodatni	Wynik ujemny	Łącznie
VENTANA PD-L1 (SP263) Assay			
Wynik dodatni	264	13	277
Wynik ujemny	29	194	223
Łącznie	293	207	500
	n/N	% (95-procentowy CI)	
Procentowa zgodność wyników dodatnich	264/293	90.1 (86.1–93.0)	
Procentowa zgodność wyników ujemnych	194/207	93.7 (89.6–96.3)	
Procentowa zgodność wszystkich wyników ogółem	458/500	91.6 (88.8–93.7)	

Wartość progowa — 5%	PD-L1 IHC 28-8 pharmDx		
VENTANA PD-L1 (SP263) Assay	Wynik dodatni	Wynik ujemny	Łącznie
Wynik dodatni	225	9	234
Wynik ujemny	21	245	266
Łącznie	246	254	500
	n/N	% (95-procentowy CI)	
Procentowa zgodność wyników dodatnich	225/246	91.5 (87.3–94.3)	
Procentowa zgodność wyników ujemnych	245/254	96.5 (93.4–98.1)	
Procentowa zgodność wszystkich wyników ogółem	470/500	94.0 (91.6–95.8)	
Wartość progowa — 10%	PD-L1 IHC 28-8 pharmDx		
VENTANA PD-L1 (SP263) Assay	Wynik dodatni	Wynik ujemny	Łącznie
Wynik dodatni	192	17	209
Wynik ujemny	19	272	291
Łącznie	211	289	500
	n/N	% (95-procentowy CI)	
Procentowa zgodność wyników dodatnich	192/211	91.0 (86.4–94.2)	
Procentowa zgodność wyników ujemnych	272/289	94.1 (90.8–96.3)	
Procentowa zgodność wszystkich wyników ogółem	464/500	92.8 (90.2–94.8)	

CI = przedział ufności

Zewnętrzne badanie porównania metod

W badaniu wykorzystano kohortę 850 pozyskanych komercyjnie próbek i oceniono zgodność kliniczną między testami, postępując zgodnie z projektem badania typu „non-inferiority” (niemniejszej skuteczności) przy użyciu testu Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx jako odniesienia (Li 2016).¹² Każdy przypadek został przetestowany dwukrotnie przy użyciu testu Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx i jednokrotnie przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Jako punkty końcowe w badaniu przyjęto wartości procentowej zgodności wyników dodatnich i ujemnych (PPA/NPA) uzyskanych dla testów, odjętych od wartości PPA i NPA uzyskanych między dwoma powtórzeniami preparatu barwionymi przy użyciu testu Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx, używanych w charakterze wartości odniesienia. Pierwszorzędowe analizy przeprowadzane w ramach tego badania opierały się na całej kohorcie próbek raka NSCLC, niezależnie od podtypu histologicznego (płaskonabłonkowy i niepłaskonabłonkowy). Ze względu na to, że do badania CHECKMATE-057 włączano wyłącznie pacjentów z niepłaskonabłonkowym NSCLC, analiza post hoc została wykonana w celu oceny zgodności między wynikami testów w podzbiore próbek niepłaskonabłonkowego NSCLC (N=239) przy zastosowaniu takich samych wartości progowych ekspresji białka PD-L1 jak w badaniu CHECKMATE-057. Różnice wartości PPA i NPA w podzbiore próbek niepłaskonabłonkowego NSCLC przy wartościach progowych ekspresji białka PD-L1 równych 1%, 5% i 10% były poniżej wartości progowej „non-inferiority” (niemniejszej skuteczności) równej 15%, którą wstępnie określono dla analiz pierwszorzędowych (Tab. 23), co przemawia za stosowaniem testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay jako wyrobu poprzedzającego podanie preparatu OPDIVO w tej samej populacji docelowej pacjentów.

Tab. 23. Zgodność między testem VENTANA PD-L1 (SP263) Assay a testem Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx oceniana przy użyciu kohorty pozyskanych komercyjnie przypadków niepłaskonabłonkowego NSCLC.

Częstość występowania przypadków PD-L1-dodatnich	Wartość progowa ekspresji	Pomiar	Punktowe oszacowania	2-stronny 95-procentowy CI
0.541	1% TC	Róż. PPA1	0.0%	(-4.3, 4.3)
		Róż. PPA2	-5.5%	(-10.9, 0.0)
		Róż. NPA1	8.4%	(2.8, 14.5)
		Róż. NPA2	4.0%	(-3.1, 11.4)
0.398	5% TC	Róż. PPA1	-2.8%	(-7.7, 1.9)
		Róż. PPA2	-5.1%	(-10.7, 0.4)
		Róż. NPA1	4.7%	(-0.8, 10.6)
		Róż. NPA2	6.2%	(1.2, 11.8)
0.363	10% TC	Róż. PPA1	-2.0%	(-7.0, 2.8)
		Róż. PPA2	-6.5%	(-12.8, -0.4)
		Róż. NPA1	3.6%	(-1.5, 8.9)
		Róż. NPA2	5.0%	(0.5, 10.1)

Uwagi:

Róż. PPA1 i róż. PPA2 = wartość PPA w ramach testu (wynik powtórzenia 1 z testu „28-8” a wynik powtórzenia 2 z testu „28-8”) minus wartość PPA między testami (wynik testu „SP263” a wynik powtórzenia 1 lub 2 z testu „28-8”);

Róż. NPA1 i róż. NPA2 = wartość NPA w ramach testu (wynik powtórzenia 1 z testu „28-8” a wynik powtórzenia 2 z testu „28-8”) minus wartość NPA między testami (wynik testu „SP263” a wynik powtórzenia 1 lub 2 z testu „28-8”);

CI obliczono przy użyciu metody bootstrap, korzystając z 100000 próbek wtórnych.

Obliczenia oparto na 236 możliwych do oceny przypadkach niepłaskonabłonkowego NSCLC.

Skuteczność kliniczna preparatu LIBTAYO (cemiplimab) w badaniu 1624

Wyniki badania 1624

Bezpieczeństwo i skuteczność preparatu LIBTAYO (cemiplimab) zostały zbadane w otwartym, randomizowanym, wieloośrodkowym, prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie badaniu 1624 (NCT03088540). Uczestnikami badania byli pacjenci z miejscowo zaawansowanym NSCLC, którzy nie kwalifikowali się do chirurgicznej resekcji lub ostatecznej terapii chemioradiacyjnej albo pacjenci z przerzutowym NSCLC.

Projekt badania uwzględniał rekrutację pacjentów z guzami o wysokiej ekspresji białka PD-L1 (punktacja proporcji guza [TPS] \geq 50% zgodnie z oceną przeprowadzoną za pomocą testu immunohistochemicznego z użyciem zestawu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx), którzy nie byli wcześniej poddawani leczeniu ogólnoustrojowemu w związku z przerzutowym rakiem NSCLC. Do badania włączono łącznie 710 pacjentów (populacja objęta zamiarem leczenia [miTT]), a analizę przeprowadzono na populacji pacjentów (n=563) z ekspresją białka PD-L1 o punktacji TPS \geq 50 określonej przy użyciu zestawu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx zgodnie z zatwierdzoną dokumentacją produktu (populacja 22C3+).

Pacjentów poddano randomizacji (1:1) do grupy otrzymującej dożylnie (IV) preparat LIBTAYO w dawce 350 mg co 3 tygodnie przez maksymalnie 108 tygodni lub do grupy otrzymującej schemat chemioterapii opartej na dublecie platyny w od 4 do 6 cykliach, a następnie prowadzono opcjonalne leczenie podtrzymujące pemetreksesem u pacjentów z histologią niepłaskonabłonkową, którzy otrzymywali schemat zawierający pemetreksesem. Randomizację stratyfikowano według histologii (niepłaskonabłonkowa i płaskonabłonkowa) oraz regionu geograficznego (Europa, Azja i reszta świata).

Główne punkty końcowe określające skuteczność przyjęte dla tego badania to przeżycie całkowite (OS) i przeżycie bez progresji choroby (PFS). W przypadku populacji pacjentów z wartością TPS $\geq 50\%$ w badaniu wykazano statystycznie istotny wzrost wartości OS i PFS wśród pacjentów poddanych randomizacji i przydzielonych do grupy otrzymującej preparat LIBTAYO w porównaniu do pacjentów z grupy otrzymującej chemioterapię. Zbliżoną skuteczność obserwowano w populacji mITT (data zakończenia zbierania danych klinicznych: 01 marca 2020 r.).

Skuteczność kliniczna testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay w populacji pacjentów z NSCLC o ekspresji białka PD-L1 w $\geq 50\%$ TC, włączonych do badania 1624 — kliniczne badanie pomostowe (uzupełniające)

Skuteczność kliniczna testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay została oceniona przy użyciu archiwalnych próbek z badania klinicznego 1624. Łącznie 871 próbek z badania klinicznego zostało przetestowanych retrospektywnie przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. 481 próbek pochodziło od pacjentów poddanych randomizacji, a 390 próbek pochodziło od losowej podgrupy pacjentów, którzy na podstawie testów przy zastosowaniu wartości progowej ekspresji białka PD-L1 w komórkach guza (% TC) wynoszącej 50% nie zakwalifikowali się do badania. Współczynniki akceptowalności barwienia dla testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay oceniano na poziomie uczestników. Końcowy współczynnik akceptowalności barwienia w populacji zgodnej z zamiarem zastosowania (intended use, IU) wyniósł 92.8% (95-procentowy CI: 90.9, 94.4).

Zgodność statusu białka PD-L1 między testem VENTANA PD-L1 (SP263) Assay a testem PD-L1 IHC 22C3 pharmDx została obliczona przy użyciu wyników testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx wykorzystanych jako odniesienie. Wyniki analizy zgodności zawiera Tab. 24.

Tab. 24. Zgodność statusu białka PD-L1 między wynikami testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay a wynikami testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx używanego w badaniu 1624.^a

Status białka PD-L1 (SP263) ^c	Status białka PD-L1 (22C3) ^b		
	Wynik dodatni	Wynik ujemny	Łącznie
Wynik dodatni	324	24	348
Wynik ujemny	68	352	420
Łącznie	392	376	768
Współczynniki zgodności ^{d,e}	PPA = 82.7% (324/392) (95-procentowy CI: 78.6–86.1)	NPA = 93.6% (352/376) (95-procentowy CI: 90.7–95.7)	OPA = 88.0% (676/768) (95-procentowy CI: 85.5–90.1)

^a Wszyscy pacjenci z możliwymi do oceny wynikami testów PD-L1 IHC 22C3 pharmDx i VENTANA PD-L1 (SP263), oprócz pacjentów, których ostateczny wynik testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay był związany z odchyleniem od protokołu diagnostycznego.

^b Wykonywano zgodnie z zatwierdzoną dokumentacją. Na potrzeby tej analizy wynik wskazujący na ekspresję białka PD-L1 (22C3) charakteryzującą się wartością TPS $\geq 50\%$ był uznawany za dodatni, natomiast wynik wskazujący na ekspresję białka PD-L1 (22C3) charakteryzującą się wartością TPS $< 50\%$ był uznawany za ujemny.

^c Na potrzeby tej analizy wynik wskazujący na ekspresję białka PD-L1 (SP263) w $\geq 50\%$ TC był uznawany za dodatni, natomiast wynik wskazujący na ekspresję białka PD-L1 (SP263) charakteryzującą się wartością $< 50\%$ TC był uznawany za ujemny.

^d PPA = procentowa zgodność wyników dodatnich; NPA = procentowa zgodność wyników ujemnych; OPA = procentowa zgodność wszystkich wyników ogółem.

^e Dwustronne 95-procentowe CI obliczono przy użyciu metody oceny Wilsona.

Skuteczność preparatu LIBTAYO została oceniona w populacji pacjentów wykazujących ekspresję białka PD-L1 w $\geq 50\%$ komórek guza (TC) określoną za pomocą testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay (SP263+) i przy użyciu metody opisanej przez Li 2015.¹⁴ Dla podzbioru pacjentów ze statusem SP263+ (ekspresja białka PD-L1 [SP263] w $\geq 50\%$ TC/ 22C3+ (TPS $\geq 50\%$) skuteczność szacowano na podstawie danych z badania 1624. Dla podzbioru pacjentów ze statusem SP263+/22C3- (TPS $< 50\%$) uwzględniano szereg scenariuszy, w których zakładano, że skuteczność jest taka sama (najlepszy scenariusz) lub osłabiona w odniesieniu do podzbioru pacjentów ze statusem SP263+/22C3+ (najgorszy scenariusz zakładał współczynnik ryzyka (HR) = 1).

Skuteczność dla pacjentów ze statusem SP263+ ustalano jako średnią ważoną wyników uzyskanych dla grup ze statusem SP263+/22C3+ i statusem SP263+/ 22C3- zgodnie z opisem w publikacji Li 2015.¹⁴ Analizy czułości przeprowadzono w taki sposób, aby uwzględnić wpływ brakujących wyników testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay poprzez imputację wielokrotną. Skuteczność leku, z uwzględnieniem dostępnych i imputowanych wyników testu (SP263) względem ekspresji białka PD-L1, została oszacowana przy użyciu tych samych metod statystycznych, które zastosowano w analizie skuteczności w badaniu 1624.

Charakterystyki wyjściowe i demograficzne były zbliżone między pacjentami ze statusem SP263+, pacjentami ze statusem 22C3+ i pacjentami w populacji mITT.

Odnotowana skuteczność wśród pacjentów o statusie SP263+/22C3+ utrzymywała się na podobnym poziomie do skuteczności wśród pacjentów o statusie 22C3+ (Tab. 25). Wyniki analiz pomostowych (uzupełniających), z zastosowaniem imputacji i bez, oraz wszystkie rozważane scenariusze wskazują, że korzyść kliniczna z przyjmowania preparatu LIBTAYO w porównaniu do chemioterapii utrzymuje się w populacji pacjentów ze statusem SP263+ w porównaniu do populacji pacjentów ze statusem 22C3+. Przemawia to za stosowaniem preparatu LIBTAYO w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu (1L) wśród pacjentów z ekspresją białka PD-L1 w $\geq 50\%$ TC w populacji pacjentów z NSCLC zidentyfikowanych za pomocą testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Tab. 25. Skuteczność kliniczna cemiplimabu u pacjentów z ekspresją białka PD-L1 $\geq 50\%$ określoną za pomocą testów PD-L1 IHC 22C3 PharmDx i VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Punkty końcowe	22C3+ ^{a,b} (N=563)		22C3+, SP263+ ^c (N=324)	
	LIBTAYO n=283	Chemioterapia n=280	LIBTAYO n=164	Chemioterapia n=160
Przeżycie całkowite				
Liczba zgonów (%)	70 (24.7)	105 (37.5)	38 (23.2)	56 (35.0)
Mediana w miesiącach (95-procentowy CI) ^d	NR (17.9, NE)	14.2 (11.2, 17.5)	22.1 (17.7, NE)	15.5 (11.4, NE)
Współczynnik ryzyka (95-procentowy CI) ^e	0.57 (0.42, 0.77)		0.52 (0.34, 0.80)	
Wartość p	0.0002		0.0022	
Przeżycie bez progresji choroby wg BICR				
Liczba zdarzeń (%)	147 (51.9)	197 (70.4)	76 (46.3)	110 (68.8)
Mediana w miesiącach (95-procentowy CI) ^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)
Współczynnik ryzyka (95-procentowy CI) ^e	0.54 (0.43, 0.68)		0.43 (0.32, 0.59)	
Wartość p	< 0.0001		< 0.0001	

BICR = niezależna analiza centralna przeprowadzana w warunkach zaślepienia; CI = przedział ufności; NE = niemożliwe do oceny; NR = nie osiągnięto; LIBTAYO = cemiplimab

^a 22C3+ odnosi się do podzbioru pacjentów poddanych randomizacji, wykazujących ekspresję białka PD-L1 charakteryzującą się wartością TPS w $\geq 50\%$ komórek guza (TC) na podstawie wyniku testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx stosowanego zgodnie z zatwierdzoną dokumentacją produktu

Punkty końcowe	22C3+ a,b (N=563)		22C3+, SP263+ c (N=324)	
	LIBTAYO n=283	Chemioterapia n=280	LIBTAYO n=164	Chemioterapia n=160

^b Z badania 1624

^c 22C3+, SP263+ odnoszą się do podzbioru pacjentów z ekspresją białka w $\geq 50\%$ TC na podstawie wyniku testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay oraz TPS w $\geq 50\%$ komórek guza (TC) na podstawie testu PD-L1 IHC 22C3

^d Na podstawie metody Kaplana-Meiera

^e Na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu ze stratyfikacją

Skuteczność kliniczna preparatu LIBTAYO (cemiplimab) w części 2 badania 16113

Skuteczność kliniczną testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay oceniano w części 2 badania 16113 (NCT03409614), poddanego randomizacji, globalnego badania fazy III prowadzonego w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu LIBTAYO (cemiplimab) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na dublecie platyny jako leczenia pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym rakiem NSCLC.

Do badania włączono łącznie 466 pacjentów (pełen zestaw analityczny [FAS]). Pacjentów poddano randomizacji (2:1) do grupy otrzymującej cemiplimab w dawce 350 mg w skojarzeniu z chemioterapią opartą na dublecie platyny lub do grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z chemioterapią opartą na dublecie platyny. Leczenie podawano dożylnie, co 3 tygodnie przez 4 cykle w zależności od tolerancji pacjenta i oceny choroby. Randomizację stratyfikowano według histologii (niepłaskonabłonkowa i płaskonabłonkowa) oraz poziomu ekspresji białka PD-L1 w komórkach TC (<1%, od 1% do 49%, $\geq 50\%$). Ogółem 57.1% pacjentów miało histologię niepłaskonabłonkową (pacjenci z histologią płaskonabłonkową zostali ograniczeni zgodnie z protokołem do 50%), a większość (85.2%) pacjentów miała chorobę przerzutową (stadium IV) podczas badań przesiewowych w porównaniu z chorobą miejscowo zaawansowaną (14.8% [stadium I/II/III]: 10.7% lub I/II: 4.1%).

Próbki guza pobrane od 465 z 466 pacjentów włączonych do badania zostały wybarwione przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay w celu określenia poziomu ekspresji białka PD-L1. Odsetek pacjentów z guzami z ekspresją białka PD-L1 w $\geq 1\%$ komórek guza (TC) określoną na podstawie testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay wynosiła 70.1%. Ostateczny współczynnik akceptowalności barwienia przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay wśród pacjentów z populacją zgodnej z zamiarem zastosowania wyniósł 100.0%

Pierwszorzędowną miarą punktu końcowego określającą skuteczność w części 2 badania 16113 było przeżycie całkowite (OS). OS zdefiniowano jako czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Pierwszorzędownym celem w zakresie skuteczności było porównanie wartości OS uzyskanych dla pacjentów, którzy otrzymywali cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na dublecie platyny, z wartościami uzyskanymi dla pacjentów, którzy otrzymywali placebo w skojarzeniu z chemioterapią opartą na dublecie platyny. Analizę przeprowadzano na populacji FAS. Kluczowym drugorzędownym punktem końcowym określającym skuteczność było przeżycie bez progresji choroby (PFS) oceniane w populacji FAS. PFS zdefiniowano jako czas od daty randomizacji do daty pierwszego udokumentowanego nawrotu choroby lub daty zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej. Wartości OS i PFS oceniano również u pacjentów z ekspresją białka PD-L1 w $\geq 1\%$ TC zgodnie z oceną przeprowadzoną przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

W momencie analizy końcowej (data zakończenia zbierania danych klinicznych: 14 czerwca 2021 r.) klinicznie znaczącą i statystycznie istotną poprawę wartości OS zaobserwowano w grupie cemiplimab/chemioterapia w porównaniu z grupą placebo/chemioterapia. W populacji FAS (N=466) mediana wartości OS była istotnie wyższa w grupie cemiplimab/chemioterapia (21.9 miesiąca [95-procentowy CI: od 15.5 do NE]) w porównaniu z grupą placebo/chemioterapia (13.0 miesiące [95-procentowy CI: od 11.9 do 16.1] (HR=0.706 [95-procentowy CI: od 0.534 do 0.933], p=0.0140).

Korzyść pod względem wartości OS została dodatkowo potwierdzona przez znaczącą poprawę w zakresie wartości PFS. W populacji FAS (N=466) mediana wartości PFS była istotnie wyższa w grupie cemiplimab/chemioterapia (8.2 miesiąca [95-procentowy CI: 6.4, 9.3] w porównaniu z grupą placebo/chemioterapia (5.0 miesiące [95-procentowy CI: 4.3, 6.2]) (HR=0.556 [95-procentowy CI: od 0.442 do 0.699], p<0.0001).

Klinicznie znaczącą poprawę wartości OS i PFS zaobserwowano również u pacjentów z ekspresją białka PD-L1 w $\geq 1\%$ TC (n=327), co przemawia za stosowaniem preparatu LIBTAYO w skojarzeniu z chemioterapią opartą na dublecie platyny w leczeniu pierwszego rzutu (1L) u pacjentów z rakiem NSCLC z ekspresją białka PD-L1 w $\geq 1\%$ TC zidentyfikowaną przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Wyniki dotyczące skuteczności wśród pacjentów z ekspresją białka PD-L1 w $\geq 1\%$ TC lub < 1% TC zawiera Tab. 26.

Tab. 26. Skuteczność kliniczna preparatu LIBTAYO wśród pacjentów z ekspresją białka PD-L1 w $\geq 1\%$ TC lub < 1% TC zgodnie z oceną przeprowadzoną przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay

Punkty końcowe	LIBTAYO + chemioterapia	Placebo + chemioterapia
Przeżycie całkowite		
PD-L1 $\geq 1\%$	(N=217)	(N=110)
Zdarzenie (%)	78/217 (35.9%)	55/110 (50.0%)
Mediana (95-procentowy CI), (miesiące) ^a	21.9 (17.3, NE)	12.6 (10.3, 16.4)
HR (95-procentowy CI) ^b	0.552 (0.390, 0.781)	
PD-L1 < 1%	(N=95)	(N=44)
Zdarzenie (%)	54/95 (56.8%)	27/44 (61.4%)
Mediana (95-procentowy CI), (miesiące) ^a	12.8 (9.6, 16.5)	14.2 (9.1, 18.0)
HR (95-procentowy CI) ^c	1.006 (0.633, 1.600)	
Przeżycie bez progresji choroby		
PD-L1 $\geq 1\%$	(N=217)	(N=110)
Zdarzenie (%)	134/217 (61.8%)	86/110 (78.2%)
Mediana (95-procentowy CI), (miesiące) ^a	8.5 (6.7, 10.7)	5.5 (4.3, 6.2)
HR (95-procentowy CI) ^b	0.475 (0.361, 0.626)	
PD-L1 < 1%	(N=95)	(N=44)
Zdarzenie (%)	70/95 (73.7%)	36/44 (81.8%)
Mediana (95-procentowy CI), (miesiące) ^a	6.2 (4.4, 8.3)	4.4 (4.2, 6.2)
HR (95-procentowy CI) ^c	0.764 (0.509, 1.146)	

CI = przedział ufności, HR = współczynnik ryzyka, NE = nie do oszacowania, LIBTAYO = cemiplimab

^a Na podstawie metody Kaplana-Meiera

^b Na podstawie modelu hazardu ze stratyfikacją; stratyfikacja według histologii (płaskonabłonkowa, niepłaskonabłonkowa)

^c Na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu baz stratyfikacji

Skuteczność kliniczna preparatu TECENTRIQ (atezolizumab) w badaniu IMpower010

Skuteczność kliniczną testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay została oceniona w otwartym, poddanym randomizacji badaniu fazy III IMpower010 (NCT02486718). Badanie zostało zaprojektowane w celu zbadania skuteczności i bezpieczeństwa preparatu TECENTRIQ (atezolizumab) (przeciwciało anti-PD-L1) w porównaniu z leczeniem w ramach najlepszej opieki podtrzymującej (best supportive care, BSC) stosowanym po adiuwantowej chemioterapii opartej na cisplatynie wśród pacjentów po całkowitej resekcji NSCLC w stadium IB-IIIa.

Łącznie 1280 pacjentów włączonych do badania zostało poddanych całkowitej resekcji guza i kwalifikowało się do otrzymania do 4 cykli chemioterapii opartej na cisplatinie. Łącznie 1005 pacjentów po okresie rekonwalescencji po operacji zostało poddanych randomizacji (1:1) do grupy otrzymującej preparat TECENTRIQ w dawce 1200 mg w formie wlewów dożylnych wykonywanych co 3 tygodnie przez 16 cykli, o ile nie doszło do nawrotu choroby lub niedopuszczalnej toksyczności, albo do grupy otrzymującej BSC. Randomizacja była stratyfikowana według płci, stadium choroby, histologii i ekspresji białka PD-L1. Wśród pacjentów poddanych randomizacji 12% pacjentów miało stwierdzone stadium IB, 47% stadium II, a 41% stadium IIIA.

Próbki guza pobrane od 1169 z 1280 pacjentów włączonych do badania (w tym 985 pacjentów z grupy 1005 pacjentów poddanych randomizacji) zostały wybarwione przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay w celu określenia poziomu ekspresji białka PD-L1. Odsetek pacjentów z guzami z ekspresją białka PD-L1 w $\geq 1\%$ lub $\geq 50\%$ komórek guza (TC) określoną na podstawie testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay wynosił odpowiednio 55% i 26%. Ostateczny współczynnik akceptowalności barwienia przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay wśród pacjentów z populacji zgodnej z zamiarem zastosowania wyniósł 99.3%

Jako pierwszorzędową miarę wyniku skuteczności w badaniu IMpower010 przyjęto przeżycie wolne od choroby (disease-free survival, DFS) oceniane przez badacza. DFS zdefiniowano jako czas od daty randomizacji do daty wystąpienia któregośkolwiek z następujących zdarzeń: pierwszego udokumentowanego nawrotu choroby, nowego pierwotnego NSCLC lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej. Pierwszorzędomy celem dotyczącym skuteczności była ocena DFS w populacji pacjentów z rakiem w stadium II–IIIa, wykazującym ekspresję białka PD-L1 w $\geq 1\%$ TC (na podstawie testu SP263). Kluczowymi drugorzędomi celami dotyczącymi skuteczności była ocena DFS w populacji pacjentów z rakiem w stadium II–IIIa, wykazującym ekspresję białka PD-L1 w $\geq 50\%$ TC (na podstawie testu SP263), oraz ocena przeżycia całkowitego (OS) w populacji ITT.

W momencie okresowej analizy DFS (data zakończenia zbierania danych klinicznych: 21 stycznia 2021 r.) badanie osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy i wykazało statystycznie istotną poprawę wartości DFS w grupie otrzymującej preparat TECENTRIQ w porównaniu z grupą otrzymującą BSC w populacji pacjentów z rakiem w stadium II–IIIa, wykazującym ekspresję białka PD-L1 w $\geq 1\%$ TC (n = 476) (stratyfikowany HR: 0.66, 95-procentowy CI: 0.50, 0.88, wartość p: 0.004). Mediana czasu obserwacji od zakończenia terapii pacjentów wynosiła około 32 miesiące. Podczas analizy celów drugorzędowych obejmującej pacjentów z rakiem w stadium II–IIIa, wykazującym ekspresję białka PD-L1 w $\geq 50\%$ TC (n = 229) wykazano klinicznie znaczącą poprawę wartości DFS przy niestratyfikowanym HR wynoszącym 0.43 (95-procentowy CI: 0.27, 0.68).

Klinicznie znaczącą poprawę wartości DFS zaobserwowano również w populacji pacjentów z rakiem w stadium II–IIIa wykazującym ekspresję białka PD-L1 w $\geq 50\%$ TC bez mutacji genu EGFR lub rearanżacji genu ALK (n = 209).

Wyniki dotyczące skuteczności w populacji pacjentów z rakiem w stadium II–IIIa wykazującym ekspresję białka PD-L1 w $\geq 50\%$ TC (bez mutacji genu EGFR lub rearanżacji genu ALK oraz z taką mutacją i rearanżacją) przedstawia Tab. 27.

Tab. 27. Wyniki dotyczące skuteczności z badania IMpower010 w populacji pacjentów z rakiem NSCLC w stadium II–IIIa wykazującym ekspresję białka PD-L1 (SP263) w $\geq 50\%$ TC.

	$\geq 50\%$ TC		$\geq 50\%$ TC bez mutacji genu EGFR lub rearanżacji genu ALK	
	Grupa A (TECENTRIQ) n = 115	Grupa B (BSC) n = 114	Grupa A (TECENTRIQ) n = 106	Grupa B (BSC) n = 103
Zdarzenia DFS (%)	28 (24.3%)	52 (45.6%)	24 (22.6%)	45 (43.7%)
Mediana DFS, w miesiącach (95-procentowy CI) ^a	NE (42.3, NE)	35.7 (29.7, NE)	NE (NE, NE)	37.3 (30.1, NE)

	$\geq 50\%$ TC		$\geq 50\%$ TC bez mutacji genu EGFR lub rearanżacji genu ALK	
	Grupa A (TECENTRIQ) n = 115	Grupa B (BSC) n = 114	Grupa A (TECENTRIQ) n = 106	Grupa B (BSC) n = 103
Współczynnik hazardu (95-procentowy CI) ^b	0.43 (0.27, 0.68)		0.43 (0.26, 0.71)	
Wartość p	0.0002		0.0002	

DFS = przeżycie wolne od choroby; CI = przedział ufności; NE = nie do oszacowania BSC = najlepsza opieka podtrzymująca

^a Mediana czasu obserwacji pacjentów wynosiła około 32 miesiące.

^b Niestratyfikowany

ROZWIĄZYWANIE PROBLEMÓW

Przewodnik rozwiązywania problemów zamieszczono w Tab. 28. Jeżeli problemu nie można przypisać do żadnej z tych przyczyn lub jeżeli sugerowane działanie korygujące nie rozwiązuje problemu, należy skonsultować się z lokalnym przedstawicielem działu pomocy technicznej.

Tab. 28. Przewodnik rozwiązywania problemów dla testu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Problem	Prawdopodobna przyczyna	Zalecane postępowanie
Lekkie barwienie lub brak barwienia preparatów	Wybrano nieprawidłowy protokół barwienia	Zweryfikować, czy zastosowano zalecaną procedurę barwienia. Zweryfikować, czy dla przeciwi ciała pierwszorzędowego wybrano VENTANA PD-L1 (SP263).
	Degradacja tkanki	Zweryfikować, czy tkanka była barwiona w ciągu zalecanych ram czasowych po wykonaniu skrawków.
	Nieprawidłowe działanie dozownika	Zweryfikować, czy zdjęto nasadkę dyszy. Upewnić się, że dozownik jest wypełniony. Sprawdzić, czy w komorze napełniania wstępnego nie ma ciał obcych lub cząstek stałych, takich jak włókna lub osady. Więcej informacji można znaleźć w ulotce dołączonej do opakowania dozownika wbudowanego powiązanego z P/N 741-4905 znajdującej się na stronie navifyportal.roche.com . Upewnić się, że stosowane są wyłącznie zalecane środki utrwalające i czasy utrwalania.
	Nieprawidłowy lub brakujący płyn odczynnikowy	Upewnić się, że płyn odczynnikowy jest prawidłowo napełniony.

Problem	Prawdopodobna przyczyna	Zalecane postępowanie
Nadmierne barwienie tła preparatów	Wybrano nieprawidłowy protokół barwienia	Zweryfikować, czy zastosowano zalecaną procedurę barwienia.
	Nieprawidłowy lub brakujący płyn odczynnikowy	Upewnić się, że płyn odczynnikowy jest prawidłowo napełniony.
	Użyto niewłaściwej metody utrwalania	Upewnić się, że stosowane są wyłącznie zalecane środki utrwalające i czasy utrwalania.
Tkanka oddziela się od szkiełek	Stosowanie nieprawidłowych szkiełek mikroskopowych	Upewnić się, że stosowane są naładowane dodatnio szkiełka mikroskopowe.

BIBLIOGRAFIA

- Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2008; 26:677-704.
- Blank C, Mackensen A. Contribution of the PD-L1/CD137 pathway to T-cell exhaustion: an update on implications for chronic infections and tumor evasion. *Cancer Immunol Immunother* 2007; 56(5):739-745.
- 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.
- 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.
- 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.
- Carson FL, Cappellano C. *Histotechnology; A Self-Instructional Text*, 5th edition. American Society for Clinical Pathology Press; 2020, 2022.
- Occupational Safety and Health Standards: Occupational exposure to hazardous chemicals in laboratories. (29 CFR Part 1910.1450). *Fed. Register*.
- Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 24 June 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Li M. Statistical consideration and challenges in bridging study of personalized medicine. *J Biopharm Stat* 2015; 25(3):397-407.

UWAGA: W tym dokumencie jako separator dziesiętny do zaznaczenia granicy między częścią całkowitą a ułamkową cyfry dziesiętnej zawsze używana jest kropka. Nie jest używany separator tysięcy.

Podsumowanie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności można znaleźć pod adresem: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Symbole

Firma Ventana stosuje określone poniżej symbole i oznaczenia dodatkowo do symboli wymienionych w normie ISO 15223-1 (dotyczy USA: więcej informacji można znaleźć pod adresem elabdoc.roche.com/symbols).



Globalny Numer Jednostki Handlowej

Rx only

Dotyczy USA: Przewaga: Prawo federalne zezwala na sprzedaż tego wyrobu wyłącznie lekarzowi lub na zlecenie lekarza.

HISTORIA ZMIAN

Wer.	Aktualizacje
E	Zaktualizowano informacje zawarte w następujących częściach: Ostrzeżenia i środki ostrożności, Procedura barwienia, Skuteczność analityczna — niedrobnokomórkowy rak płuca i Symbole. Dodano informacje o aparacie BenchMark ULTRA PLUS.

WŁASNOŚĆ INTELEKTUALNA

VENTANA, BENCHMARK i OPTIVIEW są znakami towarowymi firmy Roche. Nazwy i znaki towarowe wszystkich pozostałych produktów stanowią własność odpowiednich właścicieli.

© 2024 Ventana Medical Systems, Inc.

For USA: Rx only

DANE KONTAKTOWE



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

www.roche.com

