

VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay

REF 741-5076

07763620001

IVD  50

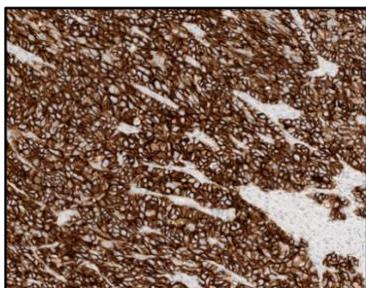


Figure 1. Tissu de carcinome ovarien coloré avec le VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay.

UTILISATION PREVUE

Le VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay est un test immunohistochimique qualitatif qui utilise un anticorps monoclonal de souris anti-FOLR1, clone FOLR1-2.1, destiné à être utilisé en laboratoire pour l'évaluation de la protéine récepteur de folate alpha (FOLR1) dans des échantillons de tissus épithéliaux de l'ovaire, des trompes de Fallope ou de cancer primaire péritoine fixés au formol et inclus en paraffine (FFPE), par microscopie optique. Ce test est destiné à être utilisé avec l'OptiView

DAB IHC Detection Kit pour une coloration sur un appareil BenchMark IHC/ISH.

Le seuil clinique d'expression de FOLR1 est ≥ 75 % de cellules tumorales viables (TC) avec une coloration de la membrane à des niveaux d'intensité modérés et/ou forts.

Le test est indiqué comme diagnostic compagnon pour faciliter l'identification des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou d'un cancer primaire du péritoine et susceptibles d'être éligibles à un traitement par ELAHERE (mirvetuximab soravtansine).

Les résultats des tests réalisés avec le VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay doivent être interprétés par un anatomopathologiste qualifié, en complément d'examen histologiques, d'informations cliniques pertinentes et de contrôles adaptés.

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

RESUME ET EXPLICATION

Le VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay utilise un anticorps d'hybridome monoclonal de souris produit contre une protéine recombinante sous forme de surageant de culture cellulaire, et purifié à l'aide d'une protéine-G.

Le VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay est un test d'immunohistochimie (IHC) qui détecte la protéine récepteur de folate α^* (FR α) codée par le gène récepteur de folate 1 (FOLR1). FR α fait partie d'une famille de récepteurs de folate de haute affinité, comprenant FR β , FR γ et FR δ , qui sont codés par FOLR2, FOLR3 et FOLR4, respectivement.^{1,2} FR α , FR β et FR δ sont des protéines de la membrane cellulaire ancrées au glycosylphosphatidylinositol (GPI), tandis que FR γ n'a pas de région d'ancrage GPI et est une protéine soluble détectée dans les cellules hématopoïétiques.^{1,2} FR δ est détecté dans les membranes plasmiques des gamètes et intervient dans la fécondation.^{1,2} Parmi les récepteurs des folates, FR α est l'isoforme la plus largement examinée.¹⁻⁵

FR α a une forte affinité de liaison pour les folates réduits (par exemple 5-méthyltétrahydrofolate, tétrahydrofolate) et l'acide folique.¹⁻³ Le folate (également connu sous le nom de vitamine B9), est un cofacteur essentiel pour les réactions de transfert d'un carbone qui est nécessaire lors de la synthèse des acides nucléiques, du métabolisme cellulaire, de la méthylation et de la prolifération cellulaire.¹⁻⁴ En raison de la nature hydrophile du folate au pH physiologique, il doit être véhiculé activement dans la cellule.^{4,5} L'absorption cellulaire est médiée par trois transporteurs distincts : le transporteur de folate réduit (RFC), le transporteur de folate couplé à un proton (PCFT) et les récepteurs de folate.^{1,3-6} La principale voie d'absorption des folates passe par le RFC qui est exprimé de façon ubiquitaire dans les cellules normales et aide à l'absorption des folates alimentaires.^{4,5} PCFT utilise le gradient de protons transmembranaire pour médier l'absorption des folates.^{4,5} Les récepteurs des folates, dont FR α , transportent les folates dans la cellule par endocytose dépendante du greffon lipidique.^{4,5} À noter que FR α est

confiné au côté luminal des cellules épithéliales polarisées et, par conséquent, n'est pas en contact avec les folates circulant dans le sang.¹⁻⁵

Dans les tissus normaux, l'expression de FR α est limitée aux cellules épithéliales des plexus choroïdes, des tubules rénaux proximaux, des trompes de Fallope, de l'utérus, de l'épididyme et des glandes salivaires et bronchiques.¹⁻³ On retrouve également cette expression dans les cellules acineuses du sein, les types I et II des pneumocytes pulmonaires, et les trophoblastes du placenta.^{1,3}

Signification clinique Cancer de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire est l'un des cancers les plus fréquents et la principale cause de décès chez les femmes atteintes d'un cancer gynécologique.^{7,8} Le cancer épithélial de l'ovaire (EOC) est le sous-type pathologique prédominant et représente environ 90 à 95 % des cancers de l'ovaire.^{9,10} Il est à noter que le carcinome primaire des trompes de Fallope et les cancers péritonéaux sont souvent inclus dans la classification du cancer de l'ovaire et sont considérés comme faisant partie de l'EOC avec le même traitement et les mêmes résultats.⁹ La chimiothérapie occupe une place importante dans le traitement des patientes atteintes d'un EOC, les thérapies à base de platine étant le pilier du traitement de première intention.^{7,10} Cependant, on s'attend à ce qu'environ 70 à 80 % des patientes atteintes d'un EOC avancé fassent une rechute pendant ou après un traitement à base de platine.^{7,10,11} Les patientes dont la maladie récidive dans les six mois suivant un traitement à base de platine sont dites résistantes au platine et ces patientes ont généralement un très mauvais résultat, d'où la nécessité d'une nouvelle option thérapeutique.^{8,10} Une cible émergente pour les nouvelles thérapies est la détection de FR α chez les patientes atteintes d'EOC, en particulier chez les patientes présentant une résistance au platine.

PRINCIPE DE LA PROCEDURE

Le VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay utilise un anticorps primaire monoclonal de souris qui se lie à la protéine FOLR1 dans des coupes de tissus fixés au formol et inclus en paraffine. Cet anticorps spécifique peut être visualisé à l'aide de l'OptiView DAB IHC Detection Kit (réf. 760-700 / 06396500001). Consulter la notice de l'OptiView DAB IHC Detection Kit pour de plus amples informations. Les résultats sont interprétés à l'aide d'un microscope optique.

Les cas cliniques doivent faire l'objet d'une évaluation avec des tissus contrôles appropriés. En plus de la coloration avec l'anticorps VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay, une seconde lame doit être colorée avec le VENTANA Negative Control (Monoclonal) (réf. 760-2014 / 05266670001). Cette lame doit présenter une coloration spécifique négative pour être considérée comme acceptable.

MATERIEL FOURNI

Le VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay contient suffisamment de réactif pour effectuer 50 tests.

Un distributeur de 5 mL d'anticorps VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay contient environ 28 μ g d'anticorps monoclonal de souris (FOLR1-2.1).

L'anticorps est dilué dans un tampon Tris-HCl à 0.05 M avec de protéine de transport et 0.10 % de ProClin 300, un conservateur.

La concentration en anticorps spécifique est d'environ 5.6 μ g/mL.

Ce produit ne présente aucune réactivité non spécifique connue de l'anticorps.

Le VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay utilise un anticorps monoclonal de souris produit sous forme de surageant de culture cellulaire.

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

MATERIEL NECESSAIRE MAIS NON FOURNI

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

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

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

1. Tissus de contrôle recommandés
2. Lames de microscope chargées positivement
3. Negative Control (Monoclonal) (réf. 760-2014 / 05266670001)

4. Étuve capable de maintenir une température de 60 °C ± 5 °C
5. Étiquettes à codes-barres
6. Xylène (de qualité histologique)
7. Éthanol ou alcool (de qualité histologique)
 - Solution à 100 % : éthanol ou alcool non dilué
 - Solution à 95 % : mélanger 95 volumes d'éthanol ou d'alcool à 5 volumes d'eau déionisée
 - Solution à 80 % : Mélanger 80 volumes d'éthanol ou d'alcool à 20 volumes d'eau déionisée
8. Eau déionisée ou distillée
9. OptiView DAB IHC Detection Kit (réf. 760-700 / 06396500001)
10. EZ Prep Concentrate (10X) (réf. 950-102 / 05279771001)
11. Reaction Buffer Concentrate (10X) (réf. 950-300 / 05353955001)
12. ULTRA LCS (Predilute) (réf. 650-210 / 05424534001)
13. ULTRA Cell Conditioning Solution (ULTRA CC1) (réf. 950-224 / 05424569001)
14. Contre-coloration Hematoxylin II (réf. 790-2208 / 05277965001)
15. Bluing Reagent (réf. 760-2037 / 05266769001)
16. Matériel courant de laboratoire
17. Appareil BenchMark ULTRA
18. Milieu de montage permanent (Permount Fisher, réf. SP15-500 ou équivalent)
19. Lamelle de verre (de taille suffisante pour recouvrir le tissu, p. ex. VWR réf. 48393-060)
20. Colleuse de lamelles automatique (de type Tissue-Tek SCA Automated Coverslipper)
21. Microscope optique
22. Papier absorbant

CONSERVATION ET STABILITE

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

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

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

PREPARATION DES ECHANTILLONS

Les tissus fixés au formol et inclus en paraffine (FFPE) préparés en routine sont adaptés à la coloration à l'aide de cet anticorps primaire lorsque celui-ci est utilisé avec les kits de détection VENTANA et les appareils BenchMark ULTRA. Il est recommandé de fixer les tissus au formol neutre tamponné (NBF) à 10 % entre 6 et 72 heures.¹²

Les fixateurs à base d'alcool formolé acétique (AFA), d'alcool à 95 % et Prefer ont montré une perte d'expression spécifique de la protéine FOLR1 pour tous les temps de fixation testés (de 1 à 72 heures), et leur utilisation n'est pas recommandée dans le cadre de ce test. L'utilisation de Zinc Formalin ou leu Z-5 n'est pas recommandée en raison de la variabilité du pourcentage de coloration des cellules tumorales.

Les coupes doivent faire environ 4 µm d'épaisseur et être montées sur des lames chargées positivement. Les lames doivent être colorées immédiatement, car l'antigénicité des coupes de tissu peut diminuer avec le temps. Contacter un représentant Roche pour obtenir un exemplaire du document « Recommended Slide Storage and Handling » pour de plus amples informations.

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

AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

1. Pour utilisation en diagnostic in vitro (IVD).
2. Pour utilisation professionnelle uniquement.
3. **ATTENTION** : en vertu de la loi fédérale des États-Unis, ce produit peut uniquement être vendu par un médecin ou sur prescription médicale. (Rx Only)
4. Ne pas utiliser au-delà du nombre de tests indiqué.
5. Une solution de ProClin 300 est utilisée comme conservateur dans ce réactif. Ce conservateur classé comme produit irritant peut provoquer une sensibilisation par contact avec la peau. Prendre toutes les précautions nécessaires pendant la

manipulation. Éviter tout contact des yeux, de la peau et des membranes muqueuses avec les réactifs. Utiliser des gants et porter des vêtements de protection.

6. Les conditions ambiantes peuvent affecter les lames chargées positivement et conduire à une coloration inappropriée. Un représentant Roche pourra fournir plus d'informations sur l'utilisation de ces types de lames.
7. Les produits d'origine humaine ou animale doivent être manipulés comme du matériel présentant un risque biologique et éliminés en prenant les précautions appropriées. En cas d'exposition à un tel produit, il convient de respecter les directives des autorités de santé compétentes.^{13,14}
8. Éviter tout contact des yeux et des muqueuses avec les réactifs. Si des réactifs entrent en contact avec des zones sensibles, laver abondamment à l'eau.
9. Éviter toute contamination microbienne des réactifs, car cela pourrait entraîner des résultats erronés.
10. Pour plus d'informations sur l'utilisation de ce produit, se référer au guide d'utilisation de l'appareil BenchMark ULTRA et au mode d'emploi de tous les composants nécessaires à l'adresse navifyportal.roche.com.
11. Consulter les autorités locales et/ou nationales pour connaître la méthode d'élimination recommandée.
12. L'étiquetage de sécurité des produits suit principalement les directives SGH de l'UE. La fiche de données de sécurité est disponible sur demande pour les utilisateurs professionnels.
13. Pour signaler toute suspicion d'événement grave lié à ce dispositif, contacter un représentant Roche local et l'autorité compétente de l'État membre ou du pays dans lequel le dispositif est utilisé.

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

Tableau 1. Mentions de danger.

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

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

PROCEDURE DE COLORATION

Les anticorps primaires VENTANA ont été développés pour être utilisés sur des appareils BenchMark ULTRA en association avec les kits de détection et les accessoires VENTANA. Se reporter au Tableau 2 pour les protocoles de coloration recommandés.

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

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

Pour de plus amples informations sur l'utilisation appropriée de ce dispositif, consulter la fiche technique du distributeur en ligne associée à la référence 741-5076.

Tableau 2. Protocole de coloration recommandé pour le VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay avec l'OptiView DAB IHC Detection Kit sur les appareils BenchMark ULTRA.

Type de procédure	Méthode
	ULTRA FOLR1(FOLR1-2.1)RxDx Assay
Séchage*	Facultatif**
Déparaffinage	4 minutes (par défaut), 72 °C
Cell Conditioning (démassage de l'antigène)	ULTRA CC1, 64 minutes, 100 °C
Inhibiteur de peroxydase avant l'anticorps primaire	4 minutes, 36 °C
Anticorps (primaire)*	FOLR1-2.1 RxDx Assay Ab (32 minutes, 36 °C) ou Negative Control Ab (32 minutes, 36 °C)
OptiView HQ Linker	8 minutes (par défaut), 36 °C
OptiView HRP Multimer	8 minutes (par défaut), 36 °C
Contre-coloration*	Hematoxylin II, 4 minutes, 36 °C
Après contre-coloration*	Bling, 4 minutes, 36 °C

* Au choix du client

** Le séchage est facultatif. Peut être effectué dans l'appareil ou hors ligne.

REACTIF DE CONTROLE NEGATIF

En plus de la coloration avec le VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay, une seconde lame doit être colorée avec le réactif de contrôle négatif approprié.

TISSU DE CONTROLE POSITIF

Un tissu de contrôle doit être inclus à chaque cycle de l'appareil. Cela permet d'identifier tout problème d'application des réactifs sur la lame lors du cycle de coloration. Le tissu de contrôle peut comprendre à la fois des éléments positifs et des éléments négatifs à la coloration et peut servir à la fois de tissu de contrôle positif et négatif. Voir la figure 2. Le tissu de contrôle doit être un échantillon fraîchement prélevé lors d'une autopsie, d'une biopsie ou d'une intervention chirurgicale et préparé ou fixé dès que possible après le prélèvement et de manière identique aux coupes à tester.

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

La trompe de Fallope normale constitue un exemple de tissu de contrôle positif et négatif pour cet anticorps. L'expression de FOLR1 est largement limitée à la surface luminale des cellules épithéliales de la trompe de Fallope normale. La coloration FOLR1 dans le tissu normal de la trompe de Fallope présente une coloration circonférentielle de la membrane et une absence de coloration dans le stroma. Le VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay nécessite l'utilisation d'un cas de coloration circonférentielle modérée à utiliser comme contrôle positif du cycle.

Tableau 3. Évaluation des tissus de contrôle positifs et négatifs pour les trompes de Fallope normales.

Statut	Profil de coloration
Acceptable	Coloration de la membrane FOLR1 prédominante et modérée* dans l'épithélium de la trompe de Fallope normale et absence de coloration spécifique dans le stroma de la trompe de Fallope normale.
Non acceptable	Absence de coloration, ou coloration circonférentielle* FOLR1 prédominante, faible ou forte, de la membrane dans l'épithélium de la trompe de Fallope normale et/ou coloration de fond FOLR1 non spécifique qui interfère avec l'interprétation.

Remarque : La coloration apicale de la première couche de cellules luminales ne doit pas être prise en compte dans l'évaluation de l'acceptabilité de la coloration FOLR1 des trompes de Fallope normales.

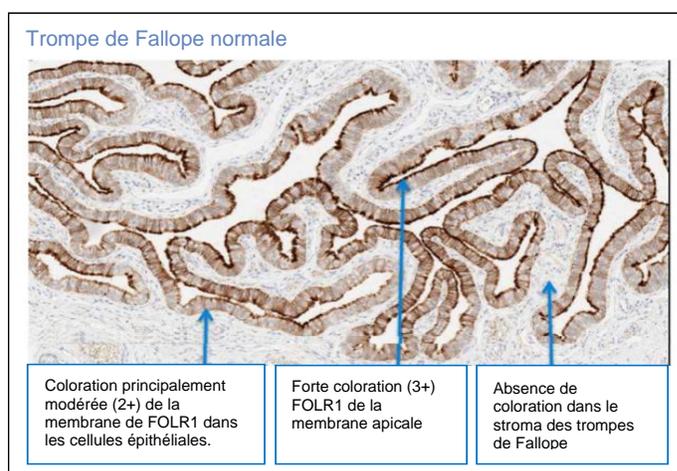


Figure 2. Coloration acceptable du tissu de contrôle des trompes de Fallope normales

INTERPRETATION DE LA COLORATION / RESULTATS ATTENDUS

Le profil de coloration cellulaire pour du VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay est membranaire et cytoplasmique dans les tissus EOC avec des plages d'intensité de coloration variables ; seule la coloration membranaire est évaluée pour la détermination du statut FOLR1. Le profil de coloration de la membrane peut être apical ou circonférentiel (partiel ou complet). Le pourcentage de cellules tumorales présentant une coloration à chaque intensité (négative, faible, modérée, forte) doit être évalué à partir d'échantillons contenant un minimum d'environ 100 cellules tumorales viables. Seules les intensités de coloration modérées et fortes contribuent à la détermination du statut de FOLR1 à l'aide de la méthode de notation. Les cas de tissus EOC sont considérés comme positifs pour le statut FOLR1 si $\geq 75\%$ des cellules tumorales (TC) viables présentent une coloration modérée et/ou forte de la membrane. Un anatomopathologiste qualifié doit déterminer le pourcentage de coloration de FOLR1 à chaque intensité. Les tissus EOC doivent être évalués conformément à l'algorithme de notation du VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay, présenté dans le tableau 4. Des images représentatives et des instructions complémentaires se trouvent dans le guide d'interprétation (réf. 1015222EN). Pour accéder au guide d'interprétation associé (réf. 1015222EN), consulter votre représentant du service client local ou visiter le site navifyportal.roche.com.

Tableau 4. Algorithme de notation du VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay.

Statut FOLR1	Description de la coloration
Positif*	$\geq 75\%$ des cellules tumorales viables présentant une coloration modérée (2+) et/ou forte (3+) de la membrane.
Négatif*	$< 75\%$ des cellules tumorales viables présentant une coloration modérée (2+) et/ou forte (3+) de la membrane.

Statut FOLR1	Description de la coloration
Non évaluable	Artéfacts empêchant l'interprétation.

* Relecture par d'autres anatomopathologistes pour l'évaluation du FOLR1

Pour diminuer la variabilité des résultats de FOLR1 dans les cas où le %TC est proche du seuil de 75 % (65 % à 85 %), il est recommandé de faire relire la lame par un second anatomopathologiste. Les cas dont le %TC est évalué entre 65 et 85 % par un anatomopathologiste doivent faire l'objet d'une évaluation par un ou deux anatomopathologistes indépendants. Le résultat final de la patiente concernant la positivité du FOLR1 doit être obtenu soit par une règle de majorité, soit par un consensus entre les anatomopathologistes.

LIMITES SPECIFIQUES

Cet anticorps présente les limites spécifiques suivantes :

- Le VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) Rx Dx Assay a été optimisé sur l'appareil BenchMark ULTRA en association avec l'OptiView DAB IHC Detection Kit pour une durée d'incubation de l'anticorps primaire de 32 minutes. Le recours à des durées d'incubation et à des températures autres que celles spécifiées peut conduire à des résultats erronés.
- Tout écart par rapport aux procédures de test recommandées peut invalider les résultats du test. Les utilisateurs qui s'écartent des procédures de test recommandées, comme le précise le tableau 2, sont responsables de la validation de toute modification.
- L'immunohistochimie est une procédure de diagnostic à plusieurs étapes nécessitant une formation spécialisée pour le choix des réactifs appropriés, la sélection, la fixation, la préparation des tissus, la préparation des lames d'immunohistochimie et l'interprétation des résultats de la coloration.
- La coloration des tissus dépend de la manipulation et du traitement du tissu avant la coloration. Une réalisation incorrecte des étapes de fixation, congélation, décongélation, rinçage, séchage, chauffage, coupe, ou une contamination par d'autres tissus ou liquides, peut entraîner des artéfacts, un piégeage d'anticorps ou l'obtention de résultats incorrects. Des résultats incohérents peuvent être la conséquence de variations dans les méthodes de fixation et d'inclusion ou d'irrégularités inhérentes au tissu.
- Les tissus des patientes doivent être colorés dans les 45 jours qui suivent la préparation des coupes à partir du bloc de tissu. On peut observer une perte de performance de la coloration sur les coupes qui ont été conservées à température ambiante (15-25 °C) ou à 5 °C ± 3 °C pendant plus de 45 jours.

Les coupes doivent être déshydratées et conservées à température ambiante. Les facteurs environnementaux étant connus pour affecter la stabilité des antigènes sur les lames, les laboratoires doivent valider la stabilité des lames dans leur environnement lorsqu'elles sont conservées pendant plus de 45 jours.

Tous les tests ne sont pas forcément enregistrés sur chaque appareil. Contacter votre représentant Roche local pour plus d'informations.

CARACTERISTIQUES DE PERFORMANCES

PERFORMANCES ANALYTIQUES

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

Le statut FOLR1 a été évalué selon l'algorithme de notation du VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) Rx Dx Assay fourni dans le Tableau 4 pour toutes les études (à l'exception de la spécificité analytique).

Sensibilité et spécificité

La sensibilité analytique a été évaluée en caractérisant des échantillons de tissus provenant du commerce. Une cohorte de 218 cas uniques de résection de tissus EOC a démontré un statut IHC positif de 31.2 % (68/218) et un statut IHC négatif de 68.8 % (150/218) avec le test VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) Rx Dx Assay.

Pour déterminer la spécificité analytique, on a procédé à la coloration de tissus normaux et néoplasiques avec le VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) Rx Dx Assay. L'évaluation de la présence ou de l'absence du signal FOLR1 dans les différents types de tissus consistait à considérer qu'un cas et/ou un échantillon était positif s'il présentait une coloration des cellules tumorales, soit membranaire et/ou cytoplasmique, quelle que soit l'intensité de la

coloration (faible, modérée, forte). Les résultats de la coloration se trouvent dans le Tableau 5 et le Tableau 6.

Tableau 5. Spécificité du VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) Rx Dx Assay déterminée par coloration de tissus FFPE non néoplasiques.

Tissu	Nbre de positifs/nbre total	Tissu	Nbre de positifs/nbre total
Cerveau	0/4	Estomac	0/4
Cervelet	0/4	Intestin grêle	0/4
Glande surrénale	1/4	Côlon	0/4
Ovaire	0/9	Foie	0/4
Pancréas	0/4	Glande salivaire	0/4
Parathyroïde	0/3	Rein	4/4
Hypophyse	0/3	Prostate	0/4
Testicule	0/4	Endomètre	0/4
Thyroïde	0/4	Col de l'utérus	0/4
Sein	0/4	Muscle squelettique	0/3
Rate	0/3	Peau	0/4
Amygdale	0/3	Nerf (périphérique)	0/3
Thymus	0/3	Mésothélium	0/3
Tissu myéloïde (os)	0/3	Rétine	0/3
Poumon	0/4	Larynx	1/3
Cœur	0/3	Vessie	0/3
Œsophage	0/4	Rectum	0/1

Tableau 6. Spécificité du VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) Rx Dx Assay déterminée par coloration de tissus FFPE néoplasiques.

Pathologie	Nbre de positifs/nbre total
Méningiome, fibroblastique (cerveau)	0/1
Astrocytome (cerveau)	0/1
Méningiome, fibroblastique (cervelet)	0/1
Méningiome malin (cervelet)	0/1
Adénome cortical (glande surrénale)	0/1
Carcinome corticosurrénalien (glande surrénale)	0/1
Adénocarcinome (pancréas)	0/1
Séminome (testicule)	0/2
Adénome (thyroïde)	0/2
Carcinome folliculaire (thyroïde)	0/1
Adénocarcinome papillaire folliculaire (thyroïde)	0/1
Fibroadénome (sein)	0/2
Carcinome canalaire invasif (sein)	0/3

Pathologie	Nbre de positifs/ nbre total
Ostéosarcome (os)	0/1
Chondrosarcome (os)	0/1
Carcinome épidermoïde (poumon)	0/2
Adénocarcinome (poumon)	0/1
Carcinome à petites cellules (poumon)	0/1
Cancer métastatique, à partir du site gastro-intestinal (poumon)	0/1
Carcinome épidermoïde (œsophage)	0/3
Adénocarcinome (estomac)	0/3
Adénome (intestin grêle)	0/1
Adénocarcinome (intestin grêle)	0/1
Adénome (côlon)	0/1
Adénocarcinome (côlon)	0/3
Carcinome hépatocellulaire (foie)	0/4
Adénocarcinome métastatique du côlon (foie)	0/1
Adénome pléomorphe (glande salivaire)	0/1
Carcinome adénoïde kystique (glande salivaire)	0/1
Adénocarcinome (cavité buccale)	0/1
Carcinome épidermoïde (cavité buccale)	0/1
Carcinome nasopharyngé, NPC (nasopharynx)	0/1
Mélanome (cavité nasale)	0/1
Carcinome à cellules claires (rein)	1/2
Adénocarcinome (prostate)	0/2
Adénocarcinome (endomètre)	0/2
Carcinome épidermoïde (col de l'utérus)	0/2
Carcinome épidermoïde (peau)	0/1
Carcinome transitionnel (vessie)	0/2
Adénocarcinome (rectum)	0/3
Réactif (ganglion lymphatique)	0/1
Lymphome de Hodgkin (ganglion lymphatique)	0/1
Lymphome, lymphome B non hodgkinien (ganglion lymphatique)	0/1
Lymphome anaplasique à grandes cellules (ganglion lymphatique)	0/2
Carcinome canalaire invasif du sein métastatique (ganglion lymphatique)	0/1
Carcinome épidermoïde de l'œsophage métastatique (ganglion lymphatique)	0/1
Tumeur à cellules de la granulosa (ovaire)	0/1
Adénocarcinome (ovaire)	0/1

Pathologie	Nbre de positifs/ nbre total
Adénocarcinome endométrioïde (ovaire)	9/16
Carcinome du côlon à cellules en bague à chaton métastatique (ovaire)	0/1
Adénocarcinome séreux (ovaire)	39/42
Carcinome à cellules claires (ovaire)	5/8
Adénocarcinome mucineux (ovaire)	3/10

Précision

La précision du VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay sur l'appareil BenchMark ULTRA a été évaluée dans le cadre de trois études de précision : Étude de précision intermédiaire, étude de précision du lecteur (anatomopathologiste) et étude de précision interlaboratoires et interlecteurs (reproductibilité).

Précision intermédiaire

Vingt-quatre cas uniques de tissus EOC ont été recrutés (12 FOLR1 positifs et 12 FOLR1 négatifs) dans l'étude de précision intermédiaire. Le plan de l'étude pour l'évaluation de la précision de la coloration sur les EOC colorés avec le VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay comprenant :

- Trois lots d'anticorps FOLR1
- Trois appareils BenchMark ULTRA
- Trois OptiView DAB IHC Detection Kit
- Sur trois jours non consécutifs
- Un anatomopathologiste, 2 lames

Toutes les lames ont été randomisées et évaluées en aveugle à l'aide de l'algorithme de notation du VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay pour le tissu EOC. Chaque cas comportait 18 résultats et un résultat majoritaire FOLR1 a été attribué sur la base de 18 résultats. Pour chaque cas, on a calculé le %TC médian et la plage de %TC de 18 résultats. De plus, le pourcentage de résultats positifs (%TC \geq 75 %, « Éligible » en ce qui concerne la thérapie FOLR1) a été calculé. Les résultats sont résumés dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 7. Médiane et fourchette du %TC pour les cas de l'étude de précision intermédiaire

ID d'échantillon	Résultat majoritaire FOLR1	%TC médiane	Plage %TC (de min. à max.)	Pourcentage de résultats positifs	Pourcentage de concordance avec résultat FOLR1 majoritaire
1	Négatif	10.0	5 à 10	0 (0/18)	100 (18/18)
2	Négatif	20.0	20 à 20	0 (0/18)	100 (18/18)
3	Négatif	25.0	20 à 30	0 (0/18)	100 (18/18)
4	Négatif	30.0	25 à 35	0 (0/18)	100 (18/18)
5	Négatif	30.0	25 à 30	0 (0/18)	100 (18/18)
6	Négatif	35.0	30 à 40	0 (0/18)	100 (18/18)
7	Négatif	45.0	45 à 50	0 (0/18)	100 (18/18)
8	Négatif	45.0	40 à 45	0 (0/18)	100 (18/18)
9	Négatif	50.0	50 à 55	0 (0/18)	100 (18/18)
10	Négatif	55.0	55 à 60	0 (0/18)	100 (18/18)
11	Négatif	65.0	65 à 65	0 (0/18)	100 (18/18)
12	Négatif	70.0	60 à 75	11.1 (2/18)	88.9 (16/18)
13	Positif	75.0	70 à 75	55.6 (10/18)	55.6 (10/18)
14	Positif	80.0	75 à 80	100 (18/18)	100 (18/18)
15	Positif	90.0	85 à 90	100 (18/18)	100 (18/18)
16	Positif	90.0	90 à 90	100 (18/18)	100 (18/18)
17	Positif	90.0	85 à 90	100 (18/18)	100 (18/18)
18	Positif	90.0	90 à 90	100 (18/18)	100 (18/18)
19	Positif	90.0	85 à 90	100 (18/18)	100 (18/18)
20	Positif	90.0	90 à 90	100 (18/18)	100 (18/18)
21	Positif	90.0	90 à 95	100 (18/18)	100 (18/18)
22	Positif	90.0	85 à 90	100 (18/18)	100 (18/18)
23	Positif	95.0	95 à 95	100 (18/18)	100 (18/18)
24	Positif	98.0	97 à 98	100 (18/18)	100 (18/18)

La variabilité des valeurs de %TC pour 24 cas a fait l'objet d'une évaluation et les éléments de précision suivants ont été calculés : répétabilité (inter-anatomopathologistes), interjours, interkits d'anticorps, interkits de détection, interappareils et total. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 8. Composants de précision pour les cas de l'étude de précision intermédiaire

ID d'échantillon	Résultat majoritaire	Nombre de résultats	%TC médiane	Plage %TC (de min. à max.)	Écart-type					Total
					Répétabilité (intracycle)	Interjours	Interlots d'anticorps	Interkits de détection	Interappareils	
1	Négatif	18	10	5 à 10	0	2.89	0	0	0	2.89
2	Négatif	18	20	20 à 20	0	0	0	0	0	0
3	Négatif	18	25	20 à 30	0	2.89	5.00	0	0	5.77
4	Négatif	18	30	25 à 35	0	2.89	0	0	0	2.89
5	Négatif	18	30	25 à 30	0	2.89	0	0	0	2.89
6	Négatif	18	35	30 à 40	1.18	2.36	0	0	4.56	5.27
7	Négatif	18	45	45 à 50	0	2.89	0	0	0	2.89
8	Négatif	18	45	40 à 45	0	2.89	0	0	0	2.89
9	Négatif	18	50	50 à 55	0	0	2.89	2.89	2.89	5.00
10	Négatif	18	55	55 à 60	0	0	2.89	0	0	2.89
11	Négatif	18	65	65 à 65	0	0	0	0	0	0
12	Négatif	18	70	60 à 75	0	2.89	0	4.08	0	5.00
13	Positif	18	75	70 à 75	0	2.89	0	0	0	2.89
14	Positif	18	80	75 à 80	0	2.89	0	0	0	2.89
15	Positif	18	90	85 à 90	0	0	0	0	2.89	2.89
16	Positif	18	90	90 à 90	0	0	0	0	0	0
17	Positif	18	90	85 à 90	0	0	2.89	0	0	2.89
18	Positif	18	90	90 à 90	0	0	0	0	0	0
19	Positif	18	90	85 à 90	0	2.89	0	0	0	2.89
20	Positif	18	90	90 à 90	0	0	0	0	0	0
21	Positif	18	90	90 à 95	0	0	2.89	0	2.89	4.08
22	Positif	18	90	85 à 90	0	0	0	2.89	0	2.89
23	Positif	18	95	95 à 95	0	0	0	0	0	0
24	Positif	18	98	97 à 98	0	0.58	0	0	0	0.58

En complément, une analyse qualitative des différents composants a été réalisée. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 9. Précision intermédiaire du VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) Rx Dx Assay des échantillons d'EOC.

Répétabilité/ Précision	Taux de concordance			
	Type	n/N	%	bilatéral
Interlots d'anticorps	PPA	66/66	100.0	(94.5, 100.0)
	NPA	74/78	94.9	(90.5, 100.0)
	OPA	140/144	97.2	(94.4, 100.0)
Interappareils (BenchMark ULTRA)	PPA	66/66	100.0	(94.5, 100.0)
	NPA	76/78	97.4	(95.2, 100.0)
	OPA	142/144	98.6	(97.2, 100.0)
Interkits de détection	PPA	72/72	100.0	(94.9, 100.0)
	NPA	72/72	100.0	(94.9, 100.0)
	OPA	144/144	100.0	(97.4, 100.0)
Interjours	PPA	66/66	100.0	(94.5, 100.0)
	NPA	76/78	97.4	(95.2, 100.0)
	OPA	142/144	98.6	(97.2, 100.0)
Intracycle	PPA	108/108	100.0	(96.6, 100.0)
	NPA	108/108	100.0	(96.6, 100.0)
	OPA	216/216	100.0	(98.3, 100.0)

Remarque : PPA = taux de concordance positive, NPA = taux de concordance négative, OPA = taux de concordance globale.

Étude de la précision du lecteur

Dans l'étude sur la précision du lecteur pour le VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) Rx Dx Assay, on a évalué les composantes intralecteur et interlecteurs de la précision de lecture des tissus EOC. L'étude a porté sur 100 échantillons uniques d'EOC (50 FOLR1 positifs et 50 FOLR1 négatifs) qui ont été colorés avec le VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) Rx Dx Assay. Les échantillons ont été mis en aveugle et randomisés avant l'évaluation du statut FOLR1 à l'aide de l'algorithme de notation VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) Rx Dx Assay pour les tissus EOC. L'étude comprenait trois lecteurs (anatomopathologistes). Les lecteurs ont évalué tous les échantillons à deux reprises, avec un minimum de deux semaines entre les lectures. Chaque cas a fait l'objet de six lectures (deux lectures par chacun des trois lecteurs). La variabilité des valeurs de %TC pour 100 cas a été évaluée et les composants de précision suivants ont été calculés : intralecteur, interlecteurs et totale. Les résultats sont résumés dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 10. Composants de précision pour les cas d'étude de précision des lecteurs

Catégorie du cas	Nb de cas	Nb de lectures	Plage de la médiane %TC	Plage de %TC (de min. à max.)	Écart-type			Pourcentage de résultats positifs
					Intralecteur	Interlecteurs	Total	
Négatif	32	192	0 à 20	0 à 20	3.56	3.88	5.27	0.0 (0/192)
	5	30	25 à 40	21 à 40	7.90	10.1	12.8	0.0 (0/30)
	10	60	42.5 à 62.5	41 à 64	9.19	9.81	13.4	6.7 (4/60)
À la limite du négatif	5	30	65 à 72.5	65 à 74	4.72	9.91	11.0	26.7 (8/30)
À la limite du positif	20	120	75 à 85	75 à 85	3.99	6.56	7.68	90.8 (109/120)
Positif	25	150	87.5 à 95	86 à 95	4.40	5.45	7.00	99.3 (149/150)
	3	18	99 à 100	96 à 100	2.52	0.37	2.55	100.0 (18/18)

En complément, une analyse qualitative des différents composants de précision a été réalisée. Les taux de concordance de ces études sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 11. Précision intralecteur et interlecteurs, du VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay des échantillons d'EOC.

Précision	Taux de concordance			
	Type	n/N	%	CI à 95 %
Intralecteur	APA	276/288	95.8	(93.4, 98.2)
	ANA	300/312	96.2	(93.9, 98.4)
	OPA	288/300	96.0	(93.7, 98.3)
Interlecteurs	APA	266/288	92.4	(88.2, 96.0)
	ANA	290/312	92.9	(89.3, 96.3)
	OPA	278/300	92.7	(88.7, 96.0)

Remarque : Concordance positive moyenne (APA), concordance négative moyenne (ANA), taux de concordance globale (OPA).

Étude de reproductibilité interlaboratoires

L'étude de reproductibilité interlaboratoires (ILR) du VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay a été menée pour évaluer la reproductibilité du VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay sur l'appareil BenchMark ULTRA. L'étude a porté sur 28 échantillons d'EOC (14 FOLR1 positifs et 14 FOLR1 négatifs) analysés par trois appareils BenchMark ULTRA pendant cinq jours non consécutifs dans trois laboratoires externes. Chaque jeu de cinq lames colorées par échantillon et par jour de coloration a été randomisé et évalué par un total de six lecteurs (deux lecteurs par site). Chaque cas comportait 10 résultats par centre (30 résultats au total). Les performances ont fait l'objet d'une évaluation et les composants de précision suivants ont été calculés : interlecteurs, interjours, intercentres et total. Les résultats sont présentés dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 12. Composants de précision pour les cas de l'étude de reproductibilité interlaboratoires

ID d'échantillon	FOLR1 majoritaire	%TC médiane	Plage %TC (de min. à max.)	Écart-type (SD)				Pourcentage de résultats positifs			
				Interlecteurs	Interjours	Intercentres	Total	Centre A	Centre B	Centre C	Taux
1	Négatif	0.0	0 à 1	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0 % (0/10)	0.0 % (0/10)	0.0 % (0/10)	0.0 % (0/30)
2	Négatif	10.0	1 à 25	5.2	0.0	7.6	9.3	0.0 % (0/10)	0.0 % (0/10)	0.0 % (0/10)	0.0 % (0/30)
3	Négatif	20.0	5 à 30	0.9	3.2	4.9	5.9	0.0 % (0/10)	0.0 % (0/10)	0.0 % (0/10)	0.0 % (0/30)
4	Négatif	27.5	2 à 55	0.0	2.9	16.2	16.5	0.0 % (0/10)	0.0 % (0/10)	0.0 % (0/10)	0.0 % (0/30)
5	Négatif	40.0	6 à 80	23.0	2.8	40.0	46.2	0.0 % (0/10)	10 % (1/10)	0.0 % (0/10)	3 % (1/30)
6	Négatif	40.0	10 à 60	5.1	0.0	8.3	9.7	0.0 % (0/10)	0.0 % (0/10)	0.0 % (0/10)	0.0 % (0/30)
7	Négatif	42.5	15 à 70	16.8	5.9	39.3	43.2	0.0 % (0/10)	0.0 % (0/10)	0.0 % (0/10)	0.0 % (0/30)
8	Négatif	50.0	10 à 70	24.0	2.9	55.0	60.0	0.0 % (0/10)	0.0 % (0/10)	0.0 % (0/10)	0.0 % (0/30)
9	Négatif	50.0	25 à 75	6.8	0.0	13.2	14.9	10 % (1/10)	0.0 % (0/10)	0.0 % (0/10)	3 % (1/30)
10	Négatif	50.0	10 à 80	15.8	0.0	40.6	43.6	10 % (1/10)	0.0 % (0/10)	0.0 % (0/10)	3 % (1/30)
11	Négatif	50.0	0 à 70	17.6	13.2	35.6	41.9	0.0 % (0/10)	0.0 % (0/10)	0.0 % (0/10)	0.0 % (0/30)
12	Négatif	60.0	30 à 80	5.3	10.1	0.0	11.4	20 % (2/10)	0.0 % (0/10)	30 % (3/10)	17 % (5/30)
13	Négatif	60.0	40 à 70	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0 % (0/10)	0.0 % (0/10)	0.0 % (0/10)	0.0 % (0/30)
14	Négatif	60.0	40 à 80	2.2	6.7	0.0	7.0	10 % (1/10)	0.0 % (0/10)	0.0 % (0/10)	3 % (1/30)
15	Positif	75.0	40 à 90	24.8	2.9	46.8	53.1	50 % (5/10)	90 % (9/10)	40 % (4/10)	60 % (18/30)
16	Positif	77.5	55 à 95	15.2	0.0	29.4	33.1	60 % (6/10)	100 % (10/10)	10 % (1/10)	57 % (17/30)
17	Positif	80.0	70 à 95	6.9	3.4	16.2	17.9	90 % (9/10)	100 % (10/10)	90 % (9/10)	93 % (28/30)
18	Positif	80.0	0 à 90	4.1	19.4	12.5	23.4	70 % (7/10)	100 % (10/10)	63 % (5/8)	79 % (22/28)
19	Positif	80.0	70 à 95	6.5	2.0	13.3	14.9	90 % (9/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	97 % (29/30)
20	Positif	80.0	40 à 95	17.0	3.8	29.5	34.3	60 % (6/10)	90 % (9/10)	60 % (6/10)	70 % (21/30)
21	Positif	81.5	72 à 100	4.1	3.3	12.0	13.1	100 % (10/10)	100 % (10/10)	90 % (9/10)	97 % (29/30)
22	Positif	90.0	80 à 100	4.0	1.5	10.8	11.6	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (30/30)
23	Positif	92.5	75 à 100	7.9	0.0	10.1	12.8	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (30/30)
24	Positif	92.5	80 à 100	1.6	2.3	7.5	8.0	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (30/30)

ID d'échantillon	FOLR1 majoritaire	%TC médiane	Plage %TC (de min. à max.)	Écart-type (SD)				Pourcentage de résultats positifs			
				Inter-lecteurs	Inter-jours	Inter-centres	Total	Centre A	Centre B	Centre C	Taux
25	Positif	95.0	73 à 100	0.0	0.0	7.9	7.9	100 % (10/10)	100 % (10/10)	90 % (9/10)	97 % (29/30)
26	Positif	95.0	80 à 99	5.9	2.5	0.0	6.4	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (30/30)
27	Positif	98.0	80 à 100	0.0	0.0	4.4	4.4	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (10/10)	100 % (30/30)
28	Positif	98.5	0 à 100	3.4	23.7	0.0	23.9	100 % (10/10)	100 % (10/10)	80 % (8/10)	93 % (28/30)

Les résultats obtenus pour 28 cas par six lecteurs sont également résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 13. Pourcentage de résultats FOLR1 positifs et négatifs pour différentes plages de %TC.

Plage de %TC (valeurs médianes)	Nb de cas	Pourcentage de résultats positifs	Pourcentage de résultats négatifs
< 50	7	0.5 %	99,5 %
(50-75)	7	3.8 %	96,2 %
75	1	60.0 %	40.0 %
(75-85)	6	82.0 %	18.0 %
> 85	7	98.6 %	1.4 %

En complément, une analyse qualitative des différents composants de précision a été réalisée. Les résultats de l'analyse sont résumés dans le Tableau 14.

Tableau 14. Reproductibilité interlaboratoires pour les taux de concordance globaux du VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay des échantillons d'EOC.

Reproductibilité	totale			
	Type	n/N	%	bilatéral
Globale*	PPA	371/418	88.8	(80.8, 95.9)
	NPA	411/420	97.9	(96.4, 99.3)
	OPA	782/838	93.3	(89.2, 97.0)
Inter-site	PPA	366/398	92.0	(81.6, 96.6)
	NPA	426/440	96.8	(94.8, 98.8)
	OPA	792/838	94.5	(91.4, 97.3)
Intralecteur	PPA	368/383	96.1	(93.9, 97.9)
	NPA	443/455	97.4	(96.0, 98.7)
	OPA	811/838	96.8	(95.3, 98.1)

Remarque : PPA = taux de concordance positive, NPA = taux de concordance négative, OPA = taux de concordance globale.

Les concordances globales ont été calculées par référence au mode au niveau des cas.

Les accords intra-sites ont été calculés par référence au mode intra-site au niveau des cas.

Les concordances intralecteur ont été calculées par référence au mode intralecteur au niveau des cas.

Par ailleurs, des comparaisons par paire intercentres, interjours et interlecteurs ont été effectuées pour le statut de FOLR1. Les données du Tableau 15 indiquent une bonne reproductibilité du test sur trois jours et entre les trois centres et les six lecteurs.

Tableau 15. Résultats complémentaires de reproductibilité externe par paire du VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay des échantillons d'EOC

Reproductibilité	totale			
	Type	n/N	%	bilatéral
Intercentres	APA	6686/7566	88.4	(80.5, 94.6)
	ANA	8274/9154	90.4	(86.1, 94.9)
	OPA	7480/8360	89.5	(83.8, 94.7)
Interlecteurs	APA	340/380	89.5	(81.2, 95.7)
	ANA	418/458	91.3	(86.6, 96.0)
	OPA	379/419	90.5	(84.4, 95.9)
Interjours	APA	1416/1515	93.5	(90.4, 96.0)
	ANA	1730/1829	94.6	(92.7, 96.4)
	OPA	1573/1672	94.1	(91.8, 96.3)

PERFORMANCES CLINIQUES

Étude du VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay pour IMG853-0417

L'efficacité d'ELAHERE (mirvetuximab soravtansine) a été étudiée dans une étude à un seul bras (étude IMG853-0417, NCT04296890) portant sur des patientes atteintes d'EOC FRα (FOLR1) positives et résistantes au platine (n = 104). Les patientes ont reçu un à trois traitements antérieurs, dont au moins un traitement contenant du bévacizumab. Toutes les patientes ont reçu l'ELAHERE (mirvetuximab soravtansine) à raison de 6 mg/kg AIBW en perfusion IV jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de réponse globale (ORR) (critère d'évaluation principale) et le délai réponse (DOR ; critère secondaire) évalués par l'investigateur selon les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST), version 1.1 (v1.1). Le critère d'évaluation principale de l'ORR a été calculé sur la base de la population de l'EE investigateur (n = 104).

L'âge médian des patientes était de 62 ans (plage : 35 à 85), la majorité était blanche (96 %) et toutes les patientes avaient un PS ECOG de 0 (57 %) ou 1 (43 %). Cinquante et un pour cent des patientes avaient reçu trois traitements systémiques antérieurs. Toutes les patientes avaient déjà reçu du bévacizumab et 47 % d'entre elles avaient déjà reçu un inhibiteur de PARP. L'expression positive de FRα dans la tumeur a été définie par le VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay. Les résultats d'efficacité de l'étude IMG853-0417 sont résumés dans le Tableau 16.

Tableau 16. Résultats d'efficacité pour l'étude IMG853-0417.

Critère d'évaluation	ELAHERE (mirvetuximab soravtansine) (N = 104)
Taux de réponse globale confirmée ^a (CI à 95 %)	31.7 % (22.9, 41.6)

Critère d'évaluation	ELAHERE (mirvetuximab soravtansine) (N = 104)
Taux de réponse complète	4.8 %
Taux de réponse partielle	26.9 %
Délai de réponse	
Nombre de répondantes	33
Délai médiane de la réponse, mois (CI à 95 %)	6.9 (5.6, 9.7)

^a Évaluation de l'enquêteur.

Les résultats de l'évaluation de la réponse par un examen radiologique indépendant étaient conformes à l'évaluation de l'investigateur.

Étude de concordance du VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay sans SIR pour IMGN853-0417

L'efficacité d'ELAHERE (mirvetuximab soravtansine) a été étudiée dans l'étude IMGN853-0417 chez des patientes atteintes d'EOC résistant au platine, dont les tumeurs étaient FRα (FOLR1) positives, comme déterminé par le VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay avec une lame de référence de l'intensité de la coloration (SIR). Une étude de transition a été menée afin de déterminer les résultats d'efficacité simulés pour l'ORR et la DOR évaluées par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1 parmi les patientes atteintes d'EOC résistant au platine qui auraient pu être recrutées dans le cadre de l'étude IMGN853-0417 si le VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay sans lame SIR avait été utilisé pour le recrutement plutôt que le VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay avec une lame SIR.

Une analyse de concordance a été réalisée pour évaluer la similarité du statut FOLR1 dans la population de patientes IMGN853-0417 définie par le VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay sans lame SIR par rapport à avec une lame SIR, comme comparateur. Parmi tous les échantillons cliniques de l'étude IMGN853-0417 originale présentant des résultats évaluable à la fois pour le VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay avec une lame SIR et sans lame SIR, les résultats de concordance sont présentés dans le Tableau 17.

Tableau 17. Concordance du statut de FOLR1 entre les lectures sans lame SIR et les lectures avec lame SIR comme référence.

Mesure	totale		
	n/N	%	bilatéral
PPA	87/104	83.7	(75.4, 89.5)
NPA	224/234	95.7	(92.3, 97.7)
OPA	311/338	92.0	(88.6, 94.5)

CI = intervalle de confiance, NPA = taux de concordance négative, OPA = taux de concordance globale, PPA = taux de concordance positive

Des analyses complémentaires ont été effectuées pour simuler les résultats d'efficacité des données cliniques chez 10 patientes atteintes d'EOC résistantes au platine dont les tumeurs auraient été FOLR1 positives avec le VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay sans SIR à l'aide d'une approche d'imputation multiple (IM). Les estimations ponctuelles d'ORR (la médiane de l'IM est de 33.0 %) et de DOR (la médiane de l'IM est de 5.9) dans l'ensemble de données qui comprenait les résultats d'efficacité imputés étaient comparables aux résultats originaux de l'étude IMGN853-0417, ce qui laisse supposer que l'on peut s'attendre à des résultats cliniques presque identiques, que la lame SIR ait été utilisée ou non pour faciliter l'interprétation des côtés colorés à l'aide du VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay.

Étude du VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay pour IMGN853-0416

L'efficacité d'ELAHERE (mirvetuximab soravtansine) a été étudiée dans une étude à deux bras (étude IMGN853-0416, NCT04209855) menée auprès de patientes atteintes d'EOC FRα (FOLR1) positives et résistantes au platine (n = 453) afin de déterminer l'efficacité et la sécurité du mirvetuximab soravtansine (MIRV) par rapport à la chimiothérapie choisie par l'investigateur (IC chemo). Les patientes recrutées ont été réparties de manière aléatoire (1:1) dans les deux groupes de traitement. Dans le groupe de traitement MIRV, les patientes ont été traitées par MIRV avec une dose de 6 mg/kg AIBW administrée par

voie intraveineuse jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable, retrait du consentement, décès, ou jusqu'à ce que le promoteur mette fin à l'étude. Le critère principal d'efficacité de l'étude IMGN853-0416 était la survie sans progression (PFS). Les principaux critères d'évaluation secondaires comprenaient le taux de réponse objective (ORR) et la survie globale (OS).

L'âge médian des patientes inscrites et randomisées dans le bras de traitement MIRV (n = 227) était de 64.0 ans (plage : 32 à 88). La majorité des patientes étaient blanches (69 %) ou asiatiques (12 %), et une majorité d'entre elles se sont déclarées non hispaniques ou latino-américaines (78 %). Près de la moitié (47 %) des patientes avaient reçu 3 traitements antérieurs ; 62 % des patientes avaient déjà reçu du bévacizumab et 55 % des patientes avaient déjà reçu un inhibiteur de la poly (ADP-ribose) polymérase (PARP) auparavant. L'expression positive de FRα dans la tumeur a été définie par le VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay. Les résultats d'efficacité de l'étude IMGN853-0416 sont résumés dans le Tableau 18.

Tableau 18. Résultats d'efficacité pour l'étude IMGN853-0416.

Critère d'évaluation	ELAHERE (mirvetuximab soravtansine) (N = 227)	Chimiothérapie choisie par l'investigateur (N=226)
Durée estimée de la PFS (mois)		
Médiane (CI à 95 %)	5.62 (4.34, 5.95)	3.98 (2.86, 4.47)
Rapport de risque (CI à 95 %)	0.65 (0.521, 0.808)	
Valeur p bilatérale, test de Log-rank	< 0.0001	
Meilleure réponse globale		
Taux de réponse globale†	42.3 %	15.9 %
Taux de réponse complète	5.3 %	0 %
Taux de réponse partielle	37.0 %	15.9 %
Temps de survie globale (mois)		
Médiane (CI à 95 %)	16.46 (14.46, 24.57)	12.75 (10.91, 14.36)
Rapport de risque (CI à 95 %)	0.67 (0.504, 0.885)	
Valeur p bilatérale, test de Log-rank	0.0046	

Étude de concordance du VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay sans SIR pour IMGN853-0416

L'efficacité d'ELAHERE (mirvetuximab soravtansine) a été étudiée dans l'étude IMGN853-0416 chez des patientes atteintes d'EOC résistant au platine, dont les tumeurs étaient FRα (FOLR1) positives, comme déterminé par le VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay avec une lame de référence de l'intensité de la coloration (SIR). Une étude de transition a été menée afin de déterminer les résultats d'efficacité simulés pour la PFS parmi les patientes atteintes d'EOC résistant au platine qui auraient pu être recrutées dans le cadre de l'étude IMGN853-0416 si le VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay sans lame SIR avait été utilisé pour le recrutement plutôt que le VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay avec une lame SIR.

Une analyse de concordance a été réalisée pour évaluer la similarité du statut FOLR1 dans la population de patientes IMGN853-0416 définie par le VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay sans lame SIR par rapport à avec une lame SIR, comme comparateur. Parmi tous les échantillons cliniques de l'étude IMGN853-0416 originale présentant des résultats évaluable à la fois pour le VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay avec une lame SIR et sans lame SIR, les résultats de concordance sont présentés dans le Tableau 17.

Tableau 19. Concordance du statut de FOLR1 entre les lectures sans lame SIR et les lectures avec lame SIR comme référence.

totale			
Mesure	n/N	%	bilatéral
PPA	200/252	79.4	(73.9, 83.9)
NPA	341/359	95.0	(92.2, 96.8)
OPA	541/611	88.5	(85.8, 90.8)

CI = intervalle de confiance, NPA = taux de concordance négative, OPA = taux de concordance globale, PPA = taux de concordance positive

Des analyses complémentaires ont été effectuées pour simuler les résultats d'efficacité des données cliniques chez 9 des 18 patientes atteintes d'EOC résistantes au platine dont les tumeurs auraient été FOLR1 positives avec le VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay sans SIR et randomisées dans le bras de traitement MIRV, à l'aide d'une approche de rééchantillonnage bootstrap. Les estimations ponctuelles de la PFS (médiane de 5.5 mois), de la ORR (médiane de 39.8 %) et de la DOR (médiane de 16.1 mois) dans l'ensemble de données qui comprenait les résultats d'efficacité imputés étaient comparables aux résultats originaux de l'étude IMGN853-0416, ce qui laisse supposer que l'on peut s'attendre à des résultats cliniques presque identiques, que la lame SIR ait été utilisée ou non pour faciliter l'interprétation des côtés colorés à l'aide du VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay.

RESOLUTION DES PROBLEMES

Si un problème ne peut pas être attribué à l'une de ces causes, ou si la mesure corrective suggérée ne résout pas le problème, contacter le représentant local.

Tableau 20. Guide de résolution des problèmes pour le VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay.

Problème	Cause probable	Mesure suggérée
Légère coloration ou aucune coloration des lames	Protocole de coloration sélectionné incorrect	Vérifier que la procédure du U FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay a été utilisée.
		Vérifier que le FOLR1-2.1 RxDx Assay Ab a été sélectionné comme anticorps primaire.
	Dégradation du tissu	Vérifier que le tissu a été coloré dans le délai recommandé après la coupe.
	Dysfonctionnement du distributeur	Vérifier que le bouchon de l'embout est ôté.
		S'assurer que le distributeur est amorcé.
		Inspecter la chambre d'amorçage pour vérifier la présence éventuelle de corps ou particules étrangers, tels que les fibres ou des précipités.
		Consulter la notice du distributeur associé à la réf. 741-5076 sur www.ventana.com .
	Méthode de fixation utilisée inappropriée	S'assurer que seuls les fixateurs et temps de fixation recommandés sont utilisés.
Réactif générique incorrect ou manquant	S'assurer que les récipients de réactifs génériques sont correctement remplis.	

Problème	Cause probable	Mesure suggérée
Bruit de fond de coloration des lames excessif	Protocole de coloration sélectionné incorrect	Vérifier que la procédure du U FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay a été utilisée.
	Réactif générique incorrect ou manquant	S'assurer que les récipients de réactifs génériques sont correctement remplis.
	Méthode de fixation utilisée inappropriée	S'assurer que seuls les fixateurs et temps de fixation recommandés sont utilisés.
Le tissu se détache des lames	Utilisation de lames de microscope inadaptées	Vérifier que des lames de microscope chargées positivement sont utilisées.

REFERENCES

- Assaraf YG, Leamon CP, Reddy JA. The Folate Receptor as a Rational Therapeutic Target for Personalized Cancer Treatment. *Drug Resist Updat.* 2014;17(4-6):89-95.
- Cheung A, Bax HJ, Josephs DH, et al. Targeting Folate Receptor Alpha for Cancer Treatment. *Oncotarget.* 2016;7(32):52553-52574.
- Walters CL, Arend RC, Armstrong DK, et al. Folate and Folate Receptor Alpha Antagonists Mechanism of Action in Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;131(2):493-498.
- Bergamini A, Ferrero S, Leone Roberti Maggiore U, et al. Folate Receptor Alpha Antagonists in Preclinical and Early Stage Clinical Development for the Treatment of Epithelial Ovarian Cancer. *Expert Opin Investig Drugs.* 2016;25(12):1405-1412
- Graybill WS, Coleman RL. Folate Receptor-Targeted Therapeutics for Ovarian Cancer. *Drugs of the Future.* 2016;41(2).
- Teng L, Xie J, Teng L, et al. Clinical Translation of Folate Receptor-Targeted Therapeutics. *Expert Opin Drug Deliv.* 2012;9(8):901-908.
- Itamochi H, Kigawa J. Clinical Trials and Future Potential of Targeted Therapy for Ovarian Cancer. *Int J Clin Oncol.* 2012;17(5):430-440.
- Gunderson CC, Moore KN. Mirvetuximab Soravtansine. *Falpha-Targeting Adc, Treatment of Epithelial Ovarian Cancer.* *Drugs of the Future.* 2016;41(9).
- Arend RC, Jackson-Fisher A, Jacobs IA, et al. Ovarian Cancer: New Strategies and Emerging Targets for the Treatment of Patients with Advanced Disease. *Cancer Biol Ther.* 2021;22(2):89-105.
- Moore KN, Vergote I, Oaknin A, et al. Forward I: A Phase III Study of Mirvetuximab Soravtansine Versus Chemotherapy in Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *Future Oncol.* 2018;14(17):1669-1678.
- Lutz RJ. Targeting the Folate Receptor for the Treatment of Ovarian Cancer. *Transl Cancer Res.* 2015;4:118-126.
- Carson F, Hladik C. *Histotechnology: A Self Instructional Text*, 3rd edition. Hong Kong: American Society for Clinical Pathology Press; 2009.
- 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 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.

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

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

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

Symboles

Ventana utilise les symboles et les signes suivants en plus de ceux indiqués dans la norme ISO 15223-1 (pour les États-Unis, voir elabdoc.roche.com/symbols pour la définition des symboles utilisés) :



Le Global Trade Item Number ou code article international



Identifiant unique des dispositifs médicaux



Indique l'entité important le dispositif médical dans l'Union européenne

HISTORIQUE DES REVISIONS

Rév.	Mises à jour
A	Version initiale

PROPRIETE INTELLECTUELLE

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

© 2024 Ventana Medical Systems, Inc.

COORDONNEES



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

www.roche.com

