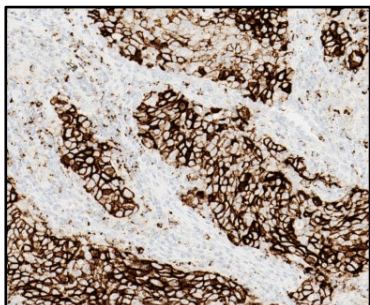


VENTANA PD-L1 (SP142) Assay

REF 741-4860

08008540001

IVD Σ 50



Kuva 1. PD-L1 esiintyminen ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä

käyttöaihekohtaista, ja arviointi perustuu joko PD-L1-proteiinin sisältävien infiltroivien immuunisolujen (IC) määrään millä tahansa voimakkuudella suhteessa kasvaimen kokoon tai PD-L1-proteiinin sisältävien kasvainsolujen (TC) prosenttiosuuteen millä tahansa voimakkuudella.

VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testin käyttöaiheena on tukea potilaiden tunnistamista taulukossa Taulukko 1 mainittuihin hoitoihin sopiviksi kyseisten hoitojen hyväksyttyjen hoitotuotteiden käyttöaiheita ja raja-arvoja koskevien merkintöjen mukaisesti.

VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä voidaan osoittaa olevan hyötyä potilaalle taulukossa Taulukko 2 mainituissa hoidoissa kyseisten hoitojen hyväksyttyjen hoitotuotteiden käyttöaiheita ja raja-arvoja koskevien merkintöjen mukaisesti.

Taulukko 1. VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testin yhteyteen kuuluvat diagnostiset käyttöaiheet.

Käyttöaihe	Hoito	Raja-arvo
Uroteelikarsinoma	TECENTRIQ	≥ 5 % IC
kolmoisnegatiivinen rintakarsinoma (TNBC)	TECENTRIQ	≥ 1 % IC

Taulukko 2. VENTANA PD-L1 (SP142) Assay täydentävä diagnostinen käyttöaihe.

Käyttöaihe	Hoito	Raja-arvo
Ei-pienisoluisen keuhkosyöpä (NSCLC)	TECENTRIQ	≥ 50 % TC tai ≥ 10 % IC
		≥ 1 % TC tai ≥ 1 % IC

Pätevän patologin tulee välittömästi tulkita tämän tuotteen koetulokset yhdessä histologisen tutkimuksen, olennaisten kliinisten tietojen ja asianmukaisten kontrollien kanssa.

Tämä tuote on tarkoitettu *in vitro* -diagnostiikkaan (IVD).

YHTEENVETO JA KUVAUS

VENTANA PD-L1 (SP142) Assay on immunohistokemiallinen testi, joka hyödyntää kaniinin monoklonaalista primaaria PD-L1-vasta-ainetta PD-L1-proteiinin tunnistamisessa. Testin on kehittänyt yhteistyössä Roche/Ventana Medical Systems, Inc. (Ventana) ja Roche/Genentech. Testin tarkoitus on tunnistaa potilaat, joilla on todennäköisimmin positiivinen hoitovaste TECENTRIQ®-hoitoon.

PD-L1 on transmembraaniproteiini, joka vaimennussäätlee immuunivasteita sitoutumalla kahteen reseptoriin: programmiin death-1 (PD-1) ja B7.1. PD-1 on inhibitorinen reseptori, jota esiintyy T-solujen aktivoitumisen seurauksena. Aktivoituminen pysyy yllä tiloissa, jotka tuottavat kroonista stimulaatiota, kuten kroonisessa infektiossa tai syövässä.¹ PD-L1-proteiinin sitoutuminen PD-1:een estää T-solujen proliferaation, sytokiini tuotannon ja sytolyyttisen toiminnan, mikä johtaa käytännössä T-solujen epäaktiivisuuteen tai ehtymiseen. B7.1 on molekyylillä, jota esiintyy antigeenin esittelyvaiheissa olevissa soluissa sekä aktivoituneissa T-soluissa. PD-L1:n sitoutuminen B7.1:een T-soluissa ja antigeenin esittelyvaiheissa olevissa soluissa saattaa vaikuttaa immuunivasteiden vaimennussäätelyyn, kuten T-solujen aktivoitumisen ja sytokiini tuotannon estämiseen.² PD-L1-proteiinin on havaittu esiintyvän immuunisoluissa ja maligneissa soluissa, ja PD-L1-proteiinin aberrantti esiintymisen syöpäsoluissa (TC) on todettu estävän kasvaimen kasvua ehkäisevää immuunipuolustusta, mistä on seurauksena immuunipuolustuksen harhauttaminen.^{1,3} Sen vuoksi PD-L1/PD-1-reitin katkaiseminen on houkutteleva strategia kasvainkohtaisen T-solujen immuunipuolustuksen palauttamiseksi, kun PD-L1-proteiinin esiintyminen on estänyt sen kasvaimen mikroympäristössä. Suhde PD-L1-proteiinin esiintymisen TC-soluissa tai infiltroivissa immuunisoluissa (IC) ja PD-L1/PD-1-reitin inhibiittorien tuottaman kliinisen hyödyn välillä on dokumentoitu useissa eri syöpämuodoissa.³⁻¹⁰

Atetsoletsumabi on Fc-osasta muunneltu, humanisoitu, monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu PD-L1-proteiiniin ja estää toiminnan PD-1- ja B7.1-reseptorien kanssa. Atetsoletsumabi on ei-glykosoitunut IgG1 kappa -immunoglobuliini, jonka laskennallinen molekyylimassa on 145 kDa.

TOIMENPITEEN PERIAATE

VENTANA PD-L1 (SP142) Assay käyttää kaniinin monoklonaalista primaaria vasta-ainetta, joka sitoutuu PD-L1-proteiiniin parafiiniin valetuissa kudossektioissa. Kyseinen vasta-aine voidaan havaita käyttämällä OptiView DAB IHC Detection Kit -kittiä (luettelonro 760-700 / 06396500001) ja sen jälkeen OptiView Amplification Kit -sarjaa (luettelonro 760-099 / 06396518001 [50 testiä] tai 860-099 / 06718663001 [250 testiä]). Katso tuotteiden OptiView DAB IHC Detection Kit ja OptiView Amplification Kit pakkauksista lisätietoa.

REAGENSISISÄLTÖ

VENTANA PD-L1 (SP142) Assay sisältää reagenssia 50 testin suorittamiseen.

Yksi 5 mL:n VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -annostelija sisältää noin 36 µg kaniinin monoklonaalista vasta-ainetta.

Vasta-aine on laimennettu 0,05 M tris-puskuroidulla suolaliuoksella, 0,01 M EDTA, 0,05 % Brij-35 sisältäen 0,3 % kantajaproteiinia ja 0,05 % natriumasidia säilöntäaineena.

Reagenssin kokonaisproteiinipitoisuus on noin 3 mg/mL. Spesifinen vasta-ainepitoisuus on noin 7 µg/mL.

VENTANA PD-L1 (SP142) Assay sisältää kaniinin rekombinantin monoklonaalisen vasta-aineen, joka on valmistettu puhdistettuna soluviljelmän supernatanttina.

Katso tarkat ohjeet VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -värjäyksen tulkinnaasta tietyissä käyttöaiheissa asianmukaisesta tulkintaoppaasta:

- VENTANA PD-L1 (SP142) Assay Interpretation Guide for Urothelial Carcinoma (OSANRO 1015704EN)
- VENTANA PD-L1 (SP142) Assay Interpretation Guide for NSCLC ≥ 50 % IC tai ≥ 10 % IC vaiheittainen pisteytysalgoritmi (OSANRO 1015703EN)
- VENTANA PD-L1 (SP142) Assay Interpretation Guide for NSCLC ≥ 1 % TC tai ≥ 1 % IC vaiheittainen pisteytysalgoritmi (OSANRO 1015654EN)
- VENTANA PD-L1 (SP142) Assay Interpretation Guide for TNBC (OSANRO 1018231EN)

Katso seuraavat tarkat kuvaukset kyseisen VENTANA-tunnistussarjan pakkaukselosteesta: Toimenpiteen periaate, Materiaalit ja menetelmät, Näytteenotto ja valmistelu analyysiä varten, Laadunvalvontatoimenpiteet, Vianmääritys, Tulosten tulkinta ja Yleiset rajoitukset.

TARVITTAVAT MATERIAALIT, JOTKA EIVÄT SISÄLLY PAKKAUKSEEN

Värjäysaineet, kuten VENTANA-detektiokitiit ja oheislaitteet, mukaan lukien negatiiviset ja positiiviset kontrollinäytelaitteet, eivät sisälly pakkaukseen.

Kaikki tässä pakkaukselosteessa luetellut tuotteet eivät välttämättä ole saatavilla kaikissa maissa. Ota yhteys paikalliseen asiakaspalveluedustajaan.

Värjäyksessä saatetaan tarvita seuraavia reagensseja ja materiaaleja:

1. kontrollikudoksena käytettävää hyvänlaatuista ihmisen tonsillakudosta
2. Rabbit Monoclonal Negative Control Ig (tuotenro nro 790-4795 / 06683380001)
3. mikroskoopin näytelevyjä, positiivinen lataus
4. Viivakooditarrat
5. Ksyleeni (histologia)
6. Etanoli tai reagenssialkoholi (histologia)
 - 100 % liuos: laimentamatonta etanolia tai reagenssialkoholia
 - 95 % liuos: sekoita 95 osaa etanolia tai reagenssialkoholia 5 osaan deionisoitua vettä
 - 80-prosenttinen liuos: sekoita 80 osaa etanolia tai reagenssialkoholia 20 osaan deionisoitua vettä
7. Deionisoitu tai tislattu vesi
8. OptiView DAB IHC Detection Kit (luettelono 760-700 / 06396500001)
9. OptiView Amplification Kit (luettelono 760-099 / 06396518001 [50 testiä] tai 860-099 / 06718663001 [250 testiä])
10. EZ Prep Concentrate (10X) (luettelono 950-102 / 05279771001)
11. Reaction Buffer Concentrate (10X) (luettelono 950-300 / 05353955001)
12. LCS (Predilute) (luettelono 650-010 / 05264839001) BenchMark XT- ja GX-instrumenteille
13. ULTRA LCS (Predilute) (luettelono 650-210 / 05424534001) BenchMark ULTRA -instrumenteille
14. Cell Conditioning Solution (CC1) (luettelono 950-124 / 05279801001) BenchMark XT- ja GX-instrumenteille
15. ULTRA Cell Conditioning Solution (ULTRA CC1) (luettelono 950-224 / 05424569001) BenchMark ULTRA -instrumenteille
16. Hematoxylin II -vastaväri (luettelono 790-2208 / 05277965001)
17. Bluing Reagent (luettelono 760-2037 / 05266769001)
18. Pysyvä kiinnitysaine (PermOUNT Fisher luettelono SP15-500 tai vastaava)
19. Peifinlasi (riittävä kudoksen peittämiseen; esim. VWR, luettelono 48393-060)
20. Automatisoitu öljykalvo (esim. Tissue-Tek SCA Automated Coverslipper)
21. Valomikroskooppi
22. Imukykyisiä liinoja

SÄILYTYS

Säilytä 2–8 °C:ssa vastaanottamisen jälkeen ja silloin, kun tuote ei ole käytössä. Ei saa jäädyttää.

Varmista reagenssin asianmukainen annostelu ja vasta-aineen stabiilius asettamalla annostelijan korkki paikalleen jokaisen käyttökerran jälkeen ja sijoittamalla annostelija välittömästi jääkaappiin pystyasentoon.

Jokainen vasta-aineen annostelija on merkitty viimeisellä käyttöpäivällä. Asianmukaisesti varastoituna reagenssi on stabiili tarrassa mainittuun päivämäärään asti. Älä käytä reagenssia viimeisen käyttöpäivän jälkeen.

NÄYTTEEN VALMISTELU

Primaarin vasta-aineen kanssa käytettäväksi sopivat vakiintuneella tavalla valmistetut FFPE-kudokset, kun niitä käytetään yhdessä VENTANA -detektiokittien ja BenchMark IHC/ISH-instrumenttien kanssa. Kudosten fiksioimista 10-prosenttisella neutraalipuskuroidulla formaliinilla (NBF) vähintään 6 tunnin ja enintään 72 tunnin ajan suositellaan. Alle 6 tunnin fiksaatioajat voivat johtaa riittämättömään PD-L1-proteiinin värjäykseen. Käytetyn neutraalipuskuroidun formaliinin määrän pitäisi olla 15–20 kertaa kudoksen tilavuus. Kiinnitysaineet eivät tunkeudu yli 2–3 mm:n syvyyteen kiinteässä kudoksessa tai yli 5 mm:n syvyyteen huokoisessa kudoksessa 24 tunnin aikana. Fiksaatio voidaan suorittaa huonelämpötilassa (15–25 °C).^{11,12}

Fiksatiivin, kuten alkoholi-, formaliini-, etikkahappo (AFA), PREFER-fiksatiivi ja muut alkoholia sisältävät fiksatiivit, on todettu värjäävän spesifisti PD-L1-proteiinia riittämättömästi kaikilla testatuilla fiksaatioajoilla (1–72 tuntia). Tällaisten fiksatiivien käyttöä ei suositella tämän testin yhteydessä. Katso tulkintaoppaasta lisätietoa näytteen valmistelun vaikutuksesta PD-L1-proteiinin värjäyksen voimakkuuteen.

Näytteet on leikattava noin 4 µm paksuuteen ja asetettava positiivisesti varatuille näytelasilille. Näytelasi on värjättävä välittömästi, koska leikatun kudoksen antigeenisyyks heikkenee ajan kuluessa ja voi vaarantua uroteelikarsinooman osalta 3 kuukautta parafiinipalasta leikkaamisen jälkeen ja NSCLC-, TNBC- ja nielurisänäytteiden osalta 2 kuukautta parafiinipalasta leikkaamisen jälkeen (katso tulkintaopas ja Suoritusarvot-kohta jäljempänä).

VAROITUKSET JA VAROTOIMET

1. Diagnostiseen käyttöön *in vitro* (IVD).
2. Sopii ainoastaan ammattikäyttöön.
3. Positiivisesti varatut näytelasiat voivat olla alltiita ympäristön stressitekijöille, josta voi seurata minkä tahansa IHC-kokeen virheellinen värjäytyminen (esimerkiksi primaarin vasta-aineen tai vastavärin puute kudoksesta). Pyydä näiden tyyppisten näytelasiin käyttöön perehtymiseksi Roche-edustajaltasi kopio asiakirjasta Impacts of Environmental Stresses on IHC Positively Charged Slides.
4. Ihmisestä ja eläimestä peräisin olevia materiaaleja tulee käsitellä biovaarallisina materiaaleina ja niiden hävittämisessä tulee noudattaa asianmukaisia varotoimia.
5. Vältä reagenssien kosketusta silmien ja limakalvojen kanssa. Mikäli reagenssit pääsevät kosketuksiin arkojen alueiden kanssa, altistunut alue on pestävä runsaalla määrällä vettä.
6. Vältä reagenssin mikrobikontaminaatio. Muutoin tulokset eivät välttämättä ole tarkkoja.
7. Ota yhteys paikallisiin ja/tai valtion viranomaisiin koskien materiaalin asianmukaista hävittämistä.
8. Lisätietoa turvallisuudesta löytyy käyttöturvallisuustiedotteista sekä symboli- ja vaaraoppaasta osoitteessa www.ventana.com.

VÄRJÄYSMENETELMÄ

VENTANA PD-L1 (SP142) Assay on suunniteltu käytettäväksi BenchMark IHC/ISH-instrumenttien sekä Rabbit Monoclonal Negative Control Ig -vasta-aineen, OptiView DAB IHC Detection Kit- ja OptiView Amplification Kit -kittien sekä oheisreagenssien kanssa. VENTANA PD-L1 (SP142) Assay sisältää testikohtaisen värjäysmenetelmän, jota on noudatettava. Taulukko 3 kuvaa suositellun värjäysprotokollan sekä tarvittavan värjäysmenetelmän. Poikkeaminen suositelluista testimenetelmistä voi johtaa ei-hyväksyttäviin tuloksiin. Riittäviä kontrolloja on hyödynnettävä ja dokumentoitava. Suositelluista testimenetelmistä poikkeavien käyttäjien on omaksuttava vastuu tulosten tulkinna.

Tämä vasta-aine on optimoitu tiettyjä inkubaatioajoja varten. Käyttäjän on kuitenkin validoitava reagenssilla saavutetut tulokset.

Automatisoitujen menetelmien parametrit ovat avattavissa, tulostettavissa ja muokattavissa instrumentin käyttöoppaassa annettujen ohjeiden mukaisesti. Katso kyseisen VENTANA-detektiokittien pakkausselosteesta lisätietoa immunohistokemian värjäysmenetelmistä.

Taulukko 3. Suositeltu värjäysprotokolla ja tarvittavat värjäysmenetelmät VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testille ja Rabbit Monoclonal Negative Control Ig -vasta-aineelle OptiView DAB IHC Detection Kit- ja OptiView Amplification Kit -kiteillä BenchMark ULTRA-, BenchMark XT- tai BenchMark GX-instrumentilla.

Värjäysmenetelmä:	
ULTRA VENTANA PDL1 (SP142) XT VENTANA PDL1 (SP142) GX VENTANA PDL1 (SP142)	
Protokollan vaihe	Parametrit
Kuumennus	Valinnainen
Vasta-aine (primaari)	Valittuna VENTANA PD-L1 (SP142) tai Valittuna Negative Control
Vastavärjäys	Hematoxylin II, 4 minuuttia
Vastavärin jälkeinen	Bluing, 4 minuuttia

LÄADUNVALVONTATOIMENPITEET

Rabbit Monoclonal Negative Control Ig

Kutakin näytettä kohden on ajettava vastaava negatiivinen reagenssin kontrollinäytelasi, sillä se auttaa tulosten tulkinna. Tätä testiä varten käytetään primaarin vasta-aineen sijasta negatiivisena reagenssin kontrollina nimenomaisesti vasta-ainetta Rabbit Monoclonal Negative Control Ig, jotta voidaan arvioida ei-spesififi värjäytymistä. Negatiivisen reagenssin kontrollin värjäysmenetelmän on vastattava primaarin vasta-aineen inkubaatioaikaa. Muun negatiivisen kontrollireagenssin käyttö tai suositellun negatiivisen kontrollireagenssin käyttämättä jättäminen voi johtaa virheellisiin tuloksiin.

Nielurisakudoksen kontrolli

Jokaisen värjäysajon yhteydessä on suoritettava kudoksen kontrolli. Kontrollinäytteenä on käytettävä hyväksyttyä hyvänlaatuaista nielurisakudosta. Kontrollikudos on fiksoitava mahdollisimman pian ja käsiteltävä identtisesti potilaan kudosten kanssa. Tällaisella kudoksella voidaan valvota kaikkia analyysin vaiheita kudoksen valmistelusta värjäykseen asti. Nielurisakudos sisältää positiivisia ja negatiivisia värjäyselementtejä PD-L1-proteiinilla ja on siten sopiva käytettäväksi kudoksen kontrollina. Positiiviset ja negatiiviset värjäyskudoskomponentit auttavat varmistamaan, että testi on toiminut oikein.

Tiedot nielurisakudoskomponenttien asianmukaisesta värjämisestä, katso Taulukko 4 ja tulkintaoppaat.

Testin varmennus

Ennen vasta-aineen tai värjäysjärjestelmän ensimmäistä käyttökertaa diagnostisessa toimenpiteessä vasta-aineen spesifisyys on varmennettava testaamalla vasta-ainetta eri kudoksilla, joiden IHC-suoritusarvot ovat tunnettuja PD-L1-positiivisten ja -negatiivisten kudosten osalta (katso pakkausseosteesta ilmoitetut laadunvalvontatoimenpiteet sekä College of American Pathologists Laboratory Accreditation Program Anatomic Pathology Checklist¹³ tai CLSI:n hyväksymä ohjeistus¹⁴). Laadunvalvontatoimenpiteet tulee suorittaa jokaisen uuden vasta-aine-erän kohdalla tai aina, kun määrittäminen parametreja on muutettu. Testin varmentamiseen soveltuvat uroteelikarsinoma-, NSCLC- ja TNBC-kudokset, joiden PD-L1-status tunnetaan, sekä hyvänlaatuiset ihmisen nielurisanäytteet.

TULOsten TULKINTA

Automatisoidun VENTANA-värjäysprosessin seurauksena ruskea DAB-reaktiotuote saostuu VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -vasta-aineen paikantamisessa vasta-ainekohdissa. Patologi tutkii värjäyty näytelevy valomikroskopian avulla. IHC-toimenpiteistä kokemusta omaavan pätevän patologin tulee arvioida kudoksen kontrollit ja hyväksyä värjätty reaktiituote ennen tulosten tulkitsemista.

Nielurisakudoksen kontrollin tulkinta

Värjätyin nielurisakudoksen kontrollinäyte on tutkittava asianmukaisen värjäytymisen osalta. PD-L1-värjäytyminen germinaalikeskusten makrofageissa ja lymfositteissa sekä nielurisan verkkomaisen epiteelin toimivat positiivisina kudoselementteinä. Värjäytymisen puuttuminen pinnallisessa levyepiteelissä ja negatiiviset immuunisolut nielurisan interfollikulaarisilla alueilla toimivat negatiivisina kudoselementteinä. Hyväksyttävyyksiteerit, katso Taulukko 4. (Katso tulkintaoppaasta lisätietoa.)

Mikäli kudoksen kontrolli ei tuota asianmukaista värjäystä, potilaan näytteiden tuloksia ei voida pitää arviointikelpoisina ja värjäys on suoritettava uudelleen.

Taulukko 4. Tonsillakudoksen kontrollin arviointikriteerit

Hyväksyttävä	Ei-hyväksyttävä
Positiiviset kudoselementit: kohtalainen tai vahva PD-L1-värjäytyminen havaittu germinaalikeskusten lymfositteissa ja makrofageissa diffuusilla värjäytymisellä verkkomaisen epiteelin soluissa.	Liiallinen, ei-spesifinen taustavärjäytyminen, joka heikentää PD-L1-positiivisten solujen havainnointia.
Negatiiviset kudoselementit: PD-L1-negatiiviset immuunisolut interfollikulaarisilla alueilla negatiivisella pinnallisella levyepiteelillä.	Heikko tai puuttuva PD-L1-värjäytyminen germinaalikeskusten lymfositteissa ja makrofageissa diffuusilla värjäytymisellä verkkomaisen epiteelin soluissa.

Negatiivinen reagenssin kontrolli

Ei-spesifinen värjäytyminen voi ilmetä diffuusisti. Tässä tapauksessa värjäytymistä voidaan arvioida Rabbit Monoclonal Negative Control Ig -vasta-aineella värjättyä negatiivisella reagenssin kontrollinäyteläisillä. Värjäytystulosten tulkitsemisessa on käytettävä ehjiä soluja, sillä nekroottiset tai degeneroituneet solut värjäytyvät usein epäspesifisti. Jos tausta värjäytyy liikaa, testinäytteestä saadut tulokset on katsottava viallisiksi. Esimerkkejä taustan värjäytymisestä tässä määrittämisessä löytyy tulkintaoppaasta.

Potilaan kudos

Kasvainsolut (TC) pisteytetään prosenttimääränä kasvainsoluja, joissa on havaittavissa olevaa PD-L1-kalvon värjäytymistä, oli se mitä tahansa voimakkuutta. Infiltoivat immuunisolut (IC) pisteytetään PD-L1-proteiinin värjäämien IC-solujen osuutena kasvaimen pinta-alasta, mukaan lukien intratumoraalinen ja viereinen peritumoraalinen strooma, oli värjäytyminen mitä voimakkuutta tahansa. Potilaan kudos on arvioitava käyttöaihekohtaisesti noudattamalla kyseisen käyttöaiheen Suoritusarvot-kohdassa esitettyä VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -pisteytysalgoritmia. Katso käyttöaihekohtaisesti tulkintaoppaasta lisäohjeita ja havainnollistavia kuvia.

YLEISET RAJOITUKSET

- IHC on monivaiheinen diagnostinen prosessi, joka edellyttää asiantuntijakoulutusta asianmukaisten reagenssien valinnassa, kudoksen valinnassa, kiinnittämisessä, ja käsittelyssä, immunohistokemiallisen näytelevyn valmistelussa ja värjäytystulosten tulkinnassa.
- Kudoksen värjäytyminen riippuu siitä edeltävästä kudoksen käsittelystä. Ei-asianmukainen fiksaatio, pakastaminen, sulattaminen, peseminen, kuivaaminen, lämmittäminen pilkkominen tai kontaminaatio muiden kudosten tai nesteiden kanssa voi johtaa artefakteihin, vasta-aineen juuttumiseen tai väärin negatiivisiin tuloksiin. Epäohjonmukaiset tulokset voivat johtua vaihteluista fiksaatio- ja istutusmenetelmissä tai kudokselle ominaisista epäyhdenmukaisuuksista.
- Liiallinen tai epätäydellinen vastavärjäys voi vaarantaa tulosten asianmukaisen tulkinnan.
- Positiivisen värjäytymisen (tai sen puuttumisen) kliininen tulkinta on arvioitava kliinisen historian, morfologian ja muiden histopatologisten kriteerien kontekstissa. Värjäytymisen (tai sen puuttumisen) kliinisen tulkinnan tukena on käytettävä morfologisia tutkimuksia ja järjestelmätason kontroleja sekä muita diagnostisia testejä. Pätevä patologi on vastuussa värjäysvalmisteen tulkinnassa käytettyjen vasta-aineiden, reagenssien sekä menetelmien tuntemisesta. Värjäys on suoritettava sertifioitussa laboratoriossa sellaisen patologin valvonnassa, joka on vastuussa värjättyjen näyteläisten ja positiivisten negatiivisten kontrollien asianmukaisuuden tarkistuksesta.
- Ventana Medical Systems, Inc. tarjoaa vasta-aineita ja reagensseja optimaalisella laimennussuhteella edellyttäen, että annettuja ohjeita noudatetaan. Poikkeaminen suositelluista testimenetelmistä voi johtaa ei-hyväksyttäviin tuloksiin. Riittäviä kontroleja on hyödynnettävä ja dokumentoitava. Suositelluista testimenetelmistä poikkeavien käyttäjien on omaksuttava vastuu tulosten tulkinnasta.
- Tuotetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi virtausytometriassa, toimintaominaisuuksia ole määritetty.
- Reagenssit saattavat reagoida odottamattomasti aiemmin testaamattomissa kudoksissa. Odottamattomien reaktioiden esiintymisen mahdollisuutta testatuissa kudoksissa ei voida täysin sulkea pois ottaen huomioon vasta-aineen biologinen vaihtelu neoplasmoissa tai muissa patologisissa kudoksissa.^{15, 16}
- Hepatiitti B -virusta kantavien henkilöiden kudoksenäytteissä, jotka sisältävät hepatiitti B:n pinta-antigeeniä (HBsAg), voi esiintyä ei-spesififi värjäytymistä piparijuuri-peroksidaasilla.¹⁷
- Vääriä positiivisia tuloksia saattaa esiintyä proteiinin ei-immunologisen sitoutumisen tai substraattireaktiivisten takia. Virheellisiä tuloksia saattavat aiheuttaa myös pseudoperoksidaasiaktiivisuus (erytrosyytit), endogeeninen peroksidaasiaktiivisuus (sytokromi C) tai endogeeninen biotiini (esimerkiksi maksa, aivot, rinnat, munuaiset) sen mukaan, minkä tyyppistä immunovärjäystä käytetään.¹⁸
- Muiden immunohistokemiallisten testien tapaan negatiivinen tulos tarkoittaa, ettei vasta-ainetta ole havaittu. Tämä ei tarkoita, että vasta-ainetta ei esiintynyt testatuissa soluissa tai kudoksissa.

SPESIFISET RAJOITUKSET

- VENTANA PD-L1 (SP142) Assay on hyväksytty käytettäväksi yksinomaan OptiView BenchMark IHC/ISH -instrumenteilla OptiView DAB IHC Detection Kit- ja OptiView Amplification Kit -kiteillä. Testiä ei ole hyväksytty käytettäväksi millään muulla kiteillä tai instrumenteilla.
- Potilaan näytelasi on värjättävä Rabbit Monoclonal Negative Control Ig -vasta-aineella. Muut negatiiviset kontrollireagenssit eivät sovellu tähän testiin.
- Tätä testiä ei ole validoitu käytettäväksi sytologianäytteiden tai kalkittomien luunäyteläisten kanssa.

- Potilaan kudos on värjättävä 2 kuukauden kuluessa kudospalasta leikkaamisesta NSCLC-, TNBC- ja nielurisanäytteiden osalta ja 3 kuukauden kuluessa kudospalasta leikkaamisesta uroteelikarsinoomakudosten osalta. Värjäystehon heikkenemistä on havaittu VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testissä värjätessä kudospalasta, joita on säilytetty huonelämpötilassa tässä ilmoitettua pidempään.
- Näytteiden kiinnittämistä 6–72 tunnin sisällä 10 % NBF-liuokseen suositellaan. Muiden kuin suositeltujen kiinnitysaikojen tai kiinnityssainetyyppien käyttäminen saattaa aiheuttaa vääriä negatiivisia tuloksia. Fiksatiivien, kuten AFA, PREFER-fiksatiivi ja muut alkoholia sisältävät fiksatiivit, on todettu värjäävän spesifisti PD-L1-proteiinia riittämättömästi. Katso tulkintaoppaista lisätietoa.
- Artefaktit, kuten DAB-pilkut, tyhjä pisteet, DAB-pisteet ja/tai täplät, voivat edellyttää värjäyksen toistamista, mikäli ne häiritsevät VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testin tulkintaa. Vertaa PD-L1-värjättyä näytelasia negatiiviseen reagenssikontrolliin varmistaaksesi, että tausta on asianmukainen. Katso tulkintaoppaista lisätietoa.
- DAB-pisteitä on havaittu ajoittain hyvinlaatuksessa ihmisen nielurisakontrollissa sekä pikkuaivo- ja kiveskudoksissa, ja fokaalista tumavärjäytymistä on havaittu normaalissa haima- (tiehytsolut) ja hypofysikudoksessa (Taulukko 5). Tumavärjäytymistä ei ole kuitenkaan huomioitu VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testin värjäyksen pisteytyksessä.

SUORITUSARVOT – YLEISTÄ

Värjäytymisen spesifisyyden, herkkyyden, kudoksen paksuuden vaikutuksen, toistettavuuden ja välitarkkuuden testit sekä tulkitsijatarkkuuden, laboratoriodenvälisen toistettavuuden ja kliinisten tulosten testit on suoritettu ja niiden tulokset on lueteltu seuraavassa osiossa.

Yleisiä huomautuksia analyysistä

Ellei muuta ole mainittu, kaksipuolinen 95 %:n luottamusväli (CI) kaikkien tutkimusten yhtäpitävyyssarvioista (pois lukien kliinisen tehon tutkimukset) laskettiin bootstrap-persenttiilimenetelmällä 2 000 bootstrap-näytteestä. Jos positiivisen prosenttiyhtäpitävyyden (PPA), negatiivisen prosenttiyhtäpitävyyden (NPA), tai kokonaisprosenttiyhtäpitävyyden (OPA) pistearvio on 0 % tai 100 %, Wilsonin pistemenetelmää käytettiin 95 %:n CI:n (luottamusväli) laskentaan. Jos positiivisen keskiyhtäpitävyyden (APA) tai negatiivisen keskiyhtäpitävyyden (ANA) pistearvio on 0 % tai 100 % parivertailussa, Wilsonin muunnospistemenetelmää käytettiin 95 %:n CI:n (luottamusväli) laskentaan.

Tarkkuus

Sarja erilaisia normaaleja kudoksia värjättiin VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä immuunisolujen värjäytymisen arvioimiseksi (mikä tahansa immuunisolujen värjäytyminen millä tahansa voimakkuudella). Katso Taulukko 5.

Taulukko 5. VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testin värjäyksen spesifisyys on määritetty testaamalla normaaleja FFPE-kudoksia.

Kudos	kpl positiivisia ^[a] / tapauksia yht.	Kudos	kpl positiivisia ^[a] / tapauksia yht.
Lisämunuainen	1/3	Lihas, kardiaalinen	0/3
Virtsarakko	3/36 ^[b]	Lihas, skeletaalin	0/2
Rinta	1/66	Myeloidi	0/2
Pikkuaivot	0/3 ^[c]	Hermo, perifeerinen	0/3
Isoaivot	0/3	Munasarja	0/3
Kohdunkaula	0/2	Haima	0/3 ^[d]
Koolon	2/3	Lisäkilpirauhanen	0/2
Endometrium	2/3	Eturauhanen	0/3
Ruokatorvi	0/3	Sylkirauhanen	2/3
Aivolisäke	0/3 ^[d]	Iho	0/3
Ohutsuoli	1/3	Pema	3/3

Kudos	kpl positiivisia ^[a] / tapauksia yht.	Kudos	kpl positiivisia ^[a] / tapauksia yht.
Munuainen	2/3	Maha	0/3
Kielirauhanen	0/1	Kivekset	0/3 ^[c]
Maksa	0/3	Tyymus	3/3
Keuhko	1/25	Kilpirauhanen	1/3
Imusolmuke	3/3	Tonsilla	3/3 ^[c]
Mesoteeli	0/3		

[a] Immuunisolun värjäytyminen millä tahansa voimakkuudella

[b] Fokaalinen immuunisolun värjäytyminen

[c] Fokaalisia DAB-pisteitä havaittiin 1/3 pikkuaivo- ja kiveskudoksista ja normaalissa nielurisakontrollissa

[d] Ydinvärjäytymistä havaittiin 1/3 haima- ja 1/3 aivolisäkekudoksista

Herkkyyys

Taulukko 6 kuvaa, miten sarja neoplastisia kudoksia arvioitiin VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä immuunisolujen ja kasvainsolujen värjäytymisen arvioimiseksi.

Taulukko 6. VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testin värjäyksen herkkyys on määritetty testaamalla erilaisia neoplastisia FFPE-kudoksia.

Alkuperä	Patologia	kpl positiivisia ^[a] / tapauksia yhteensä	
		Immuunisolut	Kasvainsolut
Vatsa	Maligni mesotelioma	1/1	0/1
Selkä	Neurofibrooma	1/1	0/1
Virtsarakko	Lievä maligni leiomyosarkooma	0/1	0/1
Virtsarakko	Välimuotoisen epiteelin karsinoma	1/1	0/1
Luu	Osteosarkooma	0/1	0/1
Rinta	Invasiivinen ductaalinen karsinoma	1/2	0/2
Rinta	Varhaisen infiltraatin intraductaalinen karsinoma	1/1	0/1
Isoaivot	Glioblastooma	1/1	0/1
Isoaivot	Epätyypillinen meningiooma	0/1	0/1
Isoaivot	Maligni ependymooma	0/1	0/1
Isoaivot	Oligodendroglioma	0/1	0/1
Koolon	Adenokarsinoma	1/1	0/1
Koolon	Interstitialiooma	0/1	0/1
Ruokatorvi	Neuroendokriininen karsinoma	0/1	0/1
Ruokatorvi	Adenokarsinoma	1/1	0/1
Suoli	Adenokarsinoma	1/1	0/1
Suoli	Stroomasarkooma	1/1	0/1
Munuainen	Kirkassolukarsinoma	1/1	0/1

Alkuperä	Patologia	kpl positiivisia[a]/ tapauksia yhteensä	
		Immuunisolut	Kasvainsolut
Maksa	Hepatosellulaarinen karsinoma	0/1	0/1
Maksa	Hepatoblastooma	1/1	0/1
Kehuho	Adenokarsinoma	0/1	0/1
Kehuho	Pienisoluinen erilaistumaton karsinoma	1/1	1/1
Kehuho	Levyepiteelikarsinoma	1/1	0/1
Imusolmuke	Diffuusi B-solulymfooma	1/1[b]	1/1[b]
Imusolmuke	Hodgkinin lymfooma	1/1	1/1
Mediastinum	Diffuusi B-solulymfooma	1/1[b]	1/1[b]
Lihas, sileä	Keskivaikea maligni leiomyosarkooma	1/1	0/1
Lihas, poikkijuovainen	Embryonaalinen raskomyosarkooma	0/1	0/1
Munasarja	Seroosi adenokarsinoma	1/1	0/1
Munasarja	Adenokarsinoma	1/1	0/1
Haima	Saarekesolukasvain	0/1	0/1
Haima	Adenokarsinoma	1/1	0/1
Lantio-ontelo	Anaplastinen suurisoluinen lymfooma	1/1[b]	1/1[b]
Eturauhanen	Adenokarsinoma	0/2	0/2
Peräsuoli	Adenokarsinoma	1/1	1/1
Peräsuoli	Keskivaikea maligni interstitiallooma	0/1	0/1
Peräsuoli	Maligni melanooma	1/1	0/1
Retroperitoneum	Neuroblastooma	1/1	0/1
Retroperitoneum	Sukkulalolen raskomyosarkooma	0/1	0/1
Iho	Tyvisolukarsinoma	1/1	0/1
Iho	Levyepiteelikarsinoma	1/1	0/1
Perna	Diffuusi B-solulymfooma	1/1[a]	1/1[a]
Maha	Sinettisolukarsinoma	1/1	0/1
Kivekset	Seminoma	1/1	0/1
Kivekset	Embryonaalinen karsinoma	0/1	0/1
Kilpirauhanen	Medullaarinen karsinoma	0/1	0/1
Kilpirauhanen	Papillaarinen karsinoma	0/1	1/1
Kohdunkaula	Levyepiteelikarsinoma	2/2	0/2
Kohtu	Leiomyooma	0/1	0/1
Kohtu	Adenokarsinoma	1/1	0/1

Alkuperä	Patologia	kpl positiivisia[a]/ tapauksia yhteensä	
		Immuunisolut	Kasvainsolut
Kohtu	Endometriumien kirkassolukarsinoma	1/1	1/1

[a] Kaikenasteinen immuunisolujen värjäytyminen

[b] Kasvainsolujen ja immuunisolujen värjäytymistä ei voitu erotella

SUORITUSARVOT – UROTEELIKARSINOMA

Pisteytysalgoritmi – uroteelikarsinoma

Uroteelikarsinomakudos on arvioitava uroteelikarsinomaa koskevan VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -pisteytysalgoritmin mukaisesti (katso Taulukko 7). Katso tulkintaoppaasta (P/N 1015704EN) lisäohjeita ja havainnollistavia kuvia.

Taulukko 7. Uroteelikarsinoman VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -pisteytysalgoritmi

Immuunisolun (IC) värjäytymisen arviointi[a]	PD-L1-esiintymä
Ei havaittavissa olevaa PD-L1-värjäytymistä TAI Kaikenasteisen erottuvan PD-L1-värjäytymisen esiintyminen kasvaimen tunkeutuvissa soluissa, joka kattaa < 5 % kasvaimen kasvainsolujen, siihen liittyvien kasvaimen sisäisten ja viereisten stroomien peittämästä alueesta	< 5 % IC
Kaikenasteisen erottuvan PD-L1-värjäytymisen esiintyminen kasvaimen tunkeutuvissa soluissa, joka kattaa ≥ 5 % kasvaimen kasvainsolujen, siihen liittyvien kasvaimen sisäisten ja viereisten stroomien peittämästä alueesta	≥ 5 % IC

[a] PD-L1-värjäytymistä kasvainsolussa ei tule huomioida määrittäessä uroteelikarsinomapotilaan kudoksen pisteytystä.

Kudoksen paksuus – uroteelikarsinoma

Kudoksen paksuus arvioitiin käyttämällä viittä yksilöllistä uroteelikarsinomanäytettä (kolmessa PD-L1 ≥ 5 % IC ja kahdessa PD-L1 < 5 % IC). Kustakin tapauksesta testattiin tosinnetut 2, 3, 4, 5, 6 ja 7 mikrometrin paksuiset osat. Kaikilla kudospaksuuksilla havaittiin asianmukaista spesifistä PD-L1-värjäytymistä ja asianmukaisia taustatasoja VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testin värjäyksen osalta. Missään osassa ei esiintynyt muutosta PD-L1-esiintymisessä testatuilla paksuuksilla. Ventana suosittelee VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -värjäystä käytettäessä leikkaamaan näytteet 4 mikrometrin paksuuteen.

Toistettavuus ja välitarkkuus – uroteelikarsinoma

VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testin uroteelikarsinomanäytteiden värjäytymistuloksia on suoritettu seuraavien parametrien havainnollistamiseksi:

- Päivänsisäinen toistettavuus – 5 samaa näytelasia 24 yksilöllistä uroteelikarsinomanäytettä kohden (12:ssa PD-L1 ≥ 5 % IC ja 12:ssa PD-L1 < 5 % IC) värjättiin VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä yhdellä BenchMark ULTRA -instrumentilla yhden päivän aikana.
- Päivävälinen tarkkuus – 10 samaa näytelasia 24 yksilöllistä uroteelikarsinomanäytettä kohden (12:ssa PD-L1 ≥ 5 % IC ja 12:ssa PD-L1 < 5 % IC) värjättiin VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä yhdellä BenchMark ULTRA -instrumentilla viiden ei-perättäisen päivän aikana.
- Instrumenttien ja erien välinen tarkkuus – 27 samaa näytelasia 24 yksilöllistä uroteelikarsinomanäytettä kohden (12:ssa PD-L1 ≥ 5 % IC ja 12:ssa PD-L1 < 5 % IC) värjättiin VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä käyttämällä kolmea erää VENTANA PD-L1 (SP142) -vasta-ainetta ja kolmea parillista OptiView DAB IHC Detection Kit- ja OptiView Amplification Kit -kittieriä kolmella BenchMark ULTRA -instrumentilla.
- Alustojen välinen tarkkuus – kaksi samaa näytelasia 10 yksilöllistä uroteelikarsinomanäytettä kohden (kolmessa PD-L1 ≥ 5 % IC ja seitsemässä PD-L1 < 5 % IC) värjättiin VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä kolmella BenchMark ULTRA -instrumentilla, kolmella BenchMark XT -instrumentilla ja kolmella BenchMark GX -instrumentilla. Yhtäpitävyysprosentit laskettiin suhteessa yhden alustan näytetilaan.

Kaikki näytelasit sokkoutettiin, satunnaistettiin ja arvioitiin uroteelikarsinooman VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -pisteytysalgoritmilla (Taulukko 7). Tulosten yhteenveto, katso Taulukko 8.

Taulukko 8. VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -värjäyksen toistettavuus ja välitarkkuus uroteelikarsinoomanäytteiden osalta.

Toistettavuus/Välitarkkuusparametri	Yhtäpitävyysprosentti (95 %-n CI) ^[a]
Vuorokaudensisäinen toistettavuus (yhden päivän sisällä)	PPA: 98,2 (90,4–99,7) NPA: 100,0 (94,4–100,0) OPA: 99,2 (95,4–99,9)
Päivien välinen tarkkuus (5 ei-perättäistä päivää)	PPA: 91,8 (85,2–95,6) NPA: 100,0 (97,1–100,0) OPA: 96,3 (93,0–98,0)
Instrumenttien ja erien välinen tarkkuus (3 instrumenttia, 3 vasta-aine-erää ja 3 detektio- ja vahvistuskittierää)	PPA: 99,4 (97,8–99,8) NPA: 99,7 (98,3–99,9) OPA: 99,5 (98,6–99,8)
Alustan sisäinen tarkkuus (kolme BenchMark ULTRA -instrumenttia)	PPA: 83,3 (60,8–94,2) NPA: 100,0 (91,2–100,0) OPA: 94,8 (85,9–98,2)
Alustan sisäinen tarkkuus (kolme BenchMark XT -instrumenttia)	PPA: 94,4 (74,2–99,0) NPA: 100,0 (91,6–100,0) OPA: 98,3 (91,1–99,7)
Alustan sisäinen tarkkuus (kolme BenchMark GX -instrumenttia)	PPA: 94,4 (74,2–99,0) NPA: 100,0 (91,4–100,0) OPA: 98,3 (91,0–99,7)

[a] Kaksipuolinen Wilsonin pistemenetelmä CI

Alustojen välinen yhtenäisyys – uroteelikarsinooma

Yksittäinen näytelasi 44 yksilöllisestä uroteelikarsinoomanäytteestä (22:ssa PD-L1 $\geq 5\%$ IC ja 22:ssa PD-L1 $< 5\%$ IC) värjättiin VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä yhdellä BenchMark ULTRA -instrumentilla (vertailu), yhdellä BenchMark XT -instrumentilla ja yhdellä BenchMark GX -instrumentilla. Kaikki näytelasit sokkoutettiin, satunnaistettiin ja arvioitiin uroteelikarsinooman VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -pisteytysalgoritmilla (Taulukko 7). Tulosten yhteenveto, katso Taulukko 9.

Taulukko 9. VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -värjäyksen alustojen välinen konkordanssi uroteelikarsinoomanäytteiden osalta.

Alustojen välinen konkordanssi	Yhtäpitävyysprosentti (95 %-n CI) ^[a]
BenchMark ULTRA: BenchMark XT	PPA: 100,0 (84,5–100,0) NPA: 100,0 (85,1–100,0) OPA: 100,0 (91,8–100,0)
BenchMark ULTRA: BenchMark GX	PPA: 95,2 (77,3–99,2) NPA: 100,0 (85,1–100,0) OPA: 97,7 (87,9–99,6)

[a] Kaksipuolinen Wilsonin pistemenetelmä CI

Tulkitsijatarkkuus – uroteelikarsinooma

Tulkitsijakohtaisen ja tulkitsijoiden välisen tarkkuuden arvioimiseksi kolme patologia arvioi 60 yksilöllistä, VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä värjättyä uroteelikarsinoomanäytettä (30:ssä PD-L1 $\geq 5\%$ IC ja 30:ssä PD-L1 $< 5\%$ IC). Näytteet sokkoutettiin ja satunnaistettiin ennen PD-L1-statuksen arviointia uroteelikarsinooman VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -pisteytysalgoritmilla (Taulukko 7). Tulkitsijat pisteytivät kaikki näytteet kahdesti. Tulkintaväli oli vähintään kaksi viikkoa. Taulukko 10 esittää yhteenvedon tulkitsijoiden välisistä yhtäpitävyysprosentista verrattuna konsensustulokseen, kahden tulkinnan osalta ja kunkin patologin tulkinnan välillä.

Taulukko 10. VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -värjäyksen tulkitsijakohtainen ja tulkitsijoiden välinen tarkkuus uroteelikarsinoomanäytteiden osalta.

Tulkitsijatarkkuus	Yhtäpitävyysprosentti (95 %-n CI)
Tulkitsijoiden välinen tarkkuus (jokaisen tutkimuspaikan parittaisen lukijoiden keskiarvo ensimmäisestä tulkinnasta)	APA: 92,7 (85,9–97,6) ANA: 93,9 (88,1–98,1) OPA: 93,3 (87,8–97,8)
Tulkitsijakohtainen tarkkuus (kunkin kolmen tulkitsijan yhtäpitävyysprosentit ensimmäisen ja toisen tulkinnan välillä)	APA: 93,4 (87,3–97,7) ANA: 94,2 (88,9–98,1) OPA: 93,9 (88,8–97,8)

Laboratorioiden välinen toistettavuustutkimus – uroteelikarsinooma

Laboratorioiden välinen toistettavuustutkimus suoritettiin VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -värjäyksen osalta tavoitteena osoittaa testin toistettavuus PD-L1-statuksen määrittämisessä uroteelikarsinoomakudosnäytteistä. 28 yksilöllistä uroteelikarsinoomanäytettä (14:ssä PD-L1 $\geq 5\%$ IC ja 14:ssä PD-L1 $< 5\%$ IC) värjättiin 3 ulkoisessa laboratoriossa 5 ei-perättäisen päivän aikana vähintään 20 päivän ajanjaksolla. Näytelasit sokkoutettiin ja satunnaistettiin ennen värjäystä. Kussakin laboratoriossa värjätty näytelasi arvioi itsenäisesti 2 patologia (tulkitsijaa). Tulosten yhteenveto, katso Taulukko 11.

Taulukko 11. VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -värjäyksen laboratorioiden välinen toistettavuus uroteelikarsinoomanäytteiden osalta.

Laboratorioiden välinen toistettavuus	Yhtäpitävyysprosentti (95 %-n CI)
Yleinen yhtäpitävyys (verrattuna konsensuspisteytykseen, tutkimuspaikkojen välillä, vuorokausittain ja lukijoitain)	PPA: 98,3 (96,6–99,2) ^[a] NPA: 87,4 (83,8–90,2) ^[a] OPA: 92,8 (90,9–94,4) ^[a]
Tutkimuspaikkojen välinen yhdenmukaisuus (keskimääräinen laboratorioparien vertailu)	APA: 90,7 (81,2–96,3) ANA: 88,3 (78,5–94,9) OPA: 89,6 (82,5–95,5)
Tulkitsijoiden välinen yhtäpitävyys (keskimääräinen tulkitsijaparien vertailu laboratorioiden sisällä)	APA: 89,3 (78,1–96,0) ANA: 86,6 (75,1–94,6) OPA: 88,1 (84,6–90,8) ^[a]

[a] Kaksipuolinen Wilsonin pistemenetelmä CI

Kliinisten tulosten tutkimus – uroteelikarsinooma

VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testin suorituskykyä tutkittiin IMvigor210-tutkimuksessa (NCT02108652), joka on vaiheen II avoin kahden kohortin monikeskustutkimus TECENTRIQ-hoidon tehokkuuden arvioimiseksi potilaille, joilla on paikallisesti kehittynyt tai metastasoitunut uroteelikarsinooma.

Potilasnäytteet värjättiin VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä ja arvioitiin asianmukaisen värjäytymisen ja PD-L1-esiintymisen osalta pisteytysalgoritmien mukaisesti (katso Taulukko 7). Potilasnäytteet olivat FFPE-uroteelikarsinoomakudoksia, jotka oli saatu koepaloista (21,2 %), resektioista (46,6 %), virtsarakon kasvaimen transuretraalisista resektioista (TURBT, 30,5 %) tai tuntemattoman kasvaintyyppin resektioista (1,6 %). Näytteistä 74,9 % oli primaareista kasvaimista ja 25,1 % metastaattisista kasvaimista.

Taulukko 12 esittää VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä värjäyksen yleisen hyväksyttävyyden kaikissa IMvigor210-tutkimuksessa seuloituissa uroteelikarsinoomanäytteissä. Hyväksyttävän morfologian ja taustan prosenttiarvot PD-L1-värjättyjen leikkeiden osalta on myös ilmoitettu. Näytteitä oli yhteensä 650, ja niistä 25 näytteen ensimmäinen värjäysyritys epäonnistui ja värjääminen toistettiin. Viimeisellä värjäysyrityksellä 13 näytettä 25:stä jäi ei-hyväksyttäväksi (7 ei-hyväksyttävän negatiivisen reagenssin kontrollin vuoksi, 5 ei-hyväksyttävän morfologian vuoksi ja 1 sekä ei-hyväksyttävän taustan että morfologian vuoksi). VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä on suuri yleinen värjäytymisen hyväksyttävyyden prosentti ensimmäisellä (96,2 %) ja viimeisellä värjäyskerralla (98,0 %). Lopullinen morfologian ja taustan hyväksyttävyyden prosentti oli yli 99 %.

Taulukko 12. VENTANA PD-L1 (SP142) Assay-värjäyksen suoritusarvot kliinisen tutkimuksen uroteelikarsinomaanäytteiden osalta tutkimuksessa IMvigor210.

Attribuutti	Hyväksyttävyyso prosentti % (n/N) (95 %-n CI)[a]	
	Ensimmäinen[b]	Viimeinen[c]
Värjäyksen yleinen hyväksyttävyyso prosentti	96,2 (625/650) (94,4–97,4)	98,0 (637/650) (96,6–98,8)
Morfologia	98,1 (628/640) (96,8–98,9)	99,1 (637/643) (98,0–99,6)
Tausta	98,9 (625/632) (97,7–99,5)	99,8 (637/638) (99,1–100,0)

[a] Kaksipuolinen Wilsonin pistemenetelmä CI

[b] Ensimmäinen värjäysyritys [c] Viimeinen värjäysyritys

IMvigor210-tutkimuksen kohortissa 2 annettiin TECENTRIQ-hoitoa 310 potilaalle, joilla oli paikallisesti kehittynyt tai metastasoitunut uroteelikarsinoma ja joiden sairaus oli edennyt platinaa sisältävän kemoterapiahoidon aikana tai sen jälkeen tai joiden sairaus oli edennyt 12 kuluessa platinaa sisältävästä esiliitännäis- tai liitännäiskemoterapiasta. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli aikaisempi autoimmuunisairaus tai joilla oli aktiivisia tai kortikosteroidiriippuvaisia aivometastaaseja, jotka olivat saaneet eläviä, heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävän rokotteen 28 päivän sisällä ennen tutkimukseen ilmoittautumista tai joille oli annettu systeemisiä immuunijärjestelmää vahvistavia aineita tai systeemistä immuunivastetta heikentävää lääkitystä. Potilaat saivat 1 200 mg TECENTRIQ-valmistetta laskimoinfuusiona 3 viikon välein, kunnes tutkija totesi kliinisen hyödyn olevan menetetty. Kasvaimen vasteen arviointi suoritettiin 9 viikon välein ensimmäisten 54 viikon aikana ja sen jälkeen 12 viikon välein. Huomattavan tehokkuuden tulostuloksiin kuului vahvistettu objektiivinen vasteprocentti (ORR), joka arvioitiin itsenäisessä tarkastuslaitoksessa (IRF) käyttäen Response Evaluation Criteria in Solid Tumors -arviointikriteerejä (RECIST v1.1) ja vasteen kestoa (DOR).

Tässä kohortissa osallistujien mediaani-ikä oli 66 vuotta, 78 % osallistujista oli miehiä ja 91 % valkoihoisia. Potilaista 26 %:lla oli uroteelikarsinoma muualla kuin virtsarakossa ja 78 %:lla oli metastaaseja sisäelimiin. Potilaista 62 %:lla ECOG-pistearvo oli 1 ja 35 %:lla kreatiniinipuhdistuman lähtötaso oli < 60 mL/min. Potilaista 19 %:lla sairaus oli edennyt aiemmin annetun platinaa sisältävän esiliitännäis- tai liitännäiskemoterapien jälkeen. Potilaista 41 % oli saanut ≥ 2 systeemistä hoitoa metastasoituneessa tilanteessa. Potilaista 73 % oli saanut aiemmin sisplatiinia, 26 % karboplatiinia ja 1 % jotakin muuta platinapohjaista hoitoa.

Kasvainnäytteitä arvioitiin prospektiivisesti VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä keskuslaboratoriossa, ja tulosten avulla määritettiin alaryhmät esimääritettyjä analyysijä varten. Kaikista 310 potilaasta 32 % määritettiin kuuluvan luokkaan, jossa PD-L1-proteiinin esiintymä on ≥ 5 % IC, ja loput 68 % potilaista määritettiin kuuluvan luokkaan, jossa PD-L1-proteiinin esiintymä oli < 5 % IC.

Taulukko 13 esittää kaikkien potilaiden sekä näiden kahden PD-L1-aliryhmän vahvistetut objektiivisen vasteen osuudet (ORR). Tämän kohortin seuranta-ajan mediaani oli 14,4 kuukautta. 59 potilaalla, joiden sairaus eteni esiliitännäis- tai liitännäishoidon jälkeen, ORR oli 22,0 % (95 %-n CI: 12,3 %, 34,7 %).

Taulukko 13. Tehon yhteenvedo IMvigor210-tutkimuksen kohortista 2 (uroteelikarsinoma).

	Kaikki potilaat (N = 310)	PD-L1-esiintymisen aliryhmät	
		< 5 % ^[a] (N = 210)	≥ 5 % ^[a] (N = 100)
IRF:n arvioimien vahvistettujen respondereiden määrä	46	20	26
ORR:n % (95 %-n CI)	14,8 (11,1, 19,3)	9,5 (5,9, 14,3)	26,0 (17,7, 35,7)
Täydellinen hoitovaste (CR) (%)	5,5	2,4	12,0
Osittainen hoitovaste (PR) (%)	9,4	7,1	14,0
DOR:n mediaani, kk (vaihtelualue)	NR (2,1+, 13,8+)	12,7 (2,1+, 12,7)	NR (4,2+, 13,8+)

NR = ei saavutettu + ilmaisee sensuroitua arvoa CI = luottamusväli

[a] PD-L1-proteiinin esiintyminen infiltroivissa immuunisoluissa (IC)

IMvigor130 (NCT02807636) on meneillään oleva satunnaistettu monikeskustutkimus potilailla, jotka eivät ole saaneet aiempaa hoitoa metastasoituneeseen uroteelikarsinomaan ja jotka olisivat kelpoisia saamaan platinaa sisältävää kemoterapiaa. Tutkimuksessa on kolme haaraa: TECENTRIQ-monoterapia, TECENTRIQ yhdessä platinaa sisältävän kemoterapien kanssa (cisplatin tai karboplatin yhdessä gemcitabine-valmisteen kanssa) sekä pelkkä platinaa sisältävää kemoterapia (vertailu). Tutkimukseen sisällytettiin sekä potilaat, jotka olivat kelpoisia saamaan cisplatin-valmistetta, että potilaat, jotka eivät olleet. Kasvainnäytteet arvioitiin prospektiivisesti VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä keskuslaboratoriossa. Tutkimuksen riippumaton tietojen valvontakomitea (iDMC) tarkisti varhaiset tulokset ja havaitsi, että potilailla, joilla PD-L1-proteiinin esiintymä oli < 5 %, oli TECENTRIQ-monoterapialla hoidettaessa alentunut elossaolo verrattuna platinaa sisältävää kemoterapiaa saaviin potilaisiin. iDMC suositti, ettei monoterapiahaaraan otettaisi enempää potilaita, joiden PD-L1-esiintymä on alhainen, mutta se ei suositellut tutkimukseen muita muutoksia – näin ollen ei myöskään hoitomuutoksia potilaille, jotka oli jo satunnaistettu monoterapiahaaraan ja saivat sen mukaista hoitoa.

SUORITUSARVOT – NSCLC

Pisteytysalgoritmi – NSCLC

NSCLC-kudos on arvioitava NSCLC-karsinoma koskevan VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -pisteytysalgoritmin mukaisesti (katso Taulukko 14 ja Taulukko 15). Näytteessä katsotaan olevan PD-L1-esiintymä, jos siinä ilmenee ≥ 1 % TC tai ≥ 1 % IC ja korkea PD-L1-esiintymä, jos siinä ilmenee ≥ 50 % TC tai ≥ 10 % IC. Katso lisäohjeet ja kuvat tulkintaoppaasta (OSANRO 1015703FI ja 1015654FI).

Taulukko 14. VENTANA PD-L1 (SP142) Assay-pisteytysalgoritmi NSCLC-karsinomalle ≥ 50 % TC tai ≥ 10 % IC.

VAIHE 1	Kasvainsolun (TC) värjäyksen arviointi	PD-L1-esiintymä
Havaittavissa oleva PD-L1-kalvon värjäytyminen millä tahansa voimakkuudella ≥ 50 %-ssa kasvainsoluista		≥ 50 % TC
Ei havaittavissa olevaa PD-L1-värjäytymistä TAI Havaittavissa oleva PD-L1-kalvon värjäytyminen millä tahansa voimakkuudella < 50 %-ssa kasvainsoluista		Jatka vaiheeseen 2
VAIHE 2	Infiltroivan immuunisolun (IC) värjäytymisen arviointi	PD-L1-esiintyminen
Kaikenasteisen erottuvan PD-L1-väriäntymisen esiintyminen kasvaimen tunkeutuvissa soluissa, joka kattaa ≥ 10 % kasvaimen kasvainsolujen, siihen liittyvien kasvaimen sisäisten ja viereisten stroomien peittämästä alueesta		≥ 10 % IC
Ei havaittavissa olevaa PD-L1-värjäytymistä TAI Havaittavissa oleva PD-L1-värjäytyminen millä tahansa voimakkuudella infiltroivissa immuunisoluissa peittäen < 10 % kasvainsolujen peittämästä kasvaimen pinta-alasta, mukaan lukien intratumoraalinen ja viereinen peritumoraalinen strooma		< 50 % TC ja < 10 % IC

Taulukko 15. VENTANA PD-L1 (SP142)-pisteytysalgoritmi NSCLC-karsinomalle ≥ 1 % TC tai ≥ 1 % IC.

VAIHE 1	Kasvainsolun (TC) värjäyksen arviointi	PD-L1-esiintymä
Havaittavissa oleva PD-L1-kalvon värjäytyminen millä tahansa voimakkuudella ≥ 1 %-ssa kasvainsoluista		≥ 1 % TC
Ei havaittavissa olevaa PD-L1-värjäytymistä TAI Havaittavissa oleva PD-L1-kalvon värjäytyminen millä tahansa voimakkuudella < 1 %-ssa kasvainsoluista		Jatka vaiheeseen 2

VAIHE 2	Infiltoivan immuunisolun (IC) värjäytymisen arviointi	PD-L1-esiintymä
	Havaittavissa oleva PD-L1-värjäytyminen millä tahansa voimakkuudella infiltoivissa immuunisoluissa peittäen $\geq 1\%$ kasvainsolujen peittämästä kasvaimen pinta-alasta, mukaan lukien intratumoraalinen ja viereinen peritumoraalinen strooma	$\geq 1\%$ IC
	Ei havaittavissa olevaa PD-L1-värjäytymistä TAI Havaittavissa oleva PD-L1-värjäytyminen millä tahansa voimakkuudella infiltoivissa immuunisoluissa peittäen $< 1\%$ kasvainsolujen peittämästä kasvaimen pinta-alasta, mukaan lukien intratumoraalinen ja viereinen peritumoraalinen strooma	$< 1\%$ TC ja $< 1\%$ IC

Kudoksen paksuus – NSCLC

Kudoksen paksuus arvioitiin NSCLC-näytteillä. Toisinnutet 3, 4, 5, 6 ja 7 mikronin osat värjättiin VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä ja arvioitiin PD-L1-, TC- ja IC- esiintymien osalta. Vähintään 42 NSCLC-näytettä arvioitiin ja niissä esiintyi PD-L1-proteiinia eri arvoilla jokaista testattua IC- ja TC-tasoa kohden.

Kaikilla kudospaksuuksilla havaittiin asianmukaista spesifistä PD-L1-värjäytymistä ja asianmukaisia taustatasoja VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testin värjäyksen osalta. Missään osassa ei esiintynyt muutosta PD-L1-proteiinin tasossa TC- tai IC-soluissa testatuilla paksuuksilla. Ventana suosittelee VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -värjäystä käytettäessä leikkaamaan NSCLC-näytteet 4 mikrometrin paksuuteen.

Toistettavuus ja välitarkkuus – NSCLC

VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testin NSCLC-näytteiden värjäytymistutkimuksia on suoritettu seuraavien parametrien havainnollistamiseksi:

- Päivänsisäinen toistettavuus – 5 samaa näytelasia jokaista NSCLC-näytettä kohden värjättiin VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä yhdellä BenchMark ULTRA -instrumentilla yhden päivän aikana PD-L1-, TC- ja IC- esiintymisen arvioimiseksi. Vähintään 66 NSCLC-näytettä arvioitiin ja niissä esiintyi PD-L1-proteiinia eri arvoilla jokaista testattua TC- ja IC-tasoa kohden.
- Päivienvälinen tarkkuus – 10 näytelasia jokaista NSCLC-näytettä kohden värjättiin VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä yhdellä BenchMark ULTRA -instrumentilla 5 ei-perättäisen päivän aikana. Vähintään 66 NSCLC-näytettä arvioitiin ja niissä esiintyi PD-L1-proteiinia eri arvoilla jokaista testattua TC- ja IC- esiintymätasoa kohden.
- Instrumentin, vasta-aineen ja detektioerän tarkkuus – vähintään 9 näytelasia jokaista NSCLC-näytettä kohden värjättiin VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä käyttäen kolmea VENTANA PD-L1 (SP142) -vasta-aine-erää ja kolmea parillista OptiView DAB IHC Detection Kit- ja OptiView Amplification Kit -kittierää kolmella BenchMark ULTRA -instrumentilla. Vähintään 92 NSCLC-näytettä arvioitiin ja niissä esiintyi PD-L1-proteiinia eri arvoilla jokaista testattua TC- ja IC-tasoa kohden.
- Alustojen välinen tarkkuus – Kaksi samaa näytelasia jokaista NSCLC-näytettä kohden värjättiin VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä kolmella BenchMark ULTRA -instrumentilla, kolmella BenchMark XT -instrumentilla ja kolmella BenchMark GX -instrumentilla. Vähintään 38 NSCLC-näytettä arvioitiin ja niissä esiintyi PD-L1-proteiinia eri arvoilla jokaista testattua TC- ja IC- esiintymätasoa kohden. Yhdenmukaisuusasteet laskettiin suhteessa jokaisen alustan näytetilään.

Kaikki näytteet sokkoutettiin, satunnaisesti ja arvioitiin PD-L1-, TC- tai IC- esiintymistason osalta. Tulosten yhteenveto, katso Taulukko 16, Taulukko 17, Taulukko 18 ja Taulukko 19.

Taulukko 16. NSCLC-näytteiden VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä värjäämisen toistettavuus ja välitarkkuus (PD-L1-esiintyminen $\geq 50\%$ TC)

Toistettavuus/Välitarkkuusparametri	Yhtäpitävyysprosentti (95 %:n CI) ^[a]
Vuorokaudensisäinen toistettavuus (yhden vuorokauden aikana), 24 NSCLC-näytettä	PPA: 100,0 (94,4–100,0) NPA: 100,0 (93,5–100,0) OPA: 100,0 (96,9–100,0)

Toistettavuus/Välitarkkuusparametri	Yhtäpitävyysprosentti (95 %:n CI) ^[a]
Päivien välinen tarkkuus (5 ei-peräkkäistä päivää), 24 NSCLC-näytettä	PPA: 100,0 (97,1–100,0) NPA: 100,0 (96,5–100,0) OPA: 100,0 (98,4–100,0)
Instrumenttien ja erien välinen tarkkuus (verrattuna tapaustason tilaan instrumenttien ja erien välillä), 18 NSCLC-näytettä	PPA: 99,7 (98,1–99,9) NPA: 95,2 (91,2–97,5) OPA: 97,9 (96,2–98,9)
Alustan sisäinen tarkkuus (kolme BenchMark ULTRA -instrumenttia), 10 NSCLC-näytettä	PPA: 100,0 (88,6–100,0) NPA: 100,0 (88,6–100,0) OPA: 100,0 (94,0–100,0)
Alustan sisäinen tarkkuus (kolme BenchMark XT -instrumenttia), 10 NSCLC-näytettä	PPA: 96,7 (83,3–99,4) NPA: 100,0 (88,6–100,0) OPA: 98,3 (91,1–99,7)
Alustan sisäinen tarkkuus (kolme BenchMark GX -instrumenttia), 10 NSCLC-näytettä	PPA: 100,0 (88,6–100,0) NPA: 100,0 (88,6–100,0) OPA: 100,0 (94,0–100,0)

[a] Kaksipuolinen Wilsonin pistemenetelmä CI

Taulukko 17. NSCLC-näytteiden VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä värjäämisen toistettavuus ja välitarkkuus (PD-L1-esiintyminen $\geq 10\%$ IC)

Toistettavuus/Välitarkkuusparametri	Yhtäpitävyysprosentti (95 %:n CI)
Vuorokaudensisäinen toistettavuus (yhden vuorokauden aikana), 24 NSCLC-näytettä	PPA: 98,3 (91,1–99,7) ^[a] NPA: 100,0 (94,0–100,0) ^[a] OPA: 99,2 (95,4–99,9) ^[a]
Päivien välinen tarkkuus (5 ei-peräkkäistä päivää), 24 NSCLC-näytettä	PPA: 96,2 (91,3–98,3) ^[a] NPA: 98,2 (93,6–99,5) ^[a] OPA: 97,1 (94,1–98,6) ^[a]
Vasta-aineiden ja tunnistusten välinen yhtäpitävyys (parivertailu), 28 NSCLC-näytettä	APA: 95,1 (91,1–98,1) ANA: 90,2 (82,3–96,2) OPA: 93,4 (88,7–97,5)
Instrumenttien ja tunnistuserien välinen yhtäpitävyys (parivertailu), 28 NSCLC-näytettä	APA: 96,3 (93,2–98,8) ANA: 92,7 (86,0–97,7) OPA: 95,1 (91,2–98,4)
Instrumenttien ja vasta-aineiden välinen yhtäpitävyys (parivertailu), 28 NSCLC-näytettä	APA: 96,3 (93,1–98,8) ANA: 92,6 (85,9–97,8) OPA: 95,1 (91,1–98,4)
Alustan sisäinen tarkkuus (kolme BenchMark ULTRA -instrumenttia), 8 NSCLC-näytettä	PPA: 100,0 (94,0–100,0) ^[a] NPA: 100,0 (94,0–100,0) ^[a] OPA: 100,0 (96,9–100,0) ^[a]
Alustan sisäinen tarkkuus (kolme BenchMark XT -instrumenttia), 8 NSCLC-näytettä	PPA: 100,0 (94,0–100,0) ^[a] NPA: 100,0 (94,0–100,0) ^[a] OPA: 100,0 (96,9–100,0) ^[a]
Alustan sisäinen tarkkuus (kolme BenchMark GX -instrumenttia), 8 NSCLC-näytettä	PPA: 100,0 (94,0–100,0) ^[a] NPA: 100,0 (94,0–100,0) ^[a] OPA: 100,0 (96,9–100,0) ^[a]

[a] Kaksipuolinen Wilsonin pistemenetelmä CI

Taulukko 18. NSCLC-näytteiden VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä värjäämisen toistettavuus ja välitarkkuus (PD-L1-esiintyminen $\geq 1\%$ TC)

Toistettavuus/Välitarkkuusparametri	Yhtäpitävyysprosentti (95 %:n CI) ^[a]
Vuorokaudensisäinen toistettavuus (yhden vuorokauden aikana), 10 NSCLC-näytettä	PPA: 100,0 (86,7–100,0) NPA: 100,0 (86,7–100,0) OPA: 100,0 (92,9–100,0)
Päivien välinen tarkkuus (5 ei-peräkkäistä päivää), 10 NSCLC-näytettä	PPA: 100,0 (92,9–100,0) NPA: 100,0 (92,9–100,0) OPA: 100,0 (96,3–100,0)
Instrumenttien ja erien välinen tarkkuus (verrattuna tapaustason tilaan instrumenttien ja erien välillä), 18 NSCLC-näytettä	PPA: 99,2 (97,0–99,8) NPA: 100,0 (98,4–100,0) OPA: 99,6 (98,5–99,9)
Alustan sisäinen tarkkuus (kolme BenchMark ULTRA -instrumenttia), 12 NSCLC-näytettä	PPA: 100,0 (86,2–100,0) NPA: 95,8 (86,0–98,8) OPA: 97,2 (90,4–99,2)
Alustan sisäinen tarkkuus (kolme BenchMark XT -instrumenttia), 12 NSCLC-näytettä	PPA: 100,0 (86,2–100,0) NPA: 100,0 (92,6–100,0) OPA: 100,0 (94,0–100,0)
Alustan sisäinen tarkkuus (kolme BenchMark GX -instrumenttia), 12 NSCLC-näytettä	PPA: 100,0 (86,2–100,0) NPA: 100,0 (92,6–100,0) OPA: 100,0 (94,0–100,0)

[a] Kaksipuolinen Wilsonin pistemenetelmä CI

Taulukko 19. NSCLC-näytteiden VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä värjäämisen toistettavuus ja välitarkkuus (PD-L1-esiintyminen $\geq 1\%$ IC)

Toistettavuus/Välitarkkuusparametri	Yhtäpitävyysprosentti (95 %:n CI)
Vuorokaudensisäinen toistettavuus (yhden vuorokauden aikana), 8 NSCLC-näytettä	PPA: 100,0 (91,2–100,0) ^[a] NPA: 100,0 (91,2–100,0) ^[a] OPA: 100,0 (95,4–100,0) ^[a]
Päivien välinen tarkkuus (5 ei-peräkkäistä päivää), 8 NSCLC-näytettä	PPA: 100,0 (96,3–100,0) ^[a] NPA: 97,0 (91,6–99,0) ^[a] OPA: 98,5 (95,7–99,5) ^[a]
Vasta-aineiden ja tunnistusten välinen yhtäpitävyys (parivertailu), 28 NSCLC-näytettä	APA: 98,4 (95,7–100,0) ANA: 98,3 (95,6–100,0) OPA: 98,4 (95,9–100,0)
Instrumenttien ja tunnistusten välinen yhtäpitävyys (parivertailu), 28 NSCLC-näytettä	APA: 98,4 (95,8–100,0) ANA: 98,3 (95,4–100,0) OPA: 98,4 (95,8–100,0)
Instrumenttien ja vasta-aineiden välinen yhtäpitävyys (parivertailu), 28 NSCLC-näytettä	APA: 98,4 (95,9–100,0) ANA: 98,3 (95,5–100,0) OPA: 98,4 (95,8–100,0)
Alustan sisäinen tarkkuus (kolme BenchMark ULTRA -instrumenttia), 8 NSCLC-näytettä	PPA: 100,0 (94,0–100,0) ^[a] NPA: 100,0 (94,0–100,0) ^[a] OPA: 100,0 (96,9–100,0) ^[a]
Alustan sisäinen tarkkuus (kolme BenchMark XT -instrumenttia), 8 NSCLC-näytettä	PPA: 100,0 (94,0–100,0) ^[a] NPA: 100,0 (94,0–100,0) ^[a] OPA: 100,0 (96,9–100,0) ^[a]

Toistettavuus/Välitarkkuusparametri	Yhtäpitävyysprosentti (95 %:n CI)
Alustan sisäinen tarkkuus (kolme BenchMark GX -instrumenttia), 8 NSCLC-näytettä	PPA: 100,0 (94,0–100,0) ^[a] NPA: 100,0 (94,0–100,0) ^[a] OPA: 100,0 (96,9–100,0) ^[a]

[a] Kaksipuolinen Wilsonin pistemenetelmä CI

Alustojen välinen yhtenäisyys – NSCLC

Yksittäinen näytelasi 44 NSCLC-näytteestä PD-L1-esiintymälle $\geq 50\%$ TC tai $\geq 10\%$ IC (21 PD-L1 $\geq 50\%$ TC tai $\geq 10\%$ IC ja 23 PD-L1 $< 50\%$ TC ja $< 10\%$ IC) ja 44 NSCLC-näytteestä PD-L1-esiintymälle $\geq 1\%$ TC tai $\geq 1\%$ IC (23 PD-L1 $\geq 1\%$ TC tai $\geq 1\%$ IC ja 21 PD-L1 $< 1\%$ TC tai $< 1\%$ IC) värjättiin VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä yhdellä BenchMark ULTRA -instrumentilla (vertailu), yksi BenchMark XT- ja yksi BenchMark GX -instrumentilla.

Kaikki näytelaset sokkoutettiin, satunnaistettiin ja arvioitiin VENTANA PD-L1 (SP142) Assay NSCLC -pisteytysalgoritilla (Taulukko 14 NSCLC-esiintymälle $\geq 50\%$ TC tai $\geq 10\%$ IC ja Taulukko 15 NSCLC-esiintymälle $\geq 1\%$ TC tai $\geq 1\%$ IC). Tulosten yhteenvedo, katso Taulukko 20 ja Taulukko 21.

Taulukko 20. NSCLC-näytteiden VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä värjäämisen alustojen välinen konkordanssi (PD-L1-esiintyminen $\geq 50\%$ TC-soluista tai $\geq 10\%$ IC-soluista)

Alustojen välinen konkordanssi	Yhtäpitävyysprosentti (95 %:n CI) ^[a]
BenchMark ULTRA: BenchMark XT	PPA: 95,2 (77,3–99,2) NPA: 100,0 (85,7–100,0) OPA: 97,7 (88,2–99,6)
BenchMark ULTRA: BenchMark GX	PPA: 95,2 (77,3–99,2) NPA: 100,0 (85,1–100,0) OPA: 97,7 (87,9–99,6)

[a] Kaksipuolinen Wilsonin pistemenetelmä CI

Taulukko 21. NSCLC-näytteiden VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä värjäämisen alustojen välinen konkordanssi (PD-L1-esiintyminen $\geq 1\%$ TC-soluista tai $\geq 1\%$ IC-soluista)

Alustojen välinen konkordanssi	Yhtäpitävyysprosentti (95 %:n CI) ^[a]
BenchMark ULTRA: BenchMark XT	PPA: 100,0 (85,7–100,0) NPA: 100,0 (84,5–100,0) OPA: 100,0 (92,0–100,0)
BenchMark ULTRA: BenchMark GX	PPA: 100,0 (85,7–100,0) NPA: 100,0 (84,5–100,0) OPA: 100,0 (92,0–100,0)

[a] Kaksipuolinen Wilsonin pistemenetelmä CI

Tulkitsijatarkkuustestit – NSCLC

Tulkitsijakohtaisen ja tulkitsijoiden välisen tarkkuuden arvioimiseksi kolme patologia arvioi 80 yksilöllistä NSCLC-tapausta, joissa esiintyi VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä värjättyä PD-L1-proteiinia eri arvoilla. Näytteet sokkoutettiin ka satunnaistettiin ennen PD-L1-tilan arvioitua VENTANA PD-L1 (SP142) Assay NSCLC -pisteytysalgoritilla (Taulukko 14 NSCLC-esiintymälle $\geq 50\%$ TC tai $\geq 10\%$ IC ja Taulukko 15 NSCLC-esiintymälle $\geq 1\%$ TC tai $\geq 1\%$ IC). Tulkitsijat pisteyttivät kaikki näytteet kahdesti. Tulkintaväli oli vähintään kaksi viikkoa. Taulukko 22 ja Taulukko 23 esittävät yhteenvedon tulkitsijoiden välisistä yhtäpitävyysprosentteista verrattuna konsensustulokseen, kahden tulkinnan osalta ja kunkin patologin tulkinnan välillä.

Taulukko 22. NSCLC-näytteiden VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä värjäämisen lukijoiden tarkkuus (PD-L1-esiintyminen $\geq 50\%$ TC-soluista tai $\geq 10\%$ IC-soluista)

Tulkitsijatarkkuus	Yhtäpitävyysprosentti (95 %:n CI)
Tulkitsijoiden välinen tarkkuus (jokaisen tutkimuspaikan parittaisten lukijoiden keskiarvo ensimmäisestä tulkinnasta)	APA: 88,8 (82,0–94,1) ANA: 89,0 (82,2–94,4) OPA: 88,9 (82,8–94,1)
Tulkitsijakohtainen tarkkuus (kunkin kolmen tulkitsijan yhtäpitävyysprosentit ensimmäisen ja toisen tulkinnan välillä)	APA: 93,7 (89,9–96,6) ANA: 93,6 (89,8–96,7) OPA: 93,6 (90,3–96,6)

Taulukko 23. NSCLC-näytteiden VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä värjäämisen lukijoiden tarkkuus (PD-L1-esiintyminen $\geq 1\%$ TC-soluista tai $\geq 1\%$ -soluista IC)

Tulkitsijatarkkuus	Yhtäpitävyysprosentti (95 %:n CI)
Tulkitsijoiden välinen tarkkuus (jokaisen tutkimuspaikan parittaisten lukijoiden keskiarvo ensimmäisestä tulkinnasta)	APA: 93,7 (88,8–97,3) ANA: 90,7 (83,3–96,2) OPA: 92,5 (87,5–96,7)
Tulkitsijakohtainen tarkkuus (kunkin kolmen tulkitsijan yhtäpitävyysprosentit ensimmäisen ja toisen tulkinnan välillä)	APA: 95,4 (92,0–98,1) ANA: 93,4 (88,3–97,2) OPA: 94,6 (90,8–97,5)

Laboratorioiden välinen toistettavuustutkimus – NSCLC

Laboratorioiden välinen toistettavuustutkimus suoritettiin VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -värjäämisen osalta tavoitteena osoittaa testin toistettavuus PD-L1-statuksen määrittämisessä NSCLC-kudosnäytteissä. 28 yksilöllistä NSCLC-näytettä, joissa esiintyi PD-L1-proteiinia eri arvoilla, värjättiin 3 ulkoisessa laboratorioissa 5 ei-perättäisen päivän aikana vähintään 20 päivän ajanjaksolla. Näyteläsit sokkoutettiin ja satunnaistettiin ennen värjäystä. Laboratoriossa värjätty näyteläsit arvioi itsenäisesti 2 patologia (tulkitsijaa) VENTANA PD-L1 (SP142) Assay NSCLC -pisteytysalgoritilla (Taulukko 14 NSCLC-esiintymälle $\geq 50\%$ TC tai $\geq 10\%$ IC ja Taulukko 15 NSCLC-esiintymälle $\geq 1\%$ TC tai $\geq 1\%$ IC). Tulosten yhteenveto, katso Taulukko 24 ja Taulukko 25.

Taulukko 24. NSCLC-näytteiden VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä värjäämisen laboratorioiden välinen toistettavuus (PD-L1-esiintyminen $\geq 50\%$ TC-soluista tai $\geq 10\%$ -soluista IC)

Laboratorioiden välinen toistettavuus	Yhtäpitävyysprosentti (95 %:n CI)
Yleinen yhtäpitävyys (verrattuna konsensuspisteytykseen, tutkimuspaikkojen välillä, vuorokausittain ja lukijoinnain)	PPA: 86,6 (83,0–89,5) ^[a] NPA: 99,8 (98,7–100,0) ^[a] OPA: 93,2 (91,3–94,7) ^[a]
Tutkimuspaikkojen välinen yhdenmukaisuus (keskimääräinen laboratorioparien vertailu)	APA: 89,5 (80,9–95,5) ANA: 92,1 (84,4–97,1) OPA: 91,0 (90,3–91,6) ^[a]
Tulkitsijoiden välinen yhtäpitävyys (keskimääräinen tulkitsijaparien vertailu laboratorioiden sisällä)	APA: 93,9 (89,3–97,4) ANA: 95,4 (90,6–98,2) OPA: 94,7 (92,2–96,5) ^[a]

[a] Kaksipuolinen Wilsonin pistemenetelmä CI

Taulukko 25. NSCLC-näytteiden VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä värjäämisen laboratorioiden välinen toistettavuus (PD-L1-esiintyminen $\geq 1\%$ TC-soluista tai $\geq 1\%$ -soluista IC)

Laboratorioiden välinen toistettavuus	Yhtäpitävyysprosentti (95 %:n CI)
Yleinen yhtäpitävyys (verrattuna konsensuspisteytykseen, tutkimuspaikkojen välillä, vuorokausittain ja lukijoinnain)	PPA: 97,1 (94,9–98,3) ^[a] NPA: 89,9 (86,6–92,5) ^[a] OPA: 93,5 (91,6–95,0) ^[a]
Tutkimuspaikkojen välinen yhdenmukaisuus (keskimääräinen laboratorioparien vertailu)	APA: 88,4 (78,9–94,1) ANA: 86,6 (79,6–92,2) OPA: 87,6 (86,8–88,3) ^[a]
Tulkitsijoiden välinen yhtäpitävyys (keskimääräinen tulkitsijaparien vertailu laboratorioiden sisällä)	APA: 89,2 (80,8–94,3) ANA: 87,5 (81,3–92,5) OPA: 88,4 (84,9–91,2) ^[a]

[a] Kaksipuolinen Wilsonin pistemenetelmä CI

Kliinisten tulosten tutkimus – NSCLC $\geq 50\%$ TC-soluista tai $\geq 10\%$ IC-soluista

VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testin suoritustaso arvioitiin OAK-tutkimuksessa (NCT02008227), joka on vaiheen III satunnaistettu, kansainvälinen, avoin monikeskustutkimus TECENTRIQ-hoidon tehokkuuden ja turvallisuuden arvioimiseksi potilailla, joilla on paikallisesti kehittynyt tai metastasoitunut NSCLC ja joiden aiempi platinaa sisältävä hoito on epäonnistunut.

Potilasnäytteet värjättiin VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä ja arvioitiin asianmukaisen värjäytymisen ja PD-L1-esiintymisen osalta. Potilasnäytteinä käytettiin FFPE NSCLC -kudosta, joka kerättiin ydinneuloilla (34,5 %), neulabiopsioilla (16,3 %), resektioilla (28,7 %) tai muilla menetelmillä (20,5 %); 66,6 % näytteistä oli peräisin primaarikasvaimista ja 33,4 % metastasoituneista kasvaimista.

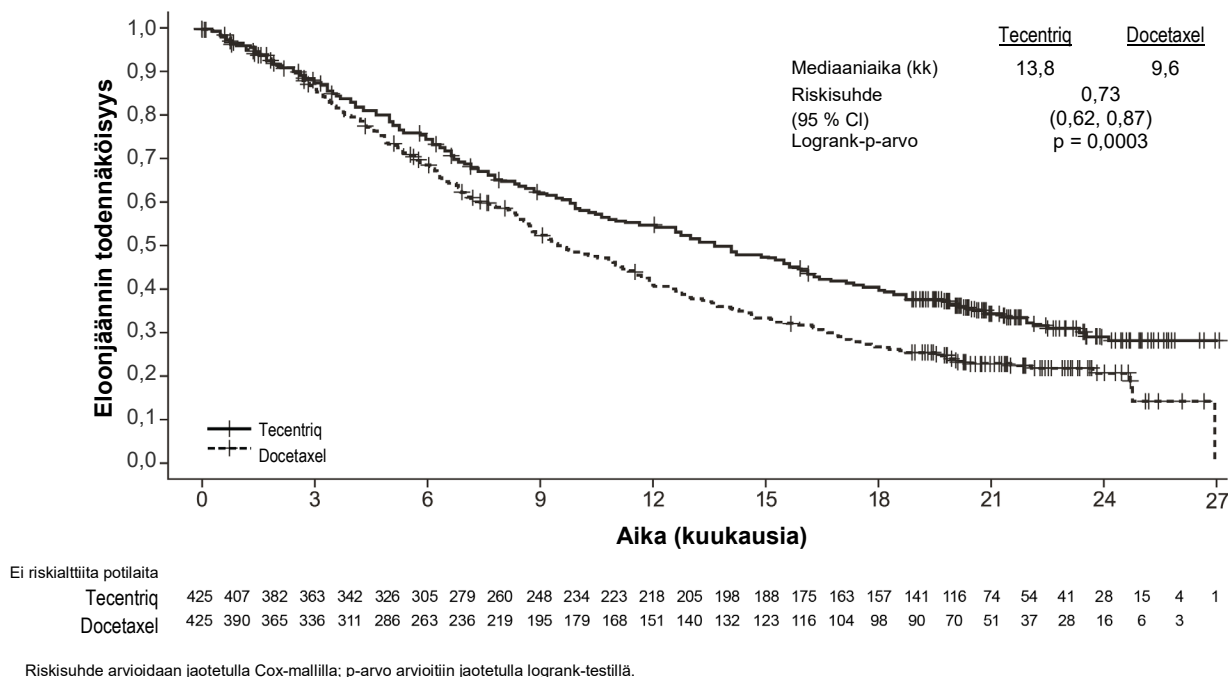
Taulukko 26 kuvaa värjäytymisen yleisen hyväksyttävyyssprosentin VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testille kaikkien tutkimuksessa seuloitujen NSCLC-näytteiden osalta. Hyväksyttävän morfologian ja taustan prosenttiarvot PD-L1-värjättyjen leikkeiden osalta on myös ilmoitettu. Yhteensä 1185 näytteestä 72:n ensimmäinen värjäysyritys epäonnistui ja jouduttiin toistamaan. Näistä 72 näytteestä 26:ta ei voitu hyväksyä (1 ei-hyväksyttävän tonsillakontrollin takia, 19 ei-hyväksyttävän negatiivisen reagenssikontrollin takia ja 6 ei-hyväksyttävän taustan tai morfologian takia). VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä havaittiin suuri yleinen värjäytymisen hyväksyttävyyssprosentti ensimmäisellä ja viimeisellä värjäyskerralla: ne ovat 93,9 % ja 97,8 %. Lopullinen morfologian ja taustan hyväksyttävyyssprosentti oli yli 99 %.

Taulukko 26. VENTANA PD-L1 (SP142) Assay NSCLC-värjäyksen suoritustaso tutkimuksessa OAK (NCT02008227)

Attribuutti	Hyväksyttävyyssprosentti % (n/N) (95 %:n CI) ^[a]	
	Ensimmäinen ^[b]	Viimeinen ^[c]
Värjäyksen yleinen hyväksyttävyyssprosentti	93,9 (1113/1185) (92,4–95,1)	97,8 (1159/1185) (96,8–98,5)
Morfologia	98,5 (1122/1139) (97,6–99,1)	99,6 (1160/1165) (99,0–99,8)
Tausta	98,2 (1119/1139) (97,3–98,9)	99,7 (1161/1165) (99,1–99,9)

[a] Kaksipuolinen Wilsonin pistemenetelmä CI

[b] Ensimmäinen värjäysyritys [c] Viimeinen värjäysyritys



Kuva 2. Kaplan-Meierin käyrä OAK-tutkimuksen (NCT02008227) ensisijaisen analyysiryhmän suhteellisesta elossaololuvusta

OAK-tutkimukseen osallistui 1 225 potilasta, joista ensisijaiseen analyysiryhmään kuului ensimmäiset 850 satunnaistettua potilasta. Tutkimuskelpoiset potilaat jaoteltiin IC-solujen PD-L1-esiintymisen, aiempien kemoterapiahoitojen ja histologian mukaan. Potilaat satunnaistettiin (1:1) saamaan joko suonensisäisesti annettua TECENTRIQ-lääkevalmistetta 1 200 mg 3 viikon välein, kunnes taudin toksisuusarvot tai radiologinen tai kliininen edistymisen saavutti ei-hyväksyttävän tason, tai suonensisäisesti annettua doketakselia 75 mg/m² 3 viikon välein, kunnes tutkija totesi kliinisen hyödyn olevan menetetty. Kasvainnäytteitä arvioitiin prospektiivisesti PD-L1-proteiinin esiintymisen osalta TC- ja IC-soluissa VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä, ja tulosten avulla määritettiin PD-L1-statusen alaryhmät alla kuvattuja, esimääritettyjä analyysejä varten.

OAK-tutkimuksessa ensisijaisen analyysiryhmän potilaiden keski-ikä oli 64 vuotta (vaihteluväli: 33–85), ja 61 % potilaista oli miehiä. Suurin osa potilaista oli valkoihoisia (70 %). Noin kolme neljäsosaa potilaista sairasti ei-levyepiteeliperäistä tautia (74 %), 10 %:lla potilaista oli tunnettu mutaatio, 0,2 %:lla todettiin ALK-translokaatiota, ja useimmat potilaista olivat aktiivisia tai ensisiä tupakoitsijoita (82 %). ECOG-perustaso oli 0 (37 %) tai 1 (63 %). Potilaista 75 % sai vain yhden platinapohjaisen hoitajakson. OAK-tutkimuksen merkittävä tulos oli ensisijaisen analyysiryhmän (ensimmäiset 850 satunnaistettua potilasta) suhteellinen elossaololuku (OS). OAK-tutkimuksen tulokset keskimääräisellä 21 kuukauden seurannalla, katso Taulukko 27 ja kuva 2.

Kasvainnäytteitä arvioitiin prospektiivisesti VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä keskuslaboratoriossa, ja tulosten avulla määritettiin PD-L1-statusen alaryhmät esimääritettyjä analyysejä varten. 850 potilaasta 16 %:lla PD-L1-proteiiniesiintymä luokiteltiin korkeaksi. Näillä potilailla PD-L1-proteiinia esiintyi ≥ 50 % TC-soluista tai ≥ 10 % IC-soluista. Suhteellista elossaololukua (OS) PD-L1-proteiinin esiintymisen kannalta tarkastelevassa tehon eksploratiivisessa alaryhmäanalyyseissä riskisuhde oli 0,41 (95 %:n CI: 0,27, 0,64) suuren PD-L1-esiintymisen alaryhmässä ja 0,82 (95 %:n CI: 0,68, 0,98) potilailla, joiden PD-L1-proteiinin esiintyminen ei ollut suuri.

Taulukko 27. Hoitotoho OAK-tutkimuksen (NCT02008227) ensisijaisessa analyysiryhmässä

Suhteellinen elossaololuku (OS)	Atetsolitsumabi (n=425)	Dosetakseli (n=425)
Kuolemat (%)	271 (64)	298 (70)
Mediaani, kuukautta (95 %:n CI)	13,8 (11,8, 15,7)	9,6 (8,6, 11,2)

Suhteellinen elossaololuku (OS)	Atetsolitsumabi (n=425)	Dosetakseli (n=425)
Riskisuhde ^[a] (95 %:n CI)	0,73 (0,62, 0,87)	
p-arvo ^[b]	0,0003	
12 kuukauden OS-prosenti (%)	218 (55)	151 (41)
18 kuukauden OS-prosenti (%)	157 (40)	98 (27)

[a] Jaotteluperiaate: PD-L1-proteiinin esiintyminen infiltroivissa immuunisoluissa, aiempien kemoterapiahoitojen määrä ja histologia

[b] Perustuu jaotettuun logrank-testiin CI = luottamusväli

Kliinisten tulosten tutkimus – NSCLC ≥ 1 % TC-soluista tai ≥ 1 % IC-soluista

TECENTRIQ:n tehokkuutta tutkittiin IMpower150-tutkimuksessa (NCT02366143), on satunnaistettu, kansainvälinen, avoin monikeskustutkimus kemoterapiaa aiemmin saamattomilla potilailla, joilla on metastasoitunut NSCLC. Yhteensä 1202 potilasta osallistui tutkimukseen ja jaotettiin sukupuolen, maksametastaasien ja TC- ja IC-solujen PD-L1-esiintymisen perusteella. Potilaat satunnaistettiin (1:1:1) yhteen seuraavista hoitoharoista.

- TECENTRIQ (atetsolitsumabi) 1200 mg paklitakselilla ja karboplatiinilla kolmen viikon välein neljänä tai kuutena hoitotoksona, jonka jälkeen atetsolitsumabi 1200 mg kolmen viikon välein kunnes kliininen hyöty menetettiin (haara A)
- TECENTRIQ (atetsolitsumabi) 1200 mg bevasitsumabilla, paklitakselilla ja karboplatiinilla kolmen viikon välein neljänä tai kuutena hoitotoksona, jonka jälkeen atetsolitsumabi 1200 mg kolmen viikon välein kunnes kliininen hyöty menetettiin ja bevasitsumabilla kunnes sairaus eteni tai ei-hyväksyttävä toksisuus saavutettiin (haara B)
- Bevasitsumabi paklitakselilla ja karboplatiinilla kolmen viikon välein neljänä tai kuutena hoitotoksona, jonka jälkeen bevasitsumabi kolmen viikon välein kunnes sairaus eteni tai ei-hyväksyttävä toksisuus saavutettiin (haara C)

Tutkimuspopulaation yleistiedot ja taudin perustason ominaisuudet olivat hyvin tasapainossa hoitohaarojen välillä. Mediaani-ikä oli 63 vuotta (vaihteluväli: 31–90), ja 60 % potilaista oli miehiä. Suurin osa potilaista oli valkoihoisia (82 %). Noin 10 %:lla potilaista oli tunnettu EGFR-mutaatio, 4 %:lla oli tunnettu ALK-uudelleenjärjestymä, 14 %:lla potilaista oli metastaasi perustasolla ja suurin osa potilaista oli entisiä tai nykyisiä tupakoitsijoita (80 %). ECOG-perustaso oli 0 (43 %) tai 1 (57 %). 51 % potilaiden kasvaimista PD-L1-esiintymältään ≥ 1 % TC-soluista tai ≥ 1 % IC-soluista ja 49 % potilaiden kasvaimista oli PD-L1-esiintymältään < 1 % TC-soluista ja < 1 % IC-soluista.

PFS-loppuanalyysin aikaan potilaiden mediaaniseuranta-aika oli 15,3 kuukautta. ITT-populaatiossa, mukaan lukien EGFR-mutaation tai ALK-uudelleenjärjestymän omaavat potilaat, joita olisi tullut aikaisemmin hoitaa tyrosiinkinäasin estäjillä, osoitettiin kliinisesti merkittävä PFS-parannus haarassa B verrattuna haaraan C (HR oli 0,61, 95 %:n CI: 0,52, 0,72; PFS-mediaaniarvo 8,3 v 6,8 kuukautta).

OS-välialalyysin aikaan potilaiden mediaaniseuranta-aika oli 19,7 kuukautta. Taulukko 28 sisältää yhteenvedon tämän analyysin olennaisimmista tuloksista sekä päivitetyn PFS-analyysin tuloksista ITT-populaatiolla. ITT-populaation OS-arvon Kaplan-Meierin käyrä esitetään kuvassa 3. Kuvassa 5 on yhteenvedo OS-arvoista ITT- ja PD-L1-aliryhmissä. Päivitetyt PFS-tulokset esitetään myös kuvissa 4 ja 6.

Taulukko 28. IMpower150-tutkimuksen hoitoaiepopulaation hoitotehotulokset

Tehokkuuden päätetapahtuma	Haara A (Atetsolitsumabi + paklitakseli + karboplatiini)	Haara B (Atetsolitsumabi + bevasitsumabi + paklitakseli + karboplatiini)	Haara C (Bevasitsumabi + paklitakseli + karboplatiini)
Toissijaiset päätepiisteet^[a]			
Tutkijan arvioima PFS (RECIST v1.1)^[g]	n = 402	n = 400	n = 400
Tapahtumia (%)	330 (82,1)	291 (72,8)	355 (88,8)
PFS-mediaanikesto (kuukausia)	6,7	8,4	6,8
95 %:n CI	(5,7, 6,9)	(8,0, 9,9)	(6,0, 7,0)
Jaotettu riskisuhde ^{[e], [f]} (95 % CI) p-arvo ^{[b], [c]}	0,91 (0,78, 1,06) 0,2194	0,59 (0,50, 0,69) < 0,0001	---
12 kuukauden PFS-prosentti (%)	24	38	20
OS Välianalyysi^[g]	n = 402	n = 400	n = 400
Kuolemia (%)	206 (51,2)	192 (48,0)	230 (57,5)
Mediaaniaika tapahtumiin (kuukausia)	19,5	19,8	14,9
95 %:n CI	(16,3, 21,3)	(17,4, 24,2)	(13,4, 17,1)
Jaotettu riskisuhde ^{[e], [f]} (95 % CI) p-arvo ^{[b], [c]}	0,85 (0,71, 1,03) 0,0983	0,76 (0,63, 0,93) 0,006	---
6 kuukauden OS-prosentti (%)	84	85	81
12 kuukauden OS-prosentti (%)	66	68	61
Tutkijan arvioima paras yleisvaste^{[d], [g]} (RECIST 1.1)	n = 401	n = 397	n = 393
Vasteisia (%)	163 (40,6)	224 (56,4)	158 (40,2)
95 %:n CI	(35,8, 45,6)	(51,4, 61,4)	(35,3, 45,2)
Täysvasteisia (%)	8 (2,0)	11 (2,8)	3 (0,8)
Osittaisvasteisia (%)	155 (38,7)	213 (53,7)	155 (39,4)
Tutkijan arvioima DOR^[g] (RECIST v1.1)	n = 163	n = 224	n = 158
Mediaaniaika kuukausia	8,3	11,5	6,0
95 %:n CI	(7,1, 11,8)	(8,9, 15,7)	(5,5, 6,9)

[a] Päätepiisteet päätetapahtumat olivat PFS ja OS ja ne analysoitiin ITT-villityypin populaatiossa (WT), eli sulki pois potilaat, joilla oli EGFR-mutaatio tai ALK-uudelleenjärjestymä.

[b] Perustuu jaoteltuun logrank-testiin

[c] Vain viitetiedoksi; ITT-populaatiossa vertailuja haaran B ja haaran C sekä haaran A ja haaran C välillä ei vielä muodollisesti testattu ennalta määritellyn analyysihierarkian mukaisesti

[d] Yleisesti ottaen paras hoitovaste täydellisen hoitovasteen osittaisen hoitovasteen osalta

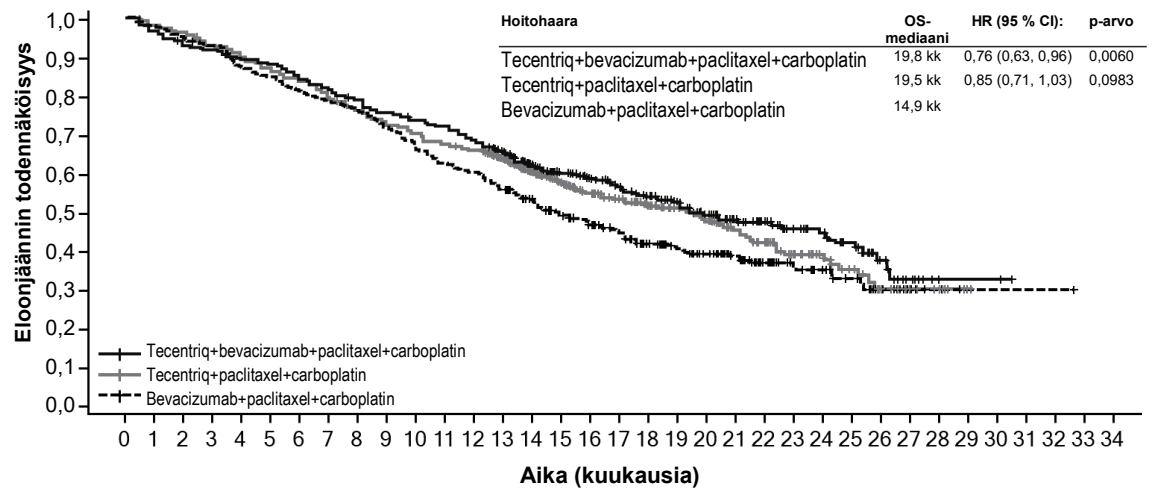
[e] Jaottelu sukupuolen, maksametastaasien ja TC- ja IC-solujen PD-L1-esiintymisen perusteella

[f] Haara C on vertailuryhmä kaikkia riskisuhteita varten

[g] Päivitetty PFS-analyysi ja OS-välialalyysi kliinisenä rajapäivänä 22. tammikuuta 2018

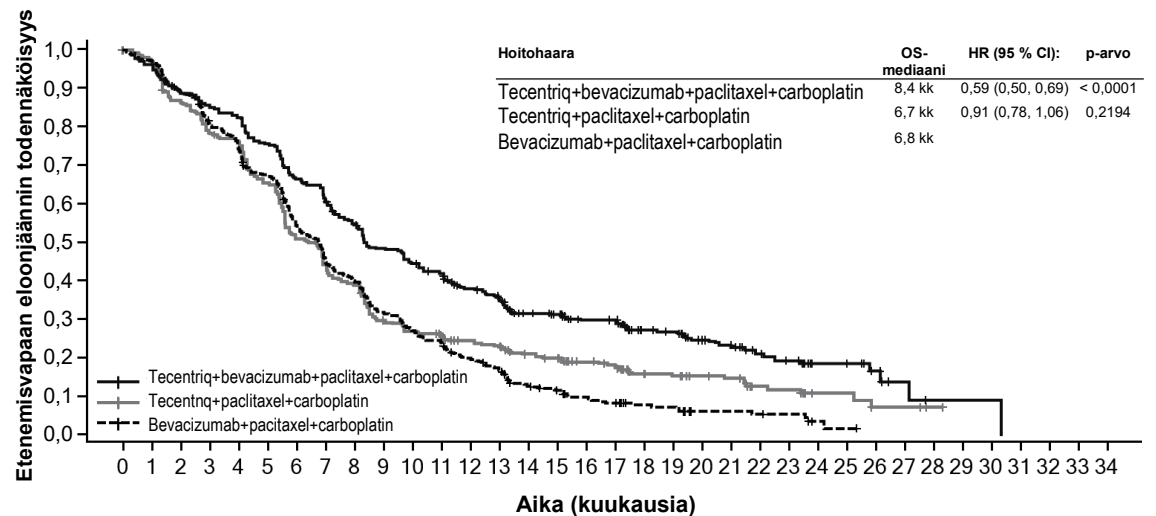
PFS = etenemisvapaa elossaololuku (RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1)

CI = luottamusväli; DOR = vasteen kosto aika; OS = suhteellinen elossaololuku.



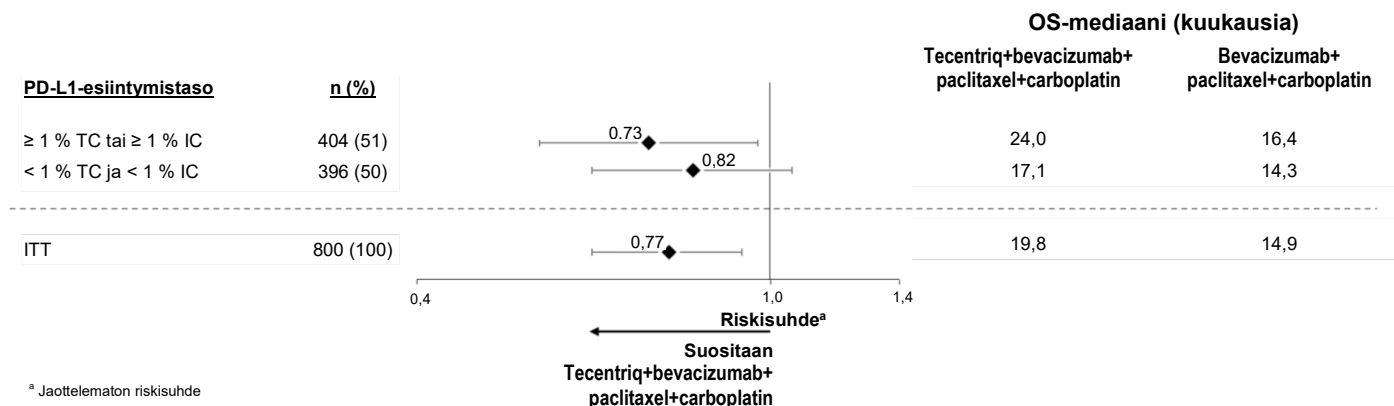
Riskialttiiden määrä		
Tecentriq+bevacizumab+paclitaxel+carboplatin	400 380 367 361 351 347 333 320 308 297 288 281 265 244 208 185 162 147 130 112 93 73 62 45 38 32 18 10 2 2 2	
Tecentriq+paclitaxel+carboplatin	402 391 382 369 357 343 332 314 301 287 275 266 258 237 204 176 153 136 120 107 93 76 59 44 31 25 15 10 7 1	
Bevacizumab+paclitaxel+carboplatin	400 388 376 366 344 335 317 303 293 278 255 241 233 209 180 154 139 123 104 90 78 68 51 41 36 27 15 6 3 1 1 1 1	

Kuva 3. Suhteellisen elossaololuvun Kaplan-Meier-käyrä IMpower150-tutkimuksessa.

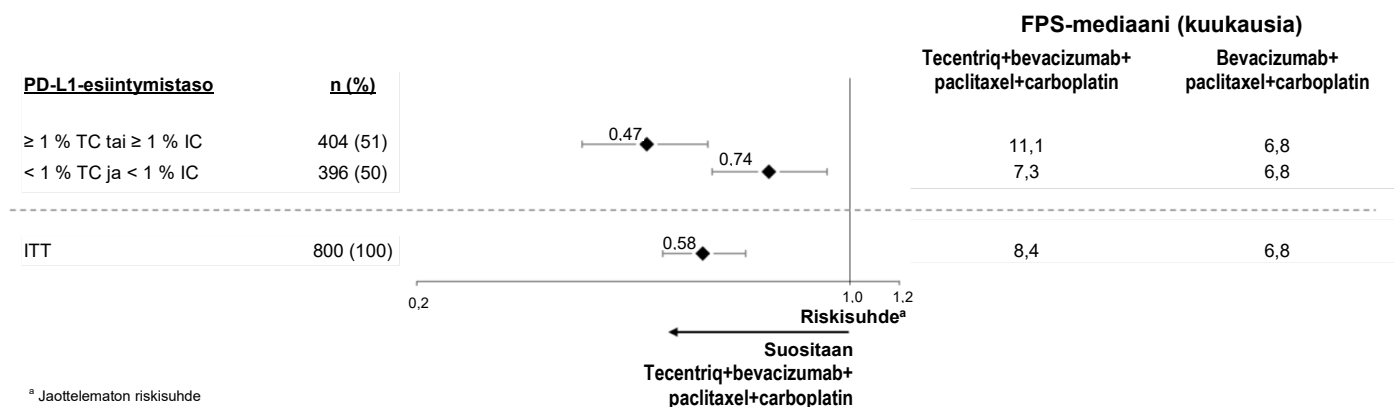


Riskialttiiden määrä		
Tecentriq+bevacizumab+paclitaxel+carboplatin	400 376 352 336 326 297 262 240 215 189 174 163 141 127 96 91 76 75 58 55 40 35 26 22 13 12 7 3 1 1 1	
Tecentriq+paclitaxel+carboplatin	402 387 343 313 302 258 204 171 154 116 105 100 87 83 66 62 48 43 31 29 25 23 14 13 6 6 3 3 1	
Bevacizumab+paclitaxel+carboplatin	400 385 353 318 297 261 213 176 154 122 104 93 74 62 43 35 26 22 16 15 8 8 7 6 2 1	

Kuva 4. Etenemismvapaan elossaololuvun Kaplan-Meier-käyrä IMpower150-tutkimuksessa.



Kuva 5. Suhteellisen elossaololuvun metsikkökuvio IMpower150-tutkimuksen haarassa B v C



Kuva 6. Etenemismuutoksen elossaololuvun metsikkökuvio IMpower150-tutkimuksen haarassa B v C

SUORITUSARVOT – TNBC

Pisteytysalgoritmi – TNBC

TNBC-kudos on arvioitava TNBC-karsinoomaa koskevan VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -pisteytysalgoritmin mukaisesti (katso Taulukko 29). Katso lisäohjeet ja kuvat tulkintaoppaasta (OSANRO 1018231FI).

Taulukko 29. VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testin TNBC-pisteytysalgoritmi.

Immuunisolun (IC) värjäytymisen arviointi ^[a]	PD-L1-esiintymä
Ei havaittavissa olevaa PD-L1-värjäytymistä TAI Havaittavissa oleva PD-L1-värjäytyminen millä tahansa voimakkuudella infiltroivissa immuunisoluissa peittäen < 1 % kasvainsolujen peittämästä kasvaimen pinta-alasta, mukaan lukien intratumoraalinen ja viereinen peritumoraalinen strooma	< 1 % IC
Kaikenasteisen erottuvan PD-L1-värjäytymisen esiintyminen kasvaimen tunkeutuvissa soluissa, joka kattaa ≥ 1 % kasvaimen kasvainsolujen, siihen liittyvien kasvaimen sisäisten ja viereisten stroomien peittämästä alueesta	≥ 1 % IC

[a] PD-L1-värjäytymistä kasvainsolussa ei tule huomioida määritettäessä TNBC-kudoksen pisteytystä.

Kudoksen paksuus – TNBC

Kudoksen paksuus arvioitiin käyttämällä kymmentä yksilöllistä TNBC-näytettä (viidessä PD-L1 ≥ 1 % IC ja viidessä PD-L1 < 1 % IC). Kustakin tapauksesta testattiin toisinnut 2, 3, 4, 5, 6 ja 7 mikrometrin paksuiset osat. Kaikilla kudospaksuuksilla havaittiin asianmukaista spesifistä PD-L1-värjäytymistä ja asianmukaisia taustatasoja VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testin värjäyksen osalta. Missään osassa ei esiintynyt muutosta PD-L1-statussa testatuilla paksuuksilla. Ventana suosittelee VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -värjäystä käytettäessä leikkaamaan näytteet 4 mikrometrin paksuuteen.

Toistettavuus ja välitarkkuus – TNBC

VENTANA PD-L1 Assay -testin TNBC-näytteiden värjäytymistutkimuksia on suoritettu seuraavien parametrien havainnollistamiseksi:

- Päivänsisäinen toistettavuus – 5 samaa näytelasia 24 yksilöllistä TNBC-näytettä kohden (12:ssa PD-L1 $\geq 1\%$ IC ja 12:ssa PD-L1 $< 1\%$ IC) värjättiin VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä yhdellä BenchMark ULTRA -instrumentilla yhden päivän aikana.
- Päivienvälinen tarkkuus – 10 näytelasia 24 yksilöllistä TNBC-näytettä kohden (12:ssa PD-L1 $\geq 1\%$ IC ja 12:ssa PD-L1 $< 1\%$ IC) värjättiin VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä yhdellä BenchMark ULTRA -instrumentilla viiden ei-perättäisen päivän aikana.
- Instrumenttien ja erien välinen tarkkuus – 27 näytelasia 24 yksilöllistä TNBC-näytettä kohden (12:ssa PD-L1 $\geq 1\%$ IC ja 12:ssa PD-L1 $< 1\%$ IC) värjättiin VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä käyttämällä kolmea erää VENTANA PD-L1 (SP142) -vasta-ainetta ja kolmea parillista OptiView DAB IHC Detection Kit- ja OptiView Amplification Kit -kittierää kolmella BenchMark ULTRA -instrumentilla.

Kaikki näytelasit sokkoutettiin, satunnaistettiin ja arvioitiin VENTANA PD-L1 (SP142) Assay TNBC -pisteytysalgoritmilla (Taulukko 29). Tulosten yhteenveto, katso Taulukko 30.

Taulukko 30. VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -värjäyksen toistettavuus ja välitarkkuus TNBC-näytteiden osalta

Toistettavuus/Välitarkkuusparametri	Yhtäpitävyysprosentti (95 %:n CI)
Vuorokaudensisäinen toistettavuus (yhden päivän sisällä)	PPA: 100,0 (94,0–100,0) NPA: 95,0 (87,2–100,0) OPA: 97,5 (93,3–100,0)
Päivien välinen tarkkuus (5 ei-perättäistä päivää)	PPA: 100,0 (96,9–100,0) NPA: 96,7 (92,7–100,0) OPA: 98,3 (96,3–100,0)
Instrumenttien ja erien välinen tarkkuus (3 instrumenttia, 3 vasta-aine-erää ja 3 detektio- ja vahvistuskittierää)	PPA: 98,3 (96,0–100,0) NPA: 99,2 (97,2–100,0) OPA: 98,6 (97,1–99,8)
Alustan sisäinen tarkkuus (kolme BenchMark ULTRA -instrumenttia)	PPA: 100,0 (88,6–100,0) NPA: 96,7 (88,9–100,0) OPA: 98,3 (95,0–100,0)
Alustan sisäinen tarkkuus (kolme BenchMark XT -instrumenttia)	PPA: 100,0 (88,6–100,0) NPA: 100,0 (88,6–100,0) OPA: 100,0 (94,0–100,0)
Alustan sisäinen tarkkuus (kolme BenchMark GX -instrumenttia)	PPA: 93,3 (83,3–100,0) NPA: 96,7 (88,9–100,0) OPA: 95,0 (90,0–100,0)

Alustojen välinen yhtenäisyys – TNBC

Yksittäinen näytelasi 44 yksilöllisestä TNBC-näytteestä (22:ssa PD-L1 $\geq 1\%$ IC ja 22:ssa PD-L1 $< 1\%$ IC) värjättiin VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä yhdellä BenchMark ULTRA -instrumentilla (vertailu), yhdellä BenchMark XT -instrumentilla ja yhdellä BenchMark GX -instrumentilla. Kaikki näytelasit sokkoutettiin, satunnaistettiin ja arvioitiin VENTANA PD-L1 (SP142) Assay TNBC -pisteytysalgoritmilla (Taulukko 29). Tulosten yhteenveto, katso Taulukko 31.

Taulukko 31. VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -värjäyksen alustojen välinen konkordanssi TNBC-näytteiden osalta

Alustojen välinen konkordanssi	Yhtäpitävyysprosentti (95 %:n CI)[a]
BenchMark ULTRA: BenchMark XT	PPA: 100,0 (86,2–100,0) NPA: 90,0 (69,9–97,2) OPA: 95,5 (84,9–98,7)
BenchMark ULTRA: BenchMark GX	PPA: 100,0 (86,2–100,0) NPA: 85,0 (64,0–94,8) OPA: 93,2 (81,8–97,7)

[a] Kaksipuolinen Wilsonin pistemenetelmä CI

Tulkitsijatarkkuus – TNBC

Tulkitsijakohtaisen ja tulkitsijoiden välisen tarkkuuden arvioimiseksi kolme patologia arvioi 60 yksilöllistä, VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä värjättyä TNBC-näytettä (30:ssä PD-L1 $\geq 1\%$ IC ja 30:ssä PD-L1 $< 1\%$ IC). Näytteet sokkoutettiin ja satunnaistettiin ennen PD-L1-statusen arviointia VENTANA PD-L1 (SP142) Assay TNBC -pisteytysalgoritmilla (Taulukko 29). Tulkitsijat pisteyttivät kaikki näytteet kahdesti. Tulkintaväli oli vähintään kaksi viikkoa. Taulukko 32 esittää yhteenvedon tulkitsijoiden välisistä yhtäpitävyysprosentteista verrattuna konsensus tulokseen, kahden tulkinnan osalta ja kunkin patologin tulkinnan välillä.

Taulukko 32. VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -värjäyksen tulkitsijakohtaisen ja tulkitsijoiden välinen tarkkuus TNBC-näytteiden osalta

Tulkitsijatarkkuus	Yhtäpitävyysprosentti (95 %:n CI)
Tulkitsijoiden välinen tarkkuus (jokaisen tutkimuspaikan parittaisten lukijoiden keskiarvo ensimmäisestä tulkinnasta)	APA: 91,1 (84,2–96,6) ANA: 91,1 (84,1–96,7) OPA: 91,1 (85,6–96,7)
Tulkitsijakohtainen tarkkuus (kunkin kolmen tulkitsijan yhtäpitävyysprosentit ensimmäisen ja toisen tulkinnan välillä)	APA: 93,8 (89,5–97,1) ANA: 93,9 (89,2–97,3) OPA: 93,9 (89,9–97,2)

Laboratorioiden välinen toistettavuustutkimus – TNBC

Laboratorioiden välinen toistettavuustutkimus suoritettiin VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -värjäyksen osalta tavoitteena osoittaa testin toistettavuus PD-L1-statusen määrittämisessä TNBC-kudosnäytteissä. 28 yksilöllistä TNBC-näytettä (14:ssä PD-L1 $\geq 1\%$ IC ja 14:ssä PD-L1 $< 1\%$ IC) värjättiin 3 ulkoisessa laboratoriossa 5 ei-perättäisen päivän aikana vähintään 20 päivän ajanjaksolla. Näytelasit sokkoutettiin ja satunnaistettiin ennen värjäystä. Kussakin laboratoriossa värjätty näytelasi arvioi itsenäisesti 2 patologia (tulkitsijaa). Tämän tutkimuksen mukaan VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testin lopullinen värjäyksen hyväksyttävyyssprosentti oli 98,6 %. Tulosten yhteenveto, katso Taulukko 33.

Taulukko 33. TNBC-näytteiden VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä värjäyksen laboratorioiden välinen toistettavuus

Laboratorioiden välinen toistettavuus	Yhtäpitävyysprosentti (95 %:n CI)
Yleinen yhtäpitävyys (verrattuna konsensuspisteytykseen, tutkimuspaikkojen välillä, vuorokausittain ja lukijoittain)	PPA: 93,2 (90,4–95,2)[a] NPA: 96,6 (94,4–98,0)[a] OPA: 94,8 (93,1–96,1)[a]
Tutkimuspaikkojen välinen yhdenmukaisuus (keskimääräinen laboratorioparien vertailu)	APA: 91,5 (84,0–96,6) ANA: 91,3 (83,6–96,4) OPA: 91,4 (90,7–92,0)[a]
Tulkitsijoiden välinen yhtäpitävyys (keskimääräinen tulkitsijaparien vertailu laboratorioiden sisällä)	APA: 93,6 (88,2–97,0) ANA: 93,3 (87,8–96,7) OPA: 93,4 (90,6–95,4)[a]

[a] Kaksipuolinen Wilsonin pistemenetelmä CI

Kliinisten tulosten tutkimus – TNBC

VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testin suoritustaso arvioitiin Impassion130-tutkimuksessa (NCT02425891), joka on vaiheen III kaksiosakkoutettu, kaksiaarainen, kansainvälinen, satunnaistettu, lumekontrolloitu tutkimus TECENTRIQ- ja nab-paklitakseli-yhdistelmähoidon tehokkuuden ja turvallisuuden arvioimiseksi potilailla, joilla on paikallisesti kehittynyt tai metastasoitunut TNBC joka ei ole leikattavissa ja jotka eivät ole saaneet aiempaa kemoterapiahoitoa metastasoituneeseen tautiin.

Potilasnäytteet värjättiin VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä ja arvioitiin asianmukaisen värjäytymisen ja PD-L1-esiintymisen osalta. Potilasnäytteinä käytettiin FFPE TNBC -kudosta, joka kerättiin biopsioilla (66,8 %), resektioilla (29,3 %) tai muilla menetelmillä (3,9 %); 64,7 % näytteistä oli peräisin primaarikasvaimista ja 35,3 % metastasoituneista kasvaimista.

Taulukko 34 kuvaa värjäytymisen yleisen hyväksyttävyyssprosentin VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testille kaikkien tutkimuksessa seuloittujen TNBC-näytteiden osalta. Taulukossa esitetään myös PD-L1-värjättyjen näytelevyjen hyväksyttävä morfologiaosuus ja tausta. Yhteensä 1284 näytteestä 52:n ensimmäinen värjäysyritys epäonnistui ja värjäys toistettiin 49 näytteestä. Jäljelle jääneistä 23 näytettä ei voitu hyväksyä (17/23 ei-hyväksyttävän negatiivisen reagenssin kontrollin takia, 6 ei-hyväksyttävän taustan tai morfologian takia). VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä havaittiin suuri yleinen värjäytymisen hyväksyttävyyssprosentti ensimmäisellä ja viimeisellä värjäyskerralla: ne ovat 96,0 % ja 98,0 %. Lopullinen morfologian ja taustan hyväksyttävyyssprosentti oli yli 98 %.

Taulukko 34. VENTANA PD-L1 (SP142) Assay TNBC- värjäyksen suoritusarvot

Attribuutti	Hyväksyttävyyssprosentti % (n/N) (95 %:n CI) ^[a]	
	Ensimmäinen ^[b]	Viimeinen ^[c]
Värjäyksen yleinen hyväksyttävyyssprosentti	96,0 (1232/1284) (94,7–96,9)	98,0 (1258/1284) (97,0–98,6)
Morfologia	98,4 (1232/1252) (97,5–99,0)	99,5 (1258/1264) (99,0–99,8)
Tausta	100,0 (1232/1232) (99,7–100,0)	100,0 (1258/1258) (99,7–100,0)

[a] Kaksipuolinen Wilsonin pistemenetelmä CI

[b] Ensimmäinen värjäysyritys [c] Viimeinen värjäysyritys

Impassio130-tutkimukseen osallistui 902 potilasta; hyväksytyt potilaat jaoteltiin maksametastaasi esiintymisen, aiemman taksaanihoidon sekä IC-solujen PD-L1- esiintymisen perusteella (IC <1 % kasvaimen pinta-alasta v ≥ 1 % kasvaimen pinta-alasta) arvioituna VENTANA PD-L1 (SP142) Assay -testillä. Potilaat jaettiin satunnaisryhmiin, joille annettiin atetsolitsumabia (840 mg) tai lumelääkettä suonensisäisellä infuusiolla jokaisen 28 päivän jakson päivinä 1 ja 15 sekä nab-paklitakseliä (100 mg/m²) suonensisäisellä infuusiolla jokaisen 28 päivän jakson päivinä 1, 8 ja 15. Potilaat saivat hoitoa kunnes saavutettiin radiologinen eteneminen RECIST v1.1 -kriteerien mukaan tai ei-hyväksyttävä toksisuus.

Tutkimuspopulaation yleistiedot ja taudin perustason ominaisuudet olivat hyvin tasapainossa hoitohaarojen välillä. Useimmat potilaat olivat naisia (99,6 %), 67,5 % oli valkoisia ja 17,8 % aasialaisia. Mediaani-ikä oli 55 vuotta (vaihteluväli: 20–86). ECOG-perustaso oli 0 (58,4 %) tai 1 (41,3 %). Yhteensä 41 %:lla hyväksytyistä potilaista oli PD-L1-esiintymää ≥ 1 % IC-soluista, 27 %:lla oli maksametastaaseja ja 7 %:lla oireettomia aivometastaaseja perustasolla. Noin puolet potilaista oli saanut taksaania (51 %) tai antrasykliiniä (54 %) esiliitännäishoitona. Potilaiden yleistiedot ja perustason syöpäsairaus oli PD-L1-esiintymän ≥ 1 % IC-soluista omaavilla potilailla yleisesti ottaen vastaava kuin tutkimuspopulaatiolla yleisemmin.

Yhteisprimaarit tehokkuuden päätetapahtumat sisälsivät tutkijan arvioiman etenemisvapaan elossaololuvun (PFS) ITT-populaatiossa ja potilailla, joiden PD-L1- esiintymisen ≥ 1 % IC-soluista RECIST v1.1 -kriteerien mukaan sekä suhteellisen elossaololuvun (OS) ITT-populaatiossa ja potilailla, joiden PD-L1-esiintymisen ≥ 1 % IC-soluista. Toissijaiset ehokkuuden päätetapahtumat sisälsivät objektiivisen vasteosuuden (ORR) ja vasteen keston (DOR) RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti. PFS-, ORR- ja DOR-tulokset Impassio130-tutkimuksesta potilailla, joiden PD-L1 oli ≥ 1 % IC lopullisen PFS-analyysin aikana 13 kuukauden jälkeen tehdyssä eloonjäämis seurannassa annetaan taulukossa 35 ja PFS-tulosten Kaplan-Meier-käyrät kuvassa 7. Potilailla, joiden PD-L1-esiintymisen < 1 % IC-soluista ei ilmennyt parannusta PFS-ajassa kun atetsolitsumabia lisättiin nab-paklitakseliin (HR 0,94, 95 %:n CI 0,78, 1,13). Päivitetty OS-analyysi suoritettiin keskimääräisellä 18 kuukauden seurannalla, OS-tulokset katso Taulukko 35 ja Kaplan-Meierin käyrät kuvasta 8. Potilailla, joiden PD-L1- esiintymisen < 1 % IC-soluista ei ilmennyt parannusta OS-ajassa kun atetsolitsumabia lisättiin nab-paklitakseliin (HR 0,97, 95 %:n CI 0,78, 1,20). Päivitetyn OS-analyysin aikaan suoritettiin eksploratorinen PFS-analyysi, joka esitetään taulukossa Taulukko 35.

Taulukko 35. IMpassion130-tutkimuksen hoitotehotulokset potilailla, joiden PD-L1-esiintymä ≥ 1 % IC-soluista

Keskeiset tehokkuuden päätetapahtumat	Atetsolitsumabi + nab-paklitakseli	Lumevalmiste + nab-paklitakseli
Päättehokkuuspäätetapahtumat	n=185	n=184
Tutkijan arvioima PFS (RECIST v1.1) ^c		
Tapahtumia (%)	138 (74,6)	157 (85,3)
PFS-mediaanikesto (kuukausia)	7,5	5,0
95 %:n CI	(6,7, 9,2)	(3,8, 5,6)
Jaotettu riskisuhde ^[c] (95 % CI)	0,62 (0,49, 0,78)	
p-arvo ^[a]	<0,0001	
12 kuukauden PFS-prosentti (%)	29,1	16,4
Tutkijan arvioima PFS (RECIST v1.1) – Päivitetty eksploratorinen analyysi ^d		
Tapahtumien määrä (%)	149 (80,5 %)	163 (88,6 %)
PFS:n mediaanikesto (kuukausia)	7,5	5,3
95 % CI	(6,7, 9,2)	(3,8, 5,6)
Stratifioitu riskisuhde ^e (95 % CI)	0,63 (0,50 - 0,80)	
p-arvo ^a	<0,0001	
12 kuukauden PFS (%)	30,3	17,3
OS ^{a,b,d}		
Kuolemien määrä (%)	94 (50,8)	110 (59,8)
Mediaaniaika tapahtumiin (kuukausia)	25,0	18,0
95 %:n CI	(19,55, 30,65)	(13,63, 20,07)
Jaotettu riskisuhde ^e (95 % CI)	0,71 (0,54, 0,93)	
Toissijaiset ja koetapahtumat		
Tutkijan arvioima ORR (RECIST 1.1) ^c	n=185	n=183
Vasteisia (%)	109 (58,9)	78 (42,6)
95 %:n CI	(51,5, 66,1)	(35,4, 50,1)
Täysvasteisia (%)	19 (10,3)	2 (1,1 %)
Osittaisvasteisia (%)	90 (48,6)	76 (41,5)
Vakaa sairaus kpl	38 (20,5)	49 (26,8)
Tutkijan arvioima DOR	n=109	n=78
Mediaaniaika kuukausia	8,5	5,5
95 %:n CI	(7,3, 9,7)	(3,7, 7,1)

[a] Perustuu jaoteltuun logrank-testiin

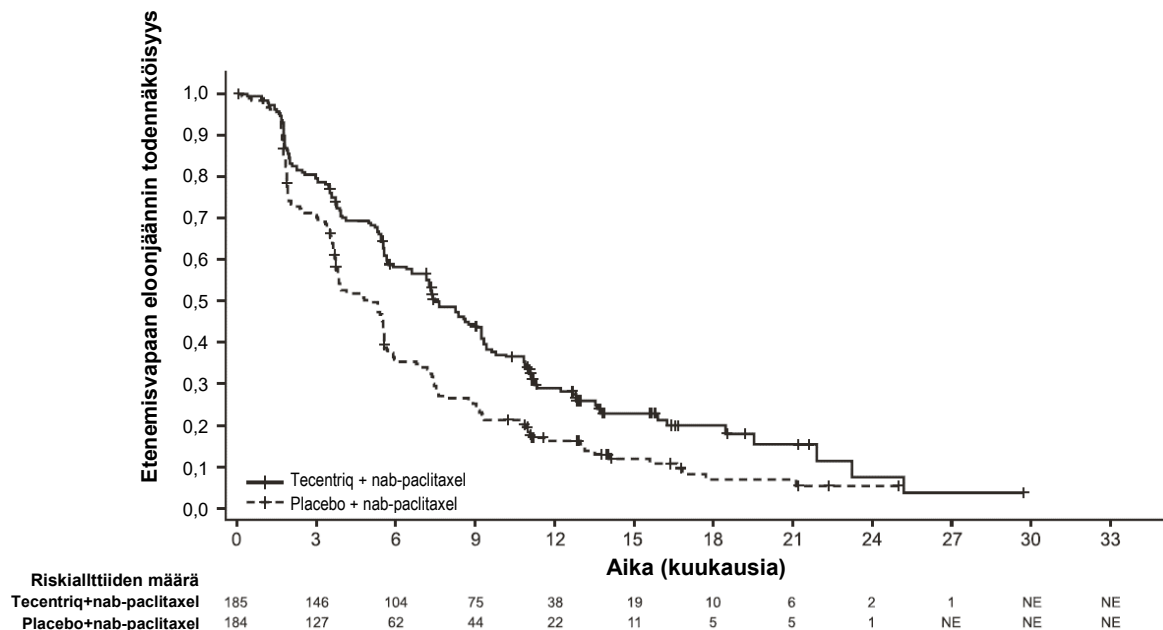
[b] OS-vertailua hoitoaarojen välillä potilailla, joiden PD-L1-esiintyminen ≥ 1 %, ei testattu muodollisesti ennalta määritellyn analyysihierarkian mukaisesti

[c] Lopullisen PFS-, ORR- ja DOR-analyysin ja ensimmäisen OSväliallyysin mukaan kliinisessä katkaisupisteessä 17.4.2018

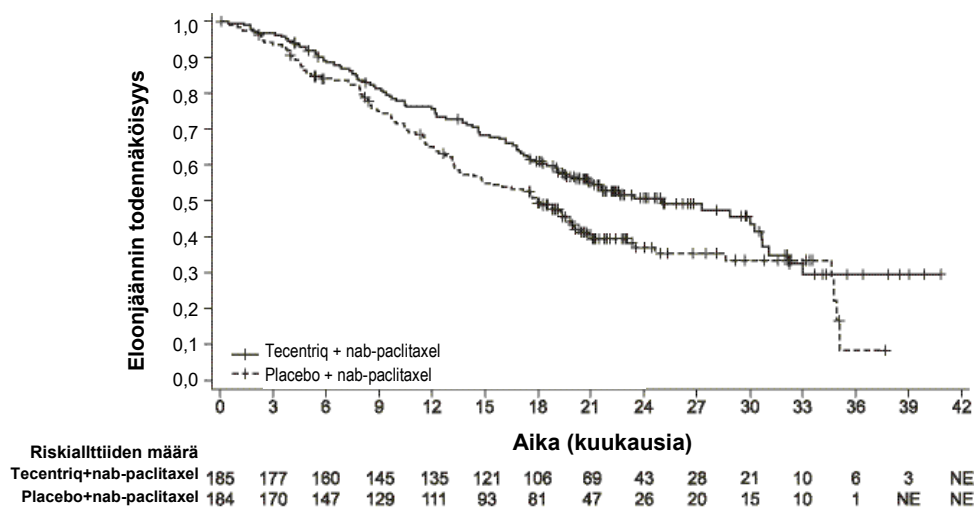
[d] Toisen OS-väliallyysin ja eksploratorisen PFS-analyysin mukaan kliinisessä katkaisupisteessä 2.1.2019

[e] Jaottelu sukupuolen, maksametastaasien ja aiemman taksaanihoidon perusteella

PFS=etenemisvapaa elossaololuku; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1.; CI=luottamusväli; ORR=objektiivinen vasteisuus; DOR=vasteen kestoaiika; OS=suhteellinen elossaololuku, NE=ei arvioitavissa



Kuva 7. IMpassion130-tutkimuksen etenemisvapaan elossaoluvun Kaplan-Meier-käyrä potilailla, joiden PD-L1-esiintymä $\geq 1\%$ IC-soluista.



Kuva 8. IMpassion130-tutkimuksen suhteellinen elossaololuku Kaplan-Meier-käyrä potilailla, joiden PD-L1-esiintymä $\geq 1\%$ IC-soluista.

VIITTEET

- Blank C, Mackensen A. Contribution of the PD-L1/PD-1 pathway to T-cell exhaustion: an update on implications for chronic infections and tumor evasion. *Cancer Immunol Immunother*. 2007;56(5):739-745.
- 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.
- Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature*. 2014;515(7528):563-567.
- Bellmunt J, Mullane SA, Werner L, et al. Association of PD-L1 expression on tumor-infiltrating mononuclear cells and overall survival in patients with urothelial carcinoma. *Ann Oncol*. 2015;26(4):812-817.
- Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3167-3175.
- Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10030):1837-1846.
- Powles T, Eder JP, Fine GD, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature*. 2014;515(7528):558-562.
- Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387(10031):1909-20.
- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2443-2454.
- Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2108-2121.
- Carson F, Hladik C. *Histotechnology: A Self Instructional Text*, 3rd edition. Hong Kong: American Society for Clinical Pathology Press; 2009.
- Roche PC, Hsi ED. *Immunohistochemistry-Principles and Advances*. Manual of Clinical Laboratory Immunology, 6th edition. In: NR Rose, ed. ASM Press; 2002.
- Anatomic Pathology Checklist. College of American Pathologists. Jul 28, 2015.
- CLSI. *Quality assurance for design control and implementation of immunohistochemistry assay: approved guidelines*. 2nd edition Wayne, PA, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011.
- Herman GE, Elfont EA. The taming of immunohistochemistry: the new era of quality control. *Biotech Histochem*. 1991;66(4):194-199.
- Hautzer NW, Wittkuhn JF, McCaughey WT. Trypsin digestion in immunoperoxidase staining. *J Histochem Cytochem*. 1980;28(1):52-53.
- Omata M, Liew CT, Ashcavai M, Peters RL. Nonimmunologic binding of horseradish peroxidase to hepatitis B surface antigen. A possible source of error in immunohistochemistry. *Am J Clin Pathol*. 1980;73(5):626-632.
- Nadji M, Morales AR. Immunoperoxidase: part 1. The technique and its pitfalls. *Lab Med*. 1983;14:767.

IMMATERIAALIOIKEUDET

VENTANA, BENCHMARK, OPTIVIEW ja VENTANA-logo ovat tavaramerkkejä, jotka omistaa Roche. Kaikki muut tavaramerkit ovat omistajiensa omaisuutta.

© 2019 Ventana Medical Systems, Inc. ja Roche Diagnostics International, Inc.

YHTEYSTIEDOT



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
D-68305 Mannheim
Germany



www.ventana.com

