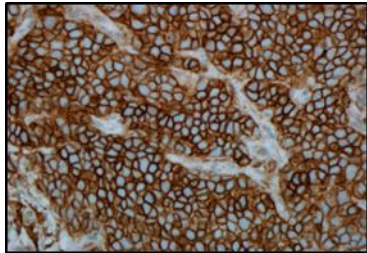


VENTANA PD-L1 (SP263) Assay

REF 741-4905
07419821001
IVD  50



Фиг 1. Невробластоматозен рак на белия дроб, оцветен с VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

ПРЕДНАЗНАЧЕНИЕ

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay е предназначен за лабораторна употреба при качествено имунохистохимично откриване на лиганд на програмирана смърт 1 (PD-L1) чрез светлинна микроскопия в срезове от фиксирани с формалин тъкани в парафин (FFPE), както е посочено в таблиците по-долу, оцветени с OptiView DAB IHC Detection Kit на инструмент BenchMark IHC/ISH.

Експресия на PD-L1 при невробластоматозен рак на белия дроб (NSCLC) се определя чрез процента туморни клетки (% TC) с каквото и да е мембранно оцветяване над фоновото.

Вижте таблиците по-долу за специфичните видове тумори и клиничните приложения. Вижте съответното етикетирание на медицинския продукт за клинични препоръки, отнасящи се до експресията на PD-L1.

Таб 1. Показания за използване на CDx.

Вид тумор	Ниво на експресия на PD-L1	Клинично приложение
NSCLC	≥ 1 % TC	Експресията на PD-L1 в мембраната на туморни клетки (TC), открита чрез VENTANA PD-L1 (SP263) Assay при NSCLC, е показана в помощ за идентифициране на пациенти за лечение с IMFINZI™ (дурвалумаб).
	≥ 50 % TC ≥ 1 % TC	Експресията на PD-L1 в мембраната на туморни клетки (TC), открита чрез VENTANA PD-L1 (SP263) Assay при NSCLC, е показана в помощ за идентифициране на пациенти за лечение с KEYTRUDA® (pembrolizumab).
	≥ 50 % TC ≥ 1 % TC	Експресията на PD-L1 в мембраната на туморни клетки (TC), открита чрез VENTANA PD-L1 (SP263) Assay при NSCLC, е показана в помощ за идентифициране на пациенти за лечение с LIBTAYO® (цемиплимаб).
	≥ 50 % TC	Експресията на PD-L1 в мембраната на туморни клетки (TC), открита чрез VENTANA PD-L1 (SP263) Assay при NSCLC, е показана в помощ за идентифициране на пациенти с ранен стадий на NSCLC за адювантно лечение с TECENTRIQ® (atezolizumab).

За подробности относно интерпретиране на оцветяването вижте ръководството за интерпретиране.

Таб 2. Допълнително показание за използване

Вид тумор	Ниво на експресия на PD-L1	Клинично приложение
Неплоскоклетъчен NSCLC	≥ 1 % TC, ≥ 5 % TC, и ≥ 10 % TC	Експресията на PD-L1 в мембраната на туморни клетки (TC), открита чрез VENTANA PD-L1 (SP263) Assay при неплоскоклетъчен NSCLC, може да бъде свързано с повишена преживяемост от OPDIVO® (nivolumab).

За подробности относно интерпретиране на оцветяването вижте ръководството за интерпретиране.

Резултатите от VENTANA PD-L1 (SP263) Assay трябва да се интерпретират от квалифициран патолог във връзка с хистологично изследване, съответна клинична информация и подходящи контроли.

Този продукт е предназначен за in vitro диагностична (IVD) употреба.

РЕЗЮМЕ И ОБЯСНЕНИЕ

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay е имунохистохимичен анализ, използващ anti-PD-L1 заешко моноклонално първично анти тяло (VENTANA PD-L1 (SP263)) за разпознаване на протеин на лиганд на програмирана смърт 1 (PD-L1).

PD-L1 е трансмембранен протеин, който регулира отрицателно имунните отговори чрез свързване към неговите два рецептора за програмирана клетъчна смърт-1 (PD-1) и B7-1. ¹ PD-1 е инхибиторен рецептор, експресиран върху Т-клетки след Т-клетъчна активация, който се поддържа в състояния на хронична стимулация, като например при хронична инфекция или рак. ² Свързването на PD-L1 с PD-1 инхибира пролиферацията на Т-клетките, производството на цитокини и цитолитичната активност, което води до функционалното инактивиране или изчерпване на Т-клетките. ² B7.1 е молекула, експресирана върху антиген-представящи клетки и активирани Т-клетки. Свързването на PD-L1 с B7.1 върху Т-клетки и антиген-представящи клетки може да медира понижаване на имунните отговори, включително инхибиране на Т-клетъчното активиране и производството на цитокини. ³ Експресия на PD-L1 е наблюдавана в имунни клетки и злокачествени клетки. ^{4,5} а за атипична експресия на PD-L1 върху злокачествени клетки е докладвано, че пречи на противотуморния имунитет, което води до имунна евазия. ^{2,5} Поради това прекъсването на пътя на PD-L1/PD-1 представлява атрактивна стратегия за възстановяване на тумор-специфичния Т-клетъчен имунитет, потиснат от експресията на PD-L1 в туморната микросреда.

Връзката между експресията на PD-L1 в TC или тумор-инфилтриращи имунни клетки (IC) и клинична полза с инхибитори на пътя на PD-L1/PD-1 е съобщавана за множество ракови заболявания.

ПРИНЦИП НА ПРОЦЕДУРАТА

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay използва заешко моноклонално първично анти тяло, което се свързва с PD-L1 в тъканини срезове от FFPE. Това анти тяло може да се визуализира чрез OptiView DAB IHC Detection Kit (кат. номер 760-700 / 06396500001). Вижте листовката за съответния метод за допълнителна информация.

ПРЕДОСТАВЕНИ МАТЕРИАЛИ

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay съдържа достатъчно реактив за 50 теста.

Един дозатор от 5 mL с VENTANA PD-L1 (SP263) Assay съдържа приблизително 8 µg заешко моноклонално анти тяло.

Анти тялото е разредено в Tris-HCl с транспортен протеин и консервант 0.10 % ProClin 300.

Специфичната концентрация на анти тялото е приблизително 1.6 µg/mL. Не е известна неспецифична реактивност на анти тялото, наблюдавана в този продукт.

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay е рекомбинантно заешко моноклонално анти тяло, получено като пречистена супернатанта на клетъчна култура.

Вижте листовката за съответния метод на комплекта за откриване VENTANA за подробно описание на: Принцип на процедурата, Материал и методи, Взимане на проби и подготовка за анализ, Процедури за контрол на качеството, Отстраняване на неизправности, Интерпретиране на резултатите и Ограничения.

НЕОБХОДИМИ, НО НЕПРЕДОСТАВЕНИ МАТЕРИАЛИ

Не са предоставени оцветяващи реактиви, като напр. комплекти за откриване VENTANA и спомагателни компоненти, включително предметни стъкла с отрицателни и положителни тъканни контроли.

Някои от продуктите, изброени в листовката за метода, могат да липсват в някои географски райони. Консултирайте се с местния представител за поддръжка.

Следните реактиви и материали може да са необходими за оцветяване, но да не са предоставени:

1. Препоръчителна контролна тъкан
2. Предметни стъкла за микроскоп, заредени положително
3. Rabbit Monoclonal Negative Control Ig (кат. номер 790-4795 / 06683380001)
4. OptiView DAB IHC Detection Kit (кат. номер 760-700 / 06396500001)
5. EZ Prep Concentrate (10X) (кат. номер 950-102 / 05279771001)
6. Reaction Buffer Concentrate (10X) (кат. номер 950-300 / 05353955001)
7. ULTRA LCS (Predilute) (кат. номер 650-210 / 05424534001)
8. LCS (Predilute) (кат. номер 650-010 / 05264839001)
9. ULTRA Cell Conditioning Solution (ULTRA CC1) (кат. номер 950-224 / 05424569001)
10. Cell Conditioning Solution (CC1) (кат. номер 950-124 / 05279801001)
11. Hematoxylin II (кат. номер 790-2208 / 05277965001)
12. Bluing Reagent (кат. номер 760-2037 / 05266769001)
13. Среда за постоянно закрепване
14. Покриващо стъкло или пластир
15. Автоматизирано или ръчно покриващо предметно стъкло
16. Лабораторно оборудване с общо предназначение
17. Инструмент BenchMark IHC/ISH

СЪХРАНЕНИЕ И СТАБИЛНОСТ

При получаване и когато не се използва, съхранявайте при 2 – 8 °C. Не замразявайте.

За да осигурите правилното доставяне на реактива и стабилността на анти тялото, сменяйте капачката на дозатора след всяка употреба и веднага поставяйте дозатора в хладилника в изправено положение.

Всеки дозатор с анти тяло е с обозначен срок на годност. Когато се съхранява правилно, реактивът е стабилен до датата, посочена на етикета. Не използвайте реактива след срока на годност.

ПОДГОТОВКА НА ПРОБАТА

Рутинно обработени FFPE са подходящи за употреба с това първично анти тяло при използване с комплекти за откриване VENTANA и инструменти BenchMark IHC/ISH. На базата на тестване на тъкани от плацента и сливици, които експресират PD-L1, препоръчителният фиксатор на тъкани е 10 % неутрален буфериран формалин⁶ (NBF) за период от най-малко 6 часа до 72 часа. Приемливи фиксатори за използване с VENTANA PD-L1 (SP263) Assay са фиксаторите цинков Formalin и Z-5, когато се използват с време за фиксация най-малко 6 часа. Други фиксатори, включително 95 % алкохол, фиксатор AFA и PREFER, са неприемливи за използване с VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Използваното количество фиксатор е 15 до 20 пъти обемът на тъканта. Фиксирането може да се извърши при стайна температура (15–25 °C).

Вижте Ръководството за интерпретиране (P/N 1015317) на VENTANA PD-L1 (SP263) Assay за по-нататъшно обсъждане на въздействието на подготовката на пробата върху оцветяването на PD-L1 с VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Срезове трябва да се нарежат с дебелина 4–5 µm и да се монтират върху положително заредени предметни стъкла. Предметните стъкла трябва да се оцветяват незабавно, тъй като антигенността на срезовите тъкани участъци може да намалее с времето.

Препоръчва се едновременно с неизвестни проби да се обработват положителни и отрицателни контроли.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ

1. За in vitro диагностична (IVD) употреба.
2. Само за професионална употреба.
3. Не използвайте за повече от определения брой тестове.
4. В този реактив разтворът ProClin 300 се използва като консервант. Той е класифициран като иритант и може да причини сенсibiliзация при контакт с

кожата. При работа вземете разумни предпазни мерки. Избягвайте контакт на реактивите с очите, кожата и лигавиците. Използвайте защитно облекло и ръкавици.

5. Клиничните изпитвания, описани в тази листовка за метода, не са валидирали клетъчни блокчета от NSCLC чрез FNA в контекста на предписване на специфична терапия.
6. Положително заредените предметни стъкла могат да бъдат податливи на въздействията на околната среда, което да доведе до неподходящо оцветяване. Попитайте представител на Roche за повече информация относно употребата на този тип предметни стъкла.
7. Материалите от човешки или животински произход трябва да се третират като биологично опасни материали и да се изхвърлят при подходящи предпазни мерки. В случай на експозиция трябва да се спазват здравните директиви на отговорните органи.^{7,8}
8. Избягвайте контакт на реактивите с очите и лигавиците. Ако реактивите влязат в контакт с чувствителни зони, измийте обилно с вода.
9. Избягвайте микробно замърсяване на реактивите, тъй като това може да доведе до неправилни резултати.
10. За допълнителна информация относно употребата на това изделие вижте Ръководство на потребителя за инструмента BenchMark IHC/ISH, както и инструкциите за използване на всички необходими компоненти, на адрес navifyportal.roche.com.
11. Консултирайте се с местните и/или държавните органи относно препоръчания метод за изхвърляне.
12. Етикетването за безопасност на продуктите следва основно насоките на ЕС за GHS. Информационен лист за безопасност е на разположение на професионалния потребител при поискване.
13. За да съобщите подозирани сериозни инциденти, свързани с това изделие, свържете се с местния представител на Roche и компетентния орган на държавата членка или държавата, в която е установен потребителят.
14. Терапиите с KEYTRUDA®, OPDIVO®, IMFINZI™, LIBTAYO® или TECENTRIQ® може да не са налични във всички географски райони.

Този продукт съдържа компоненти, класифицирани, както следва, в съответствие с Регламент (ЕО) № 1272/2008:

Таб 3. Информация за опасност.

Опасност	Код	Изявление
	H317	Може да причини алергична кожна реакция.
	H412	Вредно за водните организми с дълготрайни ефекти.
	P261	Избягвайте вдишване на мъгла или пари.
	P273	Избягвайте изпускането в околната среда.
	P280	Носете защитни ръкавици.
	P333 + P313	При поява на кожно дразнене или обрив на кожата: Потърсете медицински съвет/помощ.
	P362 + P364	Свалете замърсеното облекло и го изперете преди повторна употреба.
	P501	Изхвърлете съдържанието/контейнера в одобрено депо за обезвреждане на отпадъци.

Този продукт съдържа CAS # 55965-84-9, реакционна маса от 5-хлоро-2-метил-2Н-изотиазол-3-он и 2-метил-2Н-изотиазол-3-он (3:1).

ПРОЦЕДУРА НА ОЦВЕТЯВАНЕ

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay е разработен за употреба на инструменти BenchMark IHC/ISH в комбинация с комплекти за откриване и аксесоари VENTANA. Вижте Таб 4 и Таб 5 за препоръчителните протоколи за оцветяване.

Това анти тяло е оптимизирано за специфично време на инкубация, но потребителят трябва да потвърди резултатите, получени с този реактив.

Параметрите за автоматизираните процедури може да бъдат показани, отпечатани и редактирани в съответствие с процедурата в Ръководство на потребителя за

инструмента. Вижте листовката за съответния метод на комплекта за откриване VENTANA за повече подробности относно процедурите за оцветяване с имунохистохимия.

Таб 4. Процедури на оцветяване за VENTANA PD-L1 (SP263) Assay на инструменти BenchMark IHC/ISH.

Платформа на инструмент	Процедура на оцветяване
BenchMark GX	GX VENTANA PD-L1 (SP263) Assay
BenchMark XT	XT VENTANA PD-L1 (SP263) Assay
BenchMark ULTRA или BenchMark ULTRA PLUS	ULTRA VENTANA PD-L1 (SP263) Assay

Таб 5. Препоръчителен протокол за оцветяване за VENTANA PD-L1 (SP263) Assay с OptiView DAB IHC Detection Kit на инструменти BenchMark IHC/ISH.

Стъпка от протокола	Въвеждане на параметър
Изпичане	По избор
Антитяло (първично)	Избрано VENTANA PD-L1 (SP263) или Избрана Negative Control
Контраст	Hematoxylin II, 4 минути

ОТРИЦАТЕЛНА РЕАКТИВНА КОНТРОЛА

За всяка проба трябва да се пусне предметно стъкло със съответстваща отрицателна контрола на реактива, за да се подпомогне интерпретирането на резултатите. Rabbit Monoclonal Negative Control Ig е съответно антитяло за отрицателна контрола на реактива за този анализ и се използва вместо първичното антитяло за оценка на неспецифично оцветяване. Процедурата за оцветяване за отрицателната контрола на реактива трябва да бъде същата като тази за първичното антитяло. Употребата на различна отрицателна контрола на реактива или неизползването на препоръчаната отрицателна контрола на реактива може да доведе до фалшиво интерпретиране на предметното стъкло, оцветено с анализа.

ПОЛОЖИТЕЛНА ТЪКАННА КОНТРОЛА

С всеки цикъл на оцветяване трябва да бъде включена тъканна контрола. Това помага да се идентифицират евентуални грешки при нанасяне на реактиви върху предметното стъкло. Контролната тъкан трябва да бъде от прясна аутопсионна, биопсична или хирургична проба, подготвена или фиксирана възможно най-скоро по начин, идентичен на тестовите срезове. Такава тъкан може да проследява всички стъпки на анализа – от подготовката на тъканта до оцветяването.

Квалифицирана тъкан от нормална човешка плацента от термин може да се използва като тъканна контрола за VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Проба от плацентата, използвана като тъканна контрола, трябва да демонстрира модела на оцветяване, описан като приемлив в Таб 6. Тъканта от плацентата съдържа положителни и отрицателни елементи на оцветяване за протеина PD-L1 и следователно е подходяща за използване като тъканна контрола. Подходящото оцветяване на тъканните компоненти от плацентата е описано в Таб 6 и в ръководството за интерпретиране (P/N 1015317).

Известните положителни тъканни контроли трябва да се използват само за проследяване на ефективността на реактивите и инструментите, а не като помощ при определяне на специфична диагноза на тестовите проби. Ако положителните тъканни контроли не показват положително оцветяване, резултатите от тестовите проби трябва да се считат за невалидни.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ НА ОЦВЕТЯВАНЕТО/ОЧАКВАНИ РЕЗУЛТАТИ

Автоматизираната процедура за имунооцветяване на VENTANA води до утаяване на оцветен в кафяво DAB реакционен продукт на антигенните места, локализиран от VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Оцветеното предметно стъкло се интерпретира от квалифициран патолог с помощта на светлинна микроскопия. Квалифициран патолог с опит в процедурите на имунохистохимия (IHC) трябва да оцени тъканните контроли и да квалифицира оцветения продукт, преди да интерпретира резултатите.

Моделът на клетъчно оцветяване на VENTANA PD-L1 (SP263) Assay е мембранно и/или цитоплазмено оцветяване на туморните клетки. Имуните клетки демонстрират линейно мембранно, дифузно цитоплазмено и/или точковидно оцветяване.

Вижте Ръководство за интерпретиране на VENTANA PD-L1 (SP263) Assay (1015317) за спецификации и изображения.

Тъканна контрола от плацента

Тъканната контрола от плацентата съдържа положителни и отрицателни елементи на оцветяване за протеина PD-L1 и следователно е подходяща за използване като тъканна контрола. Трябва да бъдат изследвани положителните и отрицателните елементи на оцветяване, за да се установи, че всички реактиви функционират правилно. Ако тези елементи не успеят да демонстрират подходящо оцветяване, всички резултати с тестовите проби трябва да се считат за невалидни.

Тъканта на плацентата, оцветена с VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, демонстрира умерено до силно равномерно оцветяване на мембраната и слабо до силно равномерно оцветяване на цитоплазмата на клетките от трофобластната линия. Плацентарната стромална тъкан и васкулатура могат да се използват за оценка на всяко фоново оцветяване (Таб 6).

Таб 6. Критерии за оценка на тъканна контрола от плацентата за VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Интерпретиране	Описание на оцветяването
Приемливи	Умерено до силно равномерно оцветяване на мембраната на клетките от трофобластната линия; плацентарна строма и васкулатура без оцветяване.
Неприемливи	Липсващо до слабо равномерно оцветяване на мембраната на клетките от трофобластната линия и/или специфично оцветяване в плацентарната стромална и съдова тъкан.

Отрицателна реактивна контрола

Неспецифичното оцветяване, ако има такова, може да бъде с дифузен вид и може да бъде оценено, като се използва предметно стъкло с отрицателна реактивна контрола, оцветено с Rabbit Monoclonal Negative Control Ig. За интерпретиране на резултатите от оцветяването трябва да се използват интактни клетки, тъй като некротични или дегенерирани клетки често се оцветяват неспецифично. Ако фоновото оцветяване е прекомерно, резултатите от тестовата проба трябва да се считат за невалидни. Вижте Таб 8 за критериите за приемливост по отношение на неспецифично оцветяване. Примери за фоново оцветяване за този анализ могат да бъдат намерени в ръководството за интерпретиране (P/N 1015317).

Тъкан от пациента

Тъканта от пациента трябва да бъде оценена съгласно алгоритъма за оценяване на VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, предоставен в Таб 7 и Таб 8. Вижте Ръководството за интерпретиране за VENTANA PD-L1 (SP263) Assay Staining на NSCLC, P/N 1015317, за представителни изображения и инструкции за оценяване.

Моделът на клетъчно оцветяване за VENTANA PD-L1 (SP263) Assay е мембранно и/или цитоплазмено оцветяване на туморните клетки. Имуните клетки демонстрират линейно мембранно, дифузно цитоплазмено и/или точковидно оцветяване. Цитоплазменото оцветяване на туморни клетки, ако е налице, не се счита за положително за целите на оценката.

Туморните клетки се оценяват като процент от туморните клетки с мембранно оцветяване на PD-L1 с какъвто и да е интензитет над фоновото оцветяване, както е отбелязано в съответната отрицателна контрола.

Пациентската тъкан трябва да бъде оценена съгласно алгоритъма за оценка на VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Алгоритъм за оценяване – NSCLC

Пробите от NSCLC трябва да бъдат оценени съгласно алгоритъма за оценяване на VENTANA PD-L1 (SP263) Assay за NSCLC (Таб 7) и критериите за оценка на неспецифично фоново оцветяване (Таб 8). Вижте ръководството за интерпретиране за допълнителни инструкции и представителни изображения.

Таб 7. Алгоритъм за оценяване на NSCLC за VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Интерпретиране на PD-L1	Описание на оцветяването
≥ 1 %	≥ 1 % от туморните клетки с мембранна положителност за PD-L1 при каквото и да е интензитет над фоновото оцветяване, както е отбелязано на съответната отрицателна контрола.
< 1 %	< 1 % от туморните клетки с мембранна положителност за PD-L1 при каквото и да е интензитет над фоновото оцветяване, както е отбелязано на съответната отрицателна контрола.
≥ 5 %	≥ 5 % от туморните клетки с мембранна положителност за PD-L1 при каквото и да е интензитет над фоновото оцветяване, както е отбелязано на съответната отрицателна контрола.
< 5 %	< 5 % от туморните клетки с мембранна положителност за PD-L1 при каквото и да е интензитет над фоновото оцветяване, както е отбелязано на съответната отрицателна контрола.
≥ 10 %	≥ 10 % от туморните клетки с мембранна положителност за PD-L1 при каквото и да е интензитет над фоновото оцветяване, както е отбелязано на съответната отрицателна контрола.
< 10 %	< 10 % от туморните клетки с мембранна положителност за PD-L1 при каквото и да е интензитет над фоновото оцветяване, както е отбелязано на съответната отрицателна контрола.
≥ 50 %	≥ 50 % от туморните клетки с мембранна положителност за PD-L1 при каквото и да е интензитет над фоновото оцветяване, както е отбелязано на съответната отрицателна контрола.
< 50 %	< 50 % от туморните клетки с мембранна положителност за PD-L1 при каквото и да е интензитет над фоновото оцветяване, както е отбелязано на съответната отрицателна контрола.

Таб 8. Критерии за оценка на неспецифично фоново оцветяване за VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Интерпретиране	Описание на оцветяването
Приемливи	Неспецифично оцветяване, което не пречи на интерпретирането на специфично оцветяване.
Неприемливи	Неспецифично оцветяване, което пречи на интерпретирането на специфично оцветяване.

СПЕЦИФИЧНИ ОГРАНИЧЕНИЯ

- VENTANA PD-L1 (SP263) Assay е разработен за апарати BenchMark IHC/ISH с OptiView DAB IHC Detection Kit и не е одобрен с други средства за откриване или апарати.
- Предметните стъкла на пациентите трябва да се оцветят с Rabbit Monoclonal Negative Control Ig. Други реактиви за отрицателна контрола не са подходящи за този анализ.
- Тестването за студена исхемия на VENTANA PD-L1 (SP263) Assay с използване на тъканен модел на ксенографт не установи никакви условия от нула часа до 24 часа, които не са благоприятни за анализа.
- Този анализ не е валидиран за използване с други типове цитологични проби (намазки, четки, промивки, лаважи и изливи) или декалцифицирани костни проби.

- Предметните стъкла трябва да се изсушат и да се съхраняват при стайна температура. Тъй като е известно, че факторите на околната среда влияят върху антигенната стабилност на предметни стъкла със срезове, лабораториите трябва да валидират стабилността на предметни стъкла със срезове в собствената си среда над 45 дни, когато това е необходимо.
- Този анализ не е валидиран за използване с клетъчни блокчета от FNA, фиксирани с цитологични консерванти.
- FFPE клетъчни блокчета от NSCLC от FNA не са включени в сравнението на аналитичните методи или проучванията на клиничните резултати, описани в тази листовка за метода.
- Възможно е този анализ да не е регистриран на всеки инструмент. Моля, свържете се с местния представител на Roche за повече информация.

РАБОТНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

АНАЛИТИЧНИ ПОКАЗАТЕЛИ

Проведени са тестове за оцветяване за чувствителност, специфичност и точност и резултатите са изброени по-долу.

Чувствителност и специфичност

Масиви, съдържащи различни нормални тъкани, бяха оцветени с VENTANA PD-L1 (SP263) Assay и оценени за наличие на мембранно оцветяване на PD-L1, както е посочено в Таб 9. Допълнително оцветяване, като оцветяване на цитоплазматични или имунни клетки, също е отбелязано (вижте бележката под линия в Таб 9). В допълнение, масив от неопластични тъкани беше оценен за оцветяване на туморни клетки и имунни клетки с VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, както е описано в Таб 10.

Таб 9. Чувствителността/специфичността на VENTANA PD-L1 (SP263) Assay е определена чрез тестване на FFPE нормални тъкани.

Тъкан	Брой положителни/общо случаи	Тъкан	Брой положителни/общо случаи
Главен мозък	0/3	Миелоид (костен мозък) ^{a,b}	0/4
Малък мозък	0/3	Бял дроб ^b	0/3
Надбъбречна жлеза ^a	0/3	Сърце	0/3
Яйчник	0/3	Хранопровод ^{a,b}	1/3
Панкреас ^a	0/3	Стомаш ^{a,b}	0/3
Парацитовидна жлеза	0/4	Тънко черво ^b	0/3
Хипофизна жлеза ^{a,b}	0/3	Дебело черво ^b	0/3
Тестис	0/3	Черен дроб	0/3
Щитовидна жлеза ^{a,b}	0/3	Слюнчена жлеза ^b	0/3
Гърда	0/3	Лимфен възел ^b	0/3
Далак ^b	0/3	Бъбрек ^b	0/3
Ларинкс ^b	0/3	Простата	0/3
Сливница ^b	3/3	Цервикс	0/3
Ендометриум	0/3	Пикочен мехур	0/3
Скелетен мускул	0/3	Кожа ^c	0/4
Нерв (малко количество)	0/3	Мезотел ^b	0/3
Тимусна жлеза ^b	0/3		

Тъкан	Брой положителни/общо случаи	Тъкан	Брой положителни/общо случаи
-------	------------------------------	-------	------------------------------

Наблюдава се допълнително оцветяване: ^a Цитоплазмено оцветяване, ^b Оцветяване на имунни клетки, ^c Меланоцитно оцветяване.

Процентът от имунните клетки, присъстващи над фона, не може да бъде оценен в това проучване, тъй като няма туморна област, за която да се оценят тумор инфилтриращите имунни клетки.

Таб 10. Чувствителността/специфичността на VENTANA PD-L1 (SP263) Assay е определена чрез тестване на различни неопластични тъкани FFPE за всяко мембранозно оцветяване на туморни клетки и оцветяване на имунни клетки.

Патология	Брой положителни/общо случаи	
	Туморни клетки	Имунни клетки
Глиобластом (главен мозък)	0/1	1/1
Менингиом (главен мозък)	0/1	0/1
Епендимом (главен мозък)	0/1	1/1
Олигодендроглиом (главен мозък)	0/1	0/1
Серозен аденокарцином (яйчник)	0/1	1/1
Аденокарцином (яйчник)	1/1	0/1
Невроендокринно новообразование (панкреас)	0/1	0/1
Аденокарцином (панкреас)	0/1	1/1
Семином (тестис)	0/1	0/1
Ембрионален карцином (тестис)	0/1	0/1
Медуларен карцином (щитовидна жлеза)	0/1	0/1
Папиларен карцином (щитовидна жлеза)	1/1	0/1
Дуктален карцином in situ (гърда)	0/1	1/1
Инвазивен дуктален карцином (гърда)	0/2	0/2
В-клетъчен лимфом; NOS (далак)	0/1	1/1
Дребноклетъчен карцином (бял дроб)	1/1	1/1
Плоскоклетъчен карцином (бял дроб)	1/1	1/1
Аденокарцином (бял дроб)	0/1	0/1
Невроендокринен карцином (хранопровод)	0/1	0/1
Аденокарцином (хранопровод)	0/1	0/1
Клетъчен карцином тип „пръстен с камък“ (стомах)	0/1	0/1
Аденокарцином (тънко черво)	0/1	0/1
Стромален сарком (тънко черво)	0/1	0/1
Аденокарцином (дебело черво)	0/1	1/1
Стомашно-чревен стромален тумор (GIST) (дебело черво)	0/1	0/1
Аденокарцином (ректум)	0/1	0/1
Стомашно-чревен стромален тумор (GIST) (ректум)	0/1	0/1
Хепатоцелуларен карцином (черен дроб)	0/1	0/1
Хепатобластом (черен дроб)	0/1	0/1

Патология	Брой положителни/общо случаи	
	Туморни клетки	Имунни клетки
Ясноклетъчен карцином (бъбрек)	0/1	0/1
Аденокарцином (простата)	0/2	0/2
Лейомиом (матка)	0/1	0/1
Аденокарцином (матка)	0/1	0/1
Ясноклетъчен карцином (матка)	1/1	0/1
Плоскоклетъчен карцином (цервикс)	0/2	2/2
Ембрионален рабдомиосарком (набразден мускул)	0/1	0/1
Меланом (ректум)	0/1	0/1
Базоцелуларен карцином (кожа)	0/1	0/1
Плоскоклетъчен карцином (кожа)	0/1	0/1
Неврофибром (гръб)	0/1	1/1
Невробластом (ретроперитонеум)	0/1	0/1
Мезотелиом (коремна кухина)	0/1	0/1
В-клетъчен лимфом; NOS (медиастинум)	1/1	1/1
Ходжкинов лимфом (лимфен възел)	1/1	1/1
В-клетъчен лимфом; NOS (лимфен възел)	1/1	1/1
Анапластичен едроклетъчен лимфом (тазова кухина)	1/1	1/1
Лейомиосарком (пикочен мехур)	0/1	0/1
Остеосарком (кост)	0/1	1/1
Вретенovidно-клетъчен рабдомиосарком (ретроперитонеум)	0/1	0/1
Лейомиосарком (гладък мускул)	0/1	0/1
Уротелиален карцином (пикочен мехур)	1/1	1/1

Повторяемост и междинна точност – тъканна контрола от плацента

Повторяемостта и междинната точност на VENTANA PD-L1 (SP263) Assay за тъкан от човешка плацента са оценени на апарата BenchMark ULTRA в комбинация с OptiView DAB IHC Detection Kit.

За повторяемост в рамките на деня са оцветени 5 реплицирани предметни стъкла от всяка от 8 уникални проби от плацента с VENTANA PD-L1 (SP263) Assay на един инструмент BenchMark ULTRA в един ден.

За точност между дните 2 реплицирани предметни стъкла от всяка от 8 уникални проби от плацента бяха оцветени с VENTANA PD-L1 (SP263) Assay на един инструмент BenchMark ULTRA в продължение на 5 непоследователни дни за период от най-малко 20 дни.

За точност между инструментите всяка от 12 уникални проби от плацента беше оцветена с VENTANA PD-L1 (SP263) Assay на три инструмента BenchMark ULTRA. Всички предметни стъкла бяха оценени с помощта на ръководството за оценка на VENTANA PD-L1 (SP263) Assay за контролна тъкан от плацента (предоставено в Таб 6).

Общото процентно съответствие за възпроизводимост в рамките на деня, между дните и между апаратите е съответно 100 %, 100 % и 98.8 %.

Възпроизводимост при различни партии – тъканна контрола от плацента

Възпроизводимостта при различни партии на VENTANA PD-L1 (SP263) Assay за контролна тъкан беше оценена на 12 отделни проби от човешка плацента, използвайки три партии анти тяло VENTANA PD-L1 (SP263). Общият процент на съответствие между партии анти тяла е 98.8 %.

АНАЛИТИЧНИ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН РАК НА БЕЛИЯ ДРОБ

Чувствителност – тъкан от NSCLC

Чувствителността на VENTANA PD-L1 (SP263) Assay беше тествана върху 733 отделни случая на проби от NSCLC, използвайки произведени производствени партии от VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Оценката на експресията на PD-L1 демонстрира оцветяване в диапазон от 0–100 % за оцветяване на туморни клетки.

Повторяемост и междинна точност – тъкан от NSCLC

Повторяемостта и междинната точност на VENTANA PD-L1 (SP263) Assay са оценени на апарата BenchMark ULTRA в комбинация с OptiView DAB IHC Detection Kit чрез оцветяване на 24 отделни случая на човешки NSCLC.

За повторяемост в рамките на деня бяха оцветени 5 реплицирани предметни стъкла от всяка от пробите от NSCLC на един инструмент BenchMark ULTRA в един ден.

За точност между дните 2 репликатни предметни стъкла от всяка от пробите от NSCLC беше оцветена с VENTANA PD-L1 (SP263) Assay на един единствен апарат BenchMark ULTRA в продължение на 5 непоследователни дни в интервал от най-малко 20 дни.

За тестване на точността между инструментите всяка от пробите от NSCLC беше оцветена с VENTANA PD-L1 (SP263) Assay на три инструмента BenchMark ULTRA, три инструмента BenchMark XT и три инструмента BenchMark GX. Всички предметни стъкла бяха заслепени, рандомизирани и оценени с помощта на алгоритъма за оценяване на VENTANA PD-L1 (SP263) Assay (предоставен в Таб 7).

Обобщение на резултатите може да се намери в Таб 11.

Таб 11. Проучване на повторяемост и междинна точност на VENTANA PD-L1 (SP263) Assay на отделни тъканни проби от NSCLC – BenchMark ULTRA, BenchMark XT и BenchMark GX.

Ниво на експресия на PD-L1	≥ 1 % експресия	≥ 5 % експресия	≥ 10 % експресия	≥ 50 % експресия
Повторяемост/точност	Общ процент на съответствие (95 % CI)	Общ процент на съответствие (95 % CI)	Общ процент на съответствие (95 % CI)	Общ процент на съответствие (95 % CI)
Повторяемост в рамките на деня (в рамките на един ден)	100.0 % (96.9–100.0)*	99.2 % (95.4–99.9)*	98.3 % (94.1–99.5)*	100.0 % (96.9–100.0)*
Точност между дните (5 непоследователни дни)	100.0 % (98.4–100.0)*	97.9 % (95.2–99.1)*	98.8 % (96.4–99.6)*	100.0 % (98.4–100.0)*
Точност в рамките на платформата (на 3 инструмента BenchMark ULTRA)	100 % (99.4–100.0)*	96.5 % (94.7–97.6)*	95.2 % (93.3–96.6)*	97.2 % (94.6–99.2)**

Ниво на експресия на PD-L1	≥ 1 % експресия	≥ 5 % експресия	≥ 10 % експресия	≥ 50 % експресия
Точност в рамките на платформата (на 3 инструмента BenchMark XT)	100.0 % (94.0–100.0)*	100.0 % (94.0–100.0)*	100.0 % (94.0–100.0)*	100.0 % (94.0–100.0)*
Точност в рамките на платформата (на 3 инструмента BenchMark GX)	100.0 % (94.0–100.0)*	100.0 % (94.0–100.0)*	100.0 % (94.0–100.0)*	100.0 % (94.0–100.0)*

* 2-страни 95 % интервали на доверителност (CI) бяха изчислени с помощта на метода за оценка на Wilson.

** 2-страни 95 % интервали на доверителност (CI) бяха изчислени с помощта на метода за перцентилен бутстреп от 2000 проби с бутстреп

Възпроизводимост при различни партии – тъкан от NSCLC

Възпроизводимостта при различни партии на VENTANA PD-L1 (SP263) Assay беше определена чрез тестване на три партии от VENTANA PD-L1 (SP263) Assay при 24 отделни случая от NSCLC на апарати BenchMark ULTRA чрез OptiView DAB IHC Detection Kit. Всички случаи бяха оцветени с всяко от трите партии анти тяла VENTANA PD-L1 (SP263). Предметните стъкла бяха заслепени и рандомизирани преди оценка за експресия на PD-L1 според алгоритъма за оценяване на VENTANA PD-L1 (SP263) Assay (предоставен в Таб 7). Резултатите са докладвани в Таб 12 като общ процент на съответствие, положителен процент на съответствие и процент отрицателно съответствие за всяко ниво на експресия.

Таб 12. Проценти на съответствие за възпроизводимост при различни партии на отделни тъканни проби от NSCLC.

Възпроизводимост при различни партии	Положително процентно съответствие (95 % CI)	Отрицателно процентно съответствие (95 % CI)	Общо процентно съответствие (95 % CI)
Средна стойност на трите сравнения при различни партии ≥ 1 % експресия	100 % (99.0–100.0)*	100 % (98.6–100.0)*	100 % (99.4–100.0)*
Средна стойност на трите сравнения при различни партии ≥ 5 % експресия	94.4 % (91.4–96.5)*	98.5 % (96.4–99.3)*	96.5 % (94.7–97.6)*
Средна стойност на трите сравнения при различни партии ≥ 10 % експресия	97.5 % (94.7–98.9)*	93.8 % (91.0–95.8)*	95.2 % (93.3–96.6)*
Средна стойност на трите сравнения при различни партии ≥ 50 % експресия	96.9 % (91.9–99.7)**	97.5 % (94.9–99.5)**	97.2 % (94.4–99.1)**

* 2-страни 95 % интервали на доверителност (CI) бяха изчислени с помощта на метода за оценка на Wilson.

** 2-страни 95 % интервали на доверителност (CI) бяха изчислени с помощта на метода за перцентилен бутстреп от 2000 проби с бутстреп.

Междуплатформена конкордантност

Проведено е проучване между платформите, което включва четири показания, 10 случая на NSCLC, 10 случая на SCCHN, 10 случая на уротелиален карцином, 10 случая на меланом и 11 случая на плацента. За това проучване са оценени

повторно предметни стъкла от проведени преди това проучвания на междинната точност. Систематичността на оцветяването е определена съвкупно чрез оценка на съгласуваността на наситеността на оцветяването, както и процентите на оцветяване на PD-L1 в туморните клетки от различни типове тъкани, от всяка от платформите XT и GX спрямо съответните референтни проби, оцветени на платформата Benchmark ULTRA. Вижте Таб 13 за резултатите.

Таб 13. Междуплатформена конкордантност за VENTANA PD-L1 (SP263) Assay

	Анализирани наблюдения	Общ процент на съответствие (95 % CI)
BenchMark ULTRA: BenchMark XT	Ниво на експресия на PD-L1	99.7 (99.1–100.0) ^a
	Наситеност на оцветяването на PL-L1	100.0 (98.5–100.0) ^b
BenchMark ULTRA: BenchMark GX	Ниво на експресия на PD-L1	99.4 (98.4–100.0) ^a
	Наситеност на оцветяването на PL-L1	98.4 (95.9–99.4) ^b

^a: 2-странны 95 % доверителни интервали (CI) бяха изчислени с помощта на метода за персентилен бутстрап от 2000 проби с бутстрап

^b: 2-странны 95 % интервали на доверителност (CI) бяха изчислени с помощта на метода за оценка на Wilson

Проучвания на точността на отчитащото лице – тъкан от NSCLC

За да се оцени прецизността между отчитащите лица и в рамките на едно отчитащо лице трима патолози са оценили минимум 110 отделни случая. Случаите бяха заслепени и рандомизирани преди оценка за IHC оцветяване на PD-L1 според алгоритъма за оценяване на VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, предоставен в Таб 7. Резултатите, предоставени в Таб 14, отразяват процентите на прецизност между четците и на един четец за отделни случаи от проучваната кохорта.

Таб 14. Обобщение на проучването за точност между отчитащите лица и в рамките на едно отчитащо лице на VENTANA PD-L1 (SP263) Assay на отделни тъкани проби от NSCLC.

Точност на отчитащо лице	Средно положително съответствие (95 % CI)*	Средно отрицателно съответствие (95 % CI)*	Общ процент на съответствие (95 % CI)*
Средна стойност на прецизност между отчитащите лица и за трите отчитащи лица $\geq 1\%$ експресия	94.3 % (90.5–97.4)	92.6 % (87.8–96.5)	93.5 % (89.9–97.1)
Средна стойност на прецизност между отчитащите лица и за трите отчитащи лица $\geq 5\%$ експресия	94.7 % (90.7–97.8)	94.7 % (90.6–97.7)	94.7 % (91.1–97.7)
Средна стойност на прецизност между отчитащите лица и за трите отчитащи лица $\geq 10\%$ експресия	93.0 % (88.4–96.6)	94.0 % (90.0–97.1)	93.5 % (89.5–97.0)
Средна стойност на прецизност между отчитащите лица и за трите отчитащи лица $\geq 50\%$ експресия	94.6 % (90.6–97.8)	95.0 % (91.1–97.9)	94.8 % (91.2–97.8)

Точност на отчитащо лице	Средно положително съответствие (95 % CI)*	Средно отрицателно съответствие (95 % CI)*	Общ процент на съответствие (95 % CI)*
Средна стойност на прецизност в рамките на едно отчитащо лице и за трите отчитащи лица $\geq 1\%$ експресия	96.7 % (94.7–98.3)	95.6 % (92.9–97.8)	96.2 % (94.1–98.0)
Средна стойност на прецизност в рамките на едно отчитащо лице и за трите отчитащи лица $\geq 5\%$ експресия	95.8 % (92.7–98.2)	96.0 % (93.2–98.3)	95.9 % (93.3–98.2)
Средна стойност на прецизност в рамките на едно отчитащо лице и за трите отчитащи лица $\geq 10\%$ експресия	97.7 % (95.9–99.2)	98.1 % (96.4–99.4)	97.9 % (96.2–99.4)
Средна стойност на прецизност в рамките на едно отчитащо лице и за трите отчитащи лица $\geq 50\%$ експресия	97.2 % (95.2–98.8)	97.3 % (95.2–98.9)	97.2 % (95.4–98.8)

* 2-странны 95 % интервали на доверителност (CI) бяха изчислени с помощта на метода за персентилен бутстрап от 2000 проби с бутстрап.

Проучване за междулабораторна възпроизводимост на инструмент BenchMark ULTRA – тъкан от NSCLC

Проведено е проучване на междулабораторна възпроизводимост за VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, за да се демонстрира възпроизводимост на анализа при определяне на експресията на PD-L1 при случаи от NSCLC чрез 28 тъкани проби, пуснати в 5 непоследователни дни в рамките на 20-дневен период в три външни лаборатории. Пробите са заслепени, рандомизирани и оценени от шест отчитащи лица (2 отчитащи лица/център). Вижте Таб 15 за резултатите.

Таб 15. Междулабораторна възпроизводимост: Проценти на съответствие за VENTANA PD-L1 (SP263) Assay на отделни тъкани проби от NSCLC.

Междулабораторна възпроизводимост	Положително съответствие (95 % CI)*	Отрицателно съответствие (95 % CI)*	Общо съответствие (95 % CI)*
За всички случаи $\geq 1\%$ експресия	99.5 % (98.6–100.0)	100.0 % (99.1–100.0)	99.8 % (99.3–100.0)
За всички случаи $\geq 5\%$ експресия	89.2 % (85.9–91.9)	93.7 % (90.9–95.7)	91.4 % (89.3–93.2)
За всички случаи $\geq 10\%$ експресия	95.4 % (92.6–97.2)	94.0 % (91.6–95.8)	94.6 % (92.8–95.9)
За всички случаи $\geq 50\%$ експресия	94.3 % (90.2–98.1)	90.1 % (85.1–94.7)	92.2 % (89.0–95.2)

* Забележки: 95 % CI = интервал на доверителност

За PPA/NPA/OPA 95 % CI бяха изчислени с помощта на метода за оценка на Wilson за съответствия от 100 % или чрез метода за персентилен бутстрап от 2000 проби с бутстрап за съответствия по-малко от 100 %.

Сравнително проучване на методите на инструмент BenchMark ULTRA PLUS спрямо BenchMark ULTRA – тъкан от NSCLC

Три лаборатории от различни институции в САЩ участваха в проучването за съгласуване между инструмент BenchMark ULTRA PLUS и инструмент BenchMark ULTRA. В проучването са използвани общо 196 уникални анонимизирани проби от тъкани от NSCLC, получени от търговската мрежа, представляващи диапазона на оцветяване на VENTANA PD-L1 (SP263) Assay при граници от 1 % и 50 %. Кохортата от тъкани съдържа 2 припокриващи се анализирани популации от 140 случая с балансирано разпределение между случаи на PD-L1 положителни и PD-L1 отрицателни за всяка граница, както е определено от консенсусния преглед на патолозите на Roche Tissue Diagnostics (RTD). За всеки случай по две предметни стъкла с тъкан са оцветени с VENTANA PD-L1 (SP263) Assay and Rabbit Monoclonal Negative Control Ig на инструмент BenchMark ULTRA по препоръчителния протокол за оцветяване в RTD, и с VENTANA PD-L1 (SP263) Assay и Rabbit Monoclonal Negative Control Ig на инструмент BenchMark ULTRA PLUS са оцветени две допълнителни предметни стъкла с тъкан по препоръчителния протокол за оцветяване в една от трите външни лаборатории. Всеки център е оцветил приблизително 1/3 от случаите в проучването на инструмент BenchMark ULTRA PLUS. Предметните стъкла от проучването са рандомизирани преди оцветяването на инструменти BenchMark ULTRA или BenchMark ULTRA PLUS. Двама патолози от всяка външна лаборатория и един патолог от RTD, заслепени за идентификатора на пробите, независимо са оценили всички предметни стъкла на BenchMark ULTRA и всички предметни стъкла на BenchMark ULTRA PLUS посредством алгоритъм за оценяване на VENTANA PD-L1 (SP263) Assay за NSCLC (Таблица 7) с поне две седмици междинен период между отчитанията. Еквивалентността на работните характеристики на VENTANA PD-L1 (SP263) Assay на изследователския инструмент (BenchMark ULTRA PLUS) по отношение на референтния инструмент (BenchMark ULTRA) е оценена отделно при граници от 1 % и 50 %. Резултатите са обобщени в Таб 16.

Таб 16. Обобщено съгласуване на статуса на PD-L1 между BenchMark ULTRA PLUS и BenchMark ULTRA при граници от 1 % и 50 %.

Граница 1 % ^a	BenchMark ULTRA		
BenchMark ULTRA PLUS	≥ 1 %	< 1 %	Общо
≥ 1 %	474	12	486
< 1 %	6	473	479
Общо	480	485	965
Съответствие ^c	% (n/N) (95% CI ^d)		
Положителен процент на съответствие	98.8 (474/480) (97.5-99.8)		
Процент отрицателно съответствие	97.5 (473/485) (96.2-98.7)		
Общ процент на съответствие	98.1 (947/965) (97.2-99.0)		
Граница 50 % ^b	BenchMark ULTRA		
BenchMark ULTRA PLUS	≥ 50 %	< 50 %	Общо
≥ 50 %	478	21	499
< 50 %	5	464	469
Общо	483	485	968
Съответствие ^c	% (n/N) (95% CI ^d)		
Положителен процент на съответствие	99.0 (478/483) (97.5-100.0)		
Процент отрицателно съответствие	95.7 (464/485) (93.4-97.9)		
Общ процент на съответствие	97.3 (942/968) (96.0-98.6)		

Граница 50 % ^b	BenchMark ULTRA
---------------------------	-----------------

^a n = 965 оценени наблюдения

^b n = 968 оценени наблюдения

^c Обединеното съответствие обединява всички случаи и четци.

^d 95 % CI = доверителен интервал. Двустранни 95 % CI са изчислени с метод за персентилен бустрап с 2000 повторения, стратифицирани по отсека данни, получени чрез оценка на диагностиката (положителен, отрицателен, гранично положителен, гранично отрицателен).

Проучване за междулабораторна възпроизводимост на инструмент BenchMark ULTRA PLUS – тъкан от NSCLC

Проведено е проучване на междулабораторна възпроизводимост за оцветяване с VENTANA PD-L1 (SP263) Assay върху инструменти BenchMark ULTRA PLUS, за да се демонстрира възпроизводимостта на анализа при определяне на експресията на PD-L1 в проби от тъкан от NSCLC при граници от 1 % и 50 %. В проучването са използвани тридесет и осем уникални проби от NSCLC, получени от търговската мрежа, с диапазон на експресия на PD-L1. Кохортата от тъкани съдържа 2 припокриващи се анализирани популации от 28 случая с балансирано разпределение между случаи на PD-L1 положителни и PD-L1 отрицателни за всяка граница, както е определено от консенсусния преглед на патолозите на RTD. Всеки случай е оцветен в 3 външни лаборатории във всеки от 5 непоследователни дни за период от поне 20 дни. Предметните стъкла от проучването са рандомизирани преди оцветяването на инструмент BenchMark ULTRA PLUS. Във всеки център оцветените предметни стъкла са оценени независимо от 2-ма патолози, за които са заслепени идентификаторите на пробите, чрез алгоритъм за оценяване на VENTANA PD-L1 (SP263) Assay за NSCLC (Таб 7). Резултатите са обобщени в Таб 17.

Таб 17. Междулабораторната възпроизводимост на оцветяване с VENTANA PD-L1 (SP263) Assay на проби от NSCLC на инструменти BenchMark ULTRA PLUS.

Граница	Междулабораторна възпроизводимост	Съответствие % (n/N) (95% CI) ^b
≥ 1% ^a	Общо съответствие ^c (в сравнение с консенсусна оценка, при различни центрове, дни и четци)	PPA: 96.2 (404/420) (91.6-100.0) NPA: 100.0 (420/420), (99.1-100.0) OPA: 98.1 (824/840) (95.6-100.0)
	Съответствие между центровете ^d (средна стойност на сравненията по двойки между центровете)	APA: 96.8 (7822/8080) (92.5-100.0) ANA: 97.0 (8462/8720) (93.0-100.0) OPA: 96.9 (8142/8400) (92.9-100.0)
	Съответствие между различните четци ^d (средна стойност на сравненията по двойки между четците в рамките на всеки център)	APA: 97.0 (392/404), (93.2-100.0) ANA: 97.2 (424/436), (93.5-100.0) OPA: 97.1 (408/420), (93.6-100.0)
≥ 50 % ^a	Общо съответствие ^c (в сравнение с консенсусна оценка, при различни центрове, дни и четци)	PPA: 95.9 (374/390), (93.1-98.6) NPA: 98.9 (445/450), (96.9-100.0) OPA: 97.5 (819/840), (95.8-99.0)
	Съответствие между центровете ^d (средна стойност на сравненията по двойки между центровете)	APA: 94.8 (7188/7580), (91.8-98.0) ANA: 95.7 (8828/9220), (92.6-98.4) OPA: 95.3 (8008/8400), (92.2-98.2)

Граница	Междублабораторна възпроизводимост	Съответствие % (n/N) (95% CI) ^b
	Съответствие между различните четци ^d (средна стойност на сравнения по двойки между четците в рамките на всеки център)	APA: 94.5 (358/379), (91.1-97.8) ANA: 95.4 (440/461), (92.0-98.4) OPA: 95.0 (399/420), (91.7-98.1)

APA = средно положително съответствие, ANA = средно отрицателно съответствие, PPA = положителен процент на съответствие, NPA = процент отрицателно съответствие, OPA = общ процент на съответствие.

^a n = 840 наблюдения върху предметни стъкла за PD-L1

^b Забележка: 95 % CI = интервал на доверителност

^c Съответствие на резултатите от проучването с модален статус на PD-L1 на ниво случаи.

^d Проценти на съответствие по двойки.

Забележка: За PPA/NPA/OPA 95 % CI бяха изчислени с помощта на метода за оценка на Wilson за съответствия от 100 % или чрез метода за персентилен бустрап от 2000 проби с бустрап за съответствия по-малко от 100 %.

За APA/ANA 95 % CI бяха изчислени с помощта на метода за оценка на Wilson за съответствия от 100 % или чрез метода за персентилен бустрап от 2000 проби с бустрап за съответствия по-малко от 100 %.

КЛИНИЧНО ПРЕДСТАВЯНЕ ПРИ НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН РАК НА БЕЛИЯ ДРОБ

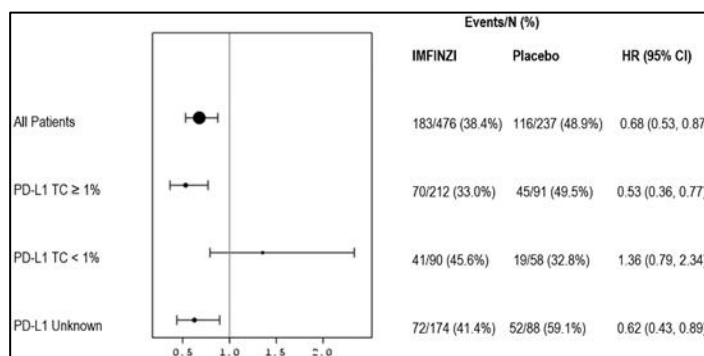
Клинично представяне на IMFINZI (дурвалумаб) в проучването PACIFIC

Клиничната полза от VENTANA PD-L1 (SP263) Assay е изследвана в проучването PACIFIC (NCT02125461), рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано, многоцентрово проучване, което оценява ефикасността и безопасността на IMFINZI (дурвалумаб) спрямо плацебо при пациенти с локално авансирал, неоперабилен NSCLC. Пациентите бяха рандомизирани в съотношение 2:1 за прием на 10 mg/kg IMFINZI (n = 476) или 10 mg/kg плацебо (n = 237) след завършване на поне 2 цикъла на радикална химиотерапия на базата на платина с лъчева терапия и при условие на наличие на стабилно заболяване, частичен отговор или пълен отговор. Рандомизирането беше стратифицирано по пол, възраст (< 65 години спрямо 65 години) и статус на пушене (пушач или непушач). Пациентите бяха включени независимо от тяхното туморно ниво на експресия на PD-L1. Където има такива, архивни проби от туморна тъкан, взети преди химиолъчева терапия, бяха тествани ретроспективно за експресия на PD-L1 върху туморни клетки чрез VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. От 713 рандомизирани пациенти 63 % от тях са предоставили тъканна проба с достатъчно качество и количество за определяне на експресията на PD-L1, а 37 % са имали неизвестен статус на PD-L1. От 451 пациенти с налична експресия на PD-L1 67 % са имали експресия на PD-L1 $\geq 1\%$ и 33 % са имали експресия на PD-L1 < 1 %.

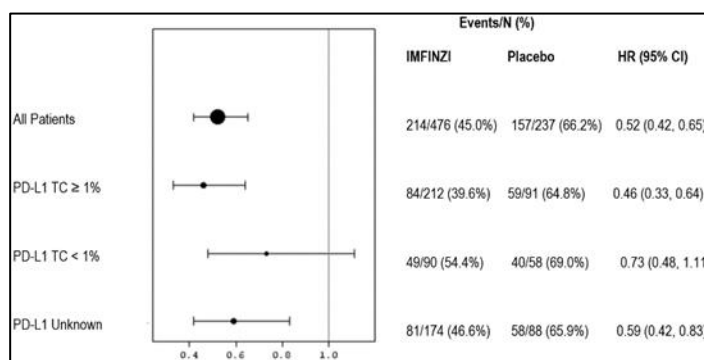
Двете първични крайни точки на ефикасност на проучването бяха преживяемост без прогресия (PFS), оценена от Заслепен независим централен преглед (Blinded Independent Central Review, BICR) според Критериите за оценка на отговора на солидни тумори версия 1.1 (RECIST v1.1), и обща преживяемост (OS) при IMFINZI спрямо плацебо.

Проучването демонстрира статистически значимо подобрение в PFS [съотношение на риска (HR) = 0.52 (95% CI: 0.42, 0.65), $p < 0.0001$] и OS [HR = 0.68 (95% CI: 0.53, 0.87), $p = 0.00251$] в групата, лекувана с IMFINZI, в сравнение с групата на плацебо сред всички рандомизирани пациенти. При всички предварително определени подгрупи, които бяха анализирани по етническа принадлежност, възраст, пол, история на пушене, статус на EGFR мутация и хистология, системно бяха наблюдавани подобрения в PFS и OS в полза на пациентите, приемащи IMFINZI, в сравнение с тези, приемащи плацебо.

Бяха проведени допълнителни пост-хок проучвателни анализи на подгрупите за оценка на ефикасността чрез експресия $\geq 1\%$, < 1% на PD-L1 при тумори и за пациенти, чийто статус на PD-L1 не беше установен (неизвестен статус на PD-L1). Резултатите за PFS и OS са обобщени във Фиг 2 и Фиг 3.



Фиг 2. Линейна графика на OS според експресия на PD-L1.



Фиг 3. Линейна графика на PFS според експресия на PD-L1.

Клинично представяне на KEYTRUDA (пембролизумаб) в проучванията KEYNOTE-024, KEYNOTE-042 и KEYNOTE-010

Резултати от клинично проучване KEYNOTE-024

Безопасността и ефикасността на KEYTRUDA (пембролизумаб) бяха оценени в KEYNOTE-024 (NCT02142738), многоцентрово, контролирано проучване за лечение на преди това нелекуван метастатичен NSCLC без EGFR или ALK геномни туморни аберации. Пациентите имаха експресия на PD-L1 с пропорционален скор на тумор (Tumor Proportion Score, TPS) $\geq 50\%$ въз основа на PD-L1 IHC 22C3 pharmDx.⁹ Пациентите бяха рандомизирани (1:1) да получават KEYTRUDA в доза от 200 mg на всеки 3 седмици (n = 154) или избрана от изследователя химиотерапия, съдържаща платина (n = 151; включително пеметрексед+карбоплатин, пеметрексед+цисплатин, гемцитабин+цисплатин, гемцитабин+карбоплатин или паклитаксел+карбоплатин. Пациенти с неплоскоклетъчно заболяване можеха да получават поддържащо пеметрексед).

Първичната крайна точка на ефикасност на проучването е преживяемост без прогресия (PFS), оценена чрез заслепен независим централен преглед (BICR) с помощта на RECIST v1.1. Вторичните мерки за резултат за ефикасност са били общата преживяемост (OS) и обективната степен на отговор (ORR), оценени от BICR с помощта на RECIST v1.1. Проучването демонстрира статистически значимо подобрение както на PFS, така и на OS за пациенти, рандомизирани на KEYTRUDA в сравнение с химиотерапия. Направете справка с Таб 18 за обобщение на ключовите мерки за ефикасност за цялата популация с намерение за лечение (ITT). Резултатите от PFS и ORR бяха докладвани от междинен анализ при средно проследяване от 11 месеца. Резултатите от OS бяха докладвани от окончателния анализ при средно проследяване от 25 месеца.

Таб 18. Резултати за ефикасност в KEYNOTE-024.

Крайна точка	KEYTRUDA 200 mg на всеки 3 седмици n = 154	Химиотерапия n = 151
PFS*		

Крайна точка	KEYTRUDA 200 mg на всеки 3 седмици n = 154	Химиотерапия n = 151
Брой (%) на пациентите със събитие	73 (47 %)	116 (77 %)
Съотношение на риска ^a (95 % CI)	0.50 (0.37, 0.68)	—
p-стойност ^b	< 0.001	—
Средна стойност в месеци (95 % CI)	10.3 (6.7, NA)	6.0 (4.2, 6.2)
OS		
Брой (%) на пациентите със събитие	73 (47 %)	96 (64 %)
Съотношение на риска ^a (95 % CI)	0.63 (0.47, 0.86)	—
p-стойност ^b	0.002 ^a	—
Средна стойност в месеци (95 % CI)	30.0 (18.3, NA)	14.2 (9.8, 19.0)
Обективна степен на отговор*		
ORR % (95 % CI)	45 % (37, 53)	28 % (21, 36)
Пълен отговор %	4 %	1 %
Частичен отговор %	41 %	27 %
Продължителност на отговора ^c		
Средна стойност в месеци (диапазон)	Не е достигната (1.9+, 14.5+)	6.3 (2.1+, 12.6+)
% с продължителност ≥ 6 месеца	88 % ^d	59 % ^e

CI = интервал на доверителност

* Оценено според BICR с помощта на RECIST v1.1

^a Съотношение на риска (KEYTRUDA в сравнение с химиотерапия) според стратифицирания пропорционален модел на риска на Cox

^b Въз основа на стратифицирания логаритмичен тест

^c Въз основа на пациенти с най-добър цялостен отговор като потвърден пълен или частичен отговор

^d Въз основа на оценките на Kaplan-Meier; включва 43 пациенти с отговор от 6 месеца или повече

^e Въз основа на оценките на Kaplan-Meier; включва 16 пациенти с отговор от 6 месеца или повече

NA = Не е приложимо

Резултати от клинично проучване KEYNOTE-042

Безопасността и ефикасността на KEYTRUDA също така бяха оценени в KEYNOTE-042 (NCT02220894), многоцентрово, контролирано проучване за лечение на нелекуван преди това локално авансирал или метастатичен NSCLC. Дизайнът на проучването беше подобен на този на KEYNOTE-024 с изключение на това, че пациентите имаха експресия на PD-L1 с TPS ≥ 1 % въз основа на PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM Kit. Пациентите бяха рандомизирани (1:1) да получават KEYTRUDA в доза от 200 mg на всеки 3 седмици (n = 637) или избрана от изследователя химиотерапия, съдържаща платина (n = 637; включително поддържаща с пеметрексед, пеметрексед+карбоплатин или паклитаксел+карбоплатин). От 1274-те пациенти в KEYNOTE-042 599 (47%) имаха тумори, които експресират PD-L1 с TPS ≥ 50 % на базата на PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM Kit.

Първичната крайна точка на ефикасност на проучването е OS. Вторичните мерки за резултат за ефикасност са PFS и ORR (както е оценено от BICR с помощта на RECIST v1.1). Проучването демонстрира статистически значимо подобрение на OS при пациенти, чиито тумори експресират PD-L1 TPS ≥ 1 % рандомизирани за монотерапия с KEYTRUDA в сравнение с химиотерапия (HR 0.82; 95 % CI 0.71, 0.93

при крайния анализ) и при пациенти, чиито тумори експресират PD-L1 TPS ≥ 50 % рандомизирани за монотерапия с KEYTRUDA в сравнение с химиотерапия. Таб 19 обобщава основните показатели за ефикасност за популация с TPS ≥ 50 % в окончателния анализ, извършен при средно проследяване 15.4 месеца.

Таб 19. Резултати за ефикасност (PD-L1 TPS ≥ 50 %) в KEYNOTE-042.

Крайна точка	KEYTRUDA 200 mg на всеки 3 седмици n = 299	Химиотерапия n = 300
OS		
Брой (%) на пациентите със събитие	180 (60 %)	220 (73 %)
Съотношение на риска (95 % CI) ^a	0.70 (0.58, 0.86)	
p-стойност ^b	0.0003	
Средна стойност в месеци (95 % CI)	20.0 (15.9, 24.2)	12.2 (10.4, 14.6)
PFS		
Брой (%) на пациентите със събитие	238 (80 %)	250 (83 %)
Съотношение на риска (95 % CI) ^a	0.84 (0.70, 1.01)	
Средна стойност в месеци (95 % CI)	6.5 (5.9, 8.5)	6.4 (6.2, 7.2)
Обективна степен на отговор		
ORR % (95 % CI)	39 % (34, 45)	32 % (27, 38)
Пълен отговор %	1 %	0.3 %
Частичен отговор %	38 %	32 %
Продължителност на отговора ^c		
Средна стойност в месеци (диапазон)	22.0 (2.1+, 36.5+)	10.8 (1.8+, 30.4+)
% с продължителност ≥ 18 месеца	57 %	34 %

^a Съотношение на риска (KEYTRUDA в сравнение с химиотерапия) според стратифицирания пропорционален модел на риска на Cox

^b Въз основа на стратифицирания лог-ранг тест

^c Въз основа на пациенти с най-добър обективен отговор като потвърден пълен или частичен отговор

Резултати от клинично проучване KEYNOTE-010

Безопасността и ефикасността на KEYTRUDA са оценени в KEYNOTE-010 (NCT01905657), многоцентрово, открито, рандомизирано клинично проучване при пациенти с напреднал NSCLC, лекувани преди това с химиотерапия, съдържаща платина.¹⁰ Пациентите са имали експресия на PD-L1 с TPS ≥ 1 % въз основа на версия на анализ на клинично изпитване PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Пациентите с мутация на активиране на EGFR или транслокация на ALK също са имали прогресия на заболяването при одобрена терапия за тези мутации преди да получат KEYTRUDA. Пациентите бяха рандомизирани (1:1:1) да получават KEYTRUDA в доза от 2 (n = 344) или 10 mg/kg (n = 346) на всеки 3 седмици или доцетаксел в доза от 75 mg/m² на всеки 3 седмици (n = 343) до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Първичните крайни точки на ефикасност бяха OS и PFS, оценени според BICR с помощта на RECIST v1.1.

Въз основа на анализа на клиничното изпитване общо 1033 пациенти с NSCLC бяха рандомизирани в проучването. Архивирани проби от клинично проучване от 529 пациенти бяха ретроспективно тествани с PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. От тях проби от

94 пациенти са имали експресия на PD-L1 < 1 %, проби от 413 пациенти са имали експресия на PD-L1 ≥ 1 %, а проби от 163 пациенти са имали експресия на PD-L1 ≥ 50 %.

Отрицателното и положителното процентно съответствие между анализа на клинично изпитване и PD-L1 IHC 22C3 pharmDx бяха: NPA=94.5 % (91.4 %–96.6 %); PPA=80.0 % (76.9 %–82.8 %) при праг 1 % и NPA=98.3 % (97.1 %–99.0 %); PPA=73.2 % (67.9 %–77.9 %) при праг 50 %.

KEYTRUDA демонстрира устойчива клинична полза при пациенти с NSCLC с експресия на PD-L1 (TPS ≥ 1%), която се засилва при пациенти от подгрупата с TPS ≥ 50%, както е определено от PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Значимостта на ползата е сравнима с тази в общото клинично изпитване. Таб 20 обобщава основните показатели за ефикасност в общата популация с експресия на PD-L1 (TPS ≥ 1 %) чрез CTA и сред пациенти с експресия на PD-L1 (TPS ≥ 1 %) чрез PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Резултатите за ефикасност бяха подобни за рамената на прием на KEYTRUDA 2 mg/kg и 10 mg/kg. Анализите на чувствителността показват, че оценките на съотношението на риска са стабилни спрямо потенциалното въздействие на липсващите данни, произтичащи от пациенти с експресия на PD-L1 (TPS ≥ 1 %) чрез PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, но които може да не са имали експресия на PD-L1 (TPS < 1 %) според анализа на клиничното изпитване.

Таб 20. Резултатите за ефикасност в KEYNOTE-010: Общо клинично проучване и положителни пациенти с PD-L1 IHC 22C3 pharmDx: PD-L1 TPS ≥ 1 %.

Крайна точка	KEYTRUDA 2 mg/kg телесно тегло на всеки 3 седмици		KEYTRUDA 10 mg/kg телесно тегло на всеки 3 седмици		Docetaxel 75 mg/m ² на всеки 3 седмици	
	Клинично изпитване	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx	Клинично изпитване	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx	Клинично изпитване	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx
Брой пациенти	344	140	346	142	343	131
OS						
Смъртни случаи (%)	284 (83 %)	109 (78 %)	264 (76 %)	106 (75 %)	295 (86 %)	111 (85 %)
Съотношение на риска* (95 % CI)	0.77 (0.66, 0.91)	0.61 (0.46, 0.81)	0.61 (0.52, 0.73)	0.57 (0.43, 0.76)	—	—
p-стойност ^a	0.00128	< 0.001	< 0.001	< 0.001	—	—
Средна стойност в месеци (95 % CI)	10.4 (9.5, 11.9)	12.5 (10.0, 17.1)	13.2 (11.2, 16.7)	12.3 (9.4, 20.5)	8.4 (7.6, 9.5)	7.6 (5.8, 9.6)
PFS ^b						
Събития (%)	305 (89 %)	118 (84 %)	292 (84 %)	121 (85 %)	314 (92 %)	118 (90 %)
Съотношение на риска* (95 % CI)	0.88 (0.7.5, 1.04)	0.62 (0.47, 0.82)	0.75 (0.63, 0.89)	0.75 (0.57, 0.98)	—	—
p-стойност ^a	0.065	< 0.001	< 0.001	0.01776	—	—
Средна стойност в месеци (95 % CI)	3.9 (3.1, 4.1)	5.2 (4.1, 6.3)	4.0 (2.7, 4.5)	4.0 (2.2, 4.8)	4.1 (3.8, 4.5)	4.0 (2.3, 4.3)
Общ процент на отговор (ORR) ^b						
ORR % (95 % CI)	20 % (16, 25)	27 % (20, 35)	21 % (17, 26)	23 % (17, 31)	9 % (6, 13)	5 % (2, 11)

Крайна точка	KEYTRUDA 2 mg/kg телесно тегло на всеки 3 седмици	KEYTRUDA 10 mg/kg телесно тегло на всеки 3 седмици	Docetaxel 75 mg/m ² на всеки 3 седмици
--------------	---	--	---

CI = интервал на доверителност

* Съотношение на риска (KEYTRUDA в сравнение с доцетаксел) според стратифицирания пропорционален модел на риска на Cox

^a Въз основа на стратифицирания логаритмичен тест

^b Оценено според BICR с помощта на RECIST v1.1

Клинично представяне на VENTANA PD-L1 (SP263) Assay за KEYNOTE-024, KEYNOTE-042 и KEYNOTE-010 PD-L1-положителни NSCLC популации – Публикувано сравнение на аналитични методи и in silico мостов анализ

Тънни проби от пациенти, подложени на скрининг за изпитванията KEYNOTE-010, KEYNOTE-024 и KEYNOTE-042, не бяха налични за тестване с VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Поради това клиничното представяне на VENTANA PD-L1 (SP263) Assay беше индиректно оценено чрез публикувано аналитично проучване на ефективността и ретроспективни in silico мостови проучвания.

Публикувано проучване на аналитичните показатели

Проучване за сравнение на методите, проведено от AstraZeneca, сравнява VENTANA PD-L1 (SP263) Assay и PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (използван в клиничните проучвания на KEYTRUDA).¹¹

Приблизително 500 проби от биопсия на NSCLC, получени от търговската мрежа, представляващи динамичния диапазон на експресия на PD-L1, бяха оцветени с VENTANA PD-L1 (SP263) Assay на инструмент BenchMark ULTRA и с PD-L1 IHC 22C3 pharmDx на Autostainer Link 48 в една централна лаборатория. Оцветените предметни стъкла бяха оценени от един патолог, обучен за използване на анализи VENTANA и Dako PD-L1. Данните за експресията на PD-L1 от това сравнение на методи впоследствие бяха анализирани от Ventana за изчисляване на PPA и NPA при праговете от 1 % и 50 %. Първичната крайна точка на проучването е точкова оценка от 85 % или по-висока за PPA и NPA, като се използва PD-L1 IHC 22C3 pharmDx като референция. Както PPA, така и NPA бяха > 90 % при двата прага на експресия (вижте Таб 21).

Таб 21. Сравнение на методите: Проценти на съответствие за VENTANA PD-L1 (SP263) Assay спрямо PD-L1 IHC 22C3 pharmDx.

Праг 1 %	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx		
VENTANA PD-L1 (SP263) Assay	Положителни	Отрицателни	Общо
Положителни	256	21	277
Отрицателни	24	199	223
Общо	280	220	500
	n/N	% (95% CI)	
Положителен процент на съответствие	256/280	91.4 (87.6–94.2)	
Процент отрицателно съответствие	199/220	90.5 (85.8–93.7)	
Общ процент на съответствие	455/500	91.0 (88.2–93.2)	
Праг 50 %	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx		
VENTANA PD-L1 (SP263) Assay	Положителни	Отрицателни	Общо
Положителни	111	22	133
Отрицателни	10	357	367
Общо	121	379	500
	n/N	% (95% CI)	

Праг 50 %	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx	
Положителен процент на съответствие	111/121	91.7 (85.5–95.4)
Процент отрицателно съответствие	357/379	94.2 (91.4–96.1)
Общ процент на съответствие	468/500	93.6 (91.1–95.4)

CI = интервал на доверителност

In silico мостов анализ

За по-нататъшна оценка на ефикасността на KEYTRUDA при PD-L1 $\geq 1\%$ при пациенти с NSCLC в условия на втора линия (2L) (KEYNOTE-010) и PD-L1 $\geq 50\%$ при пациенти с NSCLC в условия на първа линия (1L) (KEYNOTE-024 и KEYNOTE-042), както е определено от извършените VENTANA PD-L1 (SP263) Assay in silico мостови проучвания.

Данните от проучване на сравнение на методите, спонсорирано от Roche, включващи комерсиална кохорта от 850 проби от NSCLC, с които е оценено аналитичното съгласуване между VENTANA PD-L1 (SP263) Assay и PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, са използвани за разработване на предиктивен модел за импутацията на статуса на PD-L1 SP263. Статусът на PD-L1 SP263 е импутиран за всички участници, тествани с PD-L1 IHC 22C3 pharmDx в тези три изпитвания. След това ефикасността на KEYTRUDA е оценена в популациите с PD-L1 $\geq 1\%$ (KEYNOTE-010), PD-L1 $\geq 50\%$ (KEYNOTE-024 и KEYNOTE-042), идентифицирани чрез VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, определен чрез използване на метода, описан от Li (2015).¹⁴ За подгрупата от пациенти с SP263+/22C3+ ефикасността е директно анализирана от пациенти, рандомизирани в изпитванията. За подгрупата от пациенти със SP263+/22C3- (които не са рандомизирани в изпитванията) беше моделиран набор от сценарии, при които се приема, че ефикасността е същата (най-добър сценарий) или отслабена по отношение на подгрупата със SP263+/22C3+ (най-лош сценарий, приет при HR = 1). След това ефикасността беше определена за избрани пациенти със SP263 чрез комбиниране на групите със SP263+/22C3+ и SP263+/22C3- чрез претегляне, както е описано в Li (2015).¹⁴ За всяко проучване това изчисление беше направено върху множество симулирани резултати от изпитвания, като са използвани моделите на импутация, и след това беше обобщено в симулации на изпитвания, за да се разбере надеждността на заключенията.

Резултатите от in silico мостовите анализи показват, че клиничната полза от KEYTRUDA спрямо химиотерапия се запазва в избраните популации с PD-L1 (SP263). По-специално, оценените ефекти от лечението са стабилни дори до пълно отслабване на ефекта от лечението сред пациенти, които са 22C3- и SP263+, осигурявайки подкрепа за използването на монотерапия с KEYTRUDA в 1L среда за пациенти с експресия на PD-L1 $\geq 50\%$ TC и 2L среда за пациенти с експресия на PD-L1 $\geq 1\%$ TC в популацията пациенти с NSCLC, идентифицирана с VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Клинично представяне на OPDIVO (ниволумаб) в проучването CHECKMATE-057

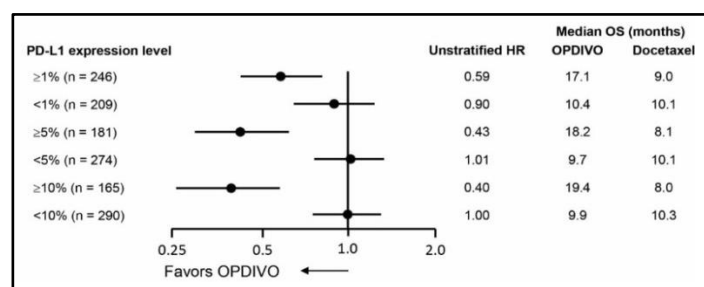
Резултати от клинично проучване CHECKMATE-057

Безопасността и ефикасността на OPDIVO бяха оценени в CHECKMATE-057 (NCT01673867), фаза 3, рандомизирано, открито проучване при възрастни (≥ 18 години) участници с напреднал или метастатичен неплоскоклетъчен NSCLC след неуспех на предишна химиотерапия на основата на платинен дублет.¹³ Участниците са рандомизирани в съотношение за прием на OPDIVO и доцетаксел 1:1 и са стратифицирани съгласно 1) предходно приложена поддържаща терапия спрямо неприлагана поддържаща терапия, и 2) втора линия на терапия спрямо трета линия на терапия. Препарати от туморна тъкан преди проучването (изходно ниво) бяха събрани преди рандомизацията и преди първото лечение, за да се проведат предварително планирани анализи на ефикасността според предварително определени изходни нива на експресия на PD-L1 (вторична цел).

Ретроспективно са оценени архивни туморни проби за експресия на PD-L1 с помощта на анализа PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. В цялата популация на изпитването 22 % от 582 пациенти са имали неизмерими резултати. От останалите 455 пациенти 46 % са били PD-L1 отрицателни, дефинирани като $< 1\%$ от туморните клетки, експресиращи PD-L1, а 54 % са имали експресия на PD-L1, дефинирана като $\geq 1\%$ от туморните клетки, експресиращи PD-L1. От 246-те пациенти с тумори, експресиращи PD-L1, 26 % са имали $\geq 1\%$, но $< 5\%$ туморни клетки с положително

оцветяване, 7 % са имали $\geq 5\%$, но $< 10\%$ туморни клетки с положително оцветяване, а 67 % са имали $\geq 10\%$ туморни клетки с положително оцветяване.

Първичната крайна точка на ефикасност на проучването е OS. Пациенти с експресия на PD-L1, както е определено от Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx от всички предварително определени нива на експресия в групата OPDIVO, се свързват с повишена преживяемост в сравнение с доцетаксел, докато преживяемостта е подобна на доцетаксел при пациенти без експресия на PD-L1. Значими разлики в средната стойност на OS са наблюдавани в подгрупата с OPDIVO спрямо подгрупата с доцетаксел, когато са анализирани чрез ниво на експресия на PD-L1. Средната OS обща преживяемост е 17.1, 18.2 и 19.4 месеца за участници, лекувани с OPDIVO, в сравнение с 9.0, 8.1 и 8.0 месеца за участници, лекувани с доцетаксел, при нива на експресия на PD-L1 съответно $\geq 1\%$, $\geq 5\%$ и $\geq 10\%$. Не е имало разлики в OS между групите за лечение при участници с нива на експресия $< 1\%$, $< 5\%$ и $< 10\%$ са диапазони на средната стойност на OS от 9.7 до 10.4 месеца за OPDIVO и 10.1 до 10.3 месеца за доцетаксел. Нестратифицираните съотношения на риска (HR) и средната OS са представени на Фиг. 4.



Фиг. 4. Линейна графика – Обща преживяемост (OS) на базата на експресия на PD-L1 при пациенти с неплоскоклетъчен NSCLC – CHECKMATE-057.

Забележка: Нестратифицираният коефициент на риск и съответният 95 % CI бяха оценени в пропорционален модел на риска на Cox, използвайки рандомизираното радио като единична ковариация.

Клинично представяне на VENTANA PD-L1 (SP263) Assay за CHECKMATE-057 популация с NSCLC – Публикувано проучване за сравнение на аналитични методи и сравнение на външни методи

Тъканни проби от пациенти, подложени на скрининг за изпитването CHECKMATE-057, не бяха налични за тестване с VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Следователно, клиничното представяне на VENTANA PD-L1 (SP263) Assay беше индиректно оценено чрез публикувано аналитично проучване на ефективността и външно проучване за съответствие между VENTANA PD-L1 (SP263) Assay и Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Публикувано проучване на аналитичните показатели

Проучване за сравнение на методите, проведено от AstraZeneca, сравнява VENTANA PD-L1 (SP263) Assay и PD-L1 IHC 28-8 pharmDx (използван в клиничните проучвания на OPDIVO).¹¹

Приблизително 500 проби от биопсия на NSCLC, получени от търговската мрежа, представляващи динамичния диапазон на експресия на PD-L1, бяха оцветени с VENTANA PD-L1 (SP263) Assay на инструмент BenchMark ULTRA и с PD-L1 IHC 28-8 pharmDx на Autostainer Link 48 в една централна лаборатория. Оцветените предметни стъкла бяха оценени от един патолог, обучен за използване на анализи VENTANA и Dako PD-L1. Данните за експресията на PD-L1 от това сравнение на методи впоследствие бяха анализирани от Ventana за изчисляване на PPA и NPA при граници от 1 %, 5 % и 10 %. Първичната крайна точка на проучването е точкова оценка от 85 % или по-висока за PPA и NPA, като се използва PD-L1 IHC 28-8 pharmDx като справка. Както PPA, така и NPA бяха $> 90\%$ при трите прага на експресия (вижте Таб. 22).

Таб 22. Сравнение на методите: Проценти на съответствие за VENTANA PD-L1 (SP263) Assay спрямо PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Праг 1 %	PD-L1 IHC 28-8 pharmDx		
VENTANA PD-L1 (SP263) Assay	Положителни	Отрицателни	Общо
Положителни	264	13	277
Отрицателни	29	194	223
Общо	293	207	500
	n/N	% (95% CI)	
Положителен процент на съответствие	264/293	90.1 (86.1–93.0)	
Процент отрицателно съответствие	194/207	93.7 (89.6–96.3)	
Общ процент на съответствие	458/500	91.6 (88.8–93.7)	
Праг 5 %	PD-L1 IHC 28-8 pharmDx		
VENTANA PD-L1 (SP263) Assay	Положителни	Отрицателни	Общо
Положителни	225	9	234
Отрицателни	21	245	266
Общо	246	254	500
	n/N	% (95% CI)	
Положителен процент на съответствие	225/246	91.5 (87.3–94.3)	
Процент отрицателно съответствие	245/254	96.5 (93.4–98.1)	
Общ процент на съответствие	470/500	94.0 (91.6–95.8)	
Праг 10 %	PD-L1 IHC 28-8 pharmDx		
VENTANA PD-L1 (SP263) Assay	Положителни	Отрицателни	Общо
Положителни	192	17	209
Отрицателни	19	272	291
Общо	211	289	500
	n/N	% (95% CI)	
Положителен процент на съответствие	192/211	91.0 (86.4–94.2)	
Процент отрицателно съответствие	272/289	94.1 (90.8–96.3)	
Общ процент на съответствие	464/500	92.8 (90.2–94.8)	

CI = интервал на доверителност

Проучване за сравнение на външни методи

Проучването включва комерсиална кохорта от 850 проби и оценява аналитичното съответствие между анализите, следвайки неинфериорен дизайн, посредством Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx като референция (Li 2016).¹² Всеки случай беше тестван два пъти с Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx и веднъж с VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Крайните точки на проучването са положителните и отрицателните проценти на съответствие (PPA/NPA) между анализите, дедуктирани от PPA и NPA между двете повторения на анализа Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx, използвани като изходно ниво. Първичните анализи на проучването бяха направени върху цялата NSCLC кохорта, включително плоскоклетъчен и непlosкоклетъчен хистологичен подтип. Като се има предвид, че проучването CHECKMATE-057 включва само пациенти с непlosкоклетъчен NSCLC, беше извършен пост-хок анализ за оценка на съответствието между анализите в подгрупата на непlosкоклетъчни NSCLC (N=239)

при същите оценени прагове на експресия на PD-L1 в изпитването CHECKMATE-057. Разликите между PPA и NPA за подгрупата с непlosкоклетъчен NSCLC при прагове на експресия на PD-L1 1 %, 5 % и 10 % бяха под 15 % праг на неинфериорност, предварително определен за първични анализи (Таб 23), предоставяйки обосновка за използването на VENTANA PD-L1 (SP263) Assay като изделие за проследяване за OPDIVO в същата целева популация пациенти.

Таб 23. Съгласуване между VENTANA PD-L1 (SP263) Assay и Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx с помощта на комерсиална кохорта от случаи на непlosкоклетъчен NSCLC.

Преобладаване на PD-L1-положителен	Праг на експресия	Показател	Точкова оценка	2-странин 95 % CI
0.541	1 % TC	Diff PPA1	0.0 %	(-4.3, 4.3)
		Diff PPA2	-5.5 %	(-10.9, 0.0)
		Diff NPA1	8.4 %	(2.8, 14.5)
		Diff NPA2	4.0 %	(-3.1, 11.4)
0.398	5 % TC	Diff PPA1	-2.8 %	(-7.7, 1.9)
		Diff PPA2	-5.1 %	(-10.7, 0.4)
		Diff NPA1	4.7 %	(-0.8, 10.6)
		Diff NPA2	6.2 %	(1.2, 11.8)
0.363	10 % TC	Diff PPA1	-2.0 %	(-7.0, 2.8)
		Diff PPA2	-6.5 %	(-12.8, -0.4)
		Diff NPA1	3.6 %	(-1.5, 8.9)
		Diff NPA2	5.0 %	(0.5, 10.1)

Забележки:

Diff PPA1 и Diff PPA2 = интра (28–8 повторение 1 спрямо 28–8 повторение 2) PPA минус интер (SP263 спрямо 28–8 повторение 1 или 2) PPA;

Diff NPA1 и Diff NPA2 = интра (28–8 повторение 1 спрямо 28–8 повторение 2) NPA минус интер (SP263 спрямо 28–8 повторение 1 или 2) NPA;

CI се изчисляват с помощта на бутустрап със 100000 повторни проби.

Изчислението се основава на 236 оценяеми случая на непlosкоклетъчен NSCLC.

Клинично представяне на LIBTAYO (цемиплимаб) в проучване 1624

Резултати от проучване 1624

Безопасността и ефикасността на LIBTAYO (цемиплимаб) бяха оценени в проучване 1624 (NCT03088540), рандомизирано, многоцентрово, открито, активно контролирано проучване при пациенти с локално авансирал NSCLC, които не са били кандидати за хирургична резекция или дефинитивна химиолъчетерапия или с метастатичен NSCLC.

Дизайнът на изпитването е такъв, че да бъдат включени пациенти, чиито тумори са били с висока експресия на PD-L1 (пропорционален скор на тумор [TPS] $\geq$ 50 %, определен чрез имунохистохимичен анализ с помощта на комплекта PD-L1 IHC 22C3 pharmDx), и които не са имали предходно систематично лечение за метастатичен NSCLC. Включени са общо 710 (популация с намерение за лечение [mITT]) и е направен анализ върху популация (n = 563), при която експресията на PD-L1 е била с TPS $\geq$ 50 %, с помощта на PD-L1 IHC 22C3 pharmDx съгласно одобрените показания (популация с 22C3+).

Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 за прием на LIBTAYO 350 mg интравенозно (IV) на всеки 3 седмици в продължение на до 108 седмици или на химиотерапевтична схема за 4 до 6 цикъла с платинен дублет, последвани от опционална поддържаща терапия с пеметрексед при пациенти с непlosкоклетъчна хистология, които са били на схема, съдържаща пеметрексед. Рандомизирането е стратифицирано по хистология (неplosкоклетъчни спрямо плоскоклетъчни) и по географски регион (Европа спрямо Азия и спрямо останалия свят).

Основните крайни точки за ефикасност на проучването са общата преживяемост (OS) и преживяемост без прогресия (PFS). В популацията с TPS $\geq$ 50 % проучването

демонстрира статистически значимо подобрение на OS и PFS при пациенти, рандомизирани на LIBTAYO в сравнение с химиотерапия. Подобна ефикасност е наблюдавана при популацията с mITT (гранична дата на клиничните данни: 1 март 2020 г.).

Клинично представяне на VENTANA PD-L1 (SP263) Assay за проучване 1624 PD-L1 ≥ 50 % TC в популацията с NSCLC – Клинично мостово проучване

Клиничното представяне на анализа VENTANA PD-L1 (SP263) Assay беше оценено с помощта на архивирани проби от клинично проучване 1624. Общо 871 проби от клинични изпитвания бяха тествани ретроспективно с VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, 481 от рандомизирани пациенти и 390 от произволна подгрупа пациенти с неуспешен скрининг при 50 % праг на експресия на PD-L1 в туморните клетки (% TC). Процентите на приемливост на оцветяването за VENTANA PD-L1 (SP263) Assay бяха оценени на ниво участник. Финалният процент на приемливост на оцветяване в популацията за предназначена употреба (IU) е 92.8 % (95 % CI: 90.9, 94.4).

Съответствието на статуса на PD-L1 между резултатите от VENTANA PD-L1 (SP263) Assay и PD-L1 IHC 22C3 pharmDx се изчислява, като се използват резултатите от PD-L1 IHC 22C3 pharmDx като референция. Резултатите от анализа на съгласуването са показани в Таб 24.

Таб 24. Съгласуване на статуса на PD-L1 между резултатите от VENTANA PD-L1 (SP263) Assay и резултатите от проучване 1624 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx ^a

Статус на PD-L1 (SP263) ^c	Статус на PD-L1 (22C3) ^b		
	Положителни	Отрицателни	Общо
Положителни	324	24	348
Отрицателни	68	352	420
Общо	392	376	768
Проценти на съответствие ^{d,e}	PPA = 82.7 % (324/392) (95 % CI: 78.6–86.1)	NPA = 93.6 % (352/376) (95 % CI: 90.7–95.7)	OPA = 88.0 % (676/768) (95 % CI: 85.5–90.1)

^a Всички пациенти с оценени резултати от PD-L1 IHC 22C3 pharmDx и VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, с изключение на пациенти, чиито финален резултат от VENTANA PD-L1 (SP263) Assay е свързан с отклонение от диагностичния протокол.

^b Проведен в съответствие с одобрените показания. За целта на анализите резултат за PD-L1 (22C3) TPS ≥ 50 % се счита за положителен, а резултат за PD-L1 (22C3) TPS < 50 % се счита за отрицателен.

^c За целите на анализите резултат за експресията на PD-L1 (SP263) ≥ 50 % TC се счита за положителен, а резултат за експресията на PD-L1 (SP263) < 50 % TC се счита за отрицателен.

^d PPA = положително процентно съответствие; NPA = отрицателно процентно съответствие; OPA = Общ процент на съответствие

^e Двустранните 95 % CI бяха изчислени с помощта на метода за оценка на Wilson.

Ефикасността на LIBTAYO беше оценена в популацията с експресия на PD-L1 в туморни клетки (TC) ≥ 50 %, идентифицирана чрез VENTANA PD-L1 (SP263) Assay (SP263+), посредством метода, описан от Li 2015.¹⁴ За подгрупата на пациенти с експресия на SP263+ (PD-L1 [SP263] ≥ 50 % TC)/ 22C3+ (TPS ≥ 50 %) ефикасността е оценена въз основа на данните от Проучване 1624. За подгрупата от пациенти с SP263+/22C3- (TPS < 50 %) беше разгледан набор от сценарии, при които за ефикасността се предполага, че е същата (най-добър сценарий) или е понижена по отношение на подгрупата на SP263+/22C3+ (съотношение на риска (HR) = 1 се предполага при най-лошия сценарий). Ефикасността за пациентите с SP263+ е определена като среднопретеглена стойност на групите с SP263+/22C3+ и SP263+/22C3-, както е описано в Li 2015.¹⁴ Проведени са анализи на чувствителността за отчитане на влиянието на липсващи резултати от VENTANA PD-L1 (SP263) Assay чрез множество импутации. Ефикасността на лекарството, включително наличните и импутирани резултати от теста за PD-L1 (SP263), беше оценена с помощта на същите статистически методи, използвани в анализа на ефикасността на проучване 1624.

Исходните и демографските характеристики бяха сходни между пациенти с SP263+, пациенти с 22C3+ и пациенти в популацията с mITT.

Наблюдаваната ефикасност при пациенти с SP263+/22C3+ е подобна на ефикасността при пациенти с 22C3+ (Таб 25). Резултатите от мостови анализи, със и без импутация, и във всички разгледани сценарии показват, че клиничната полза от LIBTAYO спрямо химиотерапия се запазва в популацията SP263+ спрямо популацията 22C3+, предоставяйки обосновка за използване на монотерапия с LIBTAYO при 1L среда за пациенти с експресия на PD-L1 ≥ 50 % TC в популацията на пациенти с NSCLC, идентифицирана с VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Таб 25. Клинична ефикасност на цемиплимаб при пациенти с PD-L1 ≥ 50 %, определена чрез PD-L1 IHC 22C3 PharmDx и VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Крайни точки	22C3+ a, b (N = 563)		22C3+, SP263+ c (N = 324)	
	LIBTAYO n = 283	Химиотерапия n = 280	LIBTAYO n = 164	Химиотерапия n = 160
Обща преживяемост				
Брой смъртни случаи (%)	70 (24.7)	105 (37.5)	38 (23.2)	56 (35.0)
Средна стойност в месеци (95 % CI) d	NR (17.9, NE)	14.2 (11.2, 17.5)	22.1 (17.7, NE)	15.5 (11.4, NE)
Съотношение на риска (95 % CI) e	0.57 (0.42, 0.77)		0.52 (0.34, 0.80)	
p-стойност	0.0002		0.0022	
Преживяемост без прогресия според BICR				
Брой събития (%)	147 (51.9)	197 (70.4)	76 (46.3)	110 (68.8)
Средна стойност в месеци (95 % CI) d	8.2 (6.1, 8.8)	5.7 (4.5, 6.2)	9.8 (8.1, 14.5)	5.4 (4.2, 6.2)
Съотношение на риска (95 % CI) e	0.54 (0.43, 0.68)		0.43 (0.32, 0.59)	
p-стойност	< 0.0001		< 0.0001	

BICR = заслепен независим централен преглед; CI = интервал на доверителност; NE = не подлежи на оценка; NR = не е достигнато; LIBTAYO = цемиплимаб

^a 22C3+ се отнася до подгрупа от рандомизирани пациенти с експресия на PD-L1 от TPS ≥ 50 % туморни клетки (TC) за PD-L1 IHC 22C3 pharmDx съгласно одобреното показание за употреба

^b От Проучване 1624

^c 22C3+, SP263+ се отнася до участници с ≥ 50 % TC за VENTANA PD-L1 (SP263) Assay и ≥ 50 % туморни клетки (TC) за PD-L1 IHC 22C3

^d Според метода на Kaplan-Meier

^e Според стратифициран модел на пропорционални рискове.

Клинично представяне на LIBTAYO (цемиплимаб) в проучване 16113, Част 2

Клиничното представяне на VENTANA PD-L1 (SP263) Assay е оценено в Част 2 на проучването 16113 (NCT03409614), рандомизирано, глобално, фаза III проучване за изследване на ефикасността и безопасността на LIBTAYO (цемиплимаб) в

комбинация с химиотерапия с платинен дублет като първа линия на лечение при пациенти с авансирал плоскоклетъчен или непlosкоклетъчен NSCLC.

Включени са общо 466 пациенти (Група за пълен анализ [FAS]). Пациентите бяха рандомизирани (в съотношение 2:1) за прием или на цемиплимаб 350 mg плюс химиотерапия с платинен дублет, или на плацебо плюс химиотерапия с платинен дублет интравенозно на всеки 3 седмици за 4 цикъла в зависимост от поносимостта на пациента и оценката на заболяването. Рандомизирането беше стратифицирано по хистология (неплоскоклетъчен спрямо плоскоклетъчен) и ниво на експресия на PD-L1 в TC (< 1 %, 1 % до 49 %, ≥ 50 %). Определени са общо 57.1 % пациенти с непlosкоклетъчна хистология (пациентите с плоскоклетъчна хистология бяха ограничени съгласно протокола до 50 %) и по-голямата част (85.2 %) от пациентите са имали метастатично заболяване (в стадий IV) при скрининга спрямо локално авансирало заболяване (14.8 % [стадий IIIB: 10.7 % или IIIC: 4.1 %]).

Туморни проби от 465 от 466-те включени пациенти бяха тествани с VENTANA PD-L1 (SP263) Assay за определяне на нивото им на експресия на PD-L1. Процентът на тези пациенти, които са имали тумори с експресия на PD-L1 върху ≥ 1 % туморните клетки (TC), определено с помощта на VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, беше 70.1 %. Финалната степен на приемливост на оцветяване сред пациентите в популацията за предназначена употреба на VENTANA PD-L1 (SP263) Assay е 99.3 %.

Показателят на първичната крайна точка на ефикасност в Част 2 на 16113 беше обща преживяемост (OS). OS е дефинирана като времето от датата на рандомизиране до датата на смърт поради каквато и да е причина. Първичната цел за ефикасност беше да се сравни OS при пациенти, приемали цемиплимаб и химиотерапия с платинен дублет, с пациенти, приемали плацебо и химиотерапия с платинен дублет във FAS. Основна вторична крайна точка на ефикасност е била преживяемост без прогресиране на заболяването (PFS) във FAS. PFS е дефинирана като времето от датата на рандомизиране до датата на първо документирано прогресиране на тумора или на смърт поради каквато и да е причина, което от двете настъпи по-рано. OS и PFS бяха оценени също и при пациенти с експресия на PD-L1 ≥ 1 % TC, определено чрез VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Към момента на окончателния анализ (дата на прекратяване на събирането на клинични данни: 14 юни 2021 г.) беше наблюдавана клинично значимо и статистически съществено подобрение в OS в рамото с цемиплимаб/химиотерапия спрямо рамото с плацебо/химиотерапия. Във FAS (N = 466) средната стойност за OS беше значително по-голяма в рамото с цемиплимаб/химиотерапия (21.9 месеца [95 % CI: 15.5 до NE]) от тази в рамото с плацебо/химиотерапия (13.0 месеца [95 % CI: 11.9 до 16.1]) (HR = 0.706 [95 % CI: 0.534 до 0.933], p = 0.0140).

Предимството на OS беше допълнително потвърдено от значителното подобрение в PFS. Във FAS (N = 466) средната стойност за PFS беше значително по-голяма в рамото с цемиплимаб/химиотерапия (8.2 месеца [95 % CI: 6.4, 9.3]) от тази в рамото с плацебо/химиотерапия (5.0 месеца [95 % CI: 4.3, 6.2]) (HR = 0.556 [95 % CI: 0.442 до 0.699], p < 0.0001).

Клинично значимо подобрение на OS и PFS беше наблюдавано също и при пациенти с PD-L1 ≥ 1 % TC (n = 327), предоставяйки обосновка за използването на LIBTAYO в комбинация с химиотерапия с платинен дублет при 1L среда за пациенти с NSCLC с експресия на PD-L1 ≥ 1 % TC, определена с VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Резултатите за ефикасността при пациенти с експресия на PD-L1 ≥ 1 % TC или < 1 % TC са представени в Таб 26.

Таб 26. Клинична ефикасност на LIBTAYO при пациенти с експресия на PD-L1 ≥ 1 % TC или < 1 % TC, определени с VENTANA PD-L1 (SP263) Assay

Крайни точки	LIBTAYO + химиотерапия	Плацебо + химиотерапия
Обща преживяемост		
PD-L1 ≥ 1 %	(N = 217)	(N = 110)
Събитие (%)	78/217 (35.9 %)	55/110 (50.0 %)
Средно (95 % CI), (месеци) ^a	21.9 (17.3, NE)	12.6 (10.3, 16.4)
HR (95 % CI) ^b	0.552 (0.390, 0.781)	
PD-L1 < 1 %	(N = 95)	(N = 44)
Събитие (%)	54/95 (56.8 %)	27/44 (61.4 %)

Крайни точки	LIBTAYO + химиотерапия	Плацебо + химиотерапия
Средно (95 % CI), (месеци) ^a	12.8 (9.6, 16.5)	14.2 (9.1, 18.0)
HR (95 % CI) ^c	1.006 (0.633, 1.600)	
Преживяемост без прогресия		
PD-L1 ≥ 1 %	(N = 217)	(N = 110)
Събитие (%)	134/217 (61.8 %)	86/110 (78.2 %)
Средно (95 % CI), (месеци) ^a	8.5 (6.7, 10.7)	5.5 (4.3, 6.2)
HR (95 % CI) ^b	0.475 (0.361, 0.626)	
PD-L1 < 1 %	(N = 95)	(N = 44)
Събитие (%)	70/95 (73.7 %)	36/44 (81.8 %)
Средно (95 % CI), (месеци) ^a	6.2 (4.4, 8.3)	4.4 (4.2, 6.2)
HR (95 % CI) ^c	0.764 (0.509, 1.146)	

CI = доверителен интервал; HR = коефициент на риск; NE = не подлежи на оценка; LIBTAYO = цемиплимаб

^a Според метода на Kaplan-Meier

^b Според стратифициран модел на рисковете, стратифициране по хистология (плоскоклетъчен, непlosкоклетъчен)

^c Според нестратифициран модел на рисковете

Клинично представяне на TECENTRIQ (atezolizumab) в проучването IMpower010

Клиничното представяне на VENTANA PD-L1 (SP263) Assay беше оценено в IMpower010 (NCT02486718), фаза III, открито, рандомизирано проучване за изследване на ефикасността и безопасността на TECENTRIQ (atezolizumab) (anti-PD-L1 анти тяло) спрямо най-добра поддържаща грижа (BSC) след адювантна химиотерапия на базата на цисплатин при пациенти с напълно резециран стадий IB-IIIa NSCLC.

На общо 1280 включени пациенти беше направена резекция на тумора и изпълняваха условията за прилагане на химиотерапия на базата на цисплатин за до 4 цикъла. Общо 1005 пациенти бяха рандомизирани (1:1) да получават TECENTRIQ 1200 mg чрез интравенозна инфузия на всеки 3 седмици в продължение на 16 цикъла, освен ако не се появи рецидив на заболяването или неприемлива токсичност, или BSC, след възстановяване след операция. Рандомизацията е стратифицирана по пол, стадий на заболяването, хистология и експресия на PD-L1. Сред рандомизираните пациенти 12 % от пациентите са имали стадий IB, 47 % са имали стадий II и 41 % са имали стадий IIIa.

Туморни проби от 1169 от 1280 записани пациенти (включително 985 от 1005 рандомизирани пациенти) бяха тествани с VENTANA PD-L1 (SP263) Assay за определяне на ниво на експресия на PD-L1. Процентът на пациентите, които са имали тумори с експресия на PD-L1 върху ≥ 1 % или ≥ 50 % от туморните клетки (TC), както е определено чрез VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, е съответно 55 % и 26 %. Финалната степен на приемливост на оцветяване сред пациентите в популацията за предназначена употреба на VENTANA PD-L1 (SP263) Assay е 99.3 %.

Първичната мярка за резултат за ефикасност на IMpower010 е преживяемост без заболяване (DFS), както е оценено от изследователя. DFS се дефинира като времето от датата на рандомизиране до датата на възникване на някое от следните: първи документиран рецидив на заболяването, нов първичен NSCLC или смърт поради каквато и да е причина, което от двете е настъпило първо. Първичната цел за ефикасност беше да се оцени DFS в пациентска популация с PD-L1 ≥ 1 % TC (според SP263) стадий II-IIIa. Ключови вторични цели за ефикасност бяха да се оцени DFS в пациентска популация с PD-L1 ≥ 50 % TC (според SP263) стадий II-IIIa и обща преживяемост (OS) в популацията с ITT.

По време на междинния анализ на DFS (гранична дата на клиничните данни: 21 януари 2021 г.) проучването постигна своята първична крайна точка и демонстрира

статистически значимо подобрене на DFS в рамото с TECENTRIQ в сравнение с рамото с BSC при пациентска популация с PD-L1 ≥ 1 % TC стадий II – IIIA (n = 476) (стратифициран HR: 0.66, 95 % CI: 0.50, 0.88, p-стойност 0.004). Средното време на проследяване е приблизително 32 месеца. При вторичния обективен анализ на пациенти с PD-L1 TC ≥ 50 % стадий II – IIIA (n = 229) е демонстрирано клинично значимо подобрене на DFS с нестратифициран HR от 0.43 (95 % CI: 0.27, 0.68). Клинично значимо подобрене на DFS се наблюдава и при пациенти с PD-L1 ≥ 50 % TC стадий II – IIIA без EGFR мутации или ALK пренареждания (n = 209). Резултатите за ефикасността за пациентска популация с PD-L1 ≥ 50 % TC стадий II – IIIA (със и без EGFR мутации или ALK пренареждания) са представени в Таб 27.

Таб 27. Резултати за ефикасност от IMpower010 при пациенти с NSCLC в стадий II – IIIA с експресия на PD-L1 (SP263) ≥ 50 % TC.

	≥ 50 % TC		≥ 50 % TC без EGFR мутации или ALK пренареждания	
	Рамо А (TECENTRIQ) n = 115	Рамо В (BSC) n = 114	Рамо А (TECENTRIQ) n = 106	Рамо В (BSC) n = 103
Събития на DFS (%)	28 (24.3 %)	52 (45.6 %)	24 (22.6 %)	45 (43.7 %)
Средна стойност на DFS, месеци (95 % CI) ^a	NE (42.3, NE)	35.7 (29.7, NE)	NE (NE, NE)	37.3 (30.1, NE)
Съотношение на риска (95 % CI) ^b	0.43 (0.27, 0.68)		0.43 (0.26, 0.71)	
p-стойност	0.0002		0.0002	

DFS = преживяемост без заболяване; CI = интервал на доверителност; NE = не може да се оцени

BSC = най-добра поддържаща грижа

^a Средното време на проследяване е приблизително 32 месеца.

^b Нестратифицирани

ОТСТРАНЯВАНЕ НА НЕИЗПРАВНОСТИ

Насоки за отстраняване на неизправности са предоставени в Таб 28. Ако проблемът не може да бъде приписан на някоя от тези причини или ако предложеното коригиращо действие не успее да разреши проблема, консултирайте се с местния представител за поддръжка.

Таб 28. Ръководство за отстраняване на неизправности за VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Проблем	Вероятна причина	Предложено действие
Слабо или липсващо оцветяване на предметните стъкла	Избран е неправилен протокол за оцветяване	Проверете дали е използвана препоръчаната процедура за оцветяване. Потвърдете, че като първично анти тяло е избрано VENTANA PD-L1 (SP263).
	Разграждане на тъканта	Уверете се, че тъканта е оцветена в рамките на препоръчания период от време след нарязването.
	Неизправност на дозатора	Уверете се, че капачката на дюзата е премахната.

Проблем	Вероятна причина	Предложено действие
		Уверете се, че дозаторът е напълнен.
		Проверете камерата за пълнене за наличие на чужди материали или частици, като влакна или утайки.
		Вижте листовката към опаковката на вградения дозатор, свързана с P/N 741-4905, намираща се на navifyportal.roche.com .
		Уверете се, че се използват само препоръчаните фиксатори и времена за фиксиране.
Неправилна или липсваща насипен реактив	Неправилна или липсваща насипен реактив	Уверете се, че насипните реактиви са правилно напълнени.
	Избран е неправилен протокол за оцветяване	Проверете дали е използвана препоръчаната процедура за оцветяване.
	Неправилна или липсваща насипен реактив	Уверете се, че насипните реактиви са правилно напълнени.
Прекомерно фоново оцветяване на предметните стъкла	Използван е неподходящ метод за фиксиране	Уверете се, че се използват само препоръчаните фиксатори и времена за фиксиране.
	Използване на неправилни предметни стъкла за микроскоп	Уверете се, че се използват положително заредени предметни стъкла за микроскоп.
Тъкан, отделена от предметните стъкла	Използване на неправилни предметни стъкла за микроскоп	Уверете се, че се използват положително заредени предметни стъкла за микроскоп.

РЕФЕРЕНЦИИ

- Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. Annu Rev Immunol 2008; 26:677-704.
- Blank C, Mackensen A. Contribution of the PD-L1/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.
- Dong H, Zhu G, Tamada K, Chen L. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. Nat Med 1999; 5(12):1365-1369.
- Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer. J Clin Oncol 2016; 34(26):3119-3125.
- Carson FL, Cappellano C. Histotechnology; A Self-Instructional Text, 5th edition. American Society for Clinical Pathology Press; 2020, 2022.
- Occupational Safety and Health Standards: Occupational exposure to hazardous chemicals in laboratories. (29 CFR Part 1910.1450). Fed. Register.
- Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 24 June 2020 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small cell lung cancer. The N Engl J Med 2016; 375(19):1823-1833.
- Herbs RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomized controlled trial. Lancet 2016; 387:1540-1550.

11. Ratcliffe MJ, Sharpe A, Midha A, et al. Agreement between programmed cell death ligand-1 diagnostic assays across multiple protein expression cut-offs in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2017; 23(14):3585-3591.
12. Meijuan Li (2016) Statistical Methods for Clinical Validation of Follow-On Companion Diagnostic Devices via an External Concordance Study, Statistics in Biopharmaceutical Research, 8:3, 355-363, DOI: 10.1080/19466315.2016.1202859.
13. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced non-squamous non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2015; 373(17):1627-1639.
14. Li M. Statistical consideration and challenges in bridging study of personalized medicine. J Biopharm Stat 2015; 25(3):397-407.

ЗАБЕЛЕЖКА: В този документ винаги се използва точка като десетичен разделител за маркиране на границата между интегралната и дробната част на десетично число. Разделители за хиляди не се използват.

Резюмето на безопасността и производителността можете да намерите тук:

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

Символи

Ventana използва следните символи и знаци в допълнение към изброените в стандарта ISO 15223-1 (за USA: вижте elabdoc.roche.com/symbols за повече информация).



Глобален номер на търговска единица

Rx only

За USA: Внимание: Федералният закон ограничава продажбата на това изделие от или по указание на лекар.

ИСТОРИЯ НА РЕДАКЦИИТЕ

Ред.	Актуализации
E	Актуализирани са разделите Предупреждения и предпазни мерки, Процедура на оцветяване, Аналитични показатели при недребноклетъчен рак на белия дроб и Символи. Добавен инструментът BenchMark ULTRA PLUS.

ИНТЕЛЕКТУАЛНА СОБСТВЕНОСТ

VENTANA, BENCHMARK и OPTIVIEW са търговски марки на Roche. Всички останали продуктови названия и търговски марки са собственост на съответните им собственици.

© 2024 Ventana Medical Systems, Inc.

For USA: Rx only

ИНФОРМАЦИЯ ЗА КОНТАКТ



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

www.roche.com



0123