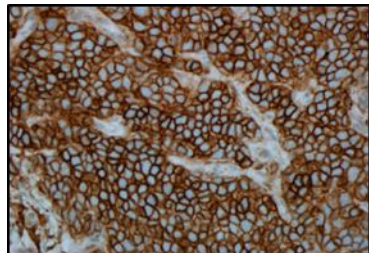


VENTANA PD-L1 (SP263) Assay

REF 741-4905

07419821001

IVD 50



1. pav. Nesmulkių ląstelių plaučių vėžys, nudažytas naudojant „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“.

PASKIRTIS

„VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ skirtas naudoti laboratorijoje, atliekant kokybinį imunohistocheminį programuotą ląstelės mirties ligando 1 (PD-L1) aptikimo tyrimą šviesos mikroskopu formaline fiksuotų, parafine įterptų (FFPE) audinių pjūviuose, kaip nurodyta toliau esančiose lentelėse, naudojant „OptiView DAB IHC Detection Kit“ dažą „BenchMark IHC/ISH“ prietaise.

PD-L1 ekspresija nesmulkių ląstelių

plaučių vėžio (NSLPV) audinyje nustatoma pagal naviko ląstelių procentą (% TC), kurių membranos dažymas viršija foną.

Konkretūs navikų tipai ir klinikiniai naudojimai nurodyti toliau pateiktose lentelėse.

Prireikus klinikinį rekomendacijų, susijusių su PD-L1 ekspresija, žr. atitinkamo medicinos produkto etiketę.

1. lent. CDx naudojimo indikacijos.

Naviko tipas	PD-L1 ekspresijos lygis	Klinikinis naudojimas
NSLPV	≥ 1 % TC	PD-L1 ekspresija naviko ląstelės (TC) membranoje, aptikta naudojant „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ NSLPV audinyje, nurodoma kaip pagalbinė priemonė, padedanti identifikuoti pacientus, kuriems galima taikyti gydymą IMFINZI™ (durvalumabu).
	≥ 50 % TC ≥ 1 % TC	PD-L1 ekspresija naviko ląstelės (TC) membranoje, aptikta naudojant „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ NSLPV audinyje, nurodoma kaip pagalbinė priemonė, padedanti identifikuoti pacientus, kuriems galima taikyti gydymą KEYTRUDA® (pembrolizumabu).
	≥ 50 % TC ≥ 1 % TC	PD-L1 ekspresija naviko ląstelės (TC) membranoje, aptikta naudojant „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ NSLPV audinyje, nurodoma kaip pagalbinė priemonė, padedanti identifikuoti pacientus, kuriems galima taikyti gydymą LIBTAYO® (cemiplimabu).
	≥ 50 % TC	PD-L1 ekspresija naviko ląstelės (TC) membranoje, aptikta naudojant „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ NSLPV audinyje, nurodoma kaip pagalbinė priemonė, padedanti identifikuoti pacientus su ankstyvos stadijos NSLPV, kuriems galima taikyti adjuvantinį gydymą TECENTRIQ® (atezolizumab).

Išsamios informacijos apie dažymo interpretavimą ieškokite aiškinimo gairėse.

2. lent. Papildomos naudojimo indikacijos.

Naviko tipas	PD-L1 ekspresijos lygis	Klinikinis naudojimas
Neplokščialą stelinis NSLPV	≥ 1 % TC, ≥ 5 % TC, ir ≥ 10 % TC	PD-L1 ekspresija naviko ląstelės (TC) membranoje, aptikta naudojant „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ neplokščialąsteliniam NSLPV audinyje, gali būti susijusi su geresniu išgyvenamumu nuo OPDIVO® (nivolumabo).

Išsamios informacijos apie dažymo interpretavimą ieškokite aiškinimo gairėse.

„VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ rezultatus turi vertinti kvalifikuotas patologas, atsižvelgdamas į histologinį tyrimą, susijusią klinikinę informaciją ir tinkamas kontrolines medžiagas.

Šis gaminytis skirtas in vitro diagnostikai (IVD).

SANTRAUKA IR PAAIŠKINIMAS

„VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ yra imunohistocheminis tyrimas, naudojantis anti-PD-L1 triušio monokloninį pirminį antikūną (VENTANA PD-L1 (SP263)) užprogramuotam ląstelės mirties ligando 1 (PD-L1) baltymui atpažinti.

PD-L1 yra transmembraninis baltymas, kuris mažina imuninius atsakus prisijungdamas prie savo dviejų receptorių: programuotos ląstelės žūties baltymo-1 (PD-1) ir B7-1.¹ PD-1 yra inhibuojantis receptorių, kurio ekspresija vyksta T ląstelėse po T ląstelių aktyvacijos, kuris vyksta lėtinio stimuliavimo būsenose, pvz., esant lėtinei infekcijai arba vėžiui.² PD-L1 prisijungimas prie PD-1 sukelia T ląstelių proliferaciją, citokino gamybą ir citolitinį aktyvumą, dėl kurių vyksta T ląstelių funkcinė inaktyvacija ir išsekimas.² B7.1 yra molekulė, kurios ekspresija vyksta antigeną pristatančiose ląstelėse ir suaktyvintose T ląstelėse. PD-L1 prisijungimas prie B7.1 ant T ląstelių ir antigeną pateikiančių ląstelių gali sumažinti imuninių atsakų reguliavimą, įskaitant T ląstelių aktyvacijos ir citokino gamybos slopinimą.³ PD-L1 ekspresija pastebėta imuninėse ir piktybinėse ląstelėse.^{4,5} taip pat buvo pastebėta, kad PD-L1 ekspresija piktybinėse ląstelėse trukdo priešvėžiniam imunitetui ir lemia imuniteto nesusidarymą.^{2,5} Todėl PD-L1/PD-1 kelio nutraukimas yra patraukli strategija siekiant atkurti prieš naviką nukreiptą T ląstelių imunitetą, kurį slopina PD-L1 ekspresija naviko mikroaplinkoje.

Ryšys tarp PD-L1 ekspresijos TC arba naviką infiltruojančiose imuninėse ląstelėse (IC) ir klinikinė nauda su PD-L1/PD-1 kelio inhibitoriumi buvo nurodytas kelių vėžinių susirgimų atveju.

PROCEDŪROS PRINCIPAS

„VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ yra triušio monokloninis pirminis antikūnas, kuris prisijungia prie PD-L1 FFPE audinių pjūviuose. Šį antikūną galima vizualizuoti naudojant „OptiView DAB IHC Detection Kit“ (kat. Nr. 760-700 / 06396500001). Prireikus daugiau informacijos, žr. atitinkamą metodo lapą.

RINKINYJE ESANTI MEDŽIAGA

„VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ rinkinyje esančio reagento pakanka 50 tyrimų. Viename 5 mL „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ dozatoriuje yra maždaug 8 µg triušio monokloninio antikūno.

Antikūnas atskiedžiamas „Tris-HCl“ su nešančiuoju baltymu ir 0.10 % „ProClin 300“ konservantu.

Specifinio antikūno koncentracija yra maždaug 1.6 µg/mL. Nenustatyta jokio nespecifinio antikūno reaktyvumo šiame gaminyje.

„VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ yra rekombinantinis triušio monokloninis antikūnas, gaminamas kaip išgrynintos ląstelių kultūros supernatantas.

Atitinkamame VENTANA aptikimo rinkinio metodo lape rasite toliau nurodytų punktų išsamius aprašus: procedūros principas, medžiaga ir metodai, mėginių paėmimas ir paruošimas analizei, kokybės kontrolės procedūros, trikčių diagnostika, rezultatų interpretavimas ir apribojimai.

REIKALINGOS, TAČIAU Į RINKINĮ NEĮEINANČIOS MEDŽIAGOS

Dažymo reagentai, tokie kaip VENTANA aptikimo rinkiniai ir pagalbiniai komponentai, įskaitant neigiamą ir teigiamą audinio kontrolinius stiklius, į rinkinį neįeina.

Kai kurie metodo lape išvardyti gaminiai gali būti neprieinami visuose regionuose.

Kreipkitės į vietinį pagalbos tarnybos atstovą.

Toliau išvardytos medžiagos ir reagentai neįeina į rinkinį, tačiau gali būti reikalingi dažymui atlikti:

1. Rekomenduojamas kontrolinis audinys
2. Mikroskopo objektyviai stiklai, teigiamo krūvio
3. „Rabbit Monoclonal Negative Control Ig“ (kat. Nr. 790-4795 / 06683380001)
4. „OptiView DAB IHC Detection Kit“ (kat. Nr. 760-700 / 06396500001)
5. „EZ Prep Concentrate (10X)“ (kat. Nr. 950-102 / 05279771001)
6. „Reaction Buffer Concentrate (10X)“ (kat. Nr. 950-300 / 05353955001)
7. „ULTRA LCS (Predilute)“ (kat. Nr. 650-210 / 05424534001)
8. „LCS (Predilute)“ (kat. Nr. 650-010 / 05264839001)
9. „ULTRA Cell Conditioning Solution (ULTRA CC1)“ (kat. Nr. 950-224 / 05424569001)
10. „Cell Conditioning Solution (CC1)“ (kat. Nr. 950-124 / 05279801001)
11. „Hematoxylin II“ (kat. Nr. 790-2208 / 05277965001)
12. „Bling Reagent“ (kat. Nr. 760-2037 / 05266769001)
13. Nuolatinė paruošimo terpė
14. Dengiamasis stiklis arba juosta
15. Automatizuotas arba mechaninis dengiamųjų stiklių uždėjimo įtaisas
16. Bendrosios paskirties laboratorinė įranga
17. „BenchMark IHC/ISH“ prietaisas

LAIKYMAS IR STABILUMAS

Po pristatymo ir nenaudojant, gaminį reikia laikyti 2–8 °C temperatūroje. Neušaldykite. Norėdami užtikrinti tinkamą reagento tiekimą ir antikūno stabilumą, pakeiskite dozatoriaus kamštelį po kiekvieno naudojimo ir nedelsdami įdėkite dozatorių į šaldytuvą vertikaliaje padėtyje.

Kiekvienas antikūnų dozatorius turi galiojimo terminą. Tinkamai laikomas reagentas yra stabilus iki etiketėje nurodytos dienos. Nenaudokite reagento, jei jo galiojimo terminas yra pasibaigęs.

MĖGINIO PARUOŠIMAS

Įprastai apdorojami FFPE audiniai yra tinkami naudoti su šiuo pirminiu antikūnu, jei jie naudojami su VENTANA aptikimo rinkiniais ir „BenchMark IHC/ISH“ prietaisais.

Remiantis placentos ir tonzilių audinių, išskiriančių PD-L1, tyrimais, rekomenduojamas audinio fiksatyvas yra 10 % neutralus buferinis formalinas⁶ (NBF) mažiausiai nuo 6 val. iki 72 val. laikotarpiui. Su „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ galima naudoti „Zinc Formalin“ ir Z-5 fiksatyvus, jei jie naudojami ne trumpiau kaip 6 valandas. Kiti fiksatyvai, įskaitant 95 % alkoholi, AFA ir PREFER fiksatyvą, yra netinkami naudoti su „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“. Naudojamas fiksatyvo kiekis turi būti 15–20 kartų didesnis už audinio tūrį. Fiksavimą galima atlikti kambario temperatūroje (15–25 °C).

Žr. „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ Interpretavimo vadovą (P/N 1015317), kuriame išsamiau aptariama mėginių paruošimo įtaka PD-L1 dažymui naudojant „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“. Pjūviai turėtų būti 4–5 µm storio ir uždėti ant teigiamo krūvio objektyvų stiklių. Objektyviai stiklai turėtų būti dažomi nedelsiant, nes audinio pjūvių antigeniškumas laikui bėgant gali sumažėti.

Rekomenduojama su nežinomais mėginiais kartu tirti teigiamą ir neigiamą kontrolinius audinius.

ISPĖJIMAI IR ATSARGUMO PRIEMONĖS

1. Skirta in vitro diagnostikai (IVD).
2. Gali naudoti tik profesionalai.
3. Neviršykite nurodyto tyrimų skaičiaus.
4. „ProClin 300“ tirpalas šiame reagentu naudojamas kaip konservantas. Jis klasifikuojamas kaip dirginamoji medžiaga ir patekęs ant odos gali sukelti padidėjusį odos jautrumą. Dirbdami su šiuo reagentu imkitės reikiamų atsargumo priemonių. Venkite reagentų patekimo į akis, ant odos ir gleivinių. Dėvėkite apsauginius drabužius ir pirštines.
5. Šiame metodo lape aprašytais klinikiniais tyrimais nepatvirtinti NSLPV FNA ląstelių blokai skiriant konkretų gydymą.
6. Teigiamo krūvio objektyviai stiklai gali būti jautrūs aplinkos poveikiui, dėl to dažymas gali būti netinkamas. Daugiau informacijos apie tai, kaip naudoti tokio tipo stiklius, klauskite „Roche“ atstovo.
7. Žmogaus ar gyvūninės kilmės medžiagos turi būti laikomos biologiškai kenksmingomis ir jas reikia šalinti taikant atitinkamas atsargumo priemones.

Medžiagoms paveikus žmogaus organizmą, reikia vadovautis atsakingųjų institucijų pateiktomis sveikatos direktyvomis.^{7,8}

8. Venkite reagento patekimo į akis ir gleivines. Jei reagento pateko į jautrias vietas, plaukite dideliu kiekiu vandens.
9. Saugokite reagentus nuo užteršimo mikrobais, nes dėl jų gali būti gauti klaidingi rezultatai.
10. Prireikus daugiau informacijos apie šio gaminio naudojimą, žr. „BenchMark IHC/ISH“ prietaiso naudotojo vadovą ir visų reikiamų komponentų naudojimo instrukcijas, kurias galite rasti navifyportal.roche.com.
11. Dėl rekomenduojamų šalinimo metodų kreipkitės į vietas ir (arba) valstybės institucijas.
12. Gaminio saugos etiketės daugiausia paremtos ES GHS gairėmis. Saugos duomenų lapai pateikiami profesionaliems naudotojams paprašius.
13. Norėdami pranešti apie pavojingus incidentus, susijusius su šiuo gaminiu, susisiekite su vietiniu „Roche“ atstovu ir valstybės narės ar šalies, kurioje gyvena naudotojas, kompetentinga institucija.
14. Gydymas KEYTRUDA®, OPDIVO®, IMFINZI™, LIBTAYO® arba TECENTRIQ® gali būti prieinamas ne visose geografinėse vietovėse.

Gaminyje gali būti komponentų, pagal reglamentą (EB) Nr. 1272/2008 klasifikuojamų taip:

3. lent. Informacija apie pavojus.

Pavojus	Kodas	Frazė
	H317	Gali sukelti alerginę odos reakciją.
	H412	Kenksminga vandens organizmams, sukelia ilgalaikius pakitimus.
	P261	Neįkvėpkite rūko ar garų.
	P273	Saugoti, kad nepatektų į aplinką.
	P280	Mūvėti apsaugines pirštines.
	P333 + P313	Jeigu sudirginama oda arba ją išberia: kreiptis medicininės konsultacijos / pagalbos.
	P362 + P364	Nusivilkite užterštus drabužius ir išskalbtį prieš vėl apsivelkant.
	P501	Turinį / pakuotę šalinti patvirtintoje atliekų surinkimo įstaigoje.

Šiame gaminyje yra CAS Nr. 55965-84-9, reakcijos masės, kurią sudaro 5-chlor-2-metil-2H-izotiazol-3-onas ir 2-metil-2H-izotiazol-3-onas (3:1).

DAŽYMO PROCEDŪRA

„VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ skirti naudoti „BenchMark IHC/ISH“ prietaisuose kartu su VENTANA aptikimo rinkiniais ir priedais. Rekomenduojami dažymo protokolai nurodyti toliau pateiktose 4. lent ir 5. lent lentelėse.

Šis antikūnas pritaikytas konkrečiai inkubacijos trukmei, tačiau naudotojas privalo validuoti rezultatus, gautus naudojant šį reagentą.

Automatizuotos procedūros parametrus galima peržiūrėti, išspausdinti ir taisyti pagal prietaiso naudotojo vadove pateiktą procedūrą. Prireikus išsamesnės informacijos apie imunohistocheminio dažymo procedūras, žr. atitinkamo VENTANA aptikimo rinkinio metodo lapą.

4. lent. „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ dažymo procedūras su „BenchMark IHC/ISH“ prietaisais.

Prietaiso platforma	Dažymo procedūra
„BenchMark GX“	GX VENTANA PD-L1 (SP263) Assay
„BenchMark XT“	XT VENTANA PD-L1 (SP263) Assay
„BenchMark ULTRA“ arba „BenchMark ULTRA PLUS“	ULTRA VENTANA PD-L1 (SP263) Assay

5. lent. Rekomenduojamas „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ su „OptiView DAB IHC Detection Kit“ dažymo protokolas „BenchMark IHC/ISH“ prietaisuose.

Protokolo veiksmas	Parametro įvestis
Kaitinimas	Pasirinktinis
Antikūnas (pirminis)	Pasirinkta „VENTANA PD-L1 (SP263)“ arba Pasirinkta „Negative Control“
Kontrastinis dažymas	„Hematoxylin II“, 4 min.

NEIGIAMAS KONTROLINIS REAGENTAS

Sutampantis neigiamas kontrolinio reagento objektinis stiklis turi būti tiriamas su kiekvienu mėginiu, kad būtų lengviau interpretuoti rezultatus. „Rabbit Monoclonal Negative Control Ig“ yra sutampantis neigiamas kontrolinis reagento antikūnas šiam tyrimui, naudojamas vietoj pirminio antikūno siekiant įvertinti nespecifinį dažymą. Neigiamo kontrolinio reagento dažymo procedūra turėtų būti identiška pirminio antikūno dažymo procedūrai. Naudojant kitokį neigiamą kontrolinį reagentą arba nenaudojant rekomenduojamo neigiamo kontrolinio reagento gali būti neteisingai interpretuotas tyrimu nudažytas stiklis.

TEIGIAMA AUDINIO KONTROLĖ

Audinio kontrolė turi būti pridėdama su kiekviena dažymo serija. Jis padeda identifikuoti netinkamo reagentų užlašino ant stiklio atvejus. Kontrolinio audinio mėginys turi būti neseniai atliktos autopsijos, biopsijos ar chirurginiu būdu paimtas mėginys ir paruoštas arba užfiksuotas kuo greičiau, tokiu pat būdu kaip tiriami pjūviai. Šis audinis gali būti naudojamas visiems analizės etapams stebėti – nuo audinių paruošimo iki dažymo.

Kvalifikuotas įprastas žmogaus placentos audinis gali būti naudojamas kaip „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ kontrolinis audinis. Placentos mėginys, naudojamas kaip kontrolinis audinis, turi pasižymėti dažymo tipu, kuris aprašytas kaip priimtinas 6. lent. Placentos audinyje yra PD-L1 baltymo teigiamo ir neigiamo dažymo elementų, todėl jis tinkamas naudoti kaip audinio kontrolė. Tinkamas placentos audinių komponentų dažymas aprašytas 6. lent ir Interpretavimo vadove (dalies Nr. 1015317).

Žinomas teigiamas audinio kontrolės reikia naudoti tik siekiant stebėti reagentų ir prietaisų eksploatacines savybes, o ne kaip pagalbinę priemonę tiriamų mėginių diagnozei nustatyti. Jei teigiamame kontroliniame audinyje nepasireiškia teigiamas nusidažymas, tiriamų mėginių rezultatai turi būti laikomi negaliojančiais.

DAŽYMO INTERPRETAVIMAS / TIKĖTINI REZULTATAI

Vykstant VENTANA automatizuotai imuninio dažymo procedūrai, rudai nudažytas DAB reakcijos produktas nusėda antigeno vietose, lokalizuotose „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“. Nudažytą stiklį šviesos mikroskopija interpretuoja kvalifikuotas patologas. Kvalifikuotas patologas, turintis patirties atlikti imunohistochemijos (IHC) procedūras, prieš interpretuodamas rezultatus privalo įvertinti kontrolinius audinius ir patvirtinti nudažyto produkto atitiktį.

„VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ ląstelių dažymo tipas yra membraninis ir (arba) citoplazminis naviko ląstelių dažymas. Imuninės ląstelės pasižymi linijiniu membraniniu, difuziniu citoplazminiu ir (arba) taškiniu dažymu.

Žr. „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ Interpretavimo vadovą (1015317), kuriame pateikiama daugiau informacijos ir paveikslėlių.

Placentos kontrolinis audinis

Placentos kontroliniame audinyje yra PD-L1 baltymo teigiamo ir neigiamo dažymo elementų, todėl jis tinkamas naudoti kaip kontrolinis audinis. Siekiant įsitikinti, kad visi reagentai veikia tinkamai, reikia patikrinti teigiamo ir neigiamo dažymo elementus. Jei šiuose elementuose nematomas tinkamas dažymas, visi tiriamų mėginių rezultatai turi būti laikomi negaliojančiais.

„VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ nudažytame placentos audinyje matomas nuo vidutinio iki stipraus tolygus membranos nudažymas ir nuo silpno iki stipraus tolygus trofoblasto linijinis ląstelių citoplazmos nudažymas. Placentos stromos audinis ir kraujagyslės gali būti naudojami bet kokiam foniniam dažymui įvertinti (6. lent).

6. lent. „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ placentos kontrolinio audinio vertinimo kriterijai.

Interpretavimas	Dažymo aprašas
Priimtinas	Nuo vidutinio iki stipraus tolygus trofoblasto linijinių ląstelių membranos nudažymas, o placentos stromos ir kraujagyslės nenusidažo.
Nepriimtinas	Trofoblasto linijinių ląstelių membranos nenusidažo arba nusidažo tolygiai silpnai ir (arba) specifiskai nusidažo placentos stromos ir kraujagyslių audiniai.

Neigiamas kontrolinis reagentas

Nespecifinis dažymas, jei pasireiškia, gali būti difuzinio pobūdžio ir gali būti vertinamas naudojant neigiamą kontrolinį objektinį stiklį, nudažytą „Rabbit Monoclonal Negative Control Ig“. Dažymo rezultatams interpretuoti turėtų būti naudojami nepažeistos ląstelės, nes nekrotinės ar išsigimusios ląstelės dažnai nusidažo nespecifiškai. Pasireiškus pertekliniam foniniam nusidažymui, mėginio rezultatai turi būti laikomi negaliojančiais. Nespecifinio dažymo priimtumo kriterijai pateikiami 8. lent. Šio tyrimo foninio nusidažymo pavyzdžiai pateikti Interpretavimo vadove (P/N 1015317).

Paciento audinys

Paciento audinys turi būti vertinamas pagal „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ vertinimo algoritmą, pateiktą 7. lent ir 8. lent. Žr. NSLPV nusidažymo naudojant „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ Interpretavimo vadovą P/N 1015317, kuriame pateikiami tipiniai vaizdai ir vertinimo instrukcijos.

„VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ ląstelių dažymo tipas yra membraninis ir (arba) citoplazminis naviko ląstelių dažymas. Imuninės ląstelės pasižymi linijiniu membraniniu, difuziniu citoplazminiu ir (arba) taškiniu dažymu. Naviko ląstelių citoplazminis nusidažymas, jei yra, vertinant nelaikomas teigiamu.

Naviko ląstelės vertinamos kaip naviko ląstelių, pasižyminčių bet kokio intensyvumo PD-L1 membraniniu dažymu, didesniu už foninį dažymą, procentinė dalis, kaip pastebima atitinkamoje neigiamoje kontrolinėje medžiagoje.

Paciento audinys turi būti vertinamas pagal „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ vertinimo algoritmą.

Vertinimo algoritmas – NSLPV

NSLPV mėginiai turi būti vertinami pagal NSLPV taikomą „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ vertinimo algoritmą (7. lent) ir nespecifinio fono vertinimo kriterijus (8. lent). Prireikus papildomų instrukcijų ir tipiškų vaizdų, žr. Interpretavimo vadovą.

7. lent. „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ vertinimo algoritmas, skirtas NSLPV.

PD-L1 interpretavimas	Dažymo aprašas
≥ 1 %	≥ 1 % naviko ląstelių, kurių membranos teigiamai veikia PD-L1 bet koki intensyvumu, viršijančiu foninį dažymą, kaip pastebima atitinkamoje neigiamoje kontrolinėje medžiagoje.
< 1 %	< 1 % naviko ląstelių, kurių membranos teigiamai veikia PD-L1 bet koki intensyvumu, viršijančiu foninį dažymą, kaip pastebima atitinkamoje neigiamoje kontrolinėje medžiagoje.
≥ 5 %	≥ 5 % naviko ląstelių, kurių membranos teigiamai veikia PD-L1 bet koki intensyvumu, viršijančiu foninį dažymą, kaip pastebima atitinkamoje neigiamoje kontrolinėje medžiagoje.
< 5 %	< 5 % naviko ląstelių, kurių membranos teigiamai veikia PD-L1 bet koki intensyvumu, viršijančiu foninį dažymą, kaip pastebima atitinkamoje neigiamoje kontrolinėje medžiagoje.
≥ 10 %	≥ 10 % naviko ląstelių, kurių membranos teigiamai veikia PD-L1 bet koki intensyvumu, viršijančiu foninį dažymą, kaip pastebima atitinkamoje neigiamoje kontrolinėje medžiagoje.

PD-L1 interpretavimas	Dažymo aprašas
< 10 %	< 10 % naviko ląstelių, kurių membranos teigiamai veikia PD-L1 bet kokių intensyvumu, viršijančių foninį dažymą, kaip pastebima atitinkamoje neigiamoje kontrolinėje medžiagoje.
≥ 50 %	≥ 50 % naviko ląstelių, kurių membranos teigiamai veikia PD-L1 bet kokių intensyvumu, viršijančių foninį dažymą, kaip pastebima atitinkamoje neigiamoje kontrolinėje medžiagoje.
< 50 %	< 50 % naviko ląstelių, kurių membranos teigiamai veikia PD-L1 bet kokių intensyvumu, viršijančių foninį dažymą, kaip pastebima atitinkamoje neigiamoje kontrolinėje medžiagoje.

8. lent. „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ nespecifinio fono vertinimo kriterijai.

Interpretavimas	Dažymo aprašas
Priimtinas	Nespecifinis dažymas, kuris netrukdo interpretuoti specifinio dažymo.
Nepriimtinas	Nespecifinis dažymas, kuris trukdo interpretuoti specifinį dažymą.

Specifiniai apribojimai

- „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ buvo sukurtas „BenchMark IHC/ISH“ prietaisams naudojant „OptiView DAB IHC Detection Kit“ ir negali būti naudojamas su bet kokiais kitais aptikimo rinkiniais ar prietaisais.
- Paciento mėginio objektinis stiklis turi būti nudažytas „Rabbit Monoclonal Negative Control Ig“. Kiti neigiami kontroliniai reagentai šiam bandymui netinka.
- Atliekant „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ šaltąjį išemijos tyrimą, naudojant ksenotransplantacijos audinių modelį, nenustatyta jokių sąlygų nuo nulio valandų iki 24 valandų, kurios būtų nepalankios tyrimui.
- Šis tyrimas nebuvo patvirtintas naudoti su kitų tipų citologiniais mėginiais (tepinėliais, nuograndomis, išplovomis, lavažais ir išskyromis) arba dekalcinuotais kaulų mėginiais.
- Objektyvius stiklius reikia išdžiovinti ir laikyti kambario temperatūroje. Dėl aplinkos veiksnių, kurie turi įtakos antigeno stabilumui ant pjūvių stiklių, laboratorijos prireikus turi patvirtinti pjūvių stiklių, laikomų ilgiau nei 45 dienas konkrečios laboratorijos aplinkoje, stabilumą.
- Šis tyrimas nebuvo patvirtintas naudoti su FNA ląstelių blokais, fiksuotais citologiniuose konservantuose.
- NSLPV FFPE FNA ląstelių blokai nebuvo įtraukti į analitinių metodų palyginimo ar klinikinių rezultatų tyrimus, aprašytus šiame metodo lape.
- Šis tyrimas gali būti registruotas ne visuose prietaisuose. Dėl daugiau informacijos kreipkitės į vietinį „Roche“ atstovą.

EFEKTYVUMO CHARAKTERISTIKOS

ANALITINIS EFEKTYVUMAS

Buvo atlikti dažymo jautrumo, specifiskumo ir tikslumo tyrimai; rezultatai išvardyti toliau.

Jautrumas ir specifiskumas

Gardelės su įvairiais sveikais audiniais buvo nudažytos naudojant „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ ir įvertinta, ar įvyko membraninis PD-L1 nusidažymas, kaip nurodyta 9. lent. Taip pat pastebimas papildomas nusidažymas, pvz., citoplazmos ar imuninių ląstelių nusidažymas (žiūrėkite 9. lent išnašą).

Be to, neoplastinių audinių gardelė buvo įvertinta dėl navikinių ir imuninių ląstelių dažymo naudojant „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“, kaip aprašyta 10. lent.

9. lent. „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ jautrumas / specifiskumas buvo nustatytas tiriant FFPE sveikus audinius.

Audinis	Teigiamų atvejų skaičius / bendras atvejų skaičius	Audinis	Teigiamų atvejų skaičius / bendras atvejų skaičius
Didžiosios smegenys	0/3	Mieloidas (kaulų čiulpu) ^{a,b}	0/4
Smegenėlės	0/3	Plautis ^b	0/3
Antinksčiai ^a	0/3	Širdis	0/3
Kiaušidė	0/3	Stemplė ^{a,b}	1/3
Kasa ^a	0/3	Skrandis ^{a,b}	0/3
Priešskydinė liauka	0/4	Plonoji žarna ^b	0/3
Hipofizė ^{a,b}	0/3	Gaubtinė žarna ^b	0/3
Sėklidė	0/3	Kepenys	0/3
Skydliaukė ^{a,b}	0/3	Seilių liauka ^b	0/3
Krūtis	0/3	Limfmazgis ^b	0/3
Blužnis ^b	0/3	Inkstas ^b	0/3
Gerklos ^b	0/3	Prostata	0/3
Tonzilė ^b	3/3	Gimdos kaklelis	0/3
Endometriumas	0/3	Šlapimo pūslė	0/3
Skeletinis raumuo	0/3	Oda ^c	0/4
Nervas (retas)	0/3	Mezotelis ^b	0/3
Užkrūčio liauka ^b	0/3		

Pastebėtas papildomas dažymas: ^a citoplazmos dažymas, ^b imuninių ląstelių dažymas, ^c melanocitų dažymas.

Šiame tyrime negalima įvertinti imuninių ląstelių, viršijančių foną, procento, nes nėra naviko srities, kurioje būtų galima įvertinti naviką infiltruojančių imuninių ląstelių kiekį.

10. lent. „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ jautrumas / specifiskumas buvo nustatytas tiriant įvairius FFPE neoplastinius audinius dėl bet kokių navikinių ląstelių membraninio ir imuninių ląstelių dažymo.

Patologija	Teigiamų atvejų skaičius / bendras atvejų skaičius	
	Navikinės ląstelės	Imuninės ląstelės
Glioblastoma (smegenų)	0/1	1/1
Meningioma (smegenų)	0/1	0/1
Ependimoma (smegenų)	0/1	1/1
Oligodendroglioma (smegenų)	0/1	0/1
Serozinė adenokarcinoma (kiaušidžių)	0/1	1/1
Adenokarcinoma (kiaušidžių)	1/1	0/1
Neuroendokrininė neoplazma (kasos)	0/1	0/1
Adenokarcinoma (kasos)	0/1	1/1
Seminoma (sėklidės)	0/1	0/1
Embrioninė karcinoma (sėklidės)	0/1	0/1

Patologija	Teigiamų atvejų skaičius / bendras atvejų skaičius	
	Navikinės ląstelės	Imuninės ląstelės
Medulinė karcinoma (skydliaukės)	0/1	0/1
Papilinė karcinoma (skydliaukės)	1/1	0/1
Duktalinė karcinoma in situ (krūties)	0/1	1/1
Invazinė duktalinė karcinoma (krūties)	0/2	0/2
B ląstelių limfoma, neapibrėžiama (blužnies)	0/1	1/1
Smulkių ląstelių karcinoma (plaučių)	1/1	1/1
Plokščiųjų ląstelių karcinoma (plaučių)	1/1	1/1
Adenokarcinoma (plaučių)	0/1	0/1
Neuroendokrininė karcinoma (stemplės)	0/1	0/1
Adenokarcinoma (stemplės)	0/1	0/1
Žiedinių ląstelių karcinoma (skrandžio)	0/1	0/1
Adenokarcinoma (plonosios žarnos)	0/1	0/1
Stromos sarkoma (plonosios žarnos)	0/1	0/1
Adenokarcinoma (gaubtinės žarnos)	0/1	1/1
Virškinimo trakto stromos navikas (GIST) (gaubtinės žarnos)	0/1	0/1
Adenokarcinoma (tiesiosios žarnos)	0/1	0/1
Virškinimo trakto stromos navikas (GIST) (tiesiosios žarnos)	0/1	0/1
Hepatoceliulinė karcinoma (kepenų)	0/1	0/1
Hepatoblastoma (kepenų)	0/1	0/1
Šviesiųjų ląstelių karcinoma (inksto)	0/1	0/1
Adenokarcinoma (prostatos)	0/2	0/2
Lejomioma (gimdos)	0/1	0/1
Adenokarcinoma (gimdos)	0/1	0/1
Šviesiųjų ląstelių karcinoma (gimdos)	1/1	0/1
Plokščiųjų ląstelių karcinoma (gimdos kaklelio)	0/2	2/2
Embrioninė raištelio sarkoma (skersaruožio raumens)	0/1	0/1
Melanoma (tiesiosios žarnos)	0/1	0/1
Bazinių ląstelių karcinoma (odos)	0/1	0/1
Plokščiųjų ląstelių karcinoma (odos)	0/1	0/1
Neurofibroma (nugaros)	0/1	1/1
Neuroblastoma (retroperitoneumo)	0/1	0/1
Mezotelioma (pilvo ertmės)	0/1	0/1
B ląstelių limfoma, neapibrėžiama (tarpuplaučio)	1/1	1/1
Hodžkino limfoma (limfmazgio)	1/1	1/1
B ląstelių limfoma; neapibrėžiama (limfmazgio)	1/1	1/1
Anaplastinė didelių ląstelių limfoma (dubens ertmės)	1/1	1/1
Lejomiosarkoma (šlapimo pūslės)	0/1	0/1
Osteosarkoma (kaulo)	0/1	1/1

Patologija	Teigiamų atvejų skaičius / bendras atvejų skaičius	
	Navikinės ląstelės	Imuninės ląstelės
Verpstės pavidalo ląstelių raištelio sarkoma (retroperitoneumo)	0/1	0/1
Lejomiosarkoma (lygiojo raumens)	0/1	0/1
Urotelio karcinoma (šlapimo pūslės)	1/1	1/1

Pakartojamumas ir tarpinis tikslumas – placentos kontrolinis audinys

„VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ pakartojamumas ir tarpinis tikslumas žmogaus placentos audiniams buvo įvertintas naudojant „BenchMark ULTRA“ prietaisą kartu su „OptiView DAB IHC Detection Kit“.

Pakartojamumui tą pačią dieną nukopijuoti 5 objekciniai stiklai iš kiekvieno iš 8 unikalių placentos mėginių buvo nudažyti su VENTANA PD-L1 (SP263) Assay viename BenchMark ULTRA prietaise per vieną dieną.

Tikrinant tikslumą tarp dienų, vienu „BenchMark ULTRA“ prietaisu naudojant „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ 5 ne iš eilės einančias dienas per ne trumpesnį kaip 20 dienų laikotarpį buvo nudažyta po 2 kartotinius stiklius kiekvieno iš 8 unikalių placentos mėginių.

Tikslumui tarp prietaisų kiekvienas iš 12 unikalių placentos mėginių buvo nudažytas su „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ trijuose „BenchMark ULTRA“ prietaisuose.

Visi stiklai buvo įvertinti naudojant „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ vertinimo vadovą, skirtą kontroliniam placentos audiniui (pateiktas 6. lent).

Bendra atitiktis procentais per dieną, tarp dienų ir tarp prietaisų buvo atitinkamai 100 %, 100 % ir 98,8 %.

Atkuriamumas tarp partijų – placentos kontrolinis audinys

„VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ atkuriamumas tarp partijų kontroliniams audiniams buvo įvertintas tiriant 12 unikalių žmogaus placentos audinių mėginių, naudojant tris VENTANA PD-L1 (SP263) antikūno partijas. Bendra skirtingų partijų antikūnų atitiktis procentais buvo 98,8 %.

ANALITINIS EFEKTYVUMAS NESMULKIŲ LĄSTELIŲ PLAUČIŲ VĖŽIO ATVEJU

Jautrumas – NSLPV audinys

„VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ jautrumas buvo patikrintas 733 unikaliais NSLPV mėginių atvejais, naudojant pagamintas „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ partijas. Vertinant PD-L1 ekspresiją dažymas buvo nustatytas nuo 0 iki 100 % naviko ląstelių diapazone.

Pakartojamumas ir tarpinis tikslumas – NSLPV audinys

„VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ pakartojamumas ir tarpinis tikslumas buvo įvertintas naudojant „BenchMark ULTRA“ prietaisą kartu su „OptiView DAB IHC Detection Kit“, dažant 24 unikalius žmogaus NSLPV atvejus.

Pakartojamumui tą pačią dieną nukopijuoti 5 objekciniai stiklai iš kiekvieno NSLPV mėginio buvo nudažyti viename „BenchMark ULTRA“ prietaise per vieną dieną.

Tikrinant tikslumą tarp dienų, vienu „BenchMark ULTRA“ prietaisu naudojant „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ 5 ne iš eilės einančias dienas per ne trumpesnį kaip 20 dienų laikotarpį buvo nudažyti kiekvieno iš NSLPV mėginių po 2 kartotinius stiklius.

Tikslumo tarp prietaisų bandymui kiekvienas iš NSLPV mėginių buvo nudažytas su „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ trijuose „BenchMark ULTRA“, trijuose „BenchMark XT“ ir trijuose „BenchMark GX“ prietaisuose. Visi stiklai buvo parinkti akiai, atsitiktinės atrankos būdu ir vertinami pagal „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ vertinimo algoritmą (pateiktą 7. lent).

Rezultatų santrauką galima rasti 11. lent.

11. lent. „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ pakartojamumo ir tarpinio tikslumo tyrimas atskiriems NSLPV audinių mėginiams – „BenchMark ULTRA“, „BenchMark XT“ ir „BenchMark GX“.

PD-L1 ekspresijos lygis	≥ 1 % ekspresija	≥ 5 % ekspresija	≥ 10 % ekspresija	≥ 50 % ekspresija
Pakartojamumas / tikslumas	Bendra atitiktis procentais (95 % CI)	Bendra atitiktis procentais (95 % CI)	Bendra atitiktis procentais (95 % CI)	Bendra atitiktis procentais (95 % CI)
Pakartojamumas tą pačią dieną (per vieną dieną)	100.0 % (96.9–100.0)*	99.2 % (95.4–99.9)*	98.3 % (94.1–99.5)*	100.0 % (96.9–100.0)*
Tikslumas tarp skirtingų dienų (per 5 ne iš eilės einančias dienas)	100.0 % (98.4–100.0)*	97.9 % (95.2–99.1)*	98.8 % (96.4–99.6)*	100.0 % (98.4–100.0)*
Tikslumas toje pačioje platformoje (3 „BenchMark ULTRA“ prietaisai)	100 % (99.4–100.0)*	96.5 % (94.7–97.6)*	95.2 % (93.3–96.6)*	97.2 % (94.6–99.2)**
Tikslumas toje pačioje platformoje (3 „BenchMark XT“ prietaisai)	100.0 % (94.0–100.0)*	100.0 % (94.0–100.0)*	100.0 % (94.0–100.0)*	100.0 % (94.0–100.0)*
Tikslumas toje pačioje platformoje (3 „BenchMark GX“ prietaisai)	100.0 % (94.0–100.0)*	100.0 % (94.0–100.0)*	100.0 % (94.0–100.0)*	100.0 % (94.0–100.0)*

* Dvipusiai 95 % pasikliautinieji intervalai (CI) buvo apskaičiuoti taikant Wilson balų metodą.

** Dvipusiai 95 % pasikliautinieji intervalai (CI) buvo apskaičiuoti taikant procentilijų savirankos metodą su 2000 savirankos imčių.

Atkuriamumas tarp partijų – NSLPV audinys

„VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ atkuriamumas tarp partijų buvo nustatytas testuojant tris „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ partijas 24 unikaliais NSLPV atvejais „BenchMark ULTRA“ prietaisais, naudojant „OptiView DAB IHC Detection Kit“. Visi atvejai dažyti kiekvienu iš trijų antikūno VENTANA PD-L1 (SP263) partijų. Prieš vertinant PD-L1 ekspresiją pagal „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ vertinimo algoritmą (pateiktą 7. lent), stiklėliai buvo parinkti akiai ir atsitiktinės atrankos būdu. Rezultatai pateikti 12. lent kaip bendra atitiktis procentais, teigiama atitiktis procentais ir neigiama atitiktis procentais kiekvienam ekspresijos lygiui.

12. lent. Atskirų NSLPV audinių mėginių atkuriamumo tarp partijų atitikties rodikliai.

Atkuriamumas tarp skirtingų partijų	Teigiamas Procentas Atitikimas (95 % CI)	Neigiamas Procentas Atitikimas (95 % CI)	Bendras Procentas Atitikimas (95 % CI)
Visų trijų palyginimų tarp partijų vidurkis ≥ 1 % ekspresija	100 % (99.0–100.0)*	100 % (98.6–100.0)*	100 % (99.4–100.0)*
Visų trijų palyginimų tarp partijų vidurkis ≥ 5 % ekspresija	94.4 % (91.4–96.5)*	98.5 % (96.4–99.3)*	96.5 % (94.7–97.6)*

Atkuriamumas tarp skirtingų partijų	Teigiamas Procentas Atitikimas (95 % CI)	Neigiamas Procentas Atitikimas (95 % CI)	Bendras Procentas Atitikimas (95 % CI)
Visų trijų palyginimų tarp partijų vidurkis ≥ 10 % ekspresija	97.5 % (94.7–98.9)*	93.8 % (91.0–95.8)*	95.2 % (93.3–96.6)*
Visų trijų palyginimų tarp partijų vidurkis ≥ 50 % ekspresija	96.9 % (91.9–99.7)**	97.5 % (94.9–99.5)**	97.2 % (94.4–99.1)**

* Dvipusiai 95 % pasikliautinieji intervalai (CI) buvo apskaičiuoti taikant Wilson balų metodą.

** Dvipusiai 95 % pasikliautinieji intervalai (CI) buvo apskaičiuoti taikant procentilijų savirankos metodą su 2000 savirankos imčių.

Tarpplatforminė atitiktis

Atliktas tarpplatforminis tyrimas, apėmęs keturias indikacijas, 10 NSLPV atvejų, 10 SCCN atvejų, 10 urotelio atvejų, 10 melanomos atvejų ir 11 placentos atvejų. Šiame tyrime buvo pakartotinai vertinami anksčiau atliktų tarpinio tikslumo tyrimų objekciniai stiklėliai. Dažymo nuoseklumas buvo bendrai vertinamas įvertinant dažymo intensyvumo atitiktį ir PD-L1 procentinį nudažymą įvairių tipų audinių navikų ląstelėse iš kiekvienos iš XT ir GX platformų pagal atitinkamus atskaitos mėginius, nudažytus „BenchMark ULTRA“ platforma. Rezultatus rasite 13. lent.

13. lent. „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ tarpplatforminė atitiktis.

	Vertintas stebėjimas	Bendra atitiktis procentais (95 % CI)
„BenchMark ULTRA“: „BenchMark XT“	PD-L1 ekspresijos lygis	99.7 (99.1–100.0) ^a
	PL-L1 dažymo intensyvumas	100.0 (98.5–100.0) ^b
„BenchMark ULTRA“: „BenchMark GX“	PD-L1 ekspresijos lygis	99.4 (98.4–100.0) ^a
	PL-L1 dažymo intensyvumas	98.4 (95.9–99.4) ^b

^a: Dvipusiai 95 % pasikliautinieji intervalai (CI) buvo apskaičiuoti taikant procentilijų savirankos metodą su 2000 savirankos imčių.

^b: Dvipusiai 95 % pasikliautinieji intervalai (CI) buvo apskaičiuoti taikant Wilson balų metodą.

Vertintojo tikslumo tyrimai – NSLPV audinys

Kad būtų įvertintas kiekvieno vertintojo tikslumas ir tikslumas tarp vertintojų, trys patologai įvertino mažiausiai 110 unikalių atvejų. Prieš vertinant PD-L1 IHC dažymą pagal „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ vertinimo algoritmą, pateiktą 7. lent, atvejai buvo parinkti akiai, atsitiktinės atrankos būdu. 14. lent pateikti rezultatai atspindi vieno vertintojo tikslumo ir tikslumo tarp vertintojų intervalus unikaliuose atvejuose iš tyrimo grupės.

14. lent. „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ kiekvieno vertintojo tikslumo ir tikslumo tarp vertintojų atskiriems NSLPV audinių mėginiams santrauka.

Vertintojo tikslumas	Teigiamas atitiktis vidurkis (95 % CI)*	Neigiamas atitiktis vidurkis (95 % CI)*	Bendra atitiktis procentais (95 % CI)*
Tikslumo tarp visų trijų vertintojų vidurkis ≥ 1 % ekspresija	94.3 % (90.5–97.4)	92.6 % (87.8–96.5)	93.5 % (89.9–97.1)
Tikslumo tarp visų trijų vertintojų vidurkis ≥ 5 % ekspresija	94.7 % (90.7–97.8)	94.7 % (90.6–97.7)	94.7 % (91.1–97.7)

Vertintojo tikslumas	Teigiamos atitikties vidurkis (95 % CI)*	Neigiamos atitikties vidurkis (95 % CI)*	Bendra atitiktis procentais (95 % CI)*
Tikslumo tarp visų trijų vertintųjų vidurkis $\geq 10\%$ ekspresija	93.0 % (88.4–96.6)	94.0 % (90.0–97.1)	93.5 % (89.5–97.0)
Tikslumo tarp visų trijų vertintųjų vidurkis $\geq 50\%$ ekspresija	94.6 % (90.6–97.8)	95.0 % (91.1–97.9)	94.8 % (91.2–97.8)
Kiekvieno iš trijų vertintųjų tikslumo vidurkis $\geq 1\%$ ekspresija	96.7 % (94.7–98.3)	95.6 % (92.9–97.8)	96.2 % (94.1–98.0)
Kiekvieno iš trijų vertintųjų tikslumo vidurkis $\geq 5\%$ ekspresija	95.8 % (92.7–98.2)	96.0 % (93.2–98.3)	95.9 % (93.3–98.2)
Kiekvieno iš trijų vertintųjų tikslumo vidurkis $\geq 10\%$ ekspresija	97.7 % (95.9–99.2)	98.1 % (96.4–99.4)	97.9 % (96.2–99.4)
Kiekvieno iš trijų vertintųjų tikslumo vidurkis $\geq 50\%$ ekspresija	97.2 % (95.2–98.8)	97.3 % (95.2–98.9)	97.2 % (95.4–98.8)

* Dvipusiai 95 % pasikliautinieji intervalai (CI) apskaičiuoti taikant procentilių savirankos metodą su 2000 savirankos imčių.

Tarplaboratorinio atkuriamumo tyrimas „BenchMark ULTRA“ prietaisu – NSLPV audinys

„VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ tarplaboratorinio atkuriamumo tyrimas buvo atliktas siekiant įrodyti analizės atkuriamumą nustatant PD-L1 ekspresiją NSLPV atvejais, naudojant 28 audinių mėginius, kurie buvo tiriami 5 ne iš eilės einančias dienas 20 dienų laikotarpiu trijose išorės laboratorijose. Mėginius aklos atsitiktinės atrankos būdu vertino šeši vertintojai (2 vertintojai kiekvienoje vietoje). Rezultatus rasite 15. lent.

15. lent. Tarplaboratorinis atkuriamumas: „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ tyrimo atskiriems NSLPV audinių mėginiams atitikties rodikliai.

Tarplaboratorinis atkuriamumas	Teigiamas Procentas Atitiktis (95 % CI)*	Neigiamas Procentas Atitiktis (95 % CI)*	Bendras Procentas Atitiktis (95 % CI)*
Tarp visų atvejų $\geq 1\%$ ekspresija	99.5 % (98.6–100.0)	100.0 % (99.1–100.0)	99.8 % (99.3–100.0)
Tarp visų atvejų $\geq 5\%$ ekspresija	89.2 % (85.9–91.9)	93.7 % (90.9–95.7)	91.4 % (89.3–93.2)
Tarp visų atvejų $\geq 10\%$ ekspresija	95.4 % (92.6–97.2)	94.0 % (91.6–95.8)	94.6 % (92.8–95.9)
Tarp visų atvejų $\geq 50\%$ ekspresija	94.3 % (90.2–98.1)	90.1 % (85.1–94.7)	92.2 % (89.0–95.2)

* Pastaba. 95 % CI = pasikliautinis intervalas

PPA/NPA/OPA atveju 95 % CI buvo apskaičiuoti taikant Wilson balų metodą, kai atitiktis siekė 100 %, arba taikant procentilio savirankos metodą iš 2000 savirankos mėginių, kai atitiktis buvo mažesnė nei 100 %.

Metodų palyginimo tyrimas – „BenchMark ULTRA PLUS“, palyginus su „BenchMark ULTRA“ prietaisu – NSLPV audinys

Trys laboratorijos iš skirtingų Jungtinių Valstijų įstaigų dalyvavo atitikties tarp „BenchMark ULTRA PLUS“ ir „BenchMark ULTRA“ prietaisų tyrime. Tyrime iš viso buvo naudojami 196 unikalūs komerciškai įsigyti anoniminiai NSLPV audinių mėginiai, atitinkantys „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ dažymo diapazoną, kai ribinės vertės yra 1 % ir 50 %. Audinių

kohortą sudarė 2 sutampančios 140 atvejų analizės populiacijos su subalansuotu pasiskirstymu tarp PD-L1 teigiamų ir PD-L1 neigiamų atvejų kiekvienai ribinei vertei, kaip nustatyta „Roche Tissue Diagnostics“ (RTD) patologų bendru sutarimu. Kiekvieno atveju du audinių preparatai buvo dažomi „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ ir „Rabbit Monoclonal Negative Control Ig“ prietaisu „BenchMark ULTRA“, naudojant rekomenduojamą dažymo protokolą RTD, o du papildomi audinių preparatai buvo nudažyti „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ ir „Rabbit Monoclonal Negative Control Ig“ prietaisu „BenchMark ULTRA PLUS“ pagal rekomenduojamą dažymo protokolą vienoje iš trijų išorinių laboratorijų. Kiekvienoje vietoje maždaug 1/3 tyrimo atvejų nudažyta „BenchMark ULTRA PLUS“ prietaisu. Prieš dažymą objekciniai stikliai buvo atsitiktinės atrankos būdu suskirstyti „BenchMark ULTRA“ arba „BenchMark ULTRA PLUS“ prietaisams. Du patologai iš kiekvienos išorinės laboratorijos ir vienas RTD patologas, neatskleidę mėginio tapatybės, nepriklausomai įvertino visus „BenchMark ULTRA“ stiklelius ir visus „BenchMark ULTRA PLUS“ stiklelius naudodami „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ balų skyrimo algoritmą, skirtą NSLPV (7 lentelė), o tarp nuskaitymų buvo ne trumpesnis kaip dviejų savaičių laikotarpis. „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ atlikimo lygiavertiškumas tiriamuoju prietaisu („BenchMark ULTRA PLUS“), palyginti su etaloniniu prietaisu („BenchMark ULTRA“), buvo įvertintas atskirai ties 1 % ir 50 % atskyrimais. Rezultatų suvestinė pateikta 16. lent.

16. lent. Bendras susitarimas dėl „PD-L1 Būsena tarp „BenchMark ULTRA PLUS“ ir „BenchMark ULTRA“ esant 1 % ir 50 % riboms.

1 % atskyrimas ^a	„BenchMark ULTRA“		
„BenchMark ULTRA PLUS“	$\geq 1\%$	$< 1\%$	Iš viso
$\geq 1\%$	474	12	486
$< 1\%$	6	473	479
Iš viso	480	485	965
Atitiktis ^c	% (n/N) (95 % CI ^d)		
Teigiama atitiktis procentais	98.8 (474/480) (97.5–99.8)		
Neigiama atitiktis procentais	97.5 (473/485) (96.2–98.7)		
Bendra atitiktis procentais	98.1 (947/965) (97.2–99.0)		
50 % atskyrimas ^b	„BenchMark ULTRA“		
„BenchMark ULTRA PLUS“	$\geq 50\%$	$< 50\%$	Iš viso
$\geq 50\%$	478	21	499
$< 50\%$	5	464	469
Iš viso	483	485	968
Atitiktis ^c	% (n/N) (95 % CI ^d)		
Teigiama atitiktis procentais	99.0 (478/483) (97.5–100.0)		
Neigiama atitiktis procentais	95.7 (464/485) (93.4–97.9)		
Bendra atitiktis procentais	97.3 (942/968) (96.0–98.6)		

^a n = 965 vertinamieji stebėjimai

^b n = 968 vertinamieji stebėjimai

^c Bendra atitiktis apima visus atvejus ir vertintojus.

^d 95 % CI = pasikliautinis intervalas. Dvipusiai 95 % CI buvo apskaičiuoti taikant procentilio savirankos metodą ir naudojant 2000 nukopijuotų mėginių, suskirstytų pagal diagnostinio balo grupę (teigiamas, neigiamas, ribinis teigiamas, ribinis neigiamas).

Tarplaboratorinio atkuriamumo tyrimas „BenchMark ULTRA PLUS“ prietaisu – NSLPV audinys

Siekiant įrodyti tyrimo atkuriamumą nustatant PD-L1 ekspresiją NSLPV audinių mėginiuose, kai atskyrimas yra 1 % ir 50 %, buvo atliktas „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ tarplaboratorinio atkuriamumo tyrimas naudojant „BenchMark ULTRA PLUS“ prietaisus. Tyrime buvo naudojami trisdešimt aštuoni unikalūs komerciškai įsigyti NSLPV mėginiai, kurių PD-L1 ekspresija buvo įvairi. Audinių kohortą sudarė 2 persidengiančios 28 atvejų analizės populiacijos, kuriose buvo subalansuotas pasiskirstymas tarp PD-L1

teigiamų ir PD-L1 neigiamų atvejų kiekvienai ribinei vertei, kaip nustatyta pagal RTD patologų bendru sutarimu atliktą peržiūrą. Kiekvienas atvejis buvo tiriamas trijose išorinėse laboratorijose kiekvieną iš penkių ne iš eilės einančių dienų per ne trumpesnę kaip 20 dienų laikotarpį. Prieš dažant „BenchMark ULTRA PLUS“ prietaisu, objektyviai stikliai buvo parinkti atsitiktine tvarka. Kiekvienoje vietoje nudažytas skaidres nepriklausomai vertino 2 patologai, neatskleidę mėginio tapatybės, naudodami „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ balų skyrimo algoritmą NSLPV (7. lent. lentelė). Rezultatų suvestinė pateikta 17. lent.

17. lent. Tarplaboratorinis „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ dažymo NSLPV mėginiuose atkuriamumas naudojant „BenchMark ULTRA PLUS“ prietaisus.

Atskirimas	Tarplaboratorinis atkuriamumas	Sutapimo % (n/N), (95 % CI) ^b
≥ 1 % ^a	Bendra atitiktis ^c (lyginant su susitarimo pagrindu nustatyto įverčiu, tarp skirtingų vietų, tarp skirtingų dienų ir tarp skirtingų vertintojų)	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)
	Atitiktis tarp skirtingų vietų ^d (vietų porų palyginimų vidurkis)	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)
	Atitiktis tarp skirtingų vertintojų ^d (kiekvienos vietos skirtingų vertintojų porų vidurkių palyginimas)	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	Bendra atitiktis ^c (lyginant su susitarimo pagrindu nustatyto įverčiu, tarp skirtingų vietų, tarp skirtingų dienų ir tarp skirtingų vertintojų)	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)
	Atitiktis tarp skirtingų vietų ^d (vietų porų palyginimų vidurkis)	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)
	Atitiktis tarp skirtingų vertintojų ^d (kiekvienos vietos skirtingų vertintojų porų vidurkių palyginimas)	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 = teigiamos atitikties vidurkis, ANA = neigiamos atitikties vidurkis, PPA = teigiama atitiktis procentais, NPA = neigiama atitiktis procentais, OPA = bendra atitiktis procentais.

^a n = 840 PD-L1 stiklelių stebėjimai

^b Pastaba: 95 % CI = pasikliautinis intervalas

^c Tyrimo rezultatų atitikimas modalinei PD-L1 būsenai.

^d Porų sutapimo rodikliai.

Pastaba. PPA / NPA / OPA atveju 95 % CI buvo apskaičiuoti taikant Wilson balų metodą, kai atitiktis siekė 100 %, arba taikant procentilio savirankos metodą iš 2000 savirankos mėginių, kai atitiktis buvo mažesnė nei 100 %.

APA / ANA atveju 95 % CI buvo apskaičiuoti taikant transformuotą Wilson balų metodą, kai atitiktis siekė 100 %, arba taikant procentilio savirankos metodą iš 2000 savirankos mėginių, kai atitiktis buvo mažesnė nei 100 %.

KLINIKINIS VEIKSMINGUMAS NESMULKIŲ LĄSTELIŲ PLAUIČIŲ VĖŽIO ATVEJU

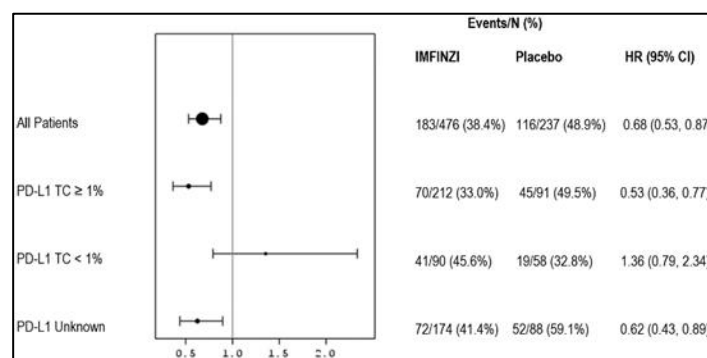
IMFINZI (durvalumabo) klininis veiksmingumas PACIFIC tyrime

„VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ klininis taikymas buvo tiriamas PACIFIC tyrime (NCT02125461) – atsitiktinės atrankos, dvigubai aklame, placebo kontroliuojamame daugiacentriniam tyrime, kuriame buvo vertinamas IMFINZI (durvalumabo) veiksmingumas ir saugumas, palyginti su placebo, pacientams, sergantiems lokaliai išplitusiu, neoperuojamu NSLPV. Pacientai buvo atsitiktinai atrinkti santykiu 2:1 gauti 10 mg/kg IMFINZI (n = 476) arba 10 mg/kg placebo (n = 237), užbaigę bent 2 ciklus platinos pagrindo chemoterapijos su radioterapija ir kurių liga stabili, su daliniu arba pilnu atsaku. Atsitiktinė atranka buvo stratifikuota pagal lytį, amžių (< 65 metų ir 65 metų) ir rūkymą (rūkantys ir nerūkantys). Pacientai buvo įtraukti neatsižvelgiant į jų naviko PD-L1 ekspresijos lygį. Jei įmanoma, archyviniai naviko audinio pavyzdžiai, paimti prieš chemoradiacinį gydymą, buvo retrospektyviai ištirti dėl PD-L1 ekspresijos naviko ląstelėse naudojant „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“. Iš 713 atsitiktinai atrinktų pacientų 63 % pateikė pakankamos kokybės ir kiekio audinio mėginį, kad būtų galima nustatyti PD-L1 ekspresiją, o 37 % PD-L1 būklė buvo nežinoma. Iš 451 paciento, kurių PD-L1 ekspresija buvo nustatyta, 67 % pacientų PD-L1 ekspresija buvo ≥ 1 %, o 33 % pacientų PD-L1 ekspresija buvo < 1 %.

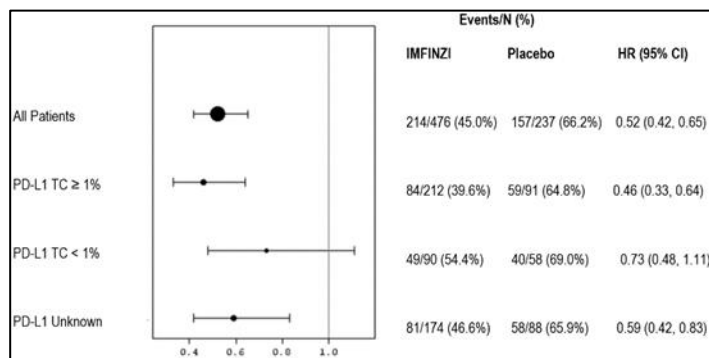
Dvi pirminės tyrimo efektyvumo vertinamosios baigtys buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (PFS), įvertintas aklai nepriklausomu centriniu vertinimu (BICR) pagal Solidinių navikų atsako vertinimo kriterijų 1.1 versiją (RECIST v1.1), ir gavusiųjų IMFINZI bendras išgyvenamumas (OS) lyginant su placebo.

Tyrimas parodė statistiškai reikšmingai pagerėjusį PFS [rizikos santykis (HR) = 0.52 (95 % CI: 0.42, 0.65), p < 0.0001] ir OS [HR = 0.68 (95 % CI: 0.53, 0.87), p = 0.00251] IMFINZI gydytoje grupėje, palyginus su placebo grupe tarp visų atsitiktinai atrinktų pacientų. PFS ir OS pagerėjimas pacientams, gaunantiems IMFINZI, palyginus su gaunančiais placebo, buvo nuolat pastebimas visuose nustatytuose analizuotuose pogrupiuose, įskaitant etninę kilmę, amžių, lytį, rūkymą, EGFR mutaciją ir histologiją.

Buvo atliktos papildomos post-hoc tiriamosios pogrupių analizės, norint įvertinti efektyvumą pagal naviko PD-L1 ekspresiją ≥ 1%, < 1% ir pacientams, kurių PD-L1 būsenos nustatyti nepavyko (PD-L1 nežinoma). PFS ir OS rezultatai apibendrinti 2. pav ir 3. pav.



2. pav. OS Foresto diagrama pagal PD-L1 ekspresiją.



3. pav. PFS Foresto diagrama pagal PD-L1 ekspresiją.

KEYTRUDA (pembrolizumabo) klinikinis veiksmingumas KEYNOTE-024, KEYNOTE-042 ir KEYNOTE-010 tyrimuose

KEYNOTE-024 klinikinio tyrimo rezultatai

KEYTRUDA (pembrolizumabo) saugumas ir veiksmingumas buvo įvertinti KEYNOTE-024 (NCT02142738), daugiacentriame kontroliuojamame tyrime dėl anksčiau negydyto metastazavusio NSLPV, kurio EGFR ar ALK geno pakitimų nėra, gydymo. Pacientams pasireiškė PD-L1 ekspresija su $\geq 50\%$ naviko proporcijos įverčiu (TPS), remiantis PD-L1 IHC 22C3 pharmDx.⁹ Pacientams atsitiktinės atrankos būdu (1:1) buvo skiriama KEYTRUDA 200 mg dozė kas 3 savaites (n = 154) arba tyrėjo pasirinkta platinos chemoterapija (n = 151; įskaitant pemetreksedą ir karboplatiną, pemetreksedą ir cisplatiną, gemcitabiną ir cisplatiną, gemcitabiną ir karboplatiną arba paklitakselį ir karboplatiną). Neplokščialąsteliniais pacientams taip pat galėjo būti skiriamas pemetreksedo palaikymas).

Pirminė tyrimo efektyvumo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be progresavimo (PFS), įvertintas atlikus aklą nepriklausomą centrinių vertinimą (BICR), taikant RECIST v1.1. Antriniai efektyvumo rodikliai buvo bendras išgyvenamumas (OS) ir objektyvaus atsako dažnis (ORR), įvertintas pagal BICR, taikant RECIST v1.1. Tyrimas parodė statistiškai reikšmingą KEYTRUDA atsitiktinės atrankos būdu atrinktų pacientų PFS ir OS pagerėjimą, palyginti su chemoterapija. Žr. 18. lent., kur pateikta pagrindinių efektyvumo rodiklių santrauka visai numatytai gydyti (ITT) populiacijai. PFS ir ORR rezultatai buvo pateikti atlikus tarpinę analizę, kai stebėjimo trukmės mediana buvo 11 mėnesių. OS rezultatai buvo pateikti atlikus tarpinę analizę, kai stebėjimo trukmės mediana buvo 25 mėnesiai.

18. lent. KEYNOTE-024 veiksmingumo rezultatai.

Vertinamoji baigtis	KEYTRUDA 200 mg kas 3 savaites n = 154	Chemoterapija n = 151
PFS*		
Pacientų su atvejais skaičius (%)	73 (47 %)	116 (77 %)
Rizikos santykis ^a (95 % CI)	0.50 (0.37, 0.68)	—
p-vertė ^b	< 0.001	—
Mediana mėnesiai (95 % CI)	10.3 (6.7, NA)	6.0 (4.2, 6.2)
OS		
Pacientų su atvejais skaičius (%)	73 (47 %)	96 (64 %)
Rizikos santykis ^a (95 % CI)	0.63 (0.47, 0.86)	—
p-vertė ^b	0.002 ^a	—
Mediana mėnesiai (95 % CI)	30.0 (18.3, NA)	14.2 (9.8, 19.0)
Objektyvaus atsako dažnis*		

Vertinamoji baigtis	KEYTRUDA 200 mg kas 3 savaites n = 154	Chemoterapija n = 151
ORR % (95 % CI)	45 % (37, 53)	28 % (21, 36)
Visiškas atsakas %	4 %	1 %
Dalinis atsakas %	41 %	27 %
Atsako trukmė ^c		
Mediana mėnesiai (kitimo sritis)	Nepasiekta (1.9+, 14.5+)	6.3 (2.1+, 12.6+)
%, kai trukmė ≥ 6 mėnesiai	88 % ^d	59 % ^e

CI = pasiskliautusias intervalas

* Įvertinta BICR taikant RECIST v1.1

^a Rizikos santykis (KEYTRUDA, palyginti su chemoterapija) remiantis stratifikuotu Kokso proporcinio rizikos modeliu

^b Remiantis stratifikuotu log-rank testu

^c Remiantis pacientais, kurių geriausias bendras atsakas yra patvirtintas kaip visiškas arba dalinis atsakas

^d Remiantis Kaplano-Mejerio vertinimu; apima 43 pacientus, kurių atsakas truko 6 mėnesius ar ilgiau

^e Remiantis Kaplano-Mejerio vertinimu; apima 16 pacientų, kurių atsakas truko 6 mėnesius ar ilgiau

NA = negalimas

KEYNOTE-042 klinikinio tyrimo rezultatai

KEYTRUDA saugumas ir veiksmingumas taip pat buvo vertinamas KEYNOTE-042 (NCT02220894), daugiacentriame kontroliuojamame tyrime, skirtame anksčiau negydytam lokaliai išplitusiam ar metastazavusiam NSLPV gydyti. Tyrimas buvo panašus į KEYNOTE-024, išskyrus tai, kad pacientams pasireiškė PD-L1 ekspresija su $\geq 1\%$ TPS, remiantis PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM rinkiniu. Pacientams atsitiktinės atrankos būdu (1:1) buvo skiriama KEYTRUDA 200 mg dozė kas 3 savaites (n = 637) arba tyrėjo pasirinkta platinos chemoterapija (n = 637; įskaitant palaikomąjį pemetreksedą, pemetreksedą ir karboplatiną arba paklitakselį ir karboplatiną). Iš 1274 KEYNOTE-042 pacientų 599 (47 %) turėjo navikų su PD-L1 ekspresija esant TPS $\geq 50\%$, remiantis PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM rinkiniu.

Pirminė tyrimo efektyvumo vertinamoji baigtis buvo OS. Antriniai efektyvumo rodikliai buvo PFS ir ORR (vertinant pagal BICR taikant RECIST v1.1). Tyrimas parodė, kad statistiškai reikšmingai pagerėjo pacientų, kurių navikuose PD-L1 TPS yra $\geq 1\%$, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo taikoma KEYTRUDA monoterapija, palyginti su chemoterapija (HR 0.82; 95 % CI 0.71, 0.93 galutinės analizės metu), ir pacientų, kurių navikuose PD-L1 TPS yra $\geq 50\%$, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo taikoma KEYTRUDA monoterapija, OS, palyginti su chemoterapija. 19. lent. apibendrinami pagrindiniai TPS $\geq 50\%$ populiacijos efektyvumo rodikliai galutinėje analizėje, kuri buvo atlikta esant 15.4 mėn. stebėjimo laiko medianai.

19. lent. Veiksmingumo rezultatai (PD-L1 TPS $\geq 50\%$) KEYNOTE-042 tyrime.

Vertinamoji baigtis	KEYTRUDA 200 mg kas 3 savaites n=299	Chemoterapija n=300
OS		
Skaičius (%) pacientų su atvejais	180 (60 %)	220 (73 %)
Rizikos santykis (95 % CI) ^a	0.70 (0.58, 0.86)	—
p-vertė ^b	0.0003	—

Vertinamoji baigtis	KEYTRUDA 200 mg kas 3 savaites n=299	Chemoterapija n=300
Mediana, mėn. (95 % PI)	20.0 (15.9, 24.2)	12.2 (10.4, 14.6)
PFS		
Skaičius (%) pacientų su atvejais	238 (80 %)	250 (83 %)
Rizikos santykis (95 % CI) ^a	0.84 (0.70, 1.01)	
Mediana, mėn. (95 % PI)	6.5 (5.9, 8.5)	6.4 (6.2, 7.2)
Objektyvaus atsako dažnis		
ORR % (95 % PI)	39 % (34, 45)	32 % (27, 38)
Visiškas atsakas %	1 %	0.3 %
Dalinis atsakas %	38 %	32 %
Atsako trukmė ^c		
Mediana mėnesiais (kitimo sritis)	22.0 (2.1+, 36.5+)	10.8 (1.8+, 30.4+)
%, kai trukmė ≥ 18 mėnesių	57 %	34 %

^a Rizikos santykis (KEYTRUDA, palyginti su chemoterapija) remiantis stratifikuotu Kokso proporcinio rizikos modeliu

^b Remiantis stratifikuotu log-rank testu

^c Remiantis pacientais, kurių geriausias objektyvus atsakas yra patvirtintas kaip visiškas arba dalinis atsakas

KEYNOTE-010 klinikinio tyrimo rezultatai

KEYTRUDA saugumas ir efektyvumas buvo vertinamas atliekant KEYNOTE-010 (NCT01905657), daugiacentrį, atvirą, atsitiktinės atrankos klinikinį tyrimą su pacientais, sergančiais išplitusiu NSLPV, anksčiau gydytais platinos chemoterapija. ¹⁰ Pacientams pasireiškė PD-L1 ekspresija su ≥ 1% TPS remiantis klinikinio tyrimo versija PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Pacientams, turintiems EGFR aktyvacijos mutaciją arba ALK translokaciją, prieš skiriant KEYTRUDA, liga taip pat buvo progresavusi po šioms mutacijoms patvirtinto gydymo. Pacientams atsitiktinės atrankos būdu (1:1:1) buvo skiriama KEYTRUDA po 2 (n = 344) arba 10 mg/kg (n = 346) dozes kas 3 savaites arba docetakselio 75 mg/m² dozė kas 3 savaites (n = 343) iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksiškumo. Pirminės efektyvumo vertinamosios baigtys buvo OS ir PFS, vertinant pagal BICR, naudojant RECIST v1.1.

Remiantis klinikinio tyrimo analize, iš viso tyrime atsitiktinės atrankos būdu buvo atrinkti 1033 NSLPV sergantys pacientai. Archyvuoti 529 pacientų klinikinio tyrimo mėginiai buvo retrospektyviai ištirti naudojant „PD-L1 IHC 22C3 pharmDx“. Iš jų 94 pacientų mėginių PD-L1 ekspresija buvo < 1 %, 413 pacientų mėginių PD-L1 ekspresija buvo ≥ 1 %, o 163 pacientų mėginių PD-L1 ekspresija buvo ≥ 50 %.

Neigiama ir teigiama atitiktis procentais tarp klinikinio tyrimo ir PD-L1 IHC 22C3 pharmDx buvo: NPA= 94.5 % (91.4 %–96.6 %); PPA=80.0 % (76.9 %–82.8 %), esant 1 % ribai ir NPA=98.3 % (97.1 %–99.0 %); PPA=73.2 % (67.9 %–77.9 %), esant 50 % ribai.

KEYTRUDA parodė ilgalaikę klinikinę naudą NSLPV pacientams su PD-L1 ekspresija (TPS ≥ 1%), kuri buvo sustiprinta TPS ≥ 50 % pacientų pogrupyje, įvertinus su PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Naudos dydis buvo panašus į bendro klinikinio tyrimo. 20. lent. apibendrinti pagrindiniai efektyvumo rodikliai bendroje populiacijoje, kurioje PD-L1 ekspresija (TPS ≥ 1 %) buvo nustatyta CTA metodu, ir tarp pacientų, kurių PD-L1 ekspresija (TPS ≥ 1 %) buvo nustatyta naudojant „PD-L1 IHC 22C3 pharmDx“. Efektyvumo rezultatai buvo panašūs 2 mg/kg ir 10 mg/kg KEYTRUDA grupėse. Jautrumo analizė parodė, kad rizikos santykio įverčiai yra atsparūs galimam duomenų trūkumui, dėl pacientų, kurių PD-L1 ekspresija (TPS ≥ 1 %) nustatyta naudojant „PD-L1 IHC 22C3

pharmDx“, tačiau kurių PD-L1 ekspresija nebuvo nustatyta (TPS < 1 %) klinikinio tyrimo analize.

20. lent. KEYNOTE-010 efektyvumo rezultatai: Bendro klinikinio tyrimo ir PD-L1 IHC 22C3 pharmDx teigiami pacientai: PD-L1 TPS ≥ 1 %.

Vertinamoji baigtis	KEYTRUDA 2 mg/kg pagal sv. kas 3 savaites		KEYTRUDA 10 mg/kg pagal sv. kas 3 savaites		Docetaxel 75 mg/m ² kas 3 savaites	
	Klinikinis tyrimas	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx	Klinikinis tyrimas	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx	Klinikinis tyrimas	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx
Pacientų skaičius	344	140	346	142	343	131
OS						
Mirtys (%)	284 (83 %)	109 (78 %)	264 (76 %)	106 (75 %)	295 (86 %)	111 (85 %)
Rizikos santykis* (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-vertė ^a	0.00128	< 0.001	< 0.001	< 0.001	—	—
Mediana mėnesiais (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						
Atvejai (%)	305 (89 %)	118 (84 %)	292 (84 %)	121 (85 %)	314 (92 %)	118 (90 %)
Rizikos santykis* (95 % CI)	0.88 (0.75, 1.04)	0.62 (0.47, 0.82)	0.75 (0.63, 0.89)	0.75 (0.57, 0.98)	—	—
p-vertė ^a	0.065	< 0.001	< 0.001	0.01776	—	—
Mediana, mėn. (95 % PI)	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)
Bendras atsako dažnis (ORR) ^b						
ORR % (95 % PI)	20 % (16, 25)	27 % (20, 35)	21 % (17, 26)	23 % (17, 31)	9 % (6, 13)	5 % (2, 11)

CI = pasikliautinis intervalas

* Rizikos santykis (KEYTRUDA, palyginti su docetakseliu) remiantis stratifikuotu Kokso proporcinio rizikos modeliu

^a Remiantis stratifikuotu log-rank testu

^b Įvertinta BICR taikant RECIST v1.1

„VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ klinikinis veiksmingumas KEYNOTE-024, KEYNOTE-042 ir KEYNOTE-010 PD-L1 teigiamų NSLPV populiacijose – publikuotų analizės metodų palyginimas ir „In-Silico“ jungiamoji analizė

KEYNOTE-010, KEYNOTE-024 ir KEYNOTE-042 tyrimuose dalyvavusių pacientų audinių mėginių nebuvo galima ištirti naudojant „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“. Todėl „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ klinikinis veiksmingumas buvo netiesiogiai įvertintas pagal publikuotą analitinio efektyvumo tyrimą ir retrospektyvines „In-Silico“ jungiamąsias analizes.

Publikuotas analitinio efektyvumo tyrimas

„AstraZeneca“ atliktame metodų palyginimo tyrime buvo palyginti „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ ir „PD-L1 IHC 22C3 pharmDx“ (naudoti KEYTRUDA klinikiniuose tyrimuose).¹¹

Maždaug 500 komerciškai įsigytų NSLPV biopsijos mėginių, atspindinčių PD-L1 ekspresijos dinaminį diapazoną, buvo nudažyti VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, naudojant BenchMark ULTRA prietaisą, ir PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, naudojant Autostainer Link 48, vienoje centrinėje laboratorijoje. Nudažytus objektyvius stiklelius įvertino vienas patologas, apmokytas ir VENTANA, ir Dako PD-L1 tyrimų. Po to analizuodama PD-L1 ekspresijos duomenis, gautus lyginant šiuos metodus, „Ventana“ apskaičiavo PPA ir NPA, esant 1 % ir 50 % riboms. Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis buvo 85 % ar didesnis PPA ir NPA taškinis įvertinimas, kaip etaloną naudojant „PD-L1 IHC 22C3 pharmDx“. Tiek PPA, tiek NPA buvo > 90 % abiejose ekspresijos ribose (žiūrėkite 21. lent).

21. lent. Metodų palyginimas: „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ ir „PD-L1 IHC 22C3 pharmDx“ atitikties rodikliai.

1 % riba	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx		
VENTANA PD-L1 (SP263) Assay	Teigiamas	Neigiamas	Iš viso
Teigiamas	256	21	277
Neigiamas	24	199	223
Iš viso	280	220	500
	n/N	% (95 % PI)	
Teigiama atitiktis procentais	256/280	91.4 (87.6–94.2)	
Neigiama atitiktis procentais	199/220	90.5 (85.8–93.7)	
Bendra atitiktis procentais	455/500	91.0 (88.2–93.2)	
50 % riba	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx		
VENTANA PD-L1 (SP263) Assay	Teigiamas	Neigiamas	Iš viso
Teigiamas	111	22	133
Neigiamas	10	357	367
Iš viso	121	379	500
	n/N	% (95 % PI)	
Teigiama atitiktis procentais	111/121	91.7 (85.5–95.4)	
Neigiama atitiktis procentais	357/379	94.2 (91.4–96.1)	
Bendra atitiktis procentais	468/500	93.6 (91.1–95.4)	

CI = pasikliautinasis intervalas

„In-silico“ jungiamoji analizė

Siekiant toliau vertinti KEYTRUDA veiksmingumą pacientams su PD-L1 $\geq 1\%$ NSLPV antros eilės (2L) (KEYNOTE-010) ir PD-L1 $\geq 50\%$ NSLPV pirmos eilės (1L) (KEYNOTE-024 ir KEYNOTE-042), kaip nustatyta naudojant „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“, buvo atlikti „in-silico“ jungiamieji tyrimai.

Duomenys iš Roche finansuoto metodų palyginimo tyrimo, kuris apima 850 NSLPV mėginių komercinę grupę, kuria buvo vertinama analitinė atitiktis tarp VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ir PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, buvo naudojami kuriant numatomą modelį PD-L1 SP263 būsenos imputacijai. PD-L1 SP263 būseną buvo imputuota visiems tiriamiesiems, tirtiems PD-L1 IHC 22C3 pharmDx šiuose trijuose tyrimuose. Tada KEYTRUDA veiksmingumas buvo vertinamas PD-L1 $\geq 1\%$ (KEYNOTE-010), PD-L1 $\geq 50\%$ (KEYNOTE-024 ir KEYNOTE-042) populiacijose, nustatytose naudojant VENTANA PD-L1 (SP263) Assay pagal Li (2015 m.) aprašytą metodą.¹⁴ SP263+/22C3+ pacientų pogrupyje efektyvumas buvo tiesiogiai apskaičiuotas pagal tyrimams atsitiktinai atrinktus pacientus. SP263+/22C3- pacientų pogrupiui (kurie nebuvo atsitiktinės atrankos būdu atrinkti tyrimuose) buvo sumodeliuoti įvairūs scenarijai, pagal kuriuos buvo daroma prielaida, kad efektyvumas bus toks pat (geriausias atvejis) arba mažesnis, palyginti su SP263+/22C3+ pacientų pogrupiu (blogiausiu atveju laikoma, kad HR = 1). Efektyvumas SP263 atrinktiems pacientams buvo nustatytas sujungiant SP263+/22C3+ ir SP263+/22C3- grupes su svertiniais koeficientais, kaip aprašyta Li (2015).¹⁴ Šis skaičiavimas kiekvienam tyrimui atliktas su keliais simuliuotais tyrimo rezultatais, naudojant imputacijos modelius, tada tyrimo simuliacijos apibendrintos, norint įvertinti išvadų patikimumą.

„In-silico“ jungiamosios analizės rezultatai rodo, kad KEYTRUDA klinikinė nauda, palyginti su chemoterapija, išlieka PD-L1 (SP263) atrinktose populiacijose. Visų pirma

apskaičiuotas gydymo poveikis yra patikimas net tada, kai visiškai susilpnėja pacientų, kurie yra 22C3- ir SP263+, gydymo poveikis, todėl KEYTRUDA monoterapiją galima naudoti 1L sąlygomis pacientams su PD-L1 $\geq 50\%$ TC ekspresija ir 2L sąlygomis pacientams su PD-L1 $\geq 1\%$ TC ekspresija NSLPV pacientų populiacijoje, nustatytoje naudojant „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“.

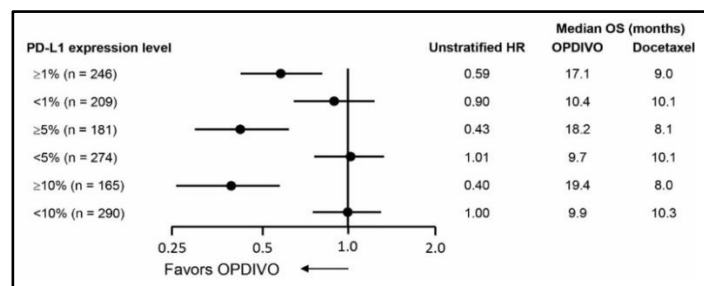
OPDIVO (nivolumabo) klinikinis veiksmingumas CHECKMATE-057 tyrime

CHECKMATE-057 klinikinio tyrimo rezultatai

OPDIVO saugumas ir efektyvumas buvo įvertintas atliekant CHECKMATE-057 (NCT01673867), 3 fazės, atsitiktinės atrankos, atvirą tyrimą su suaugusiais (≥ 18 metų) asmenimis, sergančiais išplitusiu arba metastazavusiu nesmulkiąsteliu NSLPV, po nesėkmingos ankstesnės dvigubos platinos chemoterapijos.¹³ Tiriamieji buvo 1:1 santykiu atsitiktinai atrinkti į OPDIVO ir docetakselio grupes ir stratifikuoti pagal 1) ankstesnį palaikomąsias terapijas naudojimą ir jos nenaudojimą, bei 2) antros ir trečios eilės terapiją. Prieš atsitiktinę atranką ir prieš pirmąjį gydymą buvo paimti pradiniai naviko audinio mėginiai, kad būtų galima atlikti iš anksto suplanuotą veiksmingumo analizę pagal iš anksto nustatytus pradinius PD-L1 ekspresijos lygius (antrinis tikslas).

Archyviniai navikų mėginiai buvo retrospektyviškai įvertinti dėl PD-L1 ekspresijos, naudojant PD-L1 IHC 28-8 pharmDx tyrimą. Visoje tyrimo populiacijoje iš 582 pacientų rezultatų 22 % nebuvo galima kiekybiškai įvertinti. Iš likusių 455 pacientų 46 % buvo PD-L1 neigiami (kurių naviko ląstelių PD-L1 ekspresija $< 1\%$), o 54 % pacientų buvo nustatyta PD-L1 ekspresija (kurių naviko ląstelių PD-L1 ekspresija $\geq 1\%$). Tarp 246 pacientų navikais su PD-L1 ekspresija, 26 % turėjo $\geq 1\%$ ir $< 5\%$ navikų ląstelių su teigiamu dažymu, 7 % turėjo $\geq 5\%$ ir $< 10\%$ navikų ląstelių su teigiamu dažymu ir 67 % turėjo $\geq 10\%$ navikų ląstelių su teigiamu dažymu.

Pirminė tyrimo efektyvumo vertinamoji baigtis buvo OS. Pacientų, kurių PD-L1 ekspresija, nustatyta naudojant „Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx“ pagal visus iš anksto nustatytus ekspresijos lygius, išgyvenamumas OPDIVO grupėje buvo susijęs su geresniu išgyvenamumu, palyginti su docetakselio grupe, o pacientų, kurių PD-L1 ekspresija nebuvo nustatyta, išgyvenamumas buvo panašus į docetakselio grupės išgyvenamumą. Reikšmingi OS medianos skirtumai buvo pastebėti OPDIVO ir docetakselio pogrupiuose, analizuojant pagal PD-L1 ekspresijos lygį. Tiriamųjų, gydytų OPDIVO, bendro išgyvenamumo OS mediana buvo 17.1, 18.2 ir 19.4 mėnesio, palyginti su 9.0, 8.1 ir 8.0 mėnesio tiriamųjų, gydytų docetakseliu, kai PD-L1 ekspresijos lygiai buvo atitinkamai $\geq 1\%$, $\geq 5\%$ ir $\geq 10\%$. Nebuvo OS skirtumų tarp gydymo grupių pacientų su $< 1\%$, $< 5\%$ ir $< 10\%$ ekspresijos lygių atveju, OS mediana svyravo nuo 9.7 iki 10.4 mėn. OPDIVO ir nuo 10.1 iki 10.3 mėn. docetakselio atveju. Nestratifikuotas rizikos santykis (HR) ir OS mediana pateikiami 4. pav.



4. pav. Foresto diagrama – bendras išgyvenamumas (OS) pagal PD-L1 ekspresiją sergant neplokščiajasteliu NSLPV – CHECKMATE-057.

Pastaba. Nestratifikuotas rizikos santykis ir atitinkamas 95 % CI buvo apskaičiuoti pagal Kokso proporcinį rizikos modelį, naudojant atsitiktinės atrankos grupę kaip vieną kovariacijos rodiklį.

„VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ klinikinis veiksmingumas CHECKMATE-057 NSLPV populiacijos – publikuotas analitinių metodų palyginimo ir išorinis metodų palyginimo tyrimas

CHECKMATE-057 tyrime dalyvavusių pacientų audinių mėginių nebuvo galima iširti naudojant „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“. Todėl „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ klinikinis veiksmingumas buvo netiesiogiai įvertintas pagal publikuotą analitinio efektyvumo tyrimą ir išorinį „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ bei „Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx“ atitikties tyrimą.

Publikuotas analitinio efektyvumo tyrimas

„AstraZeneca“ atlikta metodų palyginimo tyrime buvo palyginti „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ ir „PD-L1 IHC 28-8 pharmDx“ (naudoti OPDIVO klininiuose tyrimuose).¹¹

Maždaug 500 komerciškai įsigytų NSLPV biopsijos mėginių, atspindinčių PD-L1 ekspresijos dinaminį diapazoną, buvo nudažyti VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, naudojant BenchMark ULTRA prietaisą, ir PD-L1 IHC 28-8 pharmDx, naudojant Autostainer Link 48, vienoje centrinėje laboratorijoje. Nudažytus objektinius stiklius įvertino vienas patologas, apmokytas ir VENTANA, ir Dako PD-L1 tyrimų. Po to analizuodama PD-L1 ekspresijos duomenis, gautus lyginant šiuos metodus, „Ventana“ apskaičiavo PPA ir NPA, esant 1 %, 5 % ir 10 % ribinėms vertėms. Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis buvo 85 % ar didesnis PPA ir NPA taškinis įvertinimas, kaip etaloną naudojant „PD-L1 IHC 28-8 pharmDx“. Tiek PPA, tiek NPA buvo > 90 % trijose ekspresijos ribose (žiūrėkite 22. lent).

22. lent. Metodų palyginimas: „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ ir „PD-L1 IHC 28-8 pharmDx“ atitikties rodikliai.

1 % riba	PD-L1 IHC 28-8 pharmDx		
VENTANA PD-L1 (SP263) Assay	Teigiamas	Neigiamas	Iš viso
Teigiamas	264	13	277
Neigiamas	29	194	223
Iš viso	293	207	500
	n/N	% (95 % PI)	
Teigiama atitiktis procentais	264/293	90.1 (86.1–93.0)	
Neigiama atitiktis procentais	194/207	93.7 (89.6–96.3)	
Bendra atitiktis procentais	458/500	91.6 (88.8–93.7)	
5 % riba	PD-L1 IHC 28-8 pharmDx		
VENTANA PD-L1 (SP263) Assay	Teigiamas	Neigiamas	Iš viso
Teigiamas	225	9	234
Neigiamas	21	245	266
Iš viso	246	254	500
	n/N	% (95 % PI)	
Teigiama atitiktis procentais	225/246	91.5 (87.3–94.3)	
Neigiama atitiktis procentais	245/254	96.5 (93.4–98.1)	
Bendra atitiktis procentais	470/500	94.0 (91.6–95.8)	
10 % riba	PD-L1 IHC 28-8 pharmDx		
VENTANA PD-L1 (SP263) Assay	Teigiamas	Neigiamas	Iš viso
Teigiamas	192	17	209
Neigiamas	19	272	291
Iš viso	211	289	500
	n/N	% (95 % PI)	
Teigiama atitiktis procentais	192/211	91.0 (86.4–94.2)	
Neigiama atitiktis procentais	272/289	94.1 (90.8–96.3)	
Bendra atitiktis procentais	464/500	92.8 (90.2–94.8)	

CI = pasikliautinis intervalas

Išorinių metodų palyginimo tyrimas

Tyrimo dalyvavo 850 komercinių mėginių grupė ir buvo įvertintas tyrimų analitinis suderinamumas ne prastės kokybės principu, kaip etaloną naudojant „Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx“ (Li 2016).¹² Kiekvienas atvejis buvo testuojamas du kartus naudojant Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx ir vieną kartą naudojant VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Galutinės tyrimo vertinamosios baigtys buvo teigiamos ir neigiamos atitikties santykis procentais (PPA/NPA) tarp tyrimų, atimta iš PPA ir NPA tarp dviejų „Dako PD-L1

IHC 28-8 pharmDx“ analizės pakartojimų, naudojamų kaip atskaitos taškas. Pirminės tyrimo analizės buvo paremtos visą NSLPV kohortą, įskaitant plokščialąstelinį ir neplokščialąstelinį histologinius potipius. Atsižvelgiant į tai, kad CHECKMATE-057 tyrime dalyvavo tik neplokščialąstelinio NSLPV sergantys pacientai, buvo atlikta tolesnė analizė, siekiant įvertinti tyrimų suderinamumą neplokščialąstelinio NSLPV pogrupyje (N = 239), esant toms pačioms PD-L1 ekspresijos riboms, kurios buvo įvertintos CHECKMATE-057 tyrime. PPA ir NPA skirtumai neplokščialąstelinio NSLPV pogrupyje esant 1 %, 5 % ir 10 % PD-L1 ekspresijos riboms nesiekė 15 % neprastesnio veikimo ribos, anksčiau nurodytos pirminėms analizėms (23. lent) ir pagrindžia VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, kaip tolimesnio prietaiso po OPDIVO, naudojimą su ta pačia tiksline pacientų populiacija.

23. lent. Atitiktis tarp VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ir Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx naudojant neplokščialąstelinį NSLPV atvejų komercinę kohortą.

Paplitimas PD-L1 teigiamo	Ekspresijos riba	Matavimas	Taškinis Vertinimas	Dvipusis 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)

Pastabos.

Diff PPA1 ir Diff PPA2 = vidinis (28-8 pakartojimas 1 ir 28-8 pakartojimas 2) PPA minus tarpusavio (SP263 ir 28-8 pakartojimas 1 arba 2) PPA;

Diff NPA1 ir Diff NPA2 = vidinis (28-8 pakartojimas 1 ir 28-8 pakartojimas 2) NPA minus tarpusavio (SP263 ir 28-8 pakartojimas 1 arba 2) NPA;

CI apskaičiuojami naudojant saviranką su 100000 pakartotinių imčių.

Skaiciai remti 236 įvertinamais neplokščialąstelinio NSLPV atvejais.

LIBTAYO (cemiplimabo) klininis veiksmingumas 1624 tyrime

1624 tyrimo rezultatai

LIBTAYO (cemiplimabo) saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas 1624 tyrime (NCT03088540), atsitiktinės atrankos, daugiacentriame, atviraime, aktyviai kontroliuojamame tyrime pacientams, sergantiems lokaliai išplitusiu NSLPV, kuriems nebuvo galima taikyti chirurginės rezekcijos ar galutinio chemoradiacinio gydymo, arba sergantiems metastazavusiu NSLPV.

Tyrimas buvo skirtas įtraukti pacientus su didele navikų PD-L1 ekspresija (naviko proporcijos įvertis [TPS] ≥ 50 %, nustatytas imunohistocheminiu tyrimu, naudojant PD-L1 IHC 22C3 pharmDx rinkinį) ir kuriems nebuvo taikomas ankstesnis sisteminis metastazavusio NSLPV gydymas. Iš viso įtraukta 710 pacientų (numatyta gydyti [mITT] populiacija) ir atlikta populiacijos (n=563), kurios PD-L1 ekspresija buvo TPS ≥ 50 %, analizė, naudojant PD-L1 IHC 22C3 pharmDx pagal patvirtintą ženklumą (22C3+ populiacija).

Pacientai buvo atsitiktinai atrinkti (1:1) gauti LIBTAYO 350 mg į veną (IV) kas 3 savaites iki 108 savaičių arba dvigubą platinos chemoterapijos režimą 4–6 ciklus ir pasirinktinį pemetreksedą palaikymą pacientams su neplokščialąsteline histologija, kuriems buvo taikomas režimas su pemetreksedu. Atsitiktinė atranka buvo stratifikuota pagal histologiją (neplokščialąstelinė ir plokščialąstelinė) ir geografinę sritį (Europa, Azija ir likęs pasaulis).

Pagrindiniai tyrimo veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo bendras išgyvenamumas (OS) ir išgyvenamumas be progresavimo (PFS). Tyrimas parodė, kad populiacijoje, kurioje TPS ≥ 50 %, statistiškai reikšmingai pagerėjo pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu

buvo paskirtas LIBTAYO, OS ir PFS, palyginti su chemoterapija. Panašus efektyvumas buvo stebimas ir mITT populiacijoje (klinikinių duomenų pabaigos data: 2020 m. kovo 1 d.).

„VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ klininis veiksmingumas 1624 tyrime PD-L1 ≥ 50 % TC NSLPV populiacijos – klininis jungiamasis tyrimas

„VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ klininis veiksmingumas buvo įvertintas naudojant archyvinis klinikinių tyrimų mėginius iš 1624 tyrimo. Naudojant „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ retrospektyviai ištirtas 871 klinikinių tyrimų mėginys: 481 iš atsitiktinės atrankos būdu atrinktų pacientų ir 390 iš atsitiktinai atrinktų pacientų pogrupio, kuriems nepavyko nustatyti 50 % PD-L1 ekspresijos naviko ląstelėse ribos (% TC). VENTANA PD-L1 (SP263) Assay dažymo priimtumo dažniai buvo įvertinti tiriamųjų lygmenyje. Galutinis dažymo priimtumo rodiklis numatytų naudoti (IU) populiacijoje buvo 92.8 % (95 % CI: 90.9, 94.4).

PD-L1 būklės atitiktis tarp „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ ir „PD-L1 IHC 22C3 pharmDx“ rezultatų buvo apskaičiuota naudojant „PD-L1 IHC 22C3 pharmDx“ rezultatus kaip atskaitos tašką. Atitikties analizės rezultatai parodyti 24. lent.

24. lent. PD-L1 būklės atitiktis tarp „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ rezultatų ir 1624 tyrimo „PD-L1 IHC 22C3 pharmDx“ rezultatų.^a

PD-L1 (SP263) būklė ^c	PD-L1 (22C3) būklė ^b		
	Teigiamas	Neigiamas	Iš viso
Teigiamas	324	24	348
Neigiamas	68	352	420
Iš viso	392	376	768
Atitikties rodikliai ^{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 Visi pacientai, kurių PD-L1 IHC 22C3 pharmDx ir VENTANA PD-L1 (SP263) tyrimo rezultatai buvo vertinami, išskyrus pacientus, kurių galutinis VENTANA PD-L1 (SP263) tyrimo rezultatas buvo siejamas su nuokrypiu nuo diagnostikos protokolo.

^b Atlikta pagal patvirtintą ženklinimą. Atliekant analizę, PD-L1 (22C3) TPS ≥ 50 % rezultatas buvo laikomas teigiamu, o PD-L1 (22C3) TPS < 50 % rezultatas buvo laikomas neigiamu.

^c Atliekant analizę, PD-L1 (SP263) ekspresija ≥ 50 % TC rezultatas buvo laikomas teigiamu, o PD-L1 (SP263) ekspresija < 50 % TC rezultatas buvo laikomas neigiamu.

^d PPA = teigiama atitiktis procentais; NPA = neigiama atitiktis procentais; OPA = bendra atitiktis procentais.

^e Dvipusis 95 % CI buvo apskaičiuotas taikant Wilson balų metodą.

LIBTAYO veiksmingumas buvo vertinamas populiacijoje, kurioje PD-L1 ekspresija naviko ląstelėse (TC) ≥ 50 %, nustatyta naudojant VENTANA PD-L1 (SP263) Assay (SP263+), taikant Li 2015 m. aprašytą metodą.¹⁴ SP263+ (PD-L1 [SP263] ekspresija ≥ 50 % TC)/22C3+ (TPS ≥ 50 %) pogrupio pacientams efektyvumas buvo nustatytas remiantis 1624 tyrimo duomenimis. SP263+/22C3- (TPS < 50%) pacientų pogrupiui buvo apsvaistyti įvairūs scenarijai, pagal kuriuos buvo daroma prielaida, kad efektyvumas bus toks pat (geriausias atvejis) arba mažesnis, palyginti su SP263+/22C3+ pacientų pogrupiu (blogiausias atvejis) laikoma, kad rizikos santykis (HR) = 1). Efektyvumas SP263+ pacientams buvo nustatytas kaip SP263+/22C3+ ir SP263+/22C3- grupių svertinis vidurkis, kaip aprašyta Li 2015 m.¹⁴ Jautrumo analizės buvo atliktos norint įvertinti trūkstantį VENTANA PD-L1 (SP263) Assay rezultatų įtaką, naudojant kelias imputacijas. Vaisių veiksmingumas, įskaitant turimus ir priskiriamus PD-L1 (SP263) tyrimų rezultatus, buvo įvertintas taikant tuos pačius statistinius metodus, kurie buvo naudojami atliekant 1624 tyrimo veiksmingumo analizę.

SP263+ pacientų, 22C3+ pacientų ir ITT populiacijos pacientų pradinės ir demografinės charakteristikos buvo panašios.

Nustatytas efektyvumas SP263+/22C3+ pacientams buvo panašus į efektyvumą 22C3+ pacientams (25. lent). Atliktos jungiamosios analizės rezultatai su priskyrimu ir be priskyrimo, taip pat pagal visus nagrinėtus scenarijus rodo, kad LIBTAYO klininė nauda, palyginti su chemoterapija, išlieka SP263+ populiacijoje 22C3+ populiacijos atžvilgiu ir pagrindžia LIBTAYO monoterapijos naudojimą 1L sąlygomis pacientams su PD-L1 ≥ 50 %

TC ekspresija NSLPV pacientų populiacijoje, nustatytoje naudojant VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

25. lent. Klininis cemioplímabo efektyvumas pacientams su PD-L1 ≥ 50 %, nustatytas su PD-L1 IHC 22C3 PharmDx ir VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Vertinamosios baigtys	22C3+ a,b (N=563)		22C3+, SP263+ c (N=324)	
	LIBTAYO n=283	Chemoterapija n=280	LIBTAYO n=164	Chemoterapij a n=160
Bendras išgyvenamumas				
Mirčių skaičius (%)	70 (24.7)	105 (37.5)	38 (23.2)	56 (35.0)
Mediana, mėn. (95% CI) d	NR (17.9, NE)	14.2 (11.2, 17.5)	22.1 (17.7, NE)	15.5 (11.4, NE)
Rizikos santykis (95% CI) e	0.57 (0.42, 0.77)		0.52 (0.34, 0.80)	
p-vertė	0.0002		0.0022	
Išgyvenamumas be progresavimo pagal BICR				
Įvykių skaičius (%)	147 (51.9)	197 (70.4)	76 (46.3)	110 (68.8)
Mediana, mėn. (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)
Rizikos santykis (95% CI) e	0.54 (0.43, 0.68)		0.43 (0.32, 0.59)	
p-vertė	<0.0001		<0.0001	

BICR = aklas nepriklausomas centrinis vertinimas; CI = pasikliautinis intervalas; NE = neįvertinamas; NR = nepasiektas; LIBTAYO = cemioplímabas

^a 22C3+ reiškia atsitiktinės atrankos būdu atrinktų pacientų, kurių PD-L1 ekspresija TPS ≥ 50 % naviko ląstelių naudojant „TC“ PD-L1 IHC 22C3 pharmDx“ pagal patvirtintą ženklinimą

^b Iš 1624 tyrimo

^c 22C3+, SP263+ reiškia tiriamuosius, kurių ≥ 50 % TC pagal VENTANA PD-L1 (SP263) tyrimą ir TPS ≥ 50 % naviko ląstelių (TC) pagal PD-L1 IHC 22C3

^d Remiantis Kaplano-Mejerio metodu

^e Remiantis stratifikuotu proporcinio rizikos modeliu

LIBTAYO (cemioplímabo) klininis veiksmingumas 16113 tyrimo 2 dalyje

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay klininis veiksmingumas buvo įvertintas 16113 tyrimo 2 dalyje (NCT03409614), atsitiktinės atrankos pasauliniame III etapo tyrime, tiriančiame LIBTAYO (cemioplímabo) efektyvumą ir saugumą, vartojant kartu su dvigubos platinos chemoterapija, kaip pirmaeilio gydymo pacientams su pažengusiu plokščialąstelinio ir neplokščialąstelinio NSLPV.

Iš viso buvo įtraukti 466 pacientai (visas analizės rinkinys [FAS]). Pacientai buvo atsitiktinai atrinkti (2:1) gauti 350 mg cemioplímabo ir dvigubos platinos chemoterapiją arba placebo ir dvigubos platinos chemoterapiją į veną kas 3 savaites 4 ciklus, priklausomai nuo paciento tolerancijos ir ligos įvertinimo. Atsitiktinė atranka buvo stratifikuota pagal histologiją (neplokščialąstelinis ir plokščialąstelinis) ir PD-L1 ekspresijos TC lygį (<1 %, 1–49 %, ≥50 %). Iš viso 57.1 % pacientų pasireiškė neplokščialąstelinė histologija (pacientai su plokščialąsteline histologija buvo apriboti iki 50 % pagal protokolą), o dauguma (85.2 %) pacientų sirgo metastazavusia (IV stadijos) liga atrankos metu, palyginus su vietine pažengusia (14.8 % [IIIB stadijos: 10.7 % arba IIIC stadijos: 4.1 %]) liga.

Naudojant „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ buvo ištirti 465 iš 466 į tyrimą įtrauktų pacientų navikų mėginiai, siekiant nustatyti PD-L1 ekspresijos lygį. Šių pacientų, kurių navikuose PD-L1 ekspresija pasireiškė ≥ 1 % naviko ląstelių (TC), tiriant VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, procentinė dalis buvo 70.1 %. Galutinis VENTANA PD-L1 (SP263)

Assay dažymo priimtino rodiklis tarp numatyto naudojimo populiacijos pacientų buvo 100.0 %.

Pirminis efektyvumo vertinamosios baigties matas 16113 2 dalyje buvo bendras išgyvenamumas (OS). OS apibrėžtas kaip laikas nuo atsitiktinės atrankos datos iki mirties dėl bet kokių priežasčių. Pirminis efektyvumo tikslas buvo palyginti OS pacientus, kuriems buvo skiriamas cempimabas ir dvigubos platinos chemoterapija su pacientais, kuriems buvo skiriamas placebo ir dvigubos platinos chemoterapija, tarp FAS. Pagrindinė antrinė efektyvumo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be progresavimo (PFS) tarp FAS. PFS apibrėžtas kaip laikas nuo atsitiktinės atrankos datos iki pirmo dokumentuoto naviko progresavimo datos arba mirties dėl bet kokių priežasčių, priklausomai nuo to, kas įvyko anksčiau. OS ir PFS taip pat buvo įvertinti pacientams su PD-L1 ekspresija ≥ 1 % TC, nustatyta pagal VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Galutinės analizės metu (klinikinių duomenų pabaigos data: 2021 m. birželio 14 d.) buvo pastebėti kliniškai svarbūs ir statistiškai reikšmingi OS pagerėjimai cempimabo / chemoterapijos grupėje, lyginant su placebo / chemoterapijos grupe. FAS (N=466) atveju OS mediana buvo ženkliai didesnė cempimabo / chemoterapijos grupėje (21.9 mėn. [95 % CI: 15.5–NE]), palyginus su placebo / chemoterapijos grupe (13.0 mėn. [95 % CI: 11.9–16.1]) (HR=0.706 [95 % CI: 0.534–0.933], p=0.0140).

OS naudą taip pat patvirtino ženklaus PFS pagerėjimas. FAS (N=466) atveju PFS mediana buvo ženkliai didesnė cempimabo / chemoterapijos grupėje (8.2 mėn. [95 % CI: 6.4, 9.3]), palyginus su placebo / chemoterapijos grupe (5.0 mėn. [95 % CI: 4.3, 6.2]) (HR=0.556 [95 % CI: 0.442–0.699], p<0.0001).

Kliniškai reikšmingas OS ir PFS pagerėjimas taip pat buvo pastebėtas pacientams su PD-L1 ≥ 1 % TC (n=327), tai pagrindžia LIBTAYO vartojimą kartu su dvigubos platinos chemoterapija 1L sąlygomis NSLPV pacientams su PD-L1 ≥ 1 % TC ekspresija, nustatyta su VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Efektyvumo rezultatai pacientams su PD-L1 ekspresija ≥ 1 % TC arba <1 % TC pateikiami 26. lent.

26. lent. LIBTAYO klininis efektyvumas pacientams su PD-L1 ekspresija ≥ 1 % TC arba <1 % TC, nustatyta su VENTANA PD-L1 (SP263) Assay

Vertinamosios baigtys	LIBTAYO + chemoterapija	Placebas + chemoterapija
Bendras išgyvenamumas		
PD-L1 ≥ 1 %	(N=217)	(N=110)
Atvejai (%)	78/217 (35.9 %)	55/ 110 (50.0 %)
Mediana (95 % CI), (mėn.) ^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)
Atvejai (%)	54/95 (56.8 %)	27/44 (61.4 %)
Mediana (95 % CI), (mėn.) ^a	12.8 (9.6, 16.5)	14.2 (9.1, 18.0)
HR (95 % CI) ^c	1.006 (0.633, 1.600)	
Išgyvenamumas be progresavimo		
PD-L1 ≥ 1 %	(N=217)	(N=110)
Atvejai (%)	134/217 (61.8 %)	86/110 (78.2 %)
Mediana (95 % CI), (mėn.) ^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)
Atvejai (%)	70/95 (73.7 %)	36/44 (81.8 %)
Mediana (95 % CI), (mėn.) ^a	6.2 (4.4, 8.3)	4.4 (4.2, 6.2)
HR (95 % CI) ^c	0.764 (0.509, 1.146)	

Vertinamosios baigtys	LIBTAYO + chemoterapija	Placebas + chemoterapija
-----------------------	-------------------------	--------------------------

CI = pasikliautinis intervalas, HR = rizikos santykis, NE = nevertingas, LIBTAYO = cempimabas

^a Remiantis Kaplano-Mejerio metodu

^b Remiantis stratifikuotu rizikos modeliui pagal histologiją (plokščialąstelinis, neplokščialąstelinis)

^c Remiantis nestratifikuotu rizikos modeliui

TECENTRIQ (atezolizumab) klininis veiksmingumas „IMpower010“ tyrime

„VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ klininis veiksmingumas buvo įvertintas „IMpower010“ (NCT02486718), III fazės atvirame atsitiktinės atrankos tyrime, kurio tikslas – iširti TECENTRIQ (atezolizumab) (anti-PD-L1 antikūno) efektyvumą ir saugumą, palyginti su geriausiu palaikomoju gydymu (BSC) po adjuvantinės chemoterapijos cisplatinos pagrindu pacientams, sergantiems visiškai rezekuotu IB–IIIA stadijos NSLPV.

Iš viso 1280 įtrauktų pacientų atlikta naviko rezekcija ir jiems buvo galima skirti iki 4 ciklų cisplatinos pagrindo chemoterapijos. Atsitiktinės atrankos būdu (1:1) buvo atrinkti 1005 pacientai, kuriems, atsistatius po operacijos, kas 3 savaites 16 ciklų buvo leidžiama į veną 1200 mg TECENTRIQ, jei liga neatsinaujino arba nebuvo nepriimtino toksiškumo, arba BSC. Atsitiktinė atranka buvo atliekama stratifikuojant pagal lytį, ligos stadiją, histologiją ir PD-L1 ekspresiją. Iš atsitiktinės atrankos būdu atrinktų pacientų 12 % pacientų liga buvo IB stadijos, 47 % – II stadijos, o 41 % – IIIA stadijos.

Naudojant „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ buvo iširti 1169 iš 1280 į tyrimą įtrauktų pacientų (įskaitant 985 iš 1005 atsitiktinės atrankos būdu atrinktų pacientų) navikų mėginių, siekiant nustatyti PD-L1 ekspresijos lygį. Pacientų, kurių navikuose PD-L1 ekspresija pasireiškė ≥ 1 % arba ≥ 50 % naviko ląstelių (TC), tiriant VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, procentinė dalis buvo atitinkama 55 % ir 26 %. Galutinės „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ dažymo priimtino rodiklis tarp numatyto naudojimo populiacijos pacientų buvo 99.3 %.

Pirminis „IMpower010“ veiksmingumo rodiklis buvo tyrėjo įvertintas išgyvenamumas be ligos (DFS). DFS apibrėžtas kaip laikas nuo atsitiktinės atrankos datos iki bet kurios iš šių datų: pirmojo dokumentais patvirtinto ligos atsinaujinimo, naujo pirminio NSLPV arba mirties dėl bet kokių priežasčių, atsižvelgiant į tai, kuri iš šių datų buvo ankstesnė. Pirminis veiksmingumo tikslas buvo įvertinti PD-L1 ≥ 1 % TC (pagal SP263) II–IIIA stadijos pacientų populiacijos DFS. Pagrindiniai antriniai veiksmingumo tikslai buvo įvertinti PD-L1 ≥ 50 % TC (pagal SP263) II–IIIA stadijos pacientų populiacijos DFS ir bendrą išgyvenamumą (OS) ITT populiacijoje.

Atliekant tarpinę DFS analizę (klinikinių duomenų pabaigos data: 2021 m. sausio 21 d.), tyrimas atitiko pirminę vertinamąją baigtį ir parodė statistiškai reikšmingą DFS pagerėjimą TECENTRIQ pogrupyje, palyginti su BSC pogrupiu PD-L1 ≥ 1 % TC II–IIIA stadijos pacientų populiacijoje (n = 476) (stratifikuotas HR: 0.66, 95 % CI: 0.50, 0.88, p-vertė 0.004). Stebėjimo trukmės mediana buvo maždaug 32 mėnesiai. Atlikus antrinę objektyvią pacientų, kurių PD-L1 TC ≥ 50 % II–IIIA stadijos (n = 229), analizę, nustatyta, kad kliniškai reikšmingai pagerėjo DFS, o nestratifikuotas HR buvo 0.43 (95 % CI: 0.27, 0.68).

Kliniškai reikšmingas DFS pagerėjimas taip pat pastebėtas pacientams, kurių PD-L1 ≥ 50 % TC II–IIIA stadija be EGFR mutacijų ar ALK persitvarkymų (n = 209).

Efektyvumo rezultatai PD-L1 ≥ 50 % TC II–IIIA stadijos pacientų populiacijoje (su EGFR mutacijomis arba ALK persitvarkymais ir be jų) pateikti 27. lent.

27. lent. IMpower010 efektyvumo rezultatai pacientams su II–IIIA stadijos NSLPV su PD-L1 (SP263) ekspresija ≥ 50 % TC.

	≥ 50 % TC		≥ 50 % TC be EGFR mutacijų ar ALK persitvarkymų	
	A grupė (TECENTRIQ) n = 115	B grupė (BSC) n = 114	A grupė (TECENTRIQ) n = 106	B grupė (BSC) n = 103
DFS įvykių (%)	28 (24.3 %)	52 (45.6 %)	24 (22.6 %)	45 (43.7 %)

	≥ 50 % TC		≥ 50 % TC be EGFR mutacijų ar ALK persitvarkymų	
	A grupė (TECENTRIQ) n = 115	B grupė (BSC) n = 114	A grupė (TECENTRIQ) n = 106	B grupė (BSC) n = 103
DFS mediana, mėnesiai (95 % CI) ^a	NE (42.3, NE)	35.7 (29.7, NE)	NE (NE, NE)	37.3 (30.1, NE)
Rizikos santykis (95 % CI) ^b	0.43 (0.27, 0.68)		0.43 (0.26, 0.71)	
p-vertė	0.0002		0.0002	

DFS = išgyvenamumas be ligos; CI = pasikliautinis intervalas; NE = neįvertinamas
BSC = geriausia palaikomoji priežiūra

^a Stebėjimo trukmės mediana buvo maždaug 32 mėnesiai. months.

^b Nestratifikuota

TRIKČIŲ DIAGNOSTIKA

Trikčių diagnostikos rekomendacijos pateikiamos 28. lent. Jei problemos negalima priskirti nė vienai iš nurodytų priežasčių arba jei siūlomi taisomieji veiksmai problemos neišsprendžia, kreipkitės į vietinį pagalbos tarnybos atstovą.

28. lent. „VENTANA PD-L1 (SP263) Assay“ trikčių šalinimo rekomendacijos.

Problema	Galima priežastis	Siūlomi veiksmai
Šviesūs arba nenusidažę stikleliai	Pasirinktas netinkamas dažymo protokolas	Patikrinkite, ar buvo naudota rekomenduojama dažymo procedūra.
		Patikrinkite, ar VENTANA PD-L1 (SP263) pasirinktas kaip pirminis antikūnas.
	Audinių irimas	Patikrinkite, ar audiniai buvo nudažyti per rekomenduojamą laiką po padalijimo.
	Dozatoriaus triktis	Patikrinkite, ar nuimtas antgalio dangtelis.
		Įsitikinkite, kad dozatorius užpildytas.
		Patikrinkite, ar užpildymo kameroje nėra pašalinių medžiagų arba dalelių, pvz., skaidulų ar nuosėdų.
		Žr. linijinio dozatoriaus pakuotės lapelį, susijusį su P/N 741-4905, adresu navifyportal.roche.com .
	Netinkamas dozuojamas reagentas arba jo nėra	Užtikrinkite, kad būtų naudojami tik rekomenduojami fiksatyvai ir fiksavimo laikai.
		Pasirūpinkite, kad dozuojami reagentai būtų tinkamai užpildyti.
Perteklinis foninis stiklelių dažymas	Pasirinktas netinkamas dažymo protokolas	Patikrinkite, ar buvo naudota rekomenduojama dažymo procedūra.

Problema	Galima priežastis	Siūlomi veiksmai
	Netinkamas dozuojamas reagentas arba jo nėra	Pasirūpinkite, kad dozuojami reagentai būtų tinkamai užpildyti.
	Naudojamas netinkamas fiksavimo metodas.	Užtikrinkite, kad būtų naudojami tik rekomenduojami fiksatyvai ir fiksavimo laikai.
Audiniai atsiskyrę nuo stiklelių	Naudojami netinkami mikroskopo objektiniai stikleliai	Užtikrinkite, kad būtų naudojami teigiamai įkrauti mikroskopo objektiniai stikleliai.

ŠALTINIAI

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

PASTABA. Šiame dokumente dešimtainės trupmenos visada skiriamos tašku. Jis atskiria sveikąją dešimtainio skaičiaus dalį nuo trupmeninės dalies. Tūkstančių skirtukai nenaudojami.

Saugos ir veiksmingumo santrauką galima rasti čia:

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

Simboliai

Be ISO 15223-1 standarte pateiktų simbolių ir ženklų (USA: daugiau informacijos žr. elabdoc.roche.com/symbols), „Ventana“ taip pat naudoja toliau nurodytus simbolius ir ženklus.



Pasaulinės prekybos identifikacinis numeris

„Rx only“ USA: Dėmesio. Pagal federalinius įstatymus šį prietaisą galima parduoti tik gydytojui arba jo užsakymu.

PERŽIŪROS ISTORIJA

Perž.	Atnaujinimai
E	Atnaujinti skyriai „Išspėjimai ir atsargumo priemonės“, „Dažymo procedūra“, „Analitinis efektyvumas“ sergant nesmulkiąsėliniu plaučių vėžiu“ ir „Simboliai“. Pridėtas „BenchMark ULTRA PLUS“ prietaisas.

INTELEKTINĖ NUOSAVYBĖ

VENTANA, BENCHMARK ir OPTIVIEW yra „Roche“ prekių ženklai. Visi kiti prekių pavadinimai ir prekių ženklai yra atitinkamų jų savininkų nuosavybė.

© 2024 Ventana Medical Systems, Inc.

For USA: Rx only

KONTAKTINĖ INFORMACIJA



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

www.roche.com

