



SEELER & DR. FELLMETH
NOTARE

КОПИЯ

NOTARE SEELER & DR. FELLMETH · Q7, 23 · 68161 MANNHEIM

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit
beglaubigt.

Mannheim, den 30. JULI 2021

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



Руководство пользователя

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

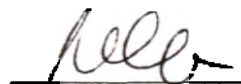
Программный алгоритм uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm для анализа цифровых изображений ткани немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) на предметных стеклах, окрашенных иммуногистохимическим методом для определения наличия белка PD-L1 (SP263) для диагностики *in vitro* производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

РАЗРАБОТЧИК:

Ventana Medical Systems, Inc., 1910 East Innovation Park Drive, Tucson, AZ 85755 USA

Roche Diagnostics GmbH

Date: 27 July 2021



Andrea Weber
Manager Global Regulatory Affairs

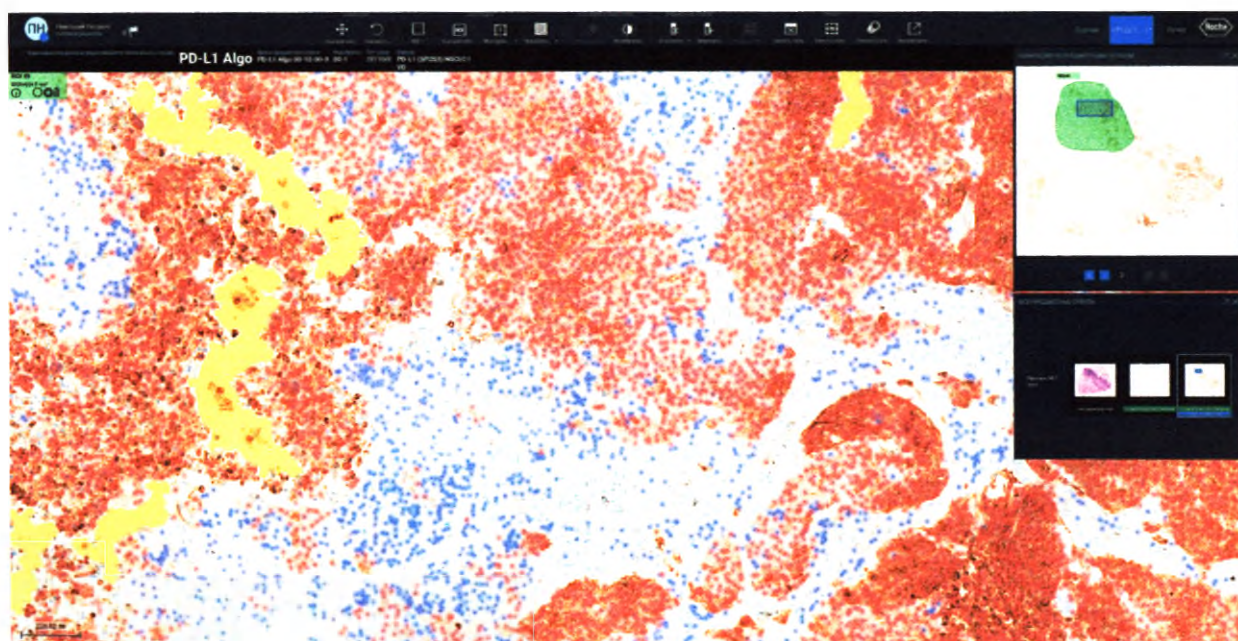
Stamp Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim

2021

Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim; Telefon +49-621-759-0; Telefax +49-621-759-2800

Sitz der Gesellschaft: Mannheim - Registergericht: AG Mannheim HRB 3062 - Geschäftsführung: Claus Heberde; Andreas Schmitz - Aufsichtsratsvorsitzender: Dr. Thomas Schinecker

Руководство по алгоритму анализа изображений uPath PD-L1 (SP263) для выявления немелкоклеточного рака легкого



Оглавление

Вступления	1
Краткий обзор и объяснение алгоритма	2
Клиническое значение	3
Целевое использование	4
Целевое использование изделия	4
Цель руководства по алгоритму	4
Принцип проведения анализа	6
Ограничения	6
Характеристики сети	7
Безопасность данных	8
Рабочий процесс использования алгоритма uPath PD-L1 (SP263)	9
Рабочий процесс патоморфолога	11
Анализ изображения PD-L1: наложение ложного цвета	15
Характеристики окрашивания	17
Оценка теста VENTANA PD-L1 (SP263) Assay	17
Оценка окрашивания алгоритмом uPath PD-L1 (SP263)	17
Характеристики производительности	28
Сравнение методов	28
Исследования воспроизводимости среди патоморфологов	29
Исследования воспроизводимости среди сканеров	30
Поиск и устранение неисправностей	31
Список литературы	35

Вступление

Программное обеспечение uPath (ПО uPath) с алгоритмом анализа изображений uPath PD-L1 (SP263) для выявления немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) (алгоритм uPath PD-L1 (SP263)) представляет собой систему программного обеспечения, разработанную для оценки экспрессии белка в иммуногистохимически (ИГХ) окрашенных гистологических срезах здоровых и неопластических тканей, фиксированных формалином и залитых парафином (FFPE).

ПО uPath — это комплексное программное обеспечение по цифровой гистопатоморфологии, которое позволяет лабораториям патоморфологической анатомии получать, просматривать, анализировать, делиться цифровыми изображениями патоморфологических образцов, управлять ими и составлять отчеты на основании полученной информации. Используя ПО uPath, патоморфолог может просматривать цифровые изображения с различным увеличением, добавлять аннотации, выполнять измерения срезов тканей, проводить анализ изображений и создавать отчеты.

Примечание. Алгоритм uPath PD-L1 (SP263) представляет собой вспомогательную компьютеризированную методологию, которая помогает получать изображения образцов тканей, сделанных на предметном стекле микроскопа и окрашенных ИГХ, и измерять их на наличие белка PD-L1. Чтобы обеспечить достоверность результатов анализа изображений, патоморфолог должен подтверждать согласованность данных с помощью соответствующих средств контроля, как указано в инструкции по применению теста VENTANA PD-L1 (SP263) Assay (PN 741-4905). Вся документация по продукту доступна на сайте dialog.roche.com.

Краткий обзор и объяснение алгоритма

Для анализа изображений патоморфолог использует ПО uPath, чтобы выбрать и выделить одну или несколько интересных областей (ROI). Патоморфолог может просматривать каждую ROI с разным увеличением и анализировать ее с помощью алгоритма uPath PD-L1 (SP263).

Производится подсчет общего количества опухолевых клеток-мишеней (ТС), а затем эти ТС стратифицируются по тому, окрашены они или не окрашены. Алгоритм uPath PD-L1 (SP263) делит количество окрашенных ТС на общее количество ТС (окрашенных и неокрашенных), чтобы сгенерировать оценку положительного результата анализа на PD-L1 ТС по шкале от 0 до 100 %. Алгоритм uPath PD-L1 (SP263) может генерировать оценку для конкретной ROI или совокупную оценку для всех выбранных ROI на препарате. Хотя алгоритм в рамках общего анализа обнаруживает также и неопухолевые клетки, в наложении и итоговом результате отображаются только ТС, использованные при вычислении оценки положительного результата анализа на ТС.

Патоморфолог может принять оценку, предоставленную алгоритмом uPath PD-L1 (SP263), или откорректировать оценку вручную. Патоморфолог должен внимательно проверить, что алгоритм отметил как положительные, так и отрицательные ТС, а также подтвердить, что алгоритм верен, или обеспечить ручную корректировку.

Алгоритм uPath PD-L1 (SP263) не производит самостоятельных интерпретаций данных, поэтому только квалифицированный патоморфолог может использовать алгоритм в сочетании с гистологическим исследованием, соответствующей клинической информацией и надлежащим контролем. Он разработан и показан в качестве помощи патоморфологу для оценки экспрессии PD-L1 при пороговом уровне в 50 %.

Клиническое значение

В течение нескольких десятилетий рак легких является самым распространенным онкологическим заболеванием в мире и остается основной причиной смертности от рака во всем мире. По оценкам, на него приходится 12,9 % всех новых случаев рака и он является причиной почти 1,76 миллиона смертей ежегодно во всем мире, а это примерно одна из пяти смертей, связанных с раком.¹ NSCLC является самым распространенным типом рака легких, и на его долю приходится примерно 85 % всех случаев рака легких.² У большинства пациентов с NSCLC имеется неоперабельная местнораспространенная форма рака (стадия IIIB) или метастазирующая опухоль (стадия IV), которые в настоящее время не поддаются лечению. Коэффициент 5-летней относительной выживаемости при NSCLC, диагностированном на поздних стадиях, составляет 4,7 %.²

Лиганд-1 белка программируемой гибели клеток (PD-L1) представляет собой трансмембранный белок, экспрессируемый на активированных Т-клетках, который подавляет иммунный ответ путем связывания с двумя ингибирующими рецепторами программируемой гибели-1 (PD-1) и B7-1 (CD80).³ Связывание PD-L1 с PD-1 ингибирует пролиферацию Т-клеток, выработку цитокинов и цитолитическую активность, что приводит к функциональной инактивации или истощению Т-клеток. PD-L1 также связывается с CD80 на антиген-презентирующих клетках и активированных Т-клетках, опосредуя подавление иммунных ответов, включая ингибирование активации Т-клеток и выработки цитокинов.⁴ Экспрессия PD-L1 наблюдается в иммунных клетках и ТС.^{5,6} Сообщалось, что aberrantная экспрессия PD-L1 на ТС препятствует формированию противоопухолевого иммунитета, что приводит к иммунной эвазии.^{6,7} Было показано, что появление иммунотерапий, прерывающих путь PD-L1/PD-1, улучшает коэффициент выживаемости пациентов с диагнозом NSCLC. Однако прогноз лечения зависит от уровня экспрессии PD-L1 и, следовательно, требует определения PD-L1 с помощью иммуногистохимического окрашивания.

Иммуногистохимия может использоваться для обнаружения специфических антигенов, присутствующих в образцах тканей, что делает ее эффективным инструментом для патоморфологов в диагностике и прогнозировании карцином. Тест VENTANA PD-L1 (SP 263) Assay — это кроличье моноклональное антитело, предназначенное для лабораторного использования с целью

определения белка PD-L1 в срезах FFPE здоровой и неопластической ткани. В гистологических тканевых препаратах морфология неповрежденной ткани помогает в интерпретации положительного результата PD-L1 образца пациента.

Все гистологические тесты должен интерпретировать специалист по морфологии NSCLC и (или) патоморфологии. Результаты нужно дополнять морфологическими исследованиями и надлежащими методами контроля наряду с другими клиническими и лабораторными данными.

Целевое использование

Целевое использование изделия

Алгоритм анализа изображений uPath PD-L1 (SP263) для выявления немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) предназначен для использования в качестве помощи патоморфологу в обнаружении и измерении белка PD-L1 в тканях NSCLC, фиксированных формалином и залитых в парафин. При использовании совместно с тестом VENTANA PD-L1 (SP263) Assay он показан для использования в качестве вспомогательного средства при выявлении пациентов с NSCLC для лечения с помощью терапий с пороговым значением положительного результата PD-L1 TC $\geq 50\%$ в соответствии с утвержденной маркировкой терапевтического продукта.

Примечание. Алгоритм анализа изображений uPath PD-L1 (SP263) для выявления NSCLC представляет собой вспомогательную компьютеризированную методологию, которая помогает получать изображения образцов тканей, сделанных на предметном стекле микроскопа и окрашенных ИГХ, и измерять их на наличие белка PD-L1. Чтобы обеспечить достоверность результатов анализа изображений, патоморфолог должен проверять согласованность данных и применять соответствующие средства контроля, как указано в инструкции по применению теста VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Этот алгоритм предназначен для диагностики *in vitro* (IVD).

Цель руководства по алгоритму

Это руководство по алгоритму uPath PD-L1 (SP263) (руководство по алгоритму) предназначено для того, чтобы:

- предоставить справочную информацию о целевом использовании алгоритма uPath PD-L1 (SP263), принципах тестирования и ограничениях;
- определить необходимые материалы, ИТ, безопасность данных и сетевые требования;
- предоставить пошаговые инструкции для запуска алгоритма uPath PD-L1 (SP263);
- предоставить фотографические изображения, которые иллюстрируют, как следует использовать алгоритм uPath PD-L1 (SP263);
- предоставить инструмент для облегчения использования алгоритма uPath PD-L1 (SP263) на FFPE-срезах NSCLC, окрашенных с помощью теста VENTANA PD-L1 (SP263) Assay;
- предоставить примеры изображений сложных случаев, чтобы дать рекомендации по использованию алгоритма uPath PD-L1 (SP263) при их оценке;
- показать рабочие характеристики алгоритма uPath PD-L1 (SP263).

Принцип проведения анализа

В алгоритме uPath PD-L1 (SP263) используются методы анализа изображений для получения оценки положительного результата анализа ТС.

Алгоритм uPath PD-L1 (SP263) использует предварительно заданные параметры для оценки изображений ткани, окрашенной с помощью теста VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Основные этапы анализа изображений

- Выявление пробелов и автоматическое исключение из анализа.
- Обнаружение клеток по всему изображению.
- Классификация клеток как ТС или других типов клеток.
- Идентификация окрашенных и неокрашенных ТС.
- Вычисление оценки положительного результата анализа ТС путем деления количества окрашенных ТС на общее количество ТС.

Идентификация и оценка опухолевых клеток

- Алгоритм uPath PD-L1 (SP263) идентифицирует ТС, используя цвет, интенсивность, размер и морфологические особенности.
- Идентифицированные ТС классифицируются как окрашенные за счет обнаружения мембран и использования предварительно заданных пороговых значений.
- Чтобы вычислить процент окрашенных ТС, количество окрашенных ТС делится на общее количество ТС.

Определение пробелов

- Алгоритм uPath PD-L1 (SP263) автоматически исключает пробелы. Такие артефакты, как грязь, царапины или чернила, не исключаются автоматически.
- Пользователь может просматривать области, определенные алгоритмом как пробелы, используя наложение ложных цветов; см. раздел «Анализ изображения PD-L1: наложение ложных цветов» на стр. 15.

Критерии для получения положительного выходного результата анализа ТС

- Алгоритм uPath PD-L1 (SP263) сообщает оценку результата до одной цифры в разряде десятых, например 4,8 %.
- Не рекомендуется округлять в большую или меньшую сторону. Например, 4,8 % не следует округлять до 5 %.

Ограничения

Алгоритм uPath PD-L1 (SP263) разработан для работы с тестом VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Результаты теста зависят от качества и точности полученного ИГХ-препарата и последующего изображения, которое анализируется.

Патолог должен проверить окрашивание VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, исследуя препарат в ПО uPath и внутренние средства контроля, чтобы убедиться, что ожидаемые результаты были получены до анализа изображений препаратов.

Используйте рекомендации производителя для теста VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, включая все материалы положительного и отрицательного контроля качества для каждого цикла окрашивания. Если контрольные препараты неприемлемого качества, повторно окрасьте ткань для получения приемлемых результатов.

Патоморфолог должен следовать рекомендациям по интерпретации теста VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Только квалифицированный патоморфолог может использовать алгоритм uPath PD-L1 (SP263) в сочетании с гистологическим исследованием, соответствующей клинической информацией и надлежащим контролем. Он не предназначен для самостоятельного использования и требует компетентного участия человека на протяжении всего процесса анализа.

Алгоритм uPath PD-L1 (SP263) может генерировать неправильные оценки, если захваченные изображения имеют аномальное окрашивание.

Алгоритм uPath PD-L1 (SP263) может отклонять ядра опухолевых клеток, которые имеют удлинённую форму, независимо от общей формы клетки. По этой причине опухоли, содержащие большое количество клеток с удлинёнными ядрами, могут нуждаться в ручной оценке.

Алгоритм uPath PD-L1 (SP263) прошёл подготовку, разработку и проверку на образцах тканей NSCLC.

Алгоритм uPath PD-L1 (SP263) не тестировался, а его безопасность и эффективность не проверялись при использовании с персональным компьютером (PC) из дома.

Алгоритм uPath PD-L1 (SP263) может неправильно идентифицировать клетки из-за слабого цитоплазматического и (или) мембранного

окрашивания, сильного окрашивания иммунных клеток, которое перекрывается с окрашиванием TC, где имеется значительное смешанное воспаление, TC с цитоплазматическим ярко-розовым окрашиванием и нецелевым окрашиванием. Это может привести к неправильной идентификации TC как не являющихся TC, а не являющихся TC клеток как клеток TC.

Хотя требуется исключить макрофаги из области анализа, исключить все макрофаги не всегда возможно. В результате на оценку, генерируемую алгоритмом uPath PD-L1 (SP263), могут влиять макрофаги в анализируемой ROI. Это очень важно, когда оценка пациента близка к пороговому значению в 50 %.

Окрашивание цитоплазмы обычно диффузное, в некоторых случаях наблюдается мелкозернистое окрашивание. В редких случаях наблюдалось окрашивание различной интенсивности околоядерных точечнообразных тел. Общий процент интенсивности сигнала мембраны опухолевой клетки оценивается визуально и используется для определения уровня экспрессии PD-L1. Окрашивание цитоплазмы TC не принимается во внимание при определении экспрессии PD-L1. Антитело изотипического отрицательного контроля используется для того, чтобы оценить наличие фона в тестируемых образцах и установить исходный уровень интенсивности окрашивания.

Алгоритм uPath PD-L1 (SP263) показан для использования в качестве вспомогательного средства при выявлении пациентов с NSCLC для лечения с помощью терапий с пороговым значением положительного результата PD-L1 TC 50 % в соответствии с утвержденной маркировкой терапевтического продукта.

Характеристики сети

Рекомендуется сетевое соединение 1 Гбит/с между ПО uPath и системой управления изображениями (IMS).

Таблица 1. Технические характеристики сервера для небольших лабораторий (минимальные требования)

Параметр	Подробности
Процессор	2,4 ГГц
Количество ядер	4
ОП	20 ГБ
Гиперпотоковость	Отключено
Жесткий диск	Полупроводниковый накопитель 240 ГБ
Операционная система	Microsoft Windows Server 2016
Поддержка виртуальных машин (ВМ)	Да
Антивирус	Symantec Endpoint Protection, версия 12
Мощность	110/220 В, 800 Вт (2)
Порты	Адаптер HPE Eth 10/25 Гбит/с с 2 портами USB
Бесперебойный источник питания	Рекомендуется

Таблица 2. Технические характеристики сервера для средних и крупных лабораторий. (минимальные требования)

Параметр	Подробности
Процессор	2,4 ГГц (2 процессора)
Количество ядер	8 на процессор / всего 16
ОП	40 ГБ
Гиперпотоковость	Отключено
Жесткий диск	Полупроводниковый накопитель 240 ГБ (2x)
Операционная система	Microsoft Windows Server 2016
Поддержка виртуальных машин (ВМ)	Да
Антивирус	Symantec Endpoint Protection, версия 12
Мощность	110/220 В, 800 Вт (2)
Порты	Адаптер HPE Eth 10/25 Гбит/с с 2 портами USB
Бесперебойный источник питания	Рекомендуется

Безопасность данных

Вредоносное программное обеспечение или несанкционированный доступ к прибору может привести к потере данных или нарушению доступности прибора.

Во избежание заражения вредоносным программным обеспечением, несанкционированного доступа или неправильного использования прибора необходимо выполнять следующие рекомендации.

- Не устанавливайте и не запускайте на приборе какое-либо другое программное обеспечение.
- Убедитесь, что другие компьютеры и службы в сети защищены должным образом от вредоносного программного обеспечения и несанкционированного доступа. Например, лабораторная информационная система (ЛИС), общий ресурс архивирования, общий ресурс резервного копирования или общий сетевой ресурс.
- Ответственность за безопасность своей локальной сети, особенно за ее защиту от вредоносного программного обеспечения и атак, несут заказчики. Эта защита может включать такие меры, как брандмауэр, для отделения устройства от неконтролируемых сетей. Эта защита может также включать меры, обеспечивающие отсутствие вредоносного кода в подключенной сети.
- Ограничьте физический доступ к прибору и всей подключенной ИТ-инфраструктуре (компьютеры, кабели, сетевое оборудование и др.).
- Убедитесь, что файлы резервных копий и архивные файлы прибора защищены от несанкционированного доступа и сбоев в системе. В этот список входят: удаленное хранилище, узлы аварийного восстановления и безопасная передача файлов резервных копий.
- Если возможно, используйте брандмауэр для ограничения сетевого трафика.
- USB-накопители можно использовать для некоторых видов резервного копирования и восстановления. Неправильное обращение с USB-накопителем может привести к потере данных или неисправности прибора.
- Используйте только те USB-накопители, которые проверены и установлены вашим местным представителем сервисной службы Roche.
- Одновременно может использоваться только одно USB-устройство. Перед тем как вставить USB-накопитель, убедитесь, что другое USB-устройство отсутствует.
- Перед извлечением USB-накопителя нажмите кнопку Eject (Извлечь) в Windows.
- Конфигурацию операционной системы (ОС) по умолчанию, поставляемую с сервера, не следует изменять, поскольку это влияет на конфигурации усиленной ОС.
- Чтобы вирус не заразил ПО uPath, и используйте USB-накопитель исключительно для прибора. Не храните другие данные на этом USB-накопителе.

Рабочий процесс использования алгоритма uPath PD-L1 (SP263)

Предоставленные материалы

- Алгоритм uPath PD-L1 (SP263)

Необходимые, но не предоставленные материалы

- ПО uPath
- Образцы тканей NSCLC, окрашенные с помощью теста VENTANA PD-L1 (SP263) Assay с использованием набора OptiView DAB IHC Detection Kit на приборе BenchMark ULTRA
- Сканер предметных стекол VENTANA DP 200

Предупреждения и меры предосторожности

1. Для диагностики in vitro (IVD).
2. Только для профессионального использования.
3. **ВНИМАНИЕ!** В Соединенных Штатах федеральный закон разрешает продажу этого алгоритма только врачам или по их указанию. (Rx only)
4. Чтобы сообщить о предполагаемых серьезных происшествиях, связанных с этим алгоритмом, обратитесь к местному представителю компании Roche и в компетентный орган государства-члена или страны, в которой зарегистрирован пользователь.

Рабочий процесс

1. Образец ткани NSCLC на предметном стекле окрашивают с помощью теста VENTANA PD-L1 (SP263) Assay с использованием прибора BenchMark ULTRA.
2. Получение изображения (сканирование цельного препарата) выполняется с помощью сканера предметных стекол VENTANA DP 200 при 20-кратном увеличении в одной z-плоскости.
3. После получения цифровых изображений они передаются с компьютера, связанного со сканером предметных стекол VENTANA DP 200, в систему управления изображениями (IMS) на централизованном сервере.
4. После передачи на сервер в ПО uPath будет создана история пациента. Создание истории пациента может происходить автоматически посредством связи с лабораторной информационной системой (ЛИС) с использованием идентификационной информации, содержащейся на этикетке со штрихкодом на предметном стекле, или вводимой вручную в ПО uPath (см. руководство пользователя ПО uPath (PN 1018943EN)).
5. Если алгоритм uPath PD-L1 (SP263) установлен (должен быть установлен на отдельном сервере от ПО uPath и IMS) и к 20-кратно увеличенному изображению добавлены соответствующий краситель и тип ткани, то ПО uPath автоматически запускает анализ цельного препарата (WSA).
6. WSA автоматически анализирует полностью отсканированное изображение.
7. После завершения WSA патоморфолог получает уведомление от ПО uPath в блоке просмотра на синей полосе, что означает: Analysis successful (Анализ выполнен успешно).
8. Для оценки патоморфолог может выбрать определенные ROI, используя имеющиеся в ПО uPath инструменты для ROI и Exclusion (Исключение).
9. Патоморфолог просматривает результаты анализа изображений, а затем либо принимает оценку, либо корректирует ее вручную.

Окрашивание

- Подготовка и окрашивание тканей должны выполняться согласно рекомендациям, приведенным в инструкции по применению теста VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.
- Все надлежащие контрольные образцы следует изучить, а препараты следует повторно окрасить, если окрашивание не соответствует рекомендациям, изложенным в инструкции по применению теста VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.
- Для алгоритма uPath PD-L1 (SP263) требуется использование теста VENTANA PD-L1 (SP263) Assay и любого дополнительного материала или расходного материала, перечисленных в инструкции по применению теста VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, для окрашивания тканей перед тестом.
- Тест VENTANA PD-L1 (SP263) Assay обнаруживает белок PD-L1 в FFPE-ткани NSCLC, окрашенной с помощью набора OptiView DAB IHC Detection Kit на приборе BenchMark ULTRA.

Хотя тест VENTANA PD-L1 (SP263) Assay обнаруживает белок PD-L1 в FFPE-ткани NSCLC, окрашенной на приборе BenchMark ULTRA, валидация алгоритма uPath PD-L1 (SP263) была проведена с помощью набора OptiView DAB IHC Detection Kit, окрашенного на приборе BenchMark ULTRA.

Захват изображения

Для сканирования препаратов необходим сканер предметных стекол VENTANA DP 200. Изображения необходимо сканировать с 20-кратным увеличением. Рекомендуется, чтобы на ткани не было складок и чернил. Рекомендуется повторно сканировать препараты, если большие участки изображения не находятся в фокусе. Дополнительную информацию о сканировании см. в руководстве пользователя для сканера предметных стекол VENTANA DP 200 IVD (номер по каталогу 1017149RU).

Общая навигация: ПО uPath

ПО uPath может быть настроено в соответствии с индивидуальными потребностями участка, включая, помимо прочего, конфигурацию отчетов и пользовательский интерфейс. В данном руководстве по алгоритму основное внимание уделяется инструментам, которые необходимы исключительно для использования алгоритма uPath PD-L1 (SP263). Для получения дополнительной информации о ПО uPath, просим ознакомиться с руководством пользователя ПО uPath.

Рабочий процесс патоморфолога

Открытие истории пациента

Доступ к изображениям тканей NSCLC, окрашенных с помощью теста VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, можно получить, если щелкнуть дважды по истории пациента или выбрать историю пациента и нажать вкладку просмотра в ПО uPath (рис. 1).



Рис. 1

Появится экран со всеми изображениями, связанными с данной историей пациента (рис. 2).

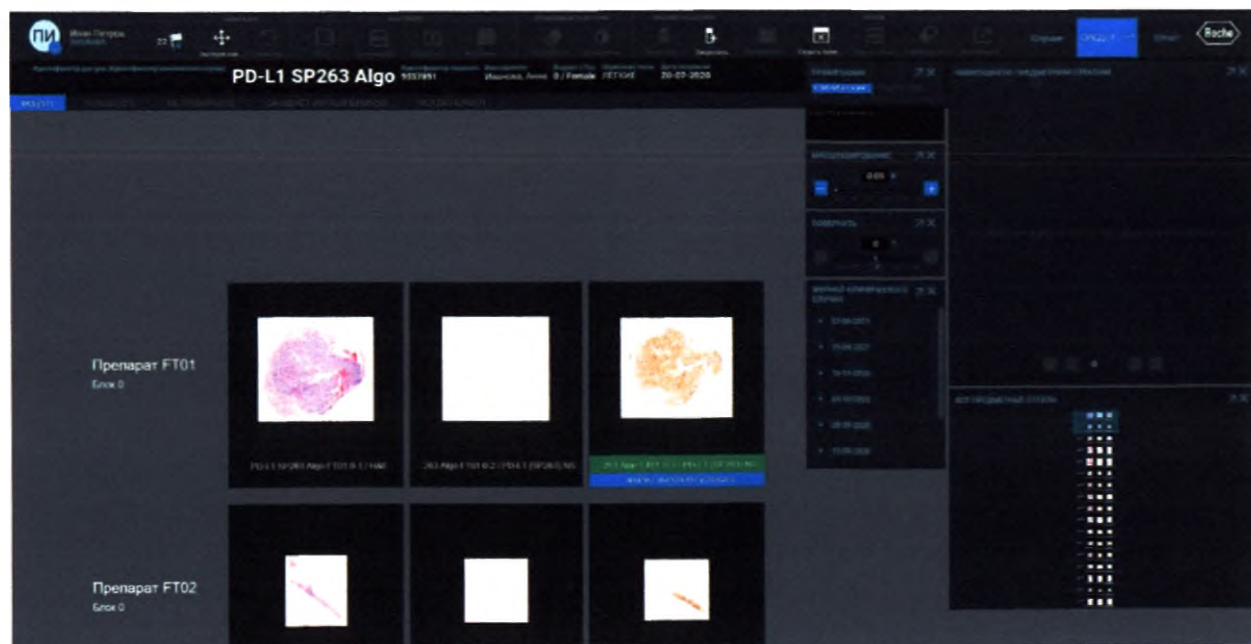


Рис. 2

После сканирования предметного стекла, окрашенного тестом VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, на сканере предметных стекол VENTANA DP 200 при 20-кратном увеличении изображение импортируется в ПО uPath и связывается с историей пациента. Алгоритм uPath PD-L1 (SP263) автоматически запускает анализ цельного препарата (WSA). Время завершения этапа предварительного вычисления WSA зависит от технических характеристик сервера, размера изображения и количества изображений в очереди. Отображаемая надпись waiting to start auto-analysis (ожидает начала автоанализа) указывает на то, что изображения находятся в очереди и еще не проанализированы. Надпись analyzing (выполняется анализ) отображается при выполнении WSA (рис. 3 и 4). После окончания анализа изображения с помощью WSA в ПО uPath под изображением препарата в блоке просмотра в ПО uPath будет отображаться надпись analysis successful (анализ выполнен успешно) (рис. 5). Изображения не могут быть оценены до успешного завершения WSA.

выполняется анализ

Рис. 3

ожидание начала автоматического анализа

Рис. 4

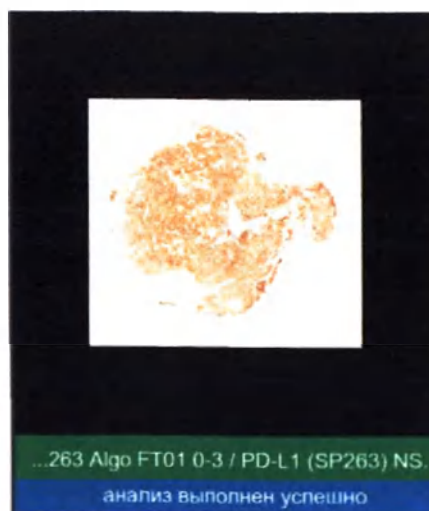


Рис. 5

Оконтуривание ROI всей опухоли: выбор области опухоли

Используйте кнопку Freehand (Ручной выбор) в выпадающем меню ROI (рис. 6), чтобы выбрать область(и) опухоли на изображении ИГХ-препарата для анализа. На рис. 7 показано изображение с одной представленной ROI. Можно выбрать и другие ROI. Каждая выбранная область приведет к появлению ROI в области Slide Panel (Панель предметных стекол) (рис. 8).



Рис. 6



Рис. 7

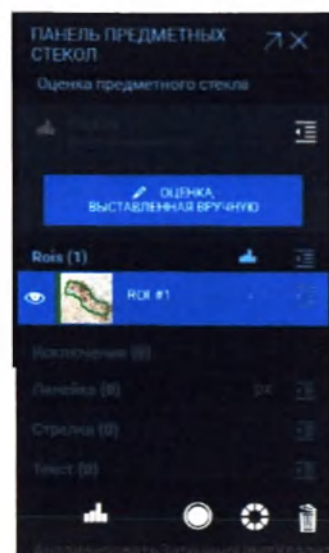


Рис. 8

Оконтуривание ROI всей опухоли: исключаемая область

При оконтуривании ROI может потребоваться исключение определенных областей. Определенные области, которые следует избегать или опускать, а также их примеры будут рассмотрены в разделе «Характеристики окрашивания», представленном ниже. Используйте инструмент для исключения Freehand (Ручной выбор) в выпадающем меню Exclusion (Исключение) (рис. 9), чтобы исключить определенные области (рис. 10). Если большие области изображения размыты или не в фокусе, препарат следует отсканировать повторно.



Рис. 9

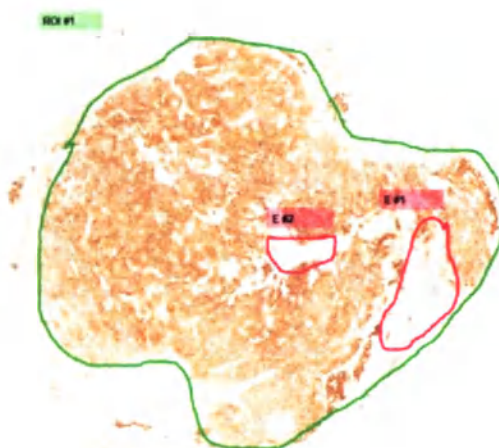


Рис. 10

Исключаемые области не будут анализироваться алгоритмом, а окрашенные и неокрашенные ТС в этой области будут исключены из общей области анализа. Если ROI уже проанализирована и если используется исключение, то ROI необходимо будет повторно проанализировать, а наложение и оценка будут обновлены соответствующим образом.

Оконтуривание большого количества исключений, особенно сложных исключений, выбранных инструментом Freehand (Ручной выбор), может занять много времени и повлиять на эффективность рабочего процесса с незначительным влиянием на итоговую оценку. Если история пациента требует большого количества исключений, патоморфолог должен сделать следующее.

- Обозначьте несколько ROI и исключите участки ткани, которые невозможно оценить, с минимальным использованием инструмента Exclusion (Исключение).
- Ограничьте исключения и вручную откорректируйте оценку.

Оконтуривание ROI всей опухоли: удаление

Если выбранная ROI опухоли не оптимальная, ее можно удалить. Выберите ROI опухоли, щелкнув по центру ROI на изображении, а затем нажав кнопку Delete (Удалить) на вкладке Slide Panel (Панель предметных стекол) (рис. 11), или на изображении препарата рядом с ROI (рис. 12). Появится окно подтверждения. Выберите Confirm (Подтвердить), чтобы удалить выбранную ROI. Выберите Cancel (Отмена), чтобы сохранить ROI.



Рис. 11



Рис. 12

Как только ROI опухоли и (или) исключаемые области очерчены, изображение готово к анализу. Выберите ROI опухоли, щелкнув по центру ROI для анализа или щелкнув по ROI на вкладке Slide Panel (Панель предметных стекол). Для каждой ROI нажмите кнопку Analyse (Анализировать) либо на вкладке Slide Panel (Панель предметных стекол) (рис. 13), либо рядом с ROI (рис. 14).



Рис. 13

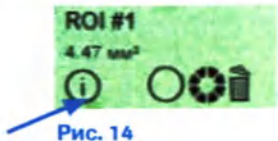


Рис. 14

После завершения анализа PD-L1 результат появится на вкладке Slide Panel (Панель предметных стекол) в двух местах: в разделе Slide Score (Оценка предметного стекла) и рядом с ROI (рис. 15). Оценка Slide Score (Оценка предметного стекла) основана на суммировании положительного статуса TC по всем выбранным ROI, которая будет отображаться в отчете.

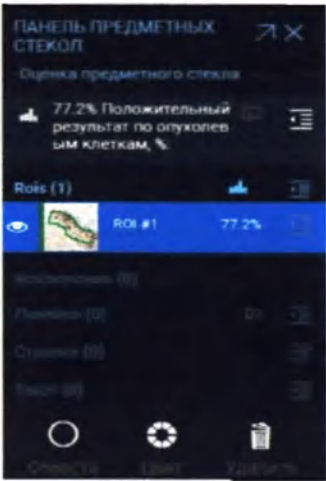


Рис. 15

Вы также можете увидеть более подробную информацию во всплывающих окнах Slide Score (Оценка предметного стекла) и ROI Details (Детали ROI), щелкнув по всплывающему значку (рис. 16). Появится всплывающее окно Slide Score (Оценка предметного стекла) (рис. 17). Щелчок по тому же окну скроет эту информацию.



Рис. 16

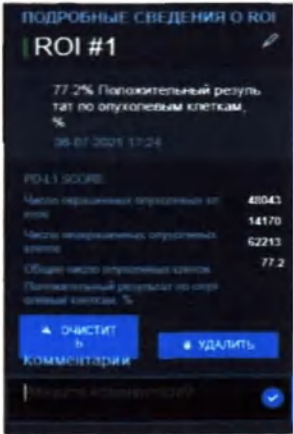


Рис. 17

Анализ изображения PD-L1: наложение ложного цвета

После нажатия кнопки ROI(s) Analysis (Анализ ROI) и анализа ткани на ROI отобразится наложение цвета. На изображении ниже (рис. 18) красные кружки представляют клетки, определенные как положительно окрашенные по PD-L1, а синие кружки представляют клетки, определенные как отрицательные по PD-L1. При захвате изображения (щелчок левой кнопкой мыши и перемещение изображения) наложение исчезнет (рис. 19). Когда кнопка мыши отпущена, наложение появляется снова (рис. 18).

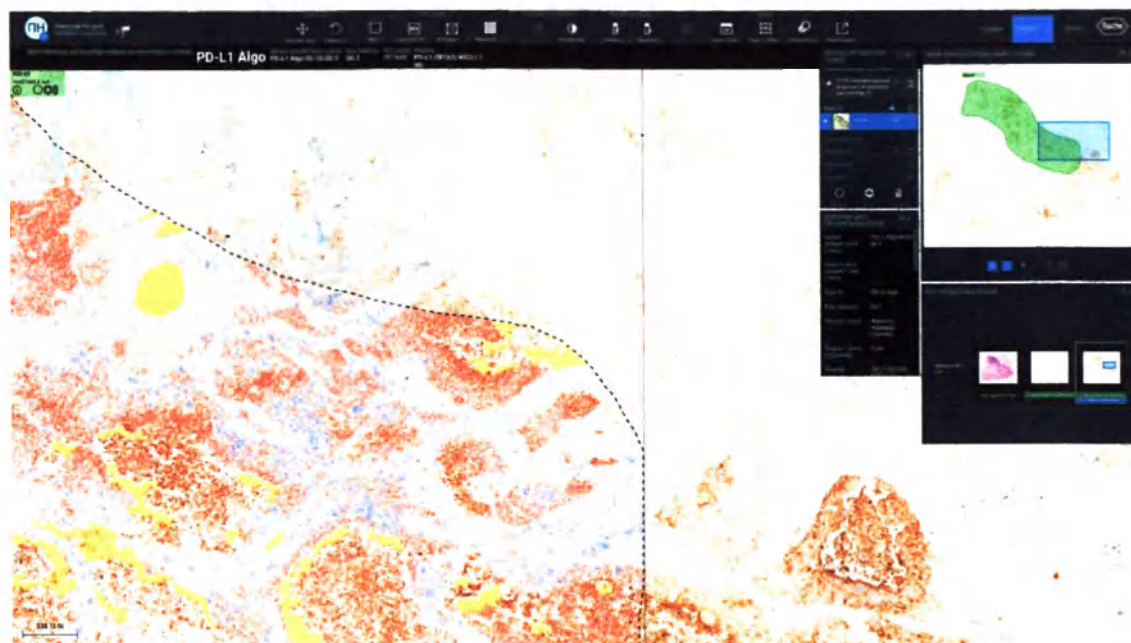


Рис. 18

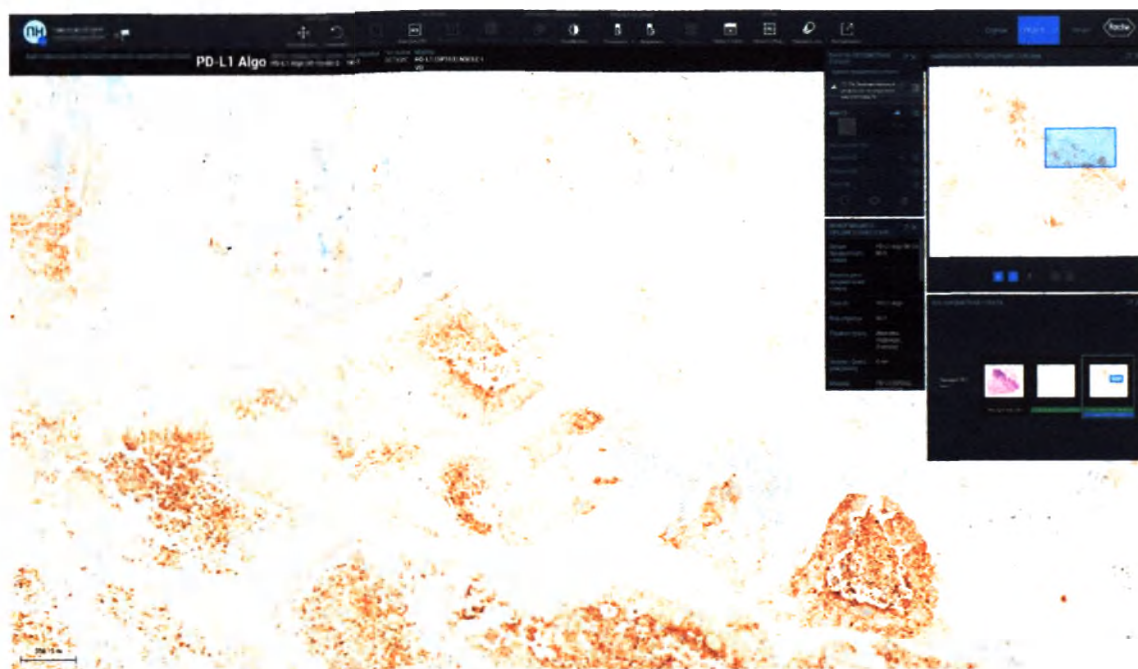


Рис. 19

Ручная коррекция оценок препарата

Оценки можно откорректировать вручную, щелкнув по всплывающему значку Slide Score (Оценка предметного стекла) на вкладке Slide Panel (Панель предметных стекол) рядом с панелью Slide Score (Оценка предметного стекла) (рис. 16). Появится всплывающее окно Slide Score (Оценка предметного стекла) (рис. 20). Выбор кнопки Edit (Изменить) (рис. 20) на панели Slide Score (Оценка предметного стекла) позволяет пользователю ввести оценку вручную (рис. 21). В поле Comments (Комментарии) можно сделать примечания относительно истории пациента и (или) решения, которые корректируют автоматическую оценку. Оценки от 0 до 100 % для PD-L1 могут быть введены вручную. После выбора Manual Override (Ввод оценки вручную) выберите уведомление Confirm (Подтверждение) (рис. 21). Появится подтверждающее сообщение, выберите Yes (Да).

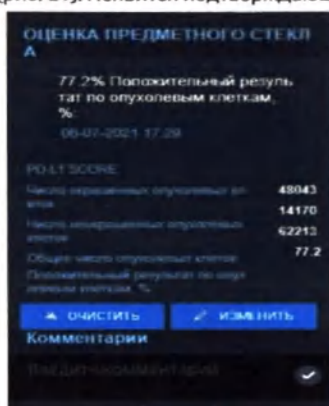


Рис. 20

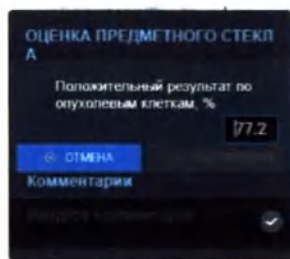


Рис. 21

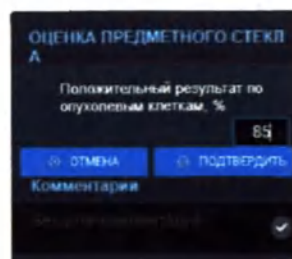


Рис. 22

Оценка на вкладке Slide Panel (Панель предметных стекол) теперь будет отображать оценку ручной коррекции. Оценка анализа изображений, указанная рядом с ROI, больше отображаться не будет (рис. 22). У пользователя будет возможность повторно проанализировать изображение, нажав кнопку Analyse (Анализировать) (рис. 13, 14).

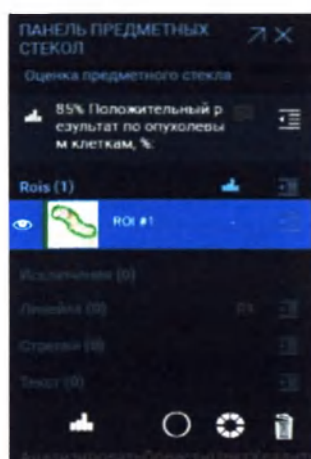


Рис. 23

Характеристики окрашивания

См. инструкцию по применению теста VENTANA PD-L1 (SP263) Assay и руководство по интерпретации.

Оценка теста VENTANA PD-L1 (SP263) Assay

Оцениваются неопластические клетки NSCLC, меченные с помощью теста VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, на процентную долю положительного результата анализа ТС с окрашиванием мембран любой интенсивности. Иммуногистохимическое окрашивание при NSCLC является мембранным и (или) цитоплазматическим и может экспрессироваться гомогенно или гетерогенно во всем новообразовании. Окрашивание цитоплазмы ТС не учитывается при оценке положительного результата анализа ТС. Окрашивание мембран может иметь прерывистый, циркулярный или базолатеральный характер. Антитело изотипического отрицательного контроля используется для того, чтобы оценить наличие фона в тестируемых образцах.

Оценка окрашивания алгоритмом uPath PD-L1 (SP263)

Патоморфологу, который использует алгоритм uPath PD-L1 (SP263), следует знать, как выполнять ручную оценку результатов применения теста VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Патоморфолог должен использовать инструмент Freehand (Ручной выбор), чтобы очертить область всей опухоли. Перед использованием алгоритма uPath PD-L1 (SP263) патоморфолог должен использовать в качестве эталона соответствующий препарат отрицательного контроля, окрашенный гематоксилином и эозином. При выборе областей для анализа примите во внимание ограничения, описанные в разделах «Ограничения» и «Области, которых следует избегать». Если патоморфолог не согласен с оценкой, предоставленной алгоритмом uPath PD-L1 (SP263), он может откорректировать оценку вручную.

Истории пациентов, которые не подлежат оценке, включают, помимо прочего, случаи с недостаточно четко визуализируемой опухолью, неприемлемой морфологией и мешающим фоном. Случаи NSCLC с достаточно четко визуализируемыми ТС (оценивается патоморфологом) и отсутствием мешающего фона на ИГХ-препарате PD-L1 подходят для оценки.

Изображения различных вариантов окрашивания и уровней экспрессии PD-L1 представлены на следующих рисунках (рис. 23–24). Экспрессия PD-L1 в ТС указывается в процентах (0–100).

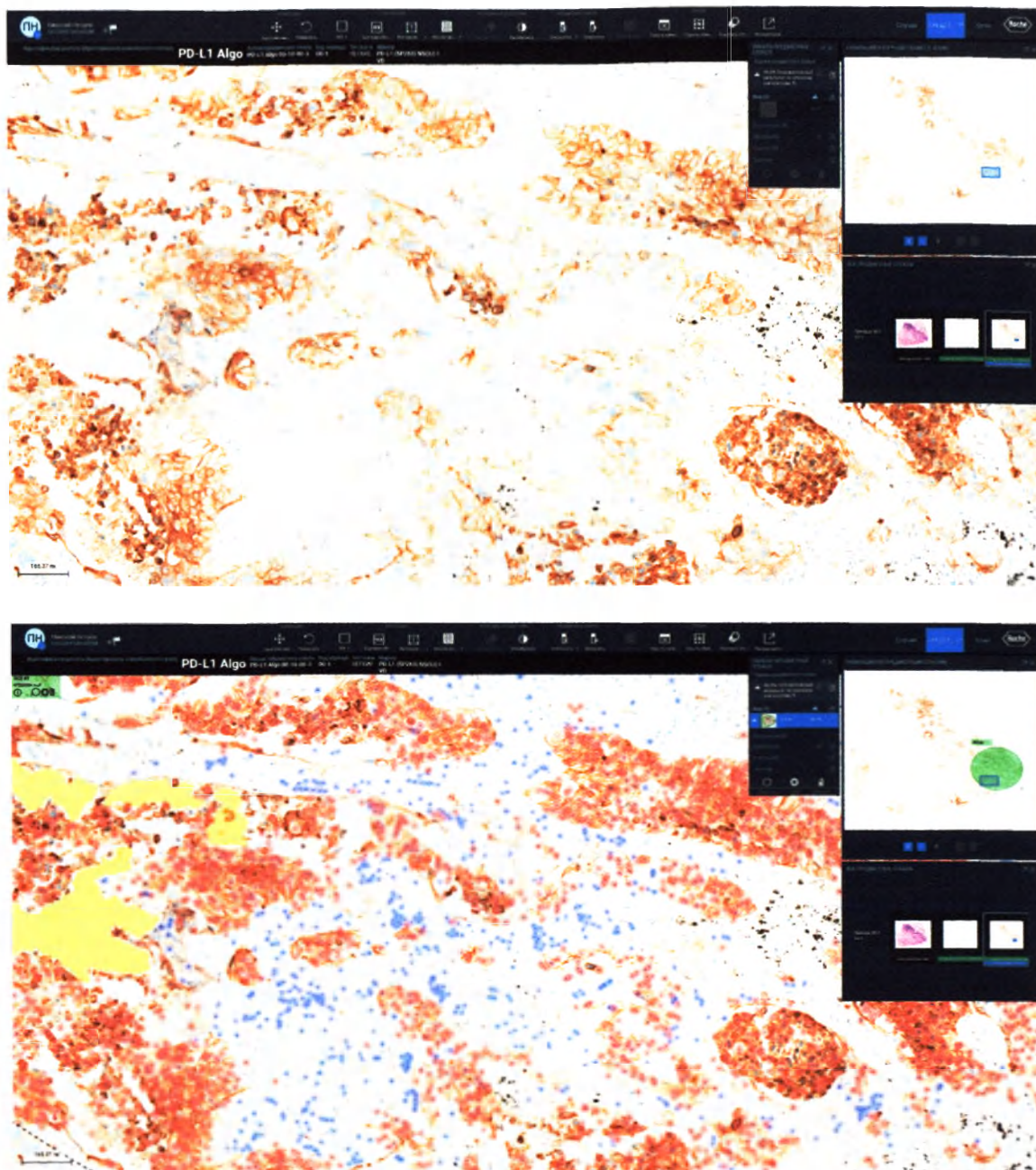


Рис. 23. Отсканированные изображения окрашенной ИГХ-ткани NSCLC в ПО uPath ; до анализа (вверху) и после анализа (внизу). Красное наложение представляет собой клетки, определенные как положительно окрашенные ТС, а синее наложение представляет собой клетки, определенные как отрицательно окрашенные ТС.

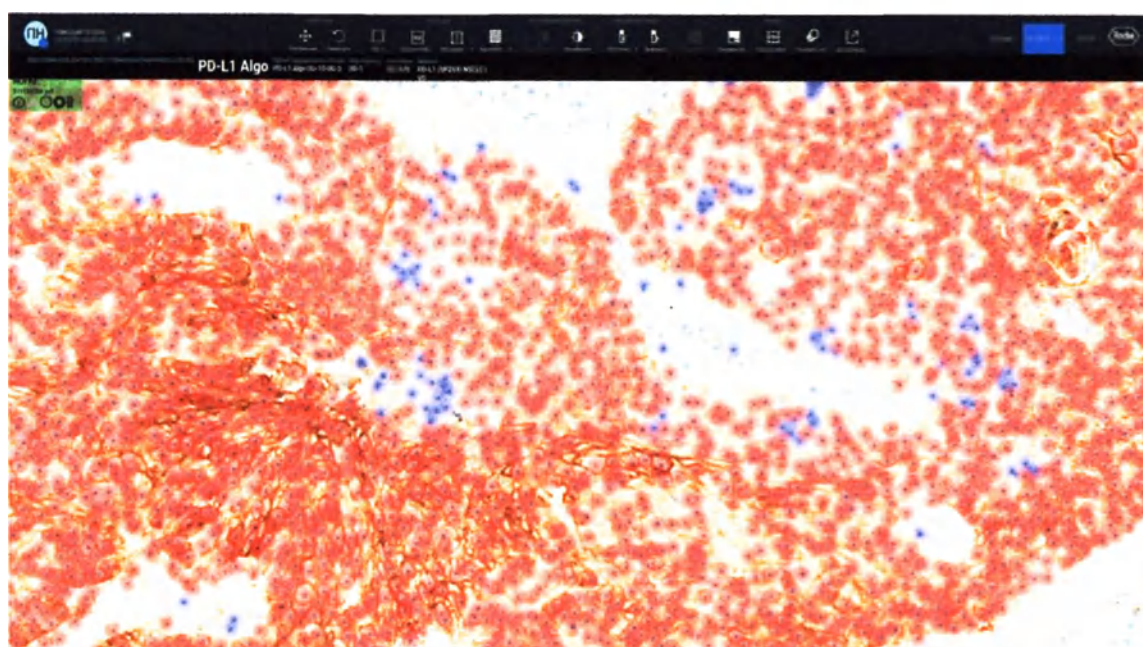
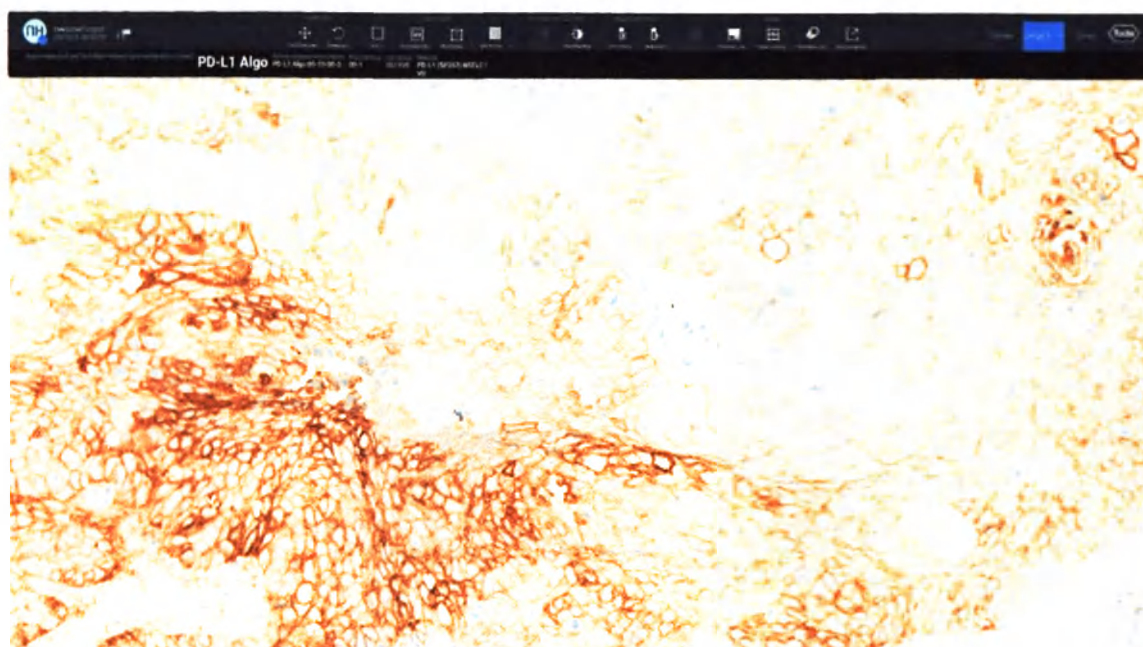


Рис. 24. Отсканированные изображения окрашенной ИГХ-ткани NSCLC в ПО uPath : до анализа (вверху) и после анализа (внизу). Красное наложение представляет собой клетки, определенные как положительно окрашенные ТС, а синее наложение представляет собой клетки, определенные как отрицательно окрашенные ТС.

Примеры пропущенных опухолевых клеток

Различные примеры пропущенных ТС представлены на следующих рисунках (рис. 25–27).

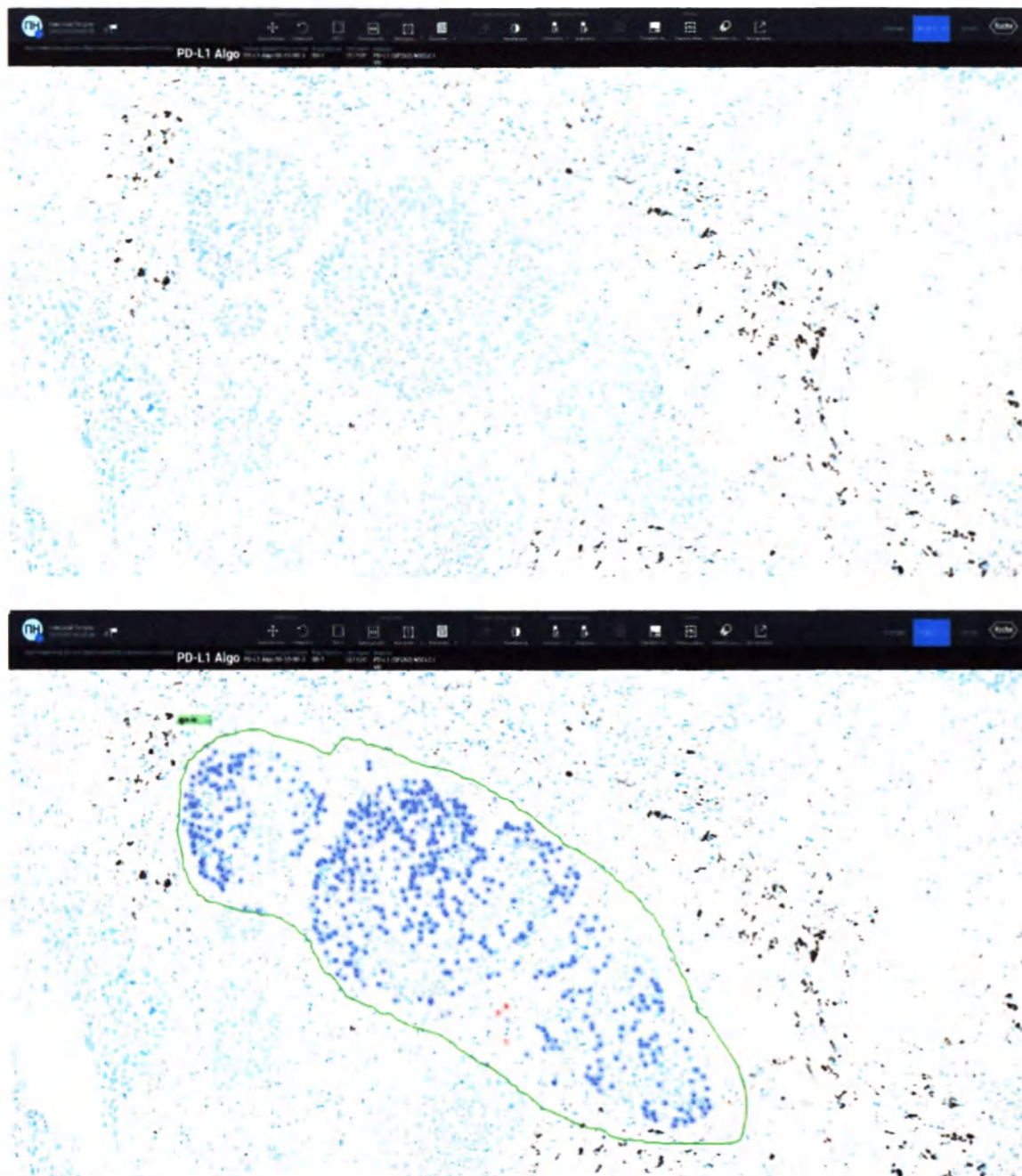


Рис. 25. Пример идентификации пропущенных ТС. Отсканированные изображения окрашенной ИГХ-ткани NSCLC в ПО uPath ; до анализа (вверху) и после анализа (внизу). Красное наложение представляет собой клетки, определенные как положительно окрашенные ТС, а синее наложение представляет собой клетки, определенные как отрицательно окрашенные ТС.

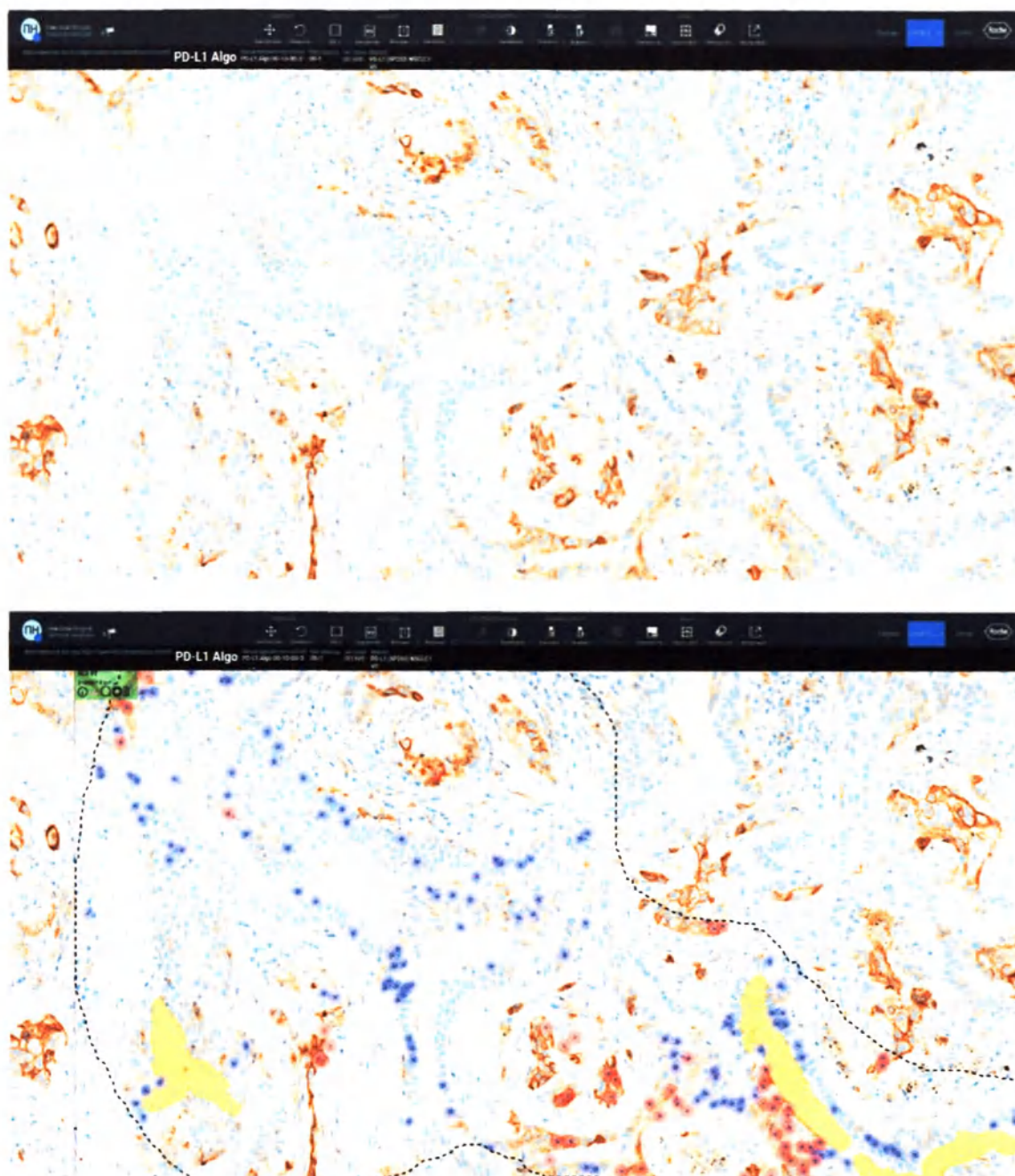


Рис. 26. Пример идентификации пропущенных ТС. Отсканированные изображения окрашенной ИГХ-ткани NSCLC в ПО uPath ; до анализа (вверху) и после анализа (внизу). Красное наложение представляет собой клетки, определенные как положительно окрашенные ТС, а синее наложение представляет собой клетки, определенные как отрицательно окрашенные ТС.

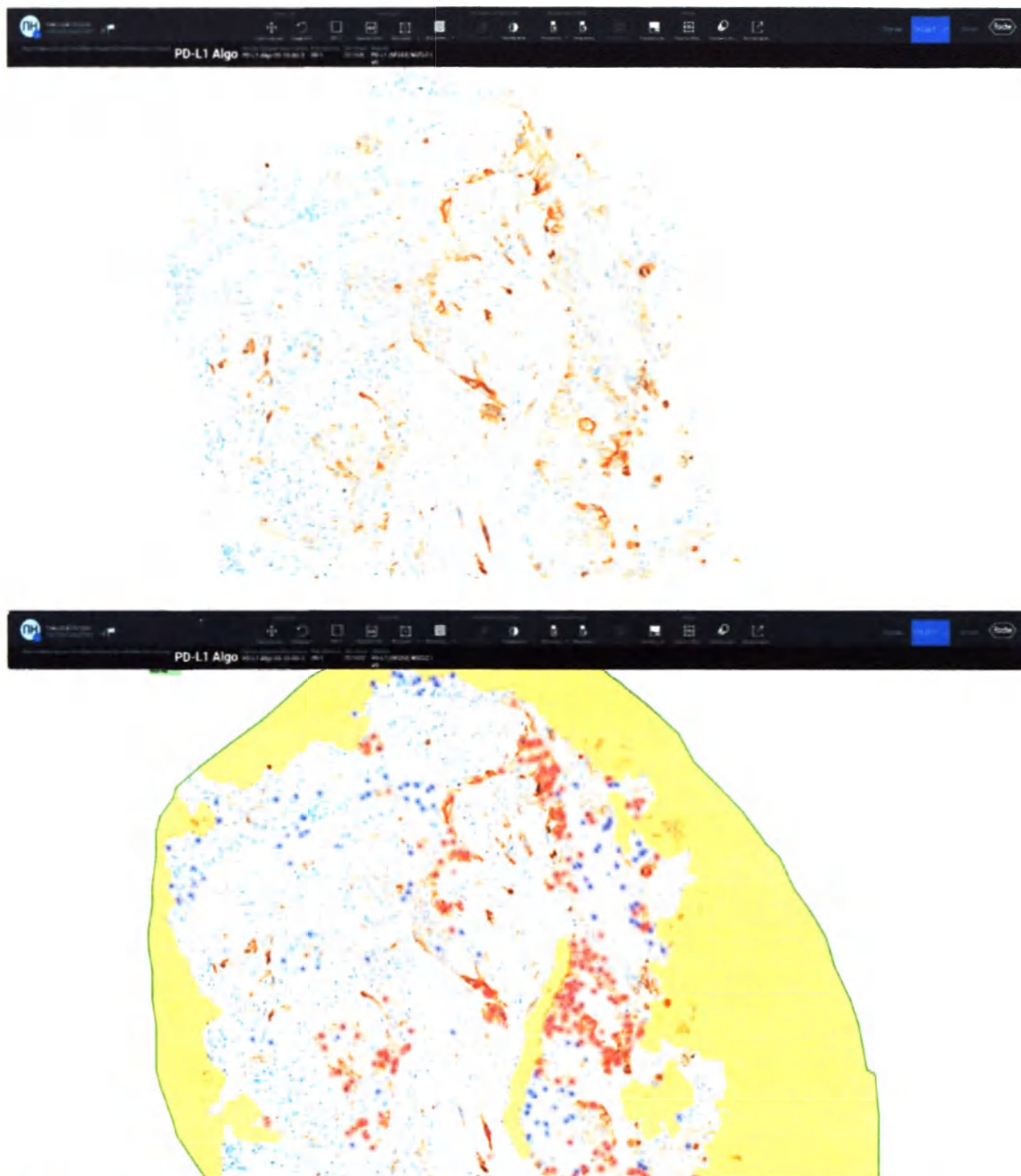


Рис. 27. Пример идентификации пропущенных ТС. Отсканированные изображения окрашенной ИГХ-ткани NSCLC в ПО uPath ; до анализа (вверху) и после анализа (внизу). Красное наложение представляет собой клетки, определенные как положительно окрашенные ТС, а синее наложение представляет собой клетки, определенные как отрицательно окрашенные ТС.

Области, которых следует избегать при использовании алгоритма uPath PD-L1 (SP263)

При использовании алгоритма uPath PD-L1 (SP263) патоморфологи должны избегать оценки любых областей, которые обычно не включаются в рассмотрение при ручной оценке. Общую оценку PD-L1 можно откорректировать, если патоморфолог не согласен с оценкой алгоритма uPath PD-L1 (SP263).

Некроз

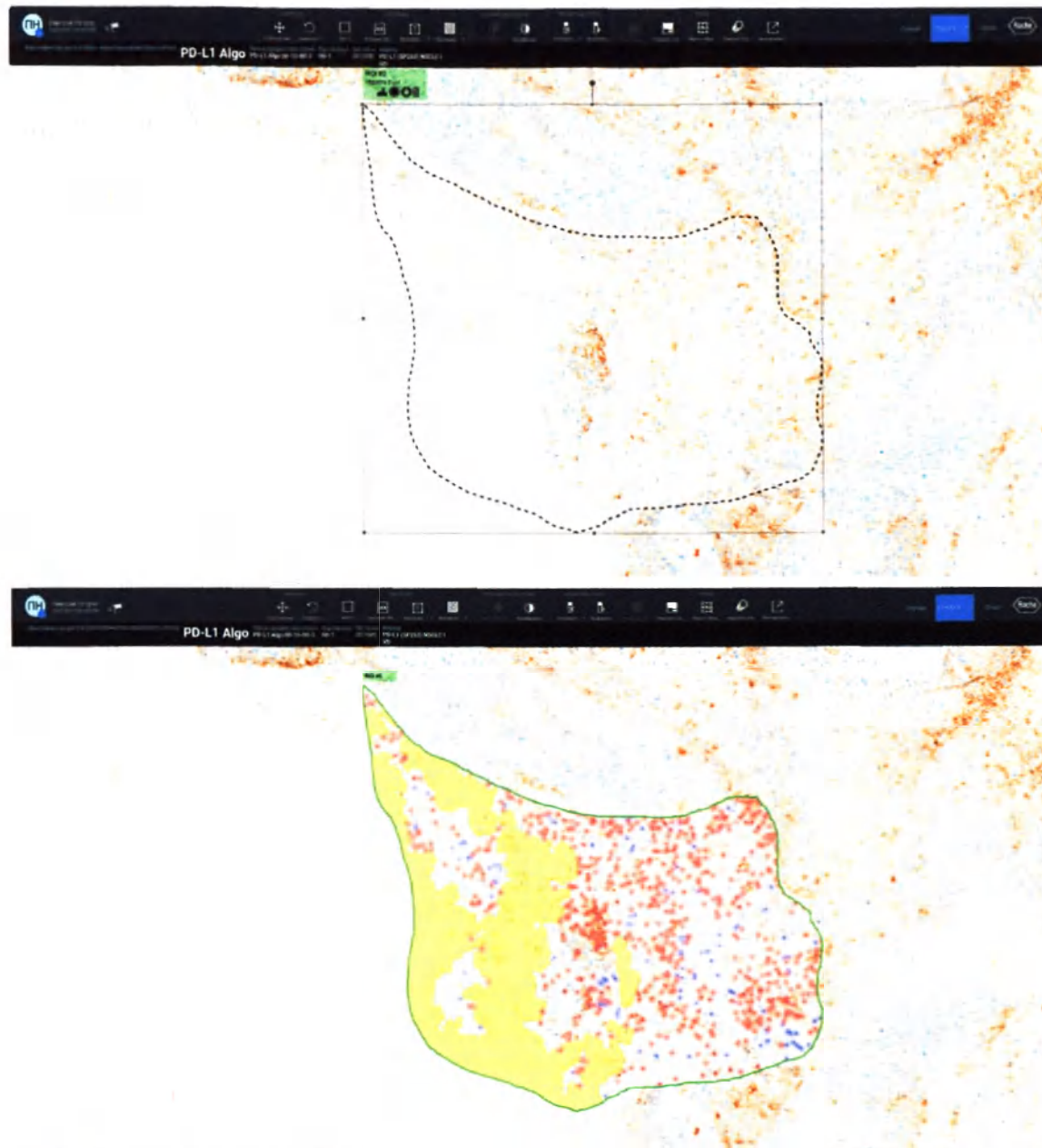


Рис. 28. Пример некротической ткани: до анализа (вверху) и после анализа (внизу). Патоморфологи должны придерживаться рекомендаций, изложенных в инструкции по применению теста VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Важно исключить некротическую ткань, потому что она может повлиять на то, как алгоритм оценивает образец ткани, и способствовать неточной оценке.

Складки ткани

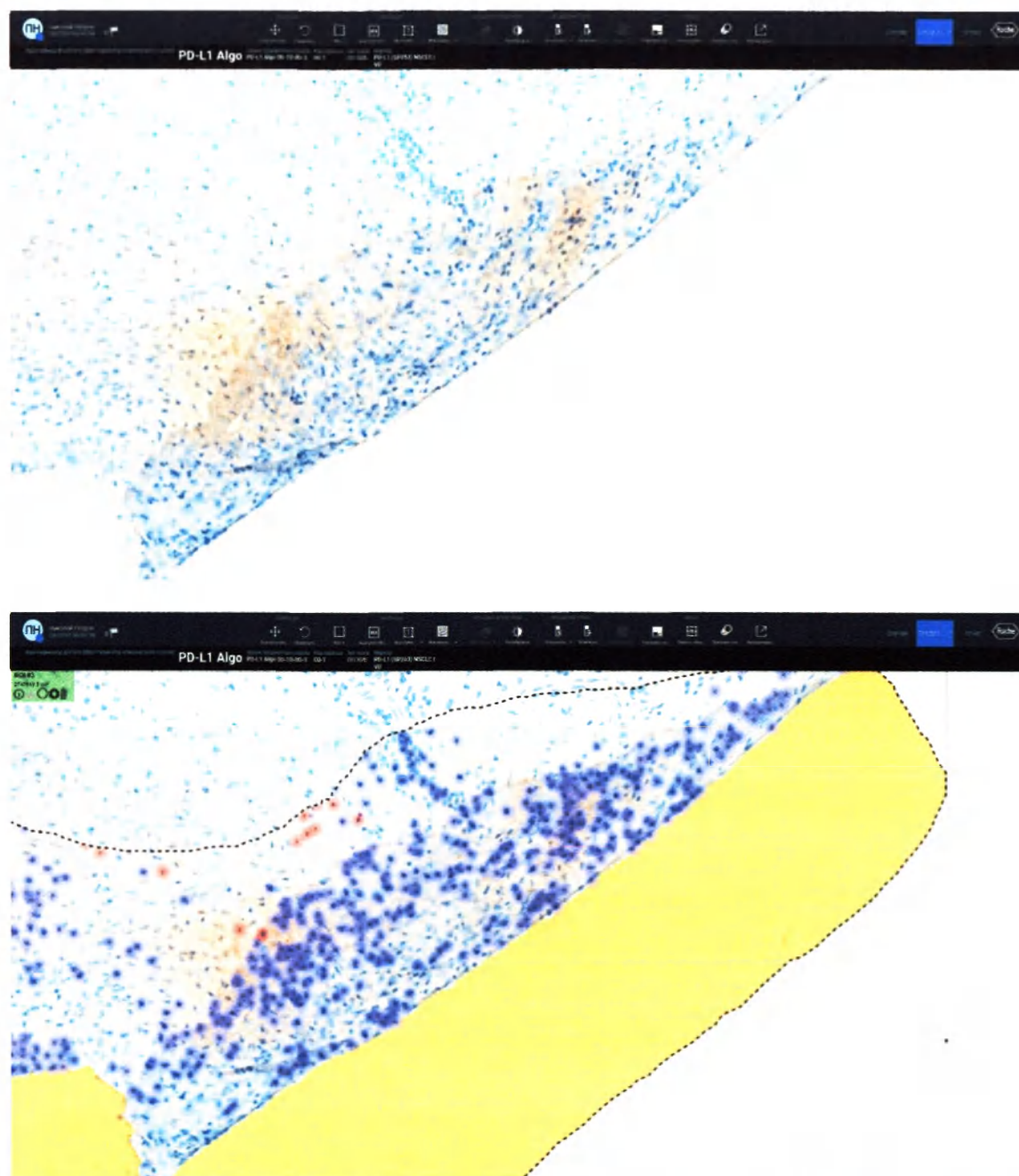


Рис. 29. Пример складок ткани: до анализа (вверху) и после анализа (внизу). Патоморфологи должны придерживаться рекомендаций, изложенных в инструкции по применению теста VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Важно исключить складки ткани, потому что они могут повлиять на то, как алгоритм оценивает образец ткани, и способствовать неточной оценке.

Окрашивание фона

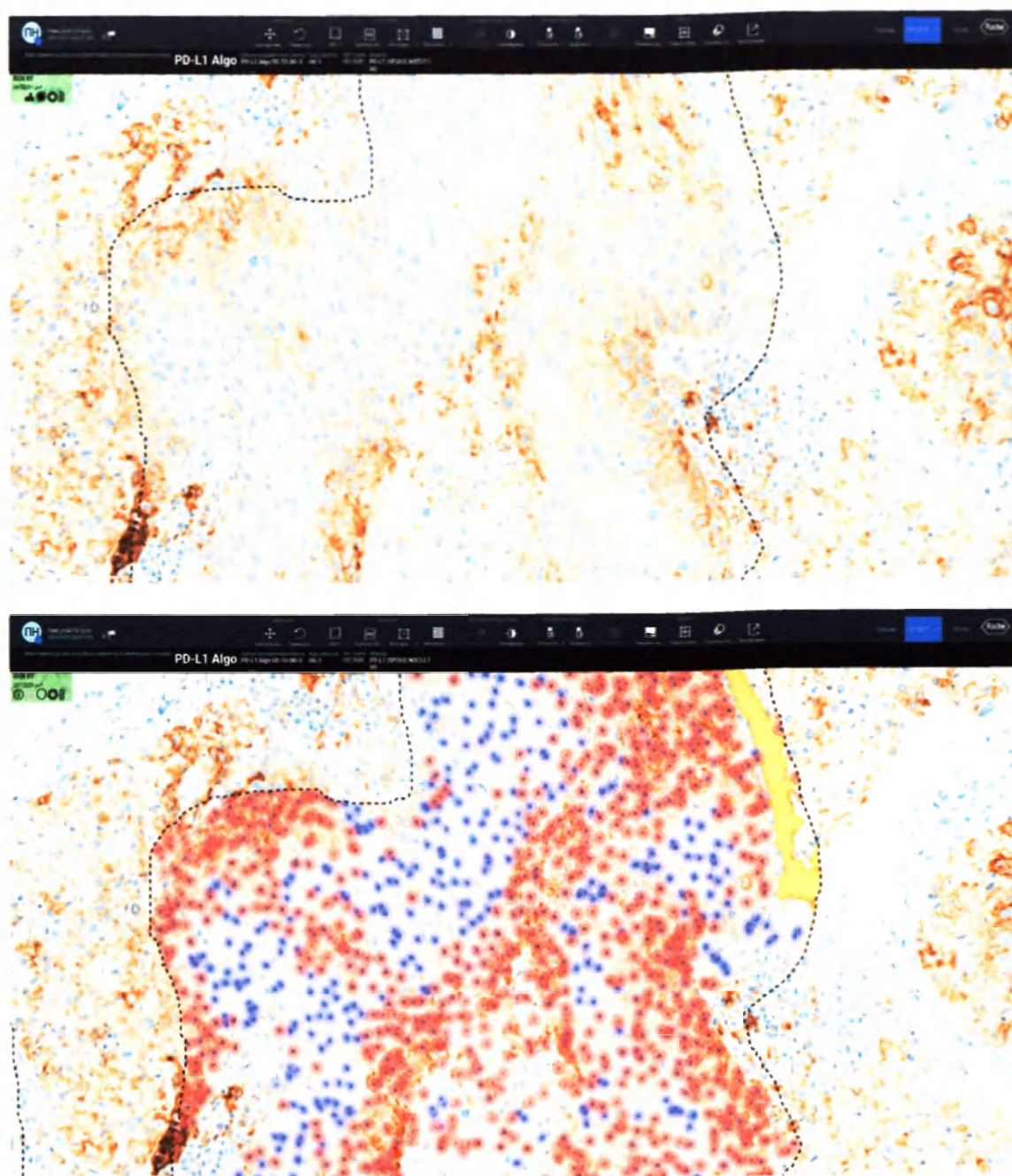


Рис. 30. Пример окрашивания фона: до анализа (вверху) и после анализа (внизу). Патоморфологи должны придерживаться рекомендаций, изложенных в инструкции по применению теста VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Важно исключить окрашивание фона, потому что оно может повлиять на то, как алгоритм оценивает образец ткани, и способствовать неточной оценке.

Грязь

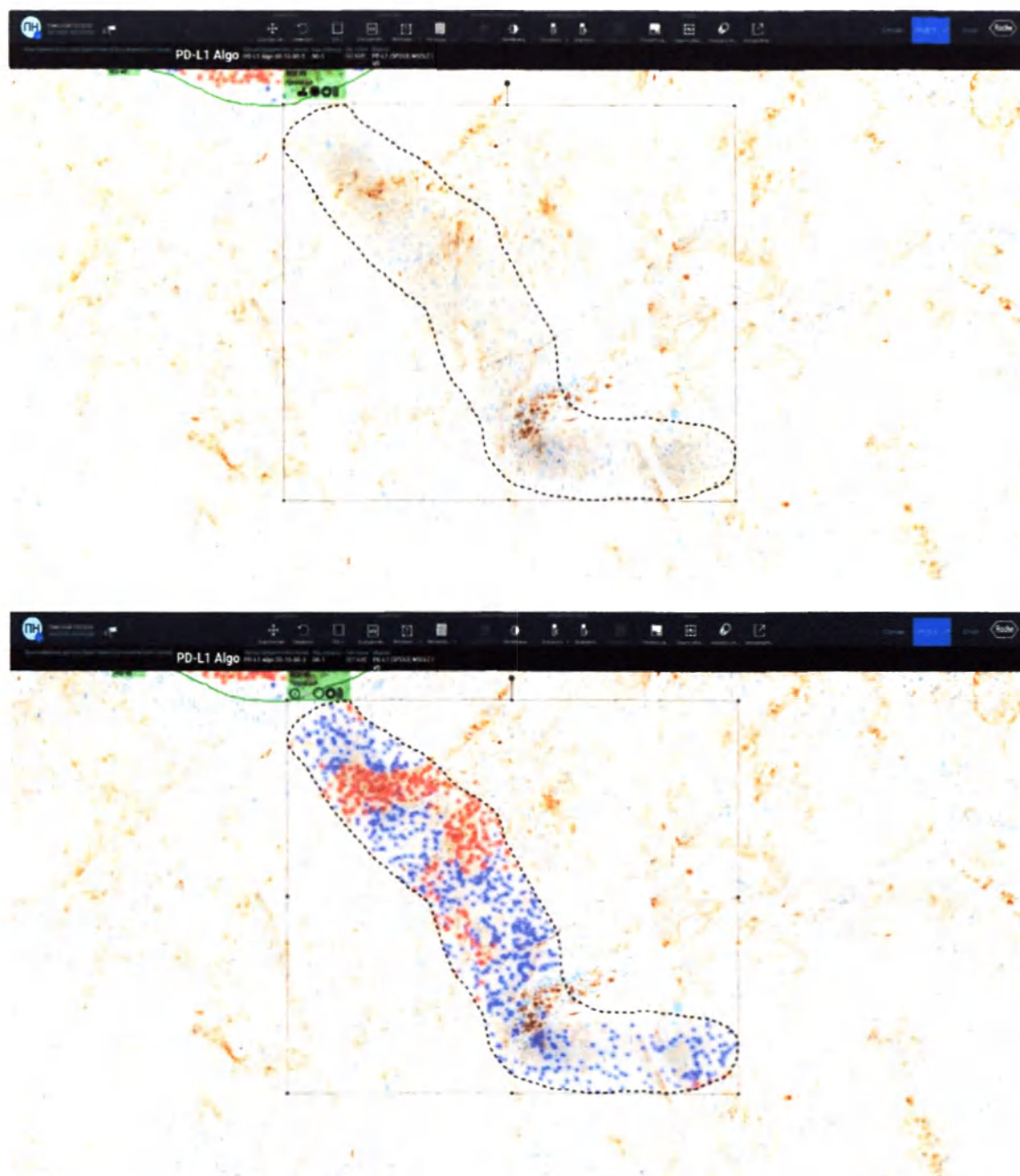


Рис. 31. Пример наличия грязи: до анализа (вверху) и после анализа (внизу). Патоморфологи должны придерживаться рекомендаций, изложенных в инструкции по применению теста VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Важно исключить любую грязь, потому что она может повлиять на то, как алгоритм оценивает образец ткани, и способствовать неточной оценке.

Макрофаги

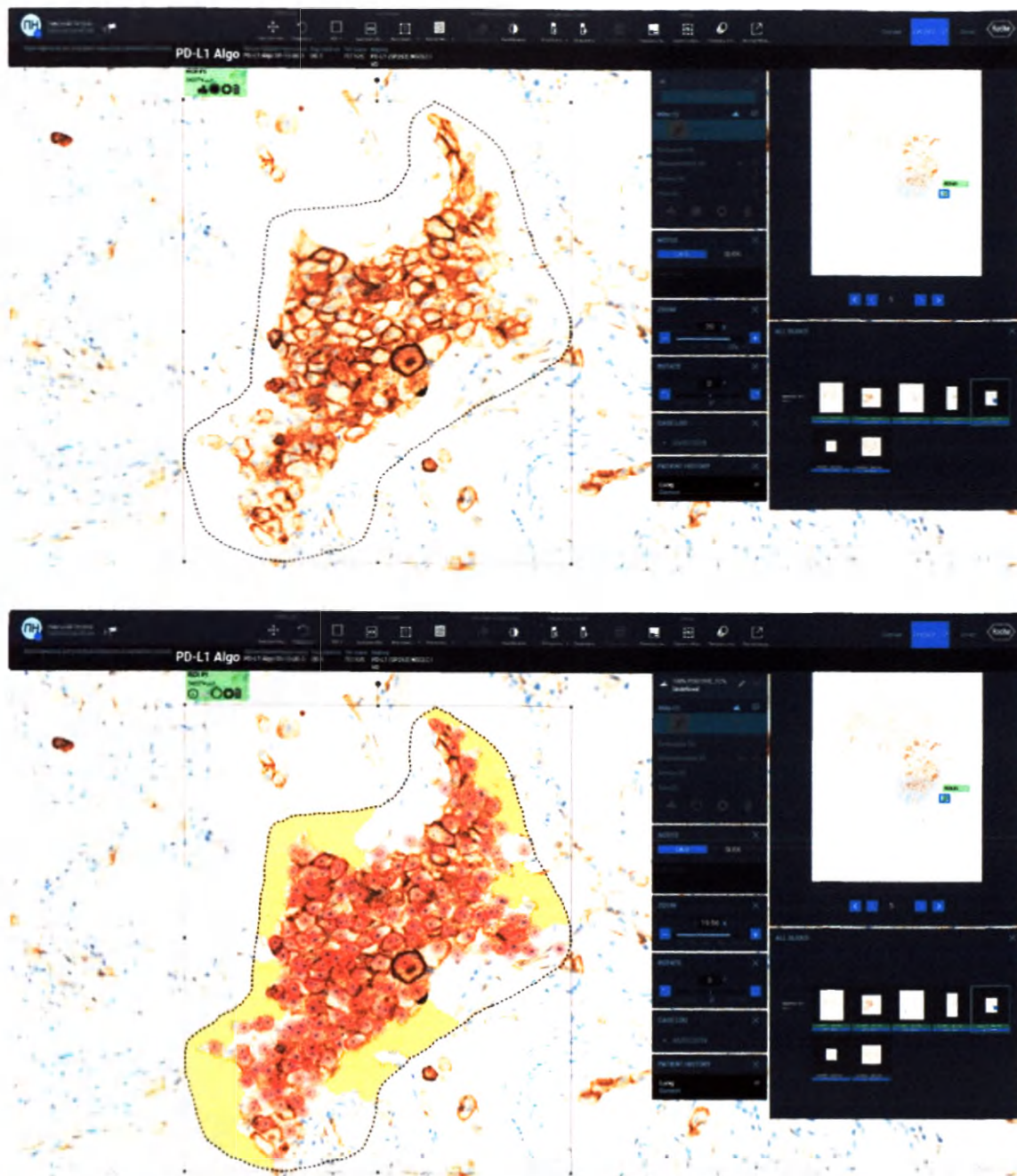


Рис. 32. Пример макрофагов: до анализа (вверху) и после анализа (внизу). Патоморфологи должны придерживаться рекомендаций, изложенных в инструкции по применению теста VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Важно исключить макрофаги, потому что они могут повлиять на то, как алгоритм оценивает образец ткани, и способствовать неточной оценке.

Характеристики производительности

Производительность алгоритма uPath PD-L1 (SP263) оценивалась путем сравнения методов, согласованности считывания несколькими специалистами, согласованности считывания одним специалистом, согласованности показателей нескольких сканеров и согласованности показателей одного сканера. Весь анализ проводился с использованием алгоритма uPath PD-L1 (SP263) в ПО uPath . Участвующие патоморфологи следовали рекомендациям, изложенным в данном руководстве по алгоритму, на протяжении всего исследования.

Все показатели, которые оказались меньше порогового значения 50 %, были определены как отрицательные, а те, которые больше порогового значения или равны ему, считались положительными.

Сравнение методов

Было проведено сравнительное исследование методов для сравнения оценок с использованием алгоритма uPath PD-L1 (SP263) для анализа изображений (IA), в котором три патоморфолога оценили одни и те же случаи, используя данные, полученные при анализе вручную (MR). В сравнение было включено 540 оценок каждого метода. Оценки MR использовались в качестве эталона для расчета процента совпадений положительных результатов (PPA), процента совпадений отрицательных результатов (NPA) и общей согласованности параметров (OPA) как для IA, так и для MR.

Таблица 3. Согласованность: сравнение данных, полученных вручную и анализом изображения

Считывание	Результат IA	Результат MR			Согласованность		
		Положи- тельные	Отрица- тельные	Всего	Измерение [a]	% (n/N)	95 % CI [b]
Общее количество	Положительные	174	25	199	PPA	96,7 (174/180)	(94,0; 98,9)
	Отрицательные	6	335	341	NPA	93,1 (335/360)	(90,2; 95,6)
	Всего	180	360	540	OPA	94,3 (509/540)	(92,0; 96,1)
Считывание 1	Положительные	59	11	70	PPA	98,3 (59/60)	(91,1; 99,7)
	Отрицательные	1	109	110	NPA	90,8 (109/120)	(84,3; 94,8)
	Всего	60	120	180	OPA	93,3 (168/180)	(88,7; 96,1)
Считывание 2	Положительные	56	9	65	PPA	93,3 (56/60)	(84,1; 97,4)
	Отрицательные	4	111	115	NPA	92,5 (111/120)	(86,4; 96,0)
	Всего	60	120	180	OPA	92,8 (167/180)	(88,0; 95,7)
Считывание 3	Положительные	59	5	64	PPA	98,3 (59/60)	(91,1; 99,7)
	Отрицательные	1	115	116	NPA	95,8 (115/120)	(90,6; 98,2)
	Всего	60	120	180	OPA	96,7 (174/180)	(92,9; 98,5)

MR = считывание данных, набранных вручную; IA = анализ изображения.
[a] PPA = процент совпадений положительных результатов; NPA = процент совпадений отрицательных результатов; OPA = общая согласованность параметров.
[b] Доверительные интервалы для общего количества рассчитывались с использованием метода ступенчатой выборки по процентилям. Доверительные интервалы для каждого результата считывания рассчитывались с использованием метода Уилсона.
Примечание. В анализ были включены только наблюдения с оценкой непропущенных данных.
Примечание. Наблюдения, попадающие в ячейку окончательных клинических оценок в < 1 % или от ≥ 1 до < 50 %, были отрицательными. Наблюдения, попадающие в ячейку окончательных клинических оценок ≥ 50 %, были положительными.

Исследования воспроизводимости среди патоморфологов

Исследования воспроизводимости среди патоморфологов для алгоритма uPath PD-L1 (SP263) состояли из 540 оценок, основанных на 180 отдельных случаях NSCLC (интерпретированных тремя квалифицированными патоморфологами) для согласованности считывания несколькими специалистами, и 179 оценок, основанных на 60 отдельных случаях NSCLC (каждый случай интерпретировался три раза одним и тем же квалифицированным патоморфологом) для согласованности считывания одним специалистом.

Таблица 4. Согласованность считывания статуса PD-L1 несколькими специалистами

Метод	Считыва-ние	Результат считывания	Модальный результат			Согласованность		
			Положи-тельные	Отрица-тельные	Всего	Измерение [a]	% (n/N)	95 % CI [b]
WTA IA	Общее ко-личество	Положительные	194	5	199	PPA	95,1 (194/204)	(92,5; 97,5)
		Отрицательные	10	331	341	NPA	98,5 (331/336)	(97,1; 99,7)
		Всего	204	336	540	OPA	97,2 (525/540)	(95,9; 98,5)
	Считыва-ние 1	Положительные	68	2	70	PPA	100,0 (68/68)	(94,7; 100,0)
		Отрицательные	0	110	110	NPA	98,2 (110/112)	(93,7; 99,5)
		Всего	68	112	180	OPA	98,9 (178/180)	(96,0; 99,7)
	Считыва-ние 2	Положительные	64	1	65	PPA	94,1 (64/68)	(85,8; 97,7)
		Отрицательные	4	111	115	NPA	99,1 (111/112)	(95,1; 99,8)
		Всего	68	112	180	OPA	97,2 (175/180)	(93,7; 98,8)
	Считыва-ние 3	Положительные	62	2	64	PPA	91,2 (62/68)	(82,1; 95,9)
		Отрицательные	6	110	116	NPA	98,2 (110/112)	(93,7; 99,5)
		Всего	68	112	180	OPA	95,6 (172/180)	(91,5; 97,7)

WTA = область всей опухоли; IA = анализ изображения; CI = доверительный интервал.
[a] PPA = процент совпадений положительных результатов; NPA = процент совпадений отрицательных результатов; OPA = общая согласованность параметров.
[b] Доверительные интервалы для общего количества рассчитывались с использованием метода ступенчатой выборки по процентилям. Доверительные интервалы для каждого результата считывания рассчитывались с использованием метода Уилсона.
Примечание. В анализ были включены только наблюдения с оценкой непропущенных данных.
Примечание. Наблюдения, попадающие в ячейку окончательных клинических оценок в < 1 % или от ≥ 1 до < 50 %, были отрицательными. Наблюдения, попадающие в ячейку окончательных клинических оценок ≥ 50 %, были положительными.

Таблица 5. Согласованность считывания статуса PD-L1 одним специалистом

Метод	Считыва-ние	Результат считывания	Модальный результат			Согласованность		
			Положи-тельные	Отрица-тельные	Всего	Измерение [a]	% (n/N)	95 % CI [b]
WTA IA	Общее ко-личество	Положительные	62	0	62	PPA	98,4 (62/63)	(95,7; 100,0)
		Отрицательные	1	116	117	NPA	100,0 (116/116)	(96,8; 100,0)
		Всего	63	116	179	OPA	99,4 (178/179)	(98,3; 100,0)
	Считыва-ние 1	Положительные	21	0	21	PPA	100,0 (21/21)	(84,5; 100,0)
		Отрицательные	0	38	38	NPA	100,0 (38/38)	(90,8; 100,0)
		Всего	21	38	59	OPA	100,0 (59/59)	(93,9; 100,0)
	Считыва-ние 2	Положительные	20	0	20	PPA	95,2 (20/21)	(77,3; 99,2)
		Отрицательные	1	39	40	NPA	100,0 (39/39)	(91,0; 100,0)
		Всего	21	39	60	OPA	98,3 (59/60)	(91,1; 99,7)
	Считыва-ние 3	Положительные	21	0	21	PPA	100,0 (21/21)	(84,5; 100,0)
		Отрицательные	0	39	39	NPA	100,0 (39/39)	(91,0; 100,0)
		Всего	21	39	60	OPA	100,0 (60/60)	(94,0; 100,0)

WTA = область всей опухоли; IA = анализ изображения; CI = доверительный интервал.
[a] PPA = процент совпадений положительных результатов; NPA = процент совпадений отрицательных результатов; OPA = общая согласованность параметров.
[b] Доверительные интервалы для общего количества рассчитывались с использованием метода ступенчатой выборки по процентилям, стратифицированного с помощью скрининговых ячеек. Доверительные интервалы для каждого результата считывания рассчитывались с использованием метода Уилсона.
Примечание. В анализ были включены только наблюдения с оценкой непропущенных данных.
Примечание. Наблюдения, попадающие в ячейку окончательных клинических оценок в < 1 % или от ≥ 1 до < 50 %, были отрицательными. Наблюдения, попадающие в ячейку окончательных клинических оценок ≥ 50 %, были положительными.
Примечание. Наблюдение препарата с ID C103 было исключено из этого анализа из-за несовместимости данных.

Исследования воспроизводимости среди сканеров

Исследования воспроизводимости среди сканеров для алгоритма uPath PD-L1 (SP263) состояли из 540 оценок на основе 180 случаев NSCLC (отсканированных на 3 отдельных сканерах предметных стекол DP 200) для согласованности показателей нескольких сканеров и 540 оценок на основе 180 срезов NSCLC (отсканированных 3 раза на одном и том же сканере предметных стекол DP 200) для согласованности показателей одного сканера. Сканирование проводилось обученным пользователем при 20-кратном увеличении и анализировалось с использованием алгоритма uPath PD-L1 (SP263).

Таблица 6. Согласованность показателей статуса PD-L1 нескольких сканеров

Метод	Сканер	Результат сканера	Модальный результат			Согласованность		
			Положительные	Отрицательные	Всего	Измерение [a]	% (n/N)	95 % CI [b]
WTA IA	Общее количество	Положительные	201	5	206	PPA	97,1 (201/207)	(95,2; 100,0)
		Отрицательные	6	328	334	NPA	98,5 (328/333)	(96,4; 100,0)
		Всего	207	333	540	OPA	98,0 (529/540)	(96,5; 99,4)
	Сканер 1	Положительные	69	4	73	PPA	100,0 (69/69)	(94,7; 100,0)
		Отрицательные	0	107	107	NPA	96,4 (107/111)	(91,7; 100,0)
		Всего	69	111	180	OPA	97,8 (176/180)	(94,4; 100,0)
	Сканер 2	Положительные	69	1	70	PPA	100,0 (69/69)	(94,7; 100,0)
		Отрицательные	0	110	110	NPA	99,1 (110/111)	(97,5; 100,0)
		Всего	69	111	180	OPA	99,4 (179/180)	(98,3; 100,0)
	Сканер 3	Положительные	63	0	63	PPA	91,3 (63/69)	(85,7; 100,0)
		Отрицательные	6	111	117	NPA	100,0 (111/111)	(96,7; 100,0)
		Всего	69	111	180	OPA	96,7 (174/180)	(95,0; 100,0)

WTA = область всей опухоли; IA = анализ изображения; CI = доверительный интервал.
[a] PPA = процент совпадений положительных результатов; NPA = процент совпадений отрицательных результатов; OPA = общая согласованность параметров.
[b] Доверительные интервалы рассчитывались с использованием метода ступенчатой выборки по процентилям.
Примечание. В анализ были включены только наблюдения с оценкой непропущенных данных.
Примечание. Наблюдения, попадающие в ячейку клинических оценок < 1 % или от ≥ 1 до < 50 %, являются отрицательными. Наблюдения, попадающие в ячейку окончательных клинических оценок ≥ 50 %, являются положительными.

Таблица 7. Согласованность показателей статуса PD-L1 одного сканера

Метод	Сканирование	Результат сканера	Модальный результат			Согласованность		
			Положительные	Отрицательные	Всего	Измерение [a]	% (n/N)	95 % CI [b]
WTA IA	Общее количество	Положительные	204	2	206	PPA	100,0 (204/204)	(98,2; 100,0)
		Отрицательные	0	334	334	NPA	99,4 (334/336)	(98,5; 100,0)
		Всего	204	336	540	OPA	99,6 (538/540)	(99,1; 100,0)
	Сканирование 1	Положительные	72	1	73	PPA	100,0 (72/72)	(94,9; 100,0)
		Отрицательные	0	107	107	NPA	99,1 (107/108)	(97,1; 100,0)
		Всего	72	108	180	OPA	99,4 (179/180)	(98,3; 100,0)
	Сканирование 2	Положительные	69	1	70	PPA	100,0 (69/69)	(94,7; 100,0)
		Отрицательные	0	110	110	NPA	99,1 (110/111)	(97,5; 100,0)
		Всего	69	111	180	OPA	99,4 (179/180)	(98,3; 100,0)
	Сканирование 3	Положительные	63	0	63	PPA	100,0 (63/63)	(94,3; 100,0)
		Отрицательные	0	117	117	NPA	100,0 (117/117)	(96,8; 100,0)
		Всего	63	117	180	OPA	100,0 (180/180)	(97,9; 100,0)

WTA = область всей опухоли; IA = анализ изображения; CI = доверительный интервал.
[a] PPA = процент совпадений положительных результатов; NPA = процент совпадений отрицательных результатов; OPA = общая согласованность параметров.
[b] Доверительные интервалы рассчитывались с использованием метода ступенчатой выборки по процентилям.
Примечание. В анализ были включены только наблюдения с оценкой непропущенных данных.
Примечание. Наблюдения, попадающие в ячейку клинических оценок < 1 % или от ≥ 1 до < 50 %, являются отрицательными. Наблюдения, попадающие в ячейку окончательных клинических оценок ≥ 50 %, являются положительными.

Поиск и устранение неисправностей

Повторный запуск неудавшегося анализа

Если при выполнении WSA в ПО uPath возникнет ошибка, то под изображением препарата на красной полосе будет отображаться надпись analysis error (ошибка анализа) (рис. 33).



Рис. 33

Чтобы повторно запустить анализ с помощью ПО uPath, сначала войдите в систему как Administrator (Администратор) (рис. 34).



Рис. 34

В разделе Administrator Settings (Настройки администратора) щелкните Job Queue (Очередь заданий) (рис. 35).

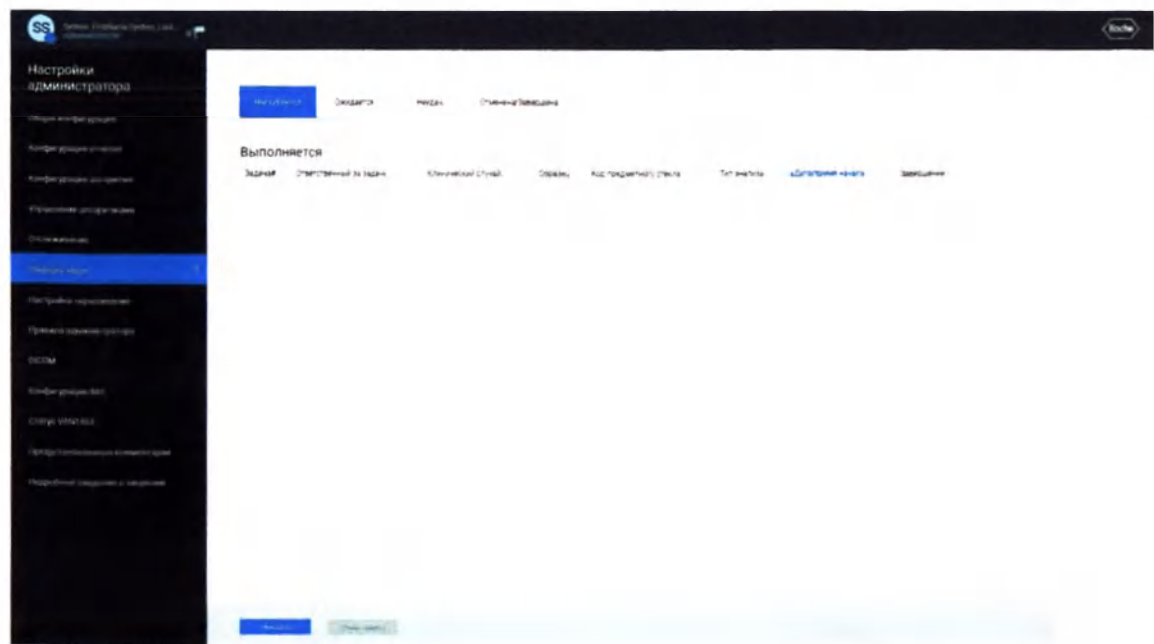


Рис. 35

При выборе вкладки Failed (Неудач.) будут отображены все препараты с неудавшимися анализами. Выберите препарат, который необходимо проанализировать, чтобы активировать кнопки Cancel Job (Отменить задание) и Start Job (Начать задание) (рис. 36).

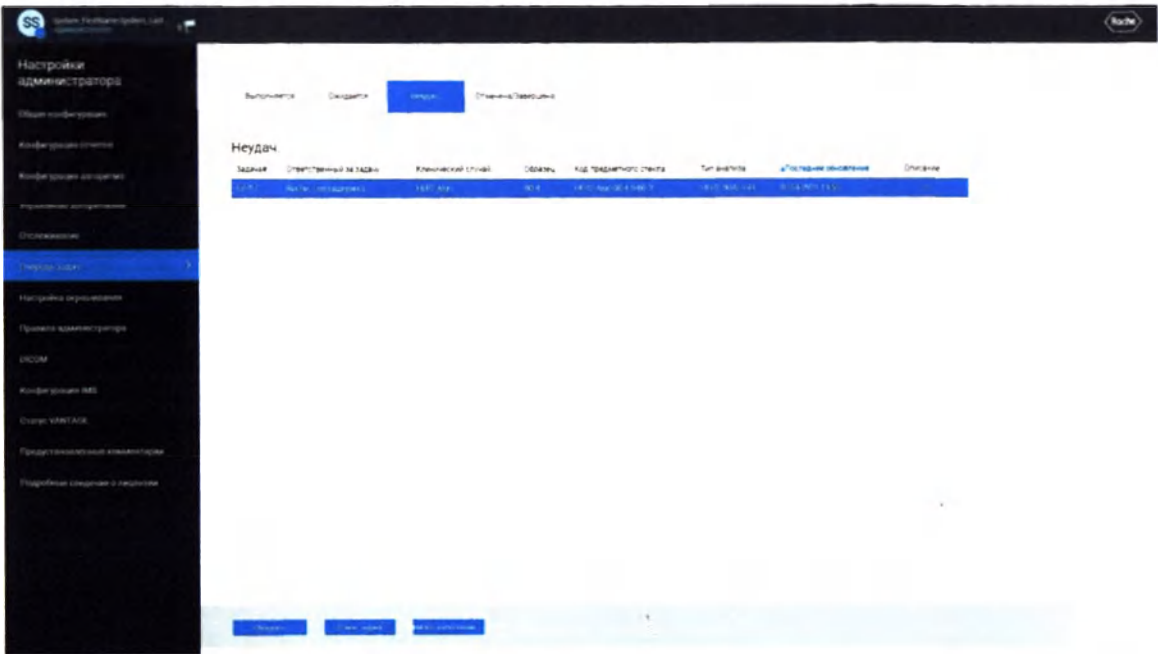


Рис. 36

Кнопка Start Job (Начать задание) запускает анализ, и в случае успеха в верхней части экрана на зеленой полосе отобразится сообщение Job scheduled successfully (Задание выполнено успешно) (рис. 37).

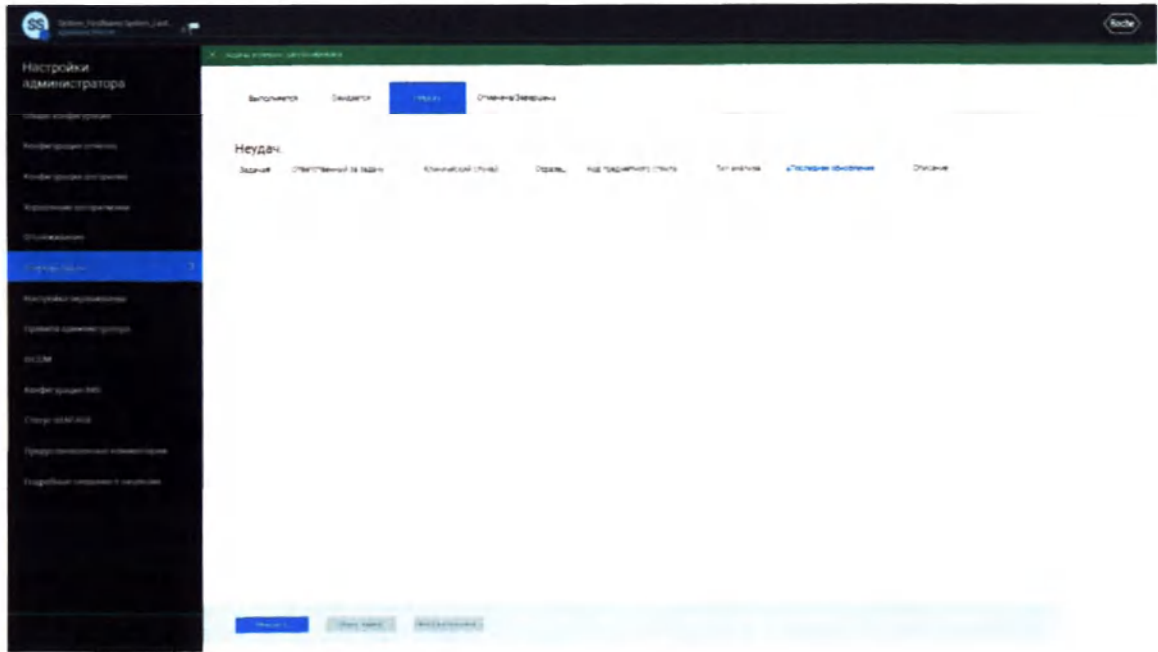


Рис. 37

Изображение препарата теперь появится на странице Pending (Ожидается). Попад на эту страницу, можно изменить порядок заданий в зависимости от приоритета задания в случае, если в очереди есть несколько изображений (рис. 38).

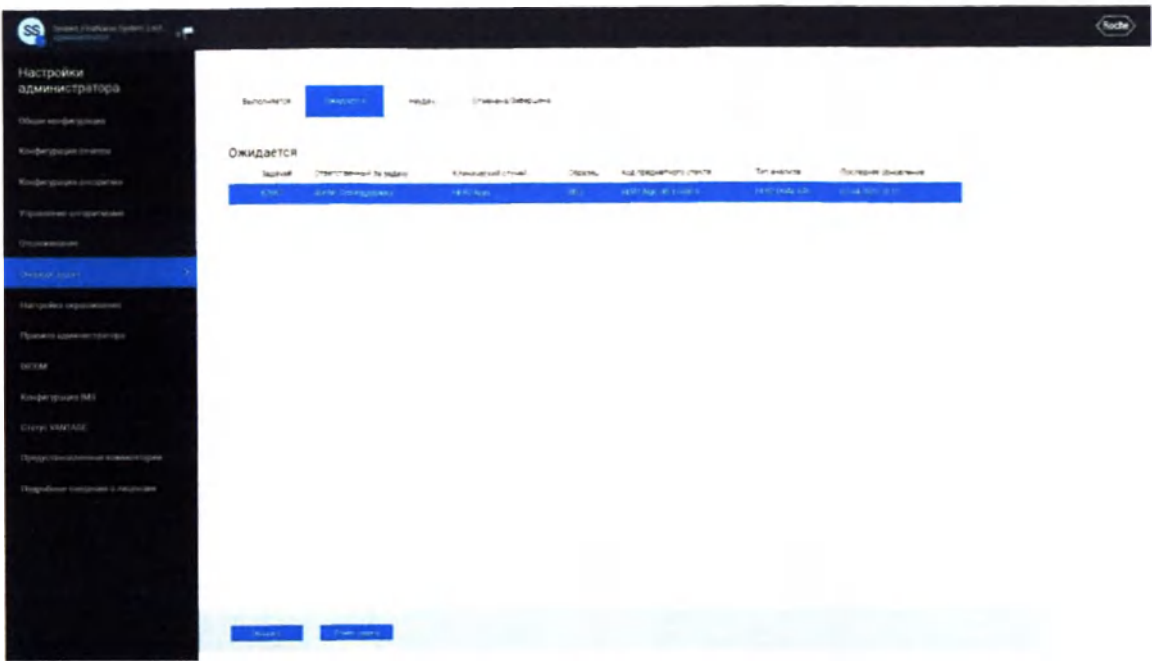


Рис. 38

Через несколько секунд изображение верхнего препарата переместится на страницу In-Progress (Выполняется) и отобразится индикатор выполнения. Нет необходимости оставаться на этой странице для выполнения анализа (рис. 39).

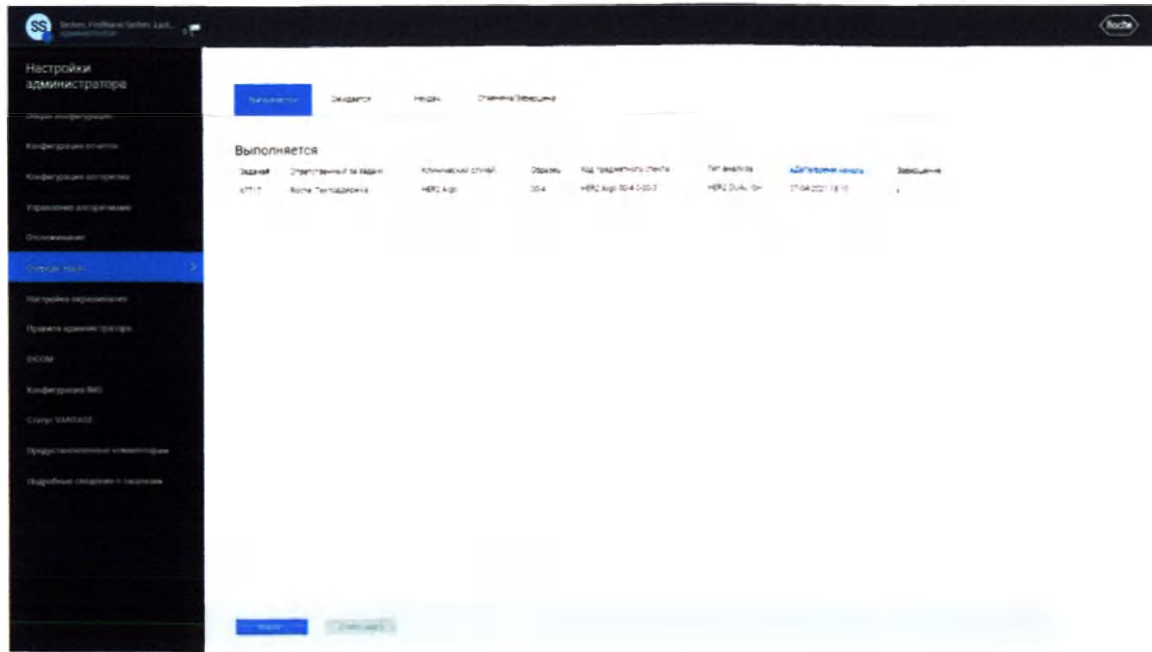


Рис. 39

Когда анализ препарата будет завершен, он перейдет на страницу Canceled/Complete (Отмененные/завершенные) (рис. 40). В блоке Viewer (Просмотр) в uPath под изображением препарата теперь будет отображаться надпись analysis successful (анализ выполнен успешно) (рис. 41) и будут доступны все аналитические функции, относящиеся к препарату.

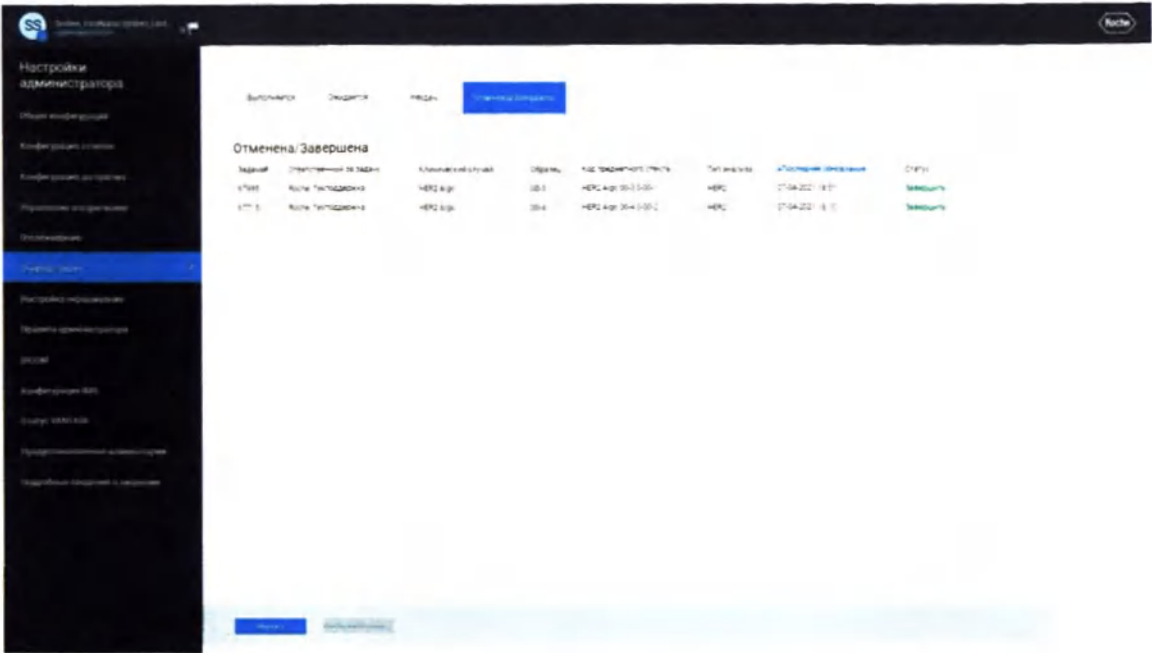


Рис. 40

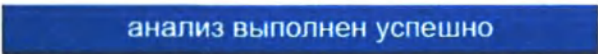


Рис. 41

Список литературы

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. <http://globocan.iarc.fr>. Published 2013-12-12. Updated 2014-01-09. Accessed 2016-02-08.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review (CSR), 1975-2012. National Cancer Institute. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/. Published 23.04.2015. Updated 18.11.2015. Accessed 2016-02-08.
3. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2008;26:677-704.
4. 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.
5. 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.
6. Dong H, Zhu G, Tamada K, et al. 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.
7. 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):3119-3126.

Контактная информация



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



dialog.roche.com

© Ventana Medical Systems, Inc. и Roche Diagnostics International, Inc., 2021.
Все права защищены.

VENTANA, BENCHMARK, UPATH и логотип VENTANA являются товарными знаками компании Roche. Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

Добавления, удаления или изменения обозначаются полосой изменений на полях.

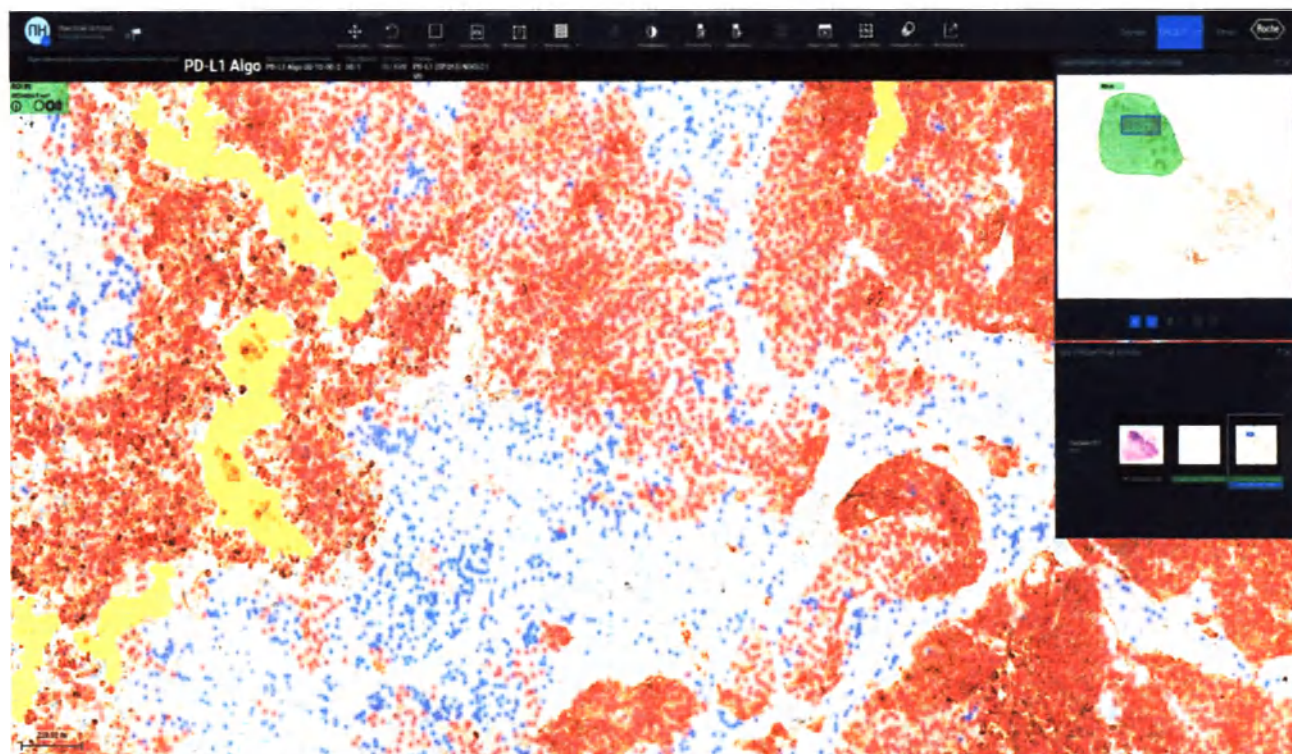
1019285RU Rev B

2021-04-02

REF

09103554001

CE IVD



Дополнение к руководству пользователя

(раздел специально разработан для руководства пользователя на русском языке)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

Программный алгоритм uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm для анализа цифровых изображений ткани немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) на предметных стеклах, окрашенных иммуногистохимическим методом для определения наличия белка PD-L1 (SP263) для диагностики *in vitro*
производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

РАЗРАБОТЧИК:

Ventana Medical Systems, Inc., 1910 East Innovation Park Drive, Tucson, AZ 85755 USA

2021

Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim; Telefon +49-621-759-0; Telefax +49-621-759-2890

Sitz der Gesellschaft: Mannheim - Registergericht: AG Mannheim HRB 3962 - Geschäftsführung: Claus Haberdar; Andreas Schmitz - Aufsichtsratsvorsitzender: Dr. Thomas Schinecker

Показания

Программный алгоритм uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm предназначен в качестве вспомогательного средства для анализа цифровых изображений, фиксированных формалином и залитых в парафин образцах ткани немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) на предметных стеклах, окрашенных иммуногистохимическим методом для определения наличия белка PD-L1 (SP263) для диагностики in vitro.

При использовании совместно с тестом VENTANA PD-L1 (SP263) Assay он показан для использования в качестве вспомогательного средства при выявлении пациентов с НМРЛ для лечения с помощью терапии с пороговым значением положительного результата PD-L1 TC $\geq$ 50 % в соответствии с утвержденной маркировкой продукта для терапии.

Программный алгоритм uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm представляет собой вспомогательную компьютеризированную методологию, которая помогает получать изображения образцов тканей, сделанных на предметном стекле микроскопа и окрашенных ИГХ методом, и измерять их на наличие белка PD-L1.

Чтобы обеспечить достоверность результатов анализа изображений, квалифицированный специалист* должен проверять согласованность данных и применять соответствующие средства контроля, как указано в инструкции по применению теста VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Этот алгоритм предназначен для диагностики in vitro (IVD).

*уточнение квалификации специалиста должно регулироваться в соответствии с местным законодательством.

Противопоказания

Противопоказаний в рамках установленного назначения не имеет.

Возможные побочные эффекты при использовании медицинского изделия

Не применимо

Область применения

Для профессионального использования медицинским персоналом клинических лабораторий в качестве вспомогательного средства для диагностики in vitro (IVD).

Требования к профессиональному уровню потенциальных пользователей

Программный алгоритм uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm предназначен для использования медицинским персоналом диагностических лабораторий, прошедшими необходимое обучение.

Требования безопасности и меры предосторожности (дополнение)

Кибербезопасность

Программный алгоритм uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm по своей конструкции представляет собой отдельную единицу, которая не может существовать вне программного обеспечения uPath, таким образом, он обеспечивает безопасность в неявной форме. Несмотря на то, что протоколы взаимодействия с ПО uPath обмениваются по локальной сети, сам протокол не публикуется, и необходимо провести огромную работу с перебором значений, прежде чем вредоносное действие на архитектуру алгоритма достигнет своей цели.

Это еще один уровень безопасности. Кроме того, в компонентах алгоритма не хранятся данные, что делает их малозначимой целью для вредоносного действия.

Программный алгоритм uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm состоит из трех компонентов, которые могут представлять угрозу безопасности. К этим компонентам относятся сервис анализа изображений, сервер управления изображениями (IMS) и база данных результатов.

В рамках данного контекста конфиденциальность — это набор правил, ограничивающих доступ к информации, целостность — это гарантия того, что информация достоверна и точна, а доступность — это гарантия надежного доступа к информации для авторизованных лиц.

Конфиденциальность: обеспечение того, что существует запрет на доступ к информации или на ее раскрытие неавторизованным лицам, организациям или процессам.

Целостность: поддержание и обеспечение точности и полноты данных на протяжении всего их жизненного цикла. Это означает, что нельзя изменить данные неавторизованным лицам или скрытым способом.

Доступность: система, используемая для хранения и обработки информации, меры безопасности, используемые для ее защиты, и каналы связи, используемые для доступа к ней, должны функционировать надлежащим образом, чтобы гарантировать высокий уровень доступности.

Нарушение конфиденциальности, целостности или доступности подвергает пациента и деятельность организации определенному риску. В таблице ниже представлен максимально возможный риск по каждой категории.

Таблица. Программный алгоритм uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm при анализе целостности, конфиденциальности и доступности

	Конфиденциальность	Целостность	Доступность
Риск для пациентов	Незначительное	Незначительное	Незначительное
Риск для деятельности организации	Незначительное	Незначительное	Незначительное

Обоснование

Риск для пациента в отношении конфиденциальности, целостности и доступности невелик, поскольку **квалифицированный специалист**, принимает окончательное решение по поводу всех результатов анализа, генерируемых программным алгоритмом, и утверждает поставленный диагноз. У него есть возможность изменять результаты, генерируемые программным алгоритмом, посредством ручной коррекции. Кроме того, программный алгоритм является вычислительным узлом, информация о состоянии здоровья пациента не сохраняется до, во время и после обработки предметного стекла с образцом ткани.

Основным риском безопасности программного алгоритма является поворотная атака на другие системы в лаборатории или больнице.

Риск для деятельности организации в отношении конфиденциальности, целостности и доступности невелик по причине того, что программный алгоритм uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm представляет собой закрытую отдельную единицу. Интерфейсы защищены посредством валидации входных параметров, а внедрения SQL-кода предотвращают с помощью проектирования взаимодействия в библиотеке.

Межсетевой экран FortiGate

Для повышения безопасности систем Рош, необходимо установить межсетевой экран, предоставляемый компанией Рош. Все новые системы, подключенные к пользовательской сети

Конфиденциальный документ, интеллектуальная собственность компании «Roche Diagnostics GmbH»

Страница 3 из 13

должны быть установлены с аппаратным межсетевым экраном, предоставляемым компанией Рош.

- Установка межсетевого экрана FortiGate является эффективным способом повышения уровня безопасности для продуктов компании Рош при работе в пользовательской лабораторной сети.
- Для использования межсетевого экрана FortiGate необходимо назначить статические IP-адреса для компьютеров Рош. Статические IP-адреса защищены для обеспечения правильной работы компьютеров Рош.
- Не перемещайте, не отключайте и не изменяйте настройки межсетевого экрана FortiGate.

Обратитесь к представителю компании Рош для получения помощи.

Поставка и установка программного алгоритма uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm

Программный алгоритм uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm не требует никаких специальных процедур в ходе установки или обслуживания. Программный алгоритм uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm устанавливается и настраивается исключительно квалифицированным сотрудником Рош из электронного облачного хранилища.

Для активации Программного алгоритма необходимо использовать лицензию для активации, которая предоставляется из облачного хранилища в электронном виде.

Руководство по использованию алгоритма uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm предоставляется пользователю в электронном виде из облачного хранилища.

Функциональные возможности медицинского изделия и принцип работы с программным алгоритмом uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm. О системе uPath IVD и программном обеспечении uPath (дополнение).

Программный алгоритм uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm совместно с программным обеспечением uPath входят в цифровое решение компании Рош в области патологоанатомических исследований, которое состоит из определенного биомаркера, одного из специальных систем визуализации (наборы детекции) (система визуализации iVIEW DAB Detection Kit (набор реагентов), система детекции (OptiView DAB IHC Detection Kit) (набор реагентов), система визуализации (ultraVIEW Universal DAB Detection Kit) (набор реагентов)), иммуностейнера автоматического VENTANA BenchMark ULTRA, сканера предметных стекол VENTANA DP 200, программного обеспечения uPath для просмотра и обработки цифровых изображений предметных стёкол, программного алгоритма для анализа цифровых изображений предметных стекол.

На рисунке ниже представлена схема цифрового решения компании Рош в области патологоанатомических исследований, в которую интегрирован программный алгоритм uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm.



BMU, VENTANA PD-L1 (SP263) and NSCLC Tissue



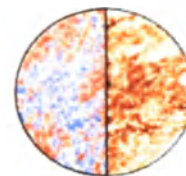
VENTANA DP 200



Algorithm and uPath Server



uPath software



uPath PD-L1 (SP263) Image Analysis

BMU, VENTANA PD-L1 (SP263) and NSCLC Tissue

VENTANA DP200

Algorithm and uPath Server

uPath Software

uPath PD-L1 (SP263) Image Analysis

Иммуностейнер автоматический VENTANA BenchMark ULTRA, VENTANA PD-L1 (SP263) и ткань HMPЛ

VENTANA DP200 (сканер предметных стекол VENTANA DP200)

Сервер алгоритма и ПО uPath

Программное обеспечение uPath

Анализ изображений uPath PD-L1 (SP263) (анализ изображений с помощью программного алгоритма uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm)

Программный алгоритм uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm работает совместно с программным обеспечением uPath для просмотра и обработки цифровых изображений предметных стёкол и является частью системы uPath IVD.

Система uPath IVD может быть интегрирована с лабораторной информационной системой (ЛИС).

Система uPath IVD может сканировать, оцифровывать, сжимать, хранить, извлекать и просматривать оцифрованные изображения образцов тканей человека на стеклах для рутинной патоморфологии, включая первичную диагностику.

Система uPath IVD является цифровым решением компании Рош в области патологоанатомических исследований, которое позволяет собирать, управлять, изучать, анализировать и обмениваться цифровыми изображениями срезов тканей, а также готовить соответствующие отчеты при применении программных алгоритмов. С помощью системы uPath IVD квалифицированный специалист может изучить полученные цифровые изображения при разной степени увеличения, добавлять комментарии, выполнять измерения среза ткани, проводить анализ цифрового изображения и подготавливать необходимые отчеты. Особенностью системы uPath IVD является возможность поддерживать анализ всего цифрового изображения предметного стекла с использованием персонального компьютера.

Система uPath IVD позволяет задавать пользовательские настройки в соответствии с индивидуальными или местными потребностями каждой лаборатории, включая, но не ограничиваясь перечисленными, задание конфигурации отчета и пользовательского интерфейса.

Программный алгоритм uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm работает совместно с программным обеспечением uPath для просмотра и обработки цифровых изображений предметных стёкол.

В программном алгоритме uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm используются методы анализа изображений для получения оценки положительного результата анализа ТС.

Программный алгоритм uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm использует предварительно заданные параметры для оценки изображений ткани, окрашенной с помощью теста VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Использование по назначению (дополнение)

Описание программного uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm

Название: uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm

Версия: 1.0 и выше.

Номером версии является первое число, нумерация версий идет по возрастанию.

Для программного алгоритма правило именования версии выглядит следующим образом:

Номер версии. Номер индекса. Номер подиндекса. Внутренний номер версии.

- 1) Номер версии: основная версия (максимум 2 цифры, первая цифра не 0).
- 2) Номер индекса: дополнительная версия (не более 2 цифр, первая цифра не 0).
- 3) Номер субиндекса: исправленная версия (указывается при необходимости).
- 4) Внутренний номер версии: внутренний номер сборки (не более 5 цифр) (указывается при необходимости).

Возможные изменения функционального назначения и (или) принципа действия могут быть отражены, изменением версии программного алгоритма.

Далее приведена информация о том, как изменение номера версии/индекса/подиндекса или внутреннего номера версии будет влиять на функциональные возможности программного алгоритма:

- 1) *при изменении номеров версии:* появление новой функции программного алгоритма/обновление основных функций/новое поколение продуктов.
- 2) *при изменении номера индекса:* обновление и (или) доработка минимальных функций программного алгоритма, не влияющих на основной функционал.
- 3) *при изменении подиндекса:* исправление дефектов (неточностей, багов). Последующие цифры должны включать исправления и изменения предыдущих исправленных версий.
- 4) *при изменении внутреннего номера версии:* в основном для внутреннего использования и отслеживания он должен отображаться на экране информации о версии, аналогичном диалоговому окну.

Информация о способе получения пользователем сведений о текущей версии программного алгоритма и порядке его обновления.

Текущая версия программного алгоритма указана в руководстве по использованию программного алгоритма, поставляемом в электронном виде из облачного хранилища. Информацию о версии программного алгоритма uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm можно найти во вкладке «Конфигурация алгоритма» программного обеспечения uPath, наведя курсор мыши на строку «PD-L1».

Медицинское изделие полностью русифицировано.

Обновление Программного алгоритма происходит квалифицированным сотрудником Рош (сервисным инженером) в соответствии с законодательством, в том числе и локальным.

Способ размещения программного алгоритма

Программный алгоритм uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm не требует никаких специальных процедур в ходе установки или обслуживания. Программный алгоритм uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm устанавливается и настраивается

исключительно квалифицированным сотрудником Рош из электронного облачного хранилища.

Для активации Программного алгоритма необходимо использовать лицензию для активации, которая предоставляется из облачного хранилища в электронном виде.

Руководство по использованию алгоритма uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm предоставляется пользователю в электронном виде из облачного хранилища.

Источник набора данных

Цифровые изображения предметных стекол с образцами ткани немелкоклеточного рака легких (НМРЛ), окрашенных с помощью реагента VENTANA PD-L1 (SP263) Assay на иммуноштейнере автоматическом VENTANA BenchMark ULTRA, и полученные при сканировании с помощью сканера предметных стекол VENTANA DP 200.

Сведения о наличии (отсутствии) в программном алгоритме технологий искусственного интеллекта

Тип технологии искусственного интеллекта – «машинное обучение с учителем».

Тип данных – цифровые изображения предметных стекол с образцами ткани немелкоклеточного рака легких (НМРЛ), окрашенных с помощью реагента VENTANA PD-L1 (SP263) Assay на иммуноштейнере автоматическом VENTANA BenchMark ULTRA, и полученные при сканировании с помощью сканера предметных стекол VENTANA DP 200.

Данный алгоритм является вспомогательным средством для принятия решений квалифицированному специалисту в сочетании с гистологическим исследованием, соответствующими клиническими данными и надлежащим контролем.

Программный алгоритм uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm не производит самостоятельной интерпретации данных, применение клинических рекомендаций, утвержденных в соответствии с законодательством Российской Федерации об охране здоровья граждан, не требуется для его функционирования.

Хранилище

Хранение полученных данных осуществляется при использовании внешних серверов, не входящих в состав программного алгоритма uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm.

Для программного алгоритма uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm необходимы физический или виртуальный сервер со следующими минимальными требуемыми характеристикам в зависимости от пропускной способности лаборатории, которые представлены на стр. 7 Руководства пользователя.

Пропускная способность для небольших лабораторий - до 30 анализов изображений в день.

Пропускная способность для небольших лабораторий - до 60 анализов изображений в день для средних лабораторий и до 120 анализов изображений в день для крупных лабораторий.

Спецификация (дополнение)

Медицинское изделие полностью русифицировано.

В соответствии со стандартом IEC 62304 программный алгоритм uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm классифицируется как Класс безопасности B.

Метод обновления программного алгоритма uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm - обновляется обученными представителями сервисной службы Roche (Рош).

Владелец проектных спецификаций: «Вентана Медикал Системс, Инк».

Формат изображений: Для работы программного алгоритма формат самих изображений предметных стекол должен быть в формате - .bif.

Результаты работы программного алгоритма хранятся в базе данных Oracle программного обеспечения uPath.

Язык машинного кода для программного алгоритма uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm – C++.

Время на анализ одного изображения должно быть в среднем до 9 минут при средней конфигурации лабораторного оборудования и средней рабочей нагрузке лаборатории.

Информация о клинических рекомендациях, используемых программным алгоритмом

Информация о наличии клинических рекомендаций отсутствует.

Программный алгоритм uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm не производит самостоятельной интерпретации данных, применение клинических рекомендаций, утвержденных в соответствии с законодательством Российской Федерации об охране здоровья граждан, не требуется для его функционирования.

Перечень применяемых стандартов

Список применяемых стандартов в соответствии с Директивой 98/79/ЕС для медицинского изделия для диагностики in vitro диагностики.

- ISO 13485 Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Системные требования для целей регулирования
- EN ISO 14971 Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям.
- ISO 15223-1 Изделия медицинские. Символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации. Часть 1. Основные требования
- EN ISO 18113-1 Медицинские изделия для диагностики in vitro. Информация, предоставляемая изготовителем (маркировка). Часть 1. Термины, определения и общие требования
- EN ISO 18113-3 Медицинские изделия для диагностики in vitro. Информация, предоставляемая изготовителем (маркировка). Часть 3. Инструменты для диагностики in vitro для профессионального применения
- EN 62304 Изделия медицинские. Программное обеспечение. Процессы жизненного цикла
- EN 13612 Оценка функциональных характеристик медицинских изделий для диагностики in vitro
- EN 62366 Изделия медицинские. Проектирование медицинских изделий с учетом эксплуатационной пригодности

Маркировка

Изделие поставляется в электронном виде. В печатном виде маркировка не применяется.

uPath IVD

Идентификатор пользователя

Пароль

ЛОГИН

Экран входа

PD-L1 (SP263) NSCLC IVD [Создать](#)

Идентификатор алгоритма	Версия	Клон.	Произв.
7006 1 0	1 0	SP263	Roche

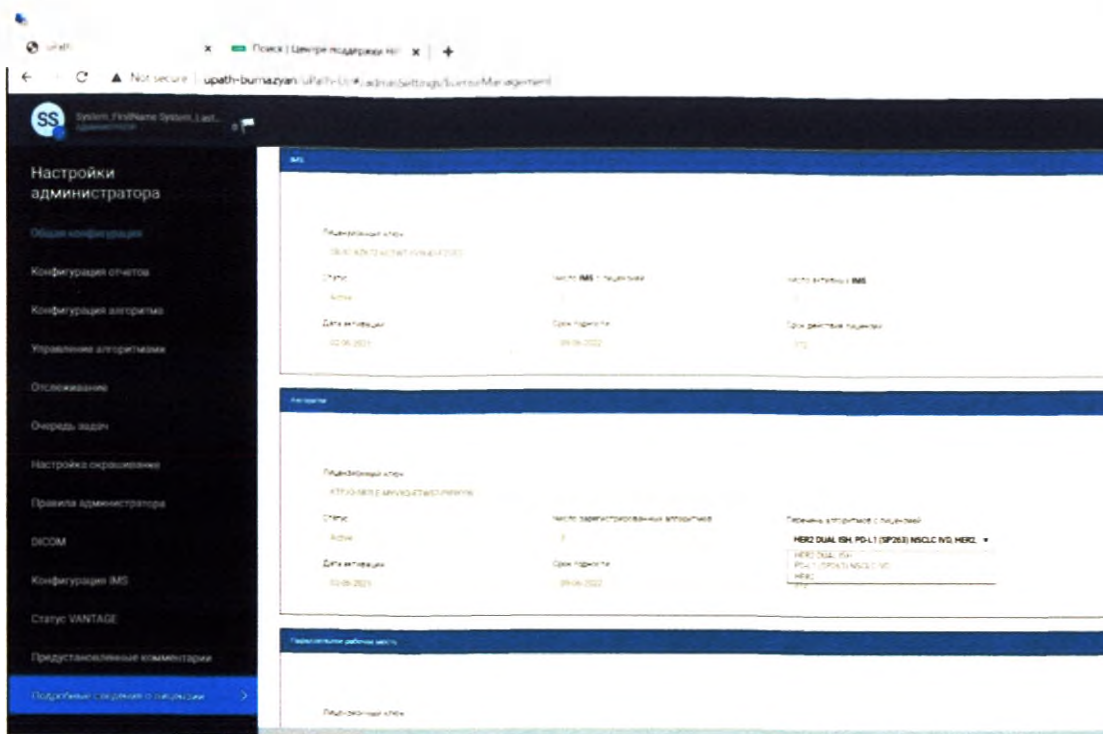
Конечный URL-адрес

http://172.18.10.250:9234/imageAnalysis/service/pd1/nsclc263

Активировано



Идентификатор программного алгоритма uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm в программном обеспечении uPath в электронном виде



Лицензия для активации программного алгоритма uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm в электронном виде

Справка и поддержка

[Скачать справочное руководство](#)

[Скачать руководство пользователя](#)

ОТМЕНА

Руководство пользователя в электронном виде

Условия транспортировки

Программный алгоритм uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm расположен на электронном облачном хранилище данных. Ключ для активации, а также руководство пользователя представлены в электронном виде. Особых условий хранения и транспортировки не требуется.

Конфиденциальный документ, интеллектуальная собственность компании «Roche Diagnostics GmbH»
Страница 10 из 13

Техническое обслуживание

Техническое обслуживание не требуется для программного алгоритма uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm.

При возникновении любых вопросов, связанных с эксплуатацией программного алгоритма, пользователь может обратиться в службу технической поддержки.

Требования к охране окружающей среды

Медицинское изделие при использовании, транспортировке и хранении не оказывает негативного воздействия на человека и окружающую среду при соблюдении условий применения и мер предосторожности, указанных в руководстве пользователя.

Утилизация

Правильное уничтожение и утилизация изделия будет поддерживать сохранение природных ресурсов и содействовать защите здоровья человека и окружающей среды. Ключ для активации, а также руководство пользователя представлены в электронном виде. Особых условий утилизации не требуется.

Гарантийные обязательства

Гарантийный срок эксплуатации (технической поддержки) до даты окончания использования ПО, указанной в договоре. Минимальный и максимальный срок не регламентируется. Минимальный и максимальный срок эксплуатации (технической поддержки) согласуется между поставщиком и пользователем ПО в зависимости от потребностей пользователя и указывается в договоре.

В течение гарантийного срока эксплуатации производитель осуществляет техническую поддержку и информационное сопровождение Программного алгоритма uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm для анализа цифровых изображений ткани немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) на предметных стеклах, окрашенных иммуногистохимическим методом для определения наличия белка PD-L1 (SP263) для диагностики in vitro.

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ"), Германия) гарантирует, что Программный алгоритм uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm для анализа цифровых изображений ткани немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) на предметных стеклах, окрашенных иммуногистохимическим методом для определения наличия белка PD-L1 (SP263) для диагностики in vitro соответствуют заявленным спецификациям. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с руководством пользователя.

Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

НАСТОЯЩАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ ЗАМЕНЯЕТ СОБОЙ ИНЫЕ ГАРАНТИИ, ОДНОЗНАЧНО ВЫРАЖЕННЫЕ ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ, ВКЛЮЧАЯ ЛЮБУЮ ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ КОММЕРЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЛИ ДЛЯ ЛЮБОЙ ИНОЙ ЦЕЛИ. КОМПАНИЯ Roche Diagnostics GmbH НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СЛУЧАЙНЫЕ, НЕПРЯМЫЕ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ.

По вопросам, связанным с качеством изделий, а также с их работой, нужно обращаться к Уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64

Претензии по качеству (рекламации)

Порядок предъявления рекламаций и ответов на них регулируется гражданским правом. Рекламация может предъявляться только по таким вопросам, которые не являлись предметом приемки товара, произведенной в соответствии с условиями договора.

По всем вопросам, связанным с обслуживанием изделия, необходимо обратиться к Уполномоченному представителю производителя.

В случае рекламации обращаться к производителю и / или уполномоченному представителю производителя.

Разработчик медицинского изделия

«Ventana Medical Systems, Inc.» («Вентана Медикал Системс, Инк.»), США

1910 East Innovation Park Drive, Tucson, AZ 85755 USA

Тел.: +1 520 887 2155

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64.

Использование с другими медицинскими изделиями.

Программный алгоритм uPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm для анализа цифровых изображений ткани немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) на предметных стеклах, окрашенных иммуногистохимическим методом для определения наличия белка PD-L1 (SP263) для диагностики *in vitro* используется совместно с:

Программное обеспечение uPath для просмотра и обработки цифровых изображений предметных стёкол в *in vitro* диагностике, производства «Ventana Medical Systems, Inc.» («Вентана Медикал Системс, Инк.»), США. (далее по тексту программное обеспечение, программа, программное обеспечение uPath, ПО uPath, программа uPath, uPath Software)

Сканер предметных стекол цифровой VENTANA DP 200 для *in vitro* диагностики, производства «FFEI Ltd» («Эф-Эф-И-Ай Лтд»), Великобритания. Регистрационное удостоверение № РЗН 2021/13381 от 08.02.2021 г. (далее по тексту Сканер предметных стекол цифровой VENTANA DP 200, сканер предметных стекол, сканер предметных стекол цифровой, сканер, сканер VENTANA DP200, VENTANA DP200)

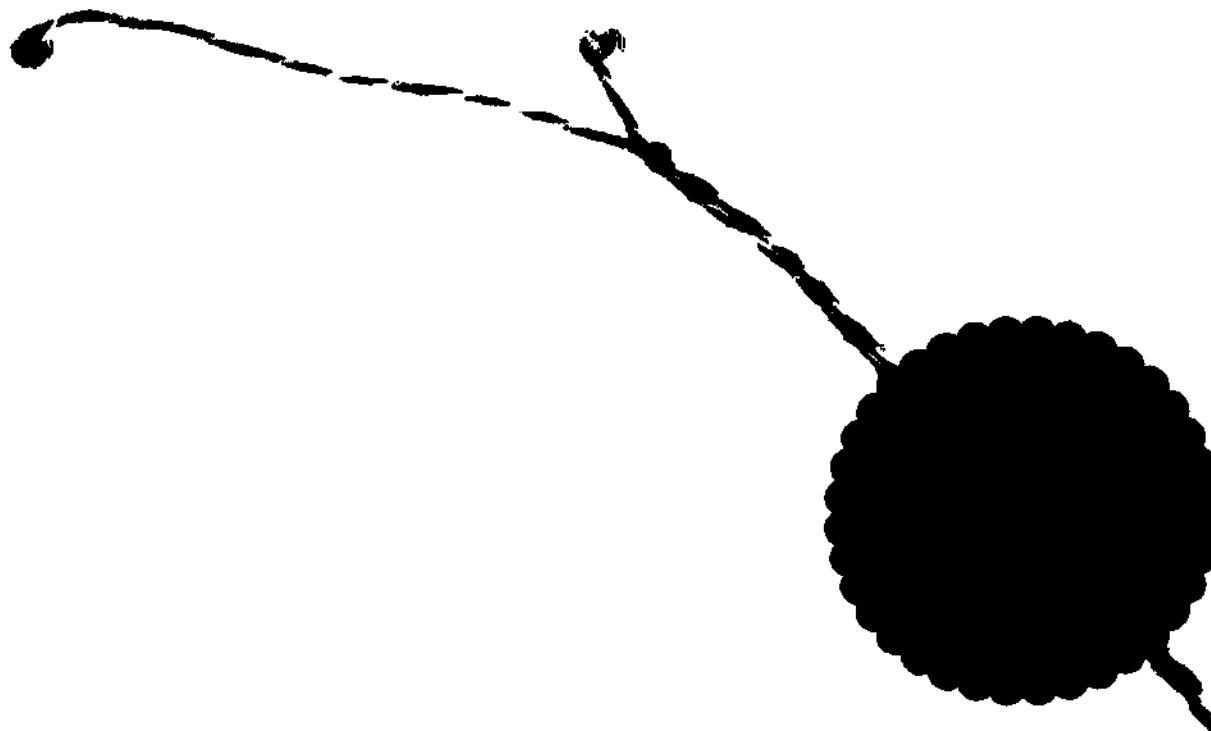
Иммуностейнер автоматический Ventana BenchMark ULTRA с принадлежностями, производства «Ventana Medical Systems, Inc.» («Вентана Медикал Системс, Инк.»), США. Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009/05250 от 28.01.2016 г. (далее по тексту иммуностейнер автоматический, иммуностейнер, иммуностейнер автоматический VENTANA BenchMark ULTRA, VENTANA BenchMark ULTRA).

Реагент Ventana PD-L1 (SP263) Assay для качественного обнаружения лиганда-1 белка программируемой смерти Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) иммуногистохимическим анализом в *in vitro* диагностике к иммуностейнерам автоматическим серии Ventana BenchMark,

Конфиденциальный документ, интеллектуальная собственность компании «Roche Diagnostics GmbH»

Страница 12 из 13

производства «Roche Diagnostics GmbH» («Рош Диагностикас ГмбХ»), Германия.
Регистрационное Удостоверение РЗН 2018/7620 от 14.09.2018 г (далее по тексту Реагент
Ventana PD-L1 (SP263) Assay, тест Ventana PD-L1 (SP263) Assay, Ventana PD-L1 (SP263) Assay)



[Перевод с немецкого и английского языков на русский язык]

[На бланке нотариальной конторы «Нотариальная контора Зеелер энд Д-р. Феллмет»]

«Нотариальная контора Зеелер энд Д-р. Феллмет» (Seeler & Dr. Fellmeth) • Q7, 23 • 68161 МАННХАЙМ

Удостоверение копий

Настоящим удостоверяется соответствие приведенной ниже фотокопии представленному мне оригиналу.

г. Маннхайм, 30 июля 2021 г.

/подпись/

**Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм**

[Печать:

**Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]**

[Далее следует текст документа «Руководство пользователя на медицинское изделие ..Программный алгоритм иPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm для анализа цифровых изображений ткани немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) на предметных стеклах, окрашенных иммуногистохимическим методом для определения наличия белка PD-L1 (SP263) для диагностики in vitro» производства компании «Рош Диагностика ГмбХ», Германия», представленного на русском языке.]

[Логотип компании «Вентана»]

[Логотип компании «Рош»]

Вер. 1.0

производства «Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Сандхофер Штрассе 116, D-68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany)

РАЗРАБОТЧИК:

«Вентана Медикал Системс, Инк.» (Ventana Medical Systems, Inc.), 1910 Ист Инновейшн Парк Драйв, Тусон, Аризона 85755 США (1910 East Innovation Park Drive, Tucson, AZ 85755 USA)

Утверждено

**«Рош Диагностика ГмбХ»
(Roche Diagnostics GmbH)**

Дата: 27 июля 2021 г.

/подпись/

Андреа Вебер (Andrea Weber)

Руководитель проекта по международно-правовому регулированию

Штамп:

[Штамп:

**«Рош Диагностика ГмбХ»
(Roche Diagnostics GmbH)
Сандхофер Штрассе 116
68305 Маннхайм
(Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim)]**

2021 г.

«Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH): Сандхофер Штрассе 116; D-68305 Маннхайм (Sandhofer Straße 116; D-68305 Mannheim); телефон: +49-621-759-0; телефакс: +49-621-759-2890.

Юридический адрес: Маннхайм. Регистрационный суд: Участковый суд Маннхайма HRB 3962. Руководство: Клаус Хаберда (Claus Haberda). Андреас Шмитц (Andreas Schmitz). Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker).

1. Ферлей Дж., Сурджоматарам И., Эрвик М. и соавт. GLOBOCAN, 2012 г., вер. 1.0. Заболеваемость и смертность от рака во всем мире: база данных МАИР № 11. <http://globocan.iarc.fr>. Опубликовано: 12 декабря 2013 г. Обновлено: 09 января 2014 г. Проверено: 08 февраля 2016 г. (Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. <http://globocan.iarc.fr>. Published 2013-12-12. Updated 2014-01-09. Accessed 2016-02-08).
2. Хауладер Н., Нун А.М., Крапчо М. и соавт. (ред.). Обзор статистики рака программы SEER (Отчет о клиническом исследовании), 1975–2012 гг. Национальный институт исследования рака. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/. Опубликовано: 23 апреля 2015 г. Обновлено: 18 ноября 2015 г. Проверено: 08 февраля 2016 г. (Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review (CSR), 1975-2012. National Cancer Institute. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/. Published 23.04.2015. Updated 18.11.2015. Accessed 2016-02-08).
3. Кейр М.Э., Бутте М.Дж., Фриман Г.Дж. и соавт. Ген PD-1 и его лиганды в резистентности и иммунитете. Ежегодный иммунологический обзор, 2008 г.; 26: 677-704 (Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2008;26:677-704).
4. Бланк К., Макенсен А. Вклад пути PD-L1/PD-1 в истощение Т-клеток: обновленная информация о последствиях для хронических инфекций и уклонения опухоли от иммунологического ответа. Рак, иммунология и иммунотерапия, 2007 г.; 56(5): 739-745 (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).
5. Бутте М.Дж., Кейр М.Е., Фамдай Т.Б. и соавт. Лиганд 1 белка 1 программируемой гибели клеток специфически взаимодействует с костимулирующей молекулой B7-1, подавляя ответы Т-клеток. Иммунитет, 2007 г.; 27(1): 111-122 (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).
6. Донг Х., Чжу Дж., Тамада К. и соавт. B7-H1, третий член семейства B7, костимулирует пролиферацию Т-клеток и секрецию интерлейкина-10. Естественная медицина, 1999 г.; 5(12): 1365-1369 (Dong H, Zhu G, Tamada K, et al. 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).
7. Массард К., Гордон М.С., Шарма С. и соавт. Безопасность и эффективность дурвалумаба (MEDI4736), ингибитора иммунных контрольных точек лиганда-1 белка, направленного против программируемой гибели клеток, у пациентов с прогрессируемым уротелиальным раком мочевого пузыря. Клиническая онкология, 2016 г.; 34(26): 3119-3126 (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):3119-3126).

«Рош Диагностика ГмбХ»
(Roche Diagnostics GmbH)
Сандхофер Штрассе 116
D-68305 Маннхайм
Германия
(Sandhofer Strasse 116
D-68305 Mannheim
Germany)
+800 5505 6606

© «Вентана Медикал Системс. Инк.» (Ventana Medical Systems, Inc). и «Рош Диагностикас Интернэшнл. Инк.» (Roche Diagnostics International, Inc.), 2021 г. Все права защищены.

1019285RU, ред. В
02 апреля 2021 г.

[Перевод надписей на документе «Дополнение к руководству пользователя на медицинское изделие „Программный алгоритм иPath PD-L1 (SP263) image analysis, NSCLC Algorithm для анализа цифровых изображений ткани немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) на предметных стеклах, окрашенных иммуногистохимическим методом для определения наличия белка PD-L1 (SP263) для диагностики in vitro“ производства компании „Рош Диагностикс ГмбХ“, Германия», представленного на русском языке.]

[Логотип компании «Вентана»]

[Логотип компании «Рош»]

Вер. 1.0

производства «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Сандхофер Штрассе 116, D-68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany)

РАЗРАБОТЧИК:

«Вентана Медикал Системс, Инк.» (Ventana Medical Systems, Inc.), 1910 Ист Инновейшн Парк Драйв, Тусон, Аризона 85755 США (1910 East Innovation Park Drive, Tucson, AZ 85755 USA)

2021 г.

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH): Сандхофер Штрассе 116: D-68305 Маннхайм (Sandhofer Straße 116: D-68305 Mannheim); телефон: +49-621-759-0; телефакс: +49-621-759-2890.

Юридический адрес: Маннхайм. Регистрационный суд: Участковый суд Маннхайма HRB 3962. Руководство: Клаус Хаберда (Claus Haberd). Андреас Шмитц (Andreas Schmitz). Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker).

[Печать:
Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

Перевела Громова Александра Дмитриевна



Российская Федерация

Город Москва

Семнадцатого августа две тысячи двадцать первого года

Я, Король Виктория Алексеевна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Громовой Александры Дмитриевны.

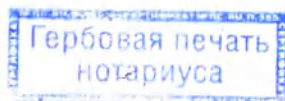
Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: №08/82-н/77-2021-

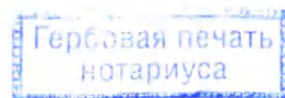
12 - 1798

Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.



В.А. Король

Прошнуровано, пронумеровано и скреплено печатью 60 лист(-а,-ов)



В.А. Король

Российская Федерация
Город Москва

Семнадцатого августа две тысячи двадцать первого года

Я, Король Виктория Алексеевна, нотариус города Москвы,
свидетельствую верность копии с представленного мне
документа.

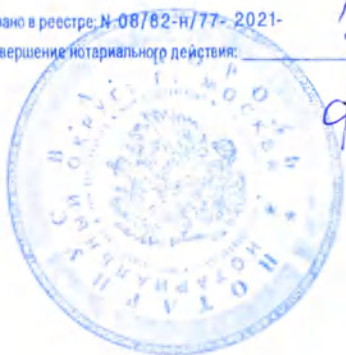
Зарегистрировано в реестре: № 08/82-Н/77-2021-

Уплачено за совершение нотариального действия:

12-1800

3660 руб.

В.А. Король



Всего прошнуровано,
пронумеровано и скреплено
печатью 64 лист(-а, -ов)

