

受理号: JSZ2400018

体外诊断试剂产品注册技术审评报告

产品中文名称: FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂
(免疫组织化学法)

产品英文(原文)名称: VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1)

RxDx Assay

产品管理类别: 第三类

申请人名称: 文塔纳医疗系统公司

Ventana Medical Systems, Inc.

国家药品监督管理局

医疗器械技术审评中心

目 录

基本信息	3
一、申请人名称	3
二、申请人住所	3
三、生产地址	3
技术审评述	4
一、产品概述	4
二、临床前研究概述	5
三、临床评价概述	14
四、产品受益风险判定	17
综合评价意见	20

基本信息

一、申请人名称

文塔纳医疗系统公司 Ventana Medical Systems, Inc.

二、申请人住所

1910E. Innovation Park Drive Tucson, Arizona, 85755 USA

三、生产地址

1910E. Innovation Park Drive Tucson, Arizona, 85755 USA

技术审评概述

一、产品概述

（一）产品主要组成成分

本试剂的主要组成成分是使用含有载体蛋白（牛血清白蛋白和羊血清蛋白），Brij-35 和 0.10% ProClin 300（防腐剂）的 0.05 M Tris-HCL 稀释的小鼠单克隆 FOLR1 抗体（抗体浓度约为 5.6 μ g/mL），克隆号为 FOLR1-2.1，包装规格为 50 测试/盒，每盒含有 5mL 试剂。

（二）产品预期用途

本产品用于定性检测经福尔马林固定石蜡包埋的上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌组织样本中叶酸受体 α (FOLR1) 蛋白。该检测试剂能够辅助识别可接受 ELAHERE (索米妥昔单抗) 治疗的上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者。

（三）产品包装规格

50 测试/盒

（四）产品检验原理

FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂（免疫组织化学法）利用小鼠单克隆一抗与福尔马林固定、石蜡包埋组织切片中的 FOLR1 蛋白结合。使用 DAB 染色液染色能够可视化地观察该

特异性抗体。

二、临床前研究概述

（一）主要原材料

1. 主要原材料的选择

本产品的主要原材料包括 FOLR1 小鼠单克隆抗体和载体蛋白（牛血清白蛋白和羊血清蛋白），Brij-35 和 0.10% ProClin 300（防腐剂）的 0.05 M Tris-HCL 稀释液。FOLR1 小鼠单克隆抗体由外购获得。申请人选择有资质的供应商，并结合原材料特性，通过功能性试验，确定了原材料的质量要求，并检验合格。

2. 质控设置情况

对切片染色时还应对阳性组织质控进行染色，推荐使用正常输卵管作为阳性质控，它用于监测试剂和仪器性能，不用于辅助诊断结果。除了使用 FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂(免疫组织化学法)染色外，还应当使用阴性质控试剂对第二张切片进行染色。

（二）生产工艺及反应体系研究

申请人对工艺的研究包括工艺运行(pOQ) 和工艺性能(pPQ) 两方面。通过工艺运行研究，确定合适的混合时间，并在此基础上进行工艺性能研究，结果符合接受标准。

以前期研究结果为建立依据，申请人采用全因子实验设计方法，对染色条件进行了优化，最终在 Benchmark ULTRA 平台上确定了最佳的反应体系。

（三）分析性能评估

本产品的分析性能包括免疫反应性、分析灵敏度和特异性、精密度研究。

1. 免疫反应性研究：

申请人对 30 种正常人体组织进行免疫反应性研究，并对着色位置及特点进行记录，每种组织类型均不少于 3 例。在检测的组织类型中并没有观察到超出预期的结果，结果总结见下表。

表 1 正常组织免疫反应检测结果

组织	阳性数量/ 总病例数量	组织	阳性数量/ 总病例数量
大脑	0/4	胃	0/4
小脑	0/4	小肠	0/4
肾上腺	1/4	结肠	0/4
卵巢	0/9	肝脏	0/4
胰腺	0/4	唾液腺	0/4
甲状腺	0/3	肾脏	4/4
垂体	0/3	前列腺	0/4
睾丸	0/4	子宫内膜	0/4
甲状腺	0/4	宫颈	0/4
乳腺	0/4	骨骼肌	0/3
脾脏	0/3	皮肤	0/4
扁桃体	0/3	外周（神经）	0/3
胸腺	0/3	间皮	0/3
骨髓（骨）	0/3	视网膜	0/3
肺	0/4	喉	1/3

组织	阳性数量/ 总病例数量	组织	阳性数量/ 总病例数量
心脏	0/3	膀胱	0/3
食道	0/4	直肠	0/1

申请人对 53 种相关良性、恶性病变组织（非正常组织）进行免疫反应性研究，并对着色位置及染色特点进行记录。在检测的肿瘤类型中没有观察到超出预期的结果，结果总结见下表

表 2 非正常组织免疫反应检测结果

病理组织	阳性数量/ 总病例数量
脑膜瘤，成纤维细胞（大脑）	0/1
星形细胞瘤（大脑）	0/1
脑膜瘤，成纤维细胞（小脑）	0/1
恶性脑膜瘤（小脑）	0/1
腺瘤，皮质（肾上腺）	0/1
肾上腺皮质癌（肾上腺）	0/1
腺癌（胰腺）	0/1
精原细胞瘤（睾丸）	0/2
腺瘤（甲状腺）	0/2
滤泡癌（甲状腺）	0/1
滤泡性乳头状腺癌（甲状腺）	0/1
纤维腺瘤（乳腺）	0/2
浸润性导管癌（乳腺）	0/3
骨肉瘤（骨）	0/1
软骨肉瘤（骨）	0/1
鳞状细胞癌（肺）	0/2
腺癌（肺）	0/1
小细胞癌（肺）	0/1
来自胃肠道部位的转移性癌症（肺）	0/1
鳞状细胞癌（食道）	0/3
腺癌（胃）	0/3
腺瘤（小肠）	0/1
腺癌（小肠）	0/1
腺瘤（结肠）	0/1
腺癌（结肠）	0/3

病理组织	阳性数量/ 总病例数量
肝细胞癌 (肝脏)	0/4
转移性结肠腺癌 (肝脏)	0/1
多形性腺瘤 (唾液腺)	0/1
腺样囊性癌 (唾液腺)	0/1
腺癌 (口腔)	0/1
鳞状细胞癌 (口腔)	0/1
鼻咽癌, NPC (鼻咽)	0/1
黑色素瘤 (鼻腔)	0/1
透明细胞癌 (肾脏)	1/2
腺癌 (前列腺)	0/2
腺癌 (子宫内膜)	0/2
鳞状细胞癌 (宫颈)	0/2
鳞状细胞癌 (皮肤)	0/1
移行细胞癌 (膀胱)	0/2
腺癌 (直肠)	0/3
反应性 (淋巴结)	0/1
霍奇金淋巴瘤 (淋巴结)	0/1
非霍奇金 B 细胞淋巴瘤 (淋巴结)	0/1
间变性大细胞淋巴瘤 (淋巴结)	0/2
转移性乳腺浸润性导管癌 (淋巴结)	0/1
转移性食管鳞状细胞癌 (淋巴结)	0/1
颗粒细胞瘤 (卵巢)	0/1
腺癌 (卵巢)	0/1
子宫内膜样腺癌 (卵巢)	9/16
转移性结肠印戒细胞癌 (卵巢)	0/1
浆液性腺癌 (卵巢)	39/42
透明细胞癌 (卵巢)	5/8
粘液性腺癌 (卵巢)	3/10

2. 分析灵敏度

申请人对 953 例上皮性卵巢癌 (EOC) 切除组织样本进行检测, 以 $TC \geq 75\%$ 作为阳性判断值, 在 28.75% (274/953) 的病例中观察到 FOLR1 阳性状态, 在 71.25% (679/953) 的病例中

观察到 FOLR1 阴性状态，在 224 例样本中观察到 FOLR1 临界状态。临界状态定义为 $75\% \pm 10\%$ 肿瘤细胞 (TC) 染色。阳性临界样本占 15.95% (152/953)，阴性临界样本占 7.56% (72/953)。

3. 分析特异性

申请人对具有不同 FOLR1 蛋白表达水平的 4 种细胞系全细胞裂解液进行了免疫印迹 (Western Blot) 分析。结果表明这四个细胞系中观察到的 FOLR1 蛋白质的相对水平与通过 IHC 染色确定的 FOLR1 蛋白质表达水平以及 FOLR1 的 mRNA 表达水平相关。未在任何全细胞裂解物中观察到非预期染色或背景染色。申请人又进一步使用重组 FOLR1、FOLR2 和 FOLR3 蛋白与 VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体进行免疫印迹反应，结果显示，VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体在蛋白质印迹检测中不与除 FOLR1 之外的其他 FOLR 家族成员发生交叉反应。

4. 精密度

申请人完成了实验室内精密度研究，包括批间，批内/运行内、日内、日间研究；阅片一致性研究，包括不同阅片员之间、同一阅片者不同阅片时间研究；在实验室间精密度研究中，包括不同实验室之间、不同阅片员间以及不同染色日间精密度研究，该研究在 3 个不同的实验室完成。

实验室内精密度研究:

实验室内精密度研究采用 24 例上皮性卵巢癌 (EOC) 组织病例, 实验设计考虑到以下因素: 三批 FOLR1 抗体试剂, 三台 BenchMark ULTRA 染色仪, 三批 DAB 染色液, 三个非连续日, 一名病理学家以及两份重复样本。试验结果符合接受标准, 结果总结见下表:

表 3 中间精密度

重复性/精密度	符合率			
	类型	样本数/总数	%	95% CI
抗体批次间	PPA	66/66	100.0	(94.5, 100.0)
	NPA	74/78	94.9	(90.5, 100.0)
	OPA	140/144	97.2	(94.4, 100.0)
仪器间 (BenchMark ULTRA 全自动免疫 组化染色系统)	PPA	66/66	100.0	(94.5, 100.0)
	NPA	76/78	97.4	(95.2, 100.0)
	OPA	142/144	98.6	(97.2, 100.0)
DAB 染色液间	PPA	72/72	100.0	(94.9, 100.0)
	NPA	72/72	100.0	(94.9, 100.0)
	OPA	144/144	100.0	(97.4, 100.0)
日间	PPA	66/66	100.0	(94.5, 100.0)
	NPA	76/78	97.4	(95.2, 100.0)
	OPA	142/144	98.6	(97.2, 100.0)
运行内	PPA	108/108	100.0	(96.6, 100.0)
	NPA	108/108	100.0	(96.6, 100.0)
	OPA	216/216	100.0	(98.3, 100.0)

阅片一致性研究:

阅片一致性研究使用了 100 份不同的 EOC 样本 (50 份 FOLR1 阳性样本和 50 份 FOLR1 阴性样本), 这些样本使用

FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂（免疫组织化学法）进行了染色。在使用 FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂（免疫组织化学法）评分算法评价 EOC 组织的 FOLR1 状态之前，对样本进行选择和随机化。三名阅片者（病理学家）参与了本研究。他们对所有样本进行两次评分，两次阅片之间至少间隔两周。每个病例有 6 个读数（3 个阅片者各读 2 次）。阅片者内、阅片者间精密度研究结果总结见下表。

表 4 阅片者内和阅片者间精密度

精密度	符合率			
	类型	样本数/总数	%	95% CI
阅片者内	APA	276/288	95.8	(93.4, 98.2)
	ANA	300/312	96.2	(93.9, 98.4)
	OPA	288/300	96.0	(93.7, 98.3)
阅片者间	APA	266/288	92.4	(88.2, 96.0)
	ANA	290/312	92.9	(89.3, 96.3)
	OPA	278/300	92.7	(88.7, 96.0)

外部重复性研究：

申请人在 3 家外部实验室采用随机盲法，使用了既往诊疗过程中留存的上皮性卵巢癌（EOC）（包括原发性腹膜癌和原发性输卵管癌）病理组织标本进行检测以确定外部重复性，计算阳性一致率（PPA）、阴性一致率（NPA）和总一致率（OPA）。结果显示，同一家实验室 3 名不同病理医师的阅片结果、同一实验室相同病理医师的 3 次阅片结果、不同实验室间的检测结

果的 PPA, NPA 和 OPA 结果均 $> 85\%$ ，符合接受标准。

（四）阳性判断值或参考区间研究

本产品的阳性判断值的建立是通过药物临床试验 FORWARD 1 (IMGN853-0403) 研究数据及其分析完成的。在 FORWARD 1 研究中, 确立了 FOLR1 膜染色的 $TC \geq 75\%$ 为 cut-off 值, 并通过分析进一步建立了 $TC \geq 75\%$ 膜染色强度水平为中度和/或强这一阳性判断值。

基于这些分析结果, 通过 III 期临床研究 SORAYA (全球多中心 IMGN853-0417、中国人群拓展 IMGN853-301) 对该阳性判断值进行了验证。在该研究中, 研究目的为确定索米妥昔单抗在 $FR\alpha$ 高表达的 PROC 患者中的有效性, 入组标准为患者的肿瘤必须为 $FR\alpha$ 表达阳性 ($\geq 75\%$ 的活肿瘤细胞必须表现出 2 级 (中) 和/或 3 级 (强) 膜染色强度), 主要研究终点为 ORR。以上研究均达到主要研究终点, 在生物标志物确定的 $FR\alpha$ 高表达 PROC 患者中, 索米妥昔单抗的治疗表现出具有临床意义的有效性以及良好的安全性和耐受性, 表明在该患者人群中获益大于风险。

综合以上所有研究, 最终确定了该试剂的阳性判断值为 $\geq 75\%$ 的存活肿瘤细胞 (TC), 膜染色强度水平为中度和/或强。

（五）稳定性研究

申请人对本产品的实时稳定性、使用稳定性和运输稳定性进行了系统的研究，确定了在各种条件下试剂的有效保存时间，同时也对样本稳定性进行了研究。

实时稳定性：使用三批2~8℃保存的试剂盒，分别在第0天第20个月和第26个月进行染色取出检测上皮性卵巢癌（EOC）组织，结果符合接受标准。因此确定申报产品在2~8℃条件下保存，有效期24个月。

使用稳定性：每个试剂瓶通过压力平衡过滤器与外部环境连接，试剂瓶的喷嘴仅在滴液瞬间打开，其它时间均保持封闭状态。由于试剂瓶的物理特性，该产品的开瓶稳定性与未开瓶产品的稳定性相同，即2~8℃保存，有效期24个月。使用一个批次的试剂盒进行机载稳定性研究，将该试剂置于37℃±2℃下192小时（8天）后，该试剂检测结果仍符合接受标准。因此，申报产品机载稳定性为8天（基于37℃±2℃稳定性数据）。

运输稳定性：使用三批试剂进行运输稳定性研究，在2~8℃、33℃±3℃、18℃±3℃、-20℃±5℃、37℃±2℃和-25℃±5℃条件下分别储存192小时后，返回至2~8℃进行储存，并使用上皮性卵巢癌（EOC）组织进行染色，结果符合接受标准。

样本稳定性：对经10%中性福尔马林固定、石蜡包埋的上皮性卵巢癌组织切片在5℃±3℃以及室温条件下进行了切片稳

定性研究。研究结果显示，经 10% 中性福尔马林固定、石蜡包埋的上皮性卵巢癌组织切片样本在 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 以及室温条件下均可保存 45 天，对检测结果无影响，满足检测要求。

三、临床评价概述

针对试验体外诊断试剂检测性能提交了 FOLR1 检测结果重现性研究资料，体外诊断试剂伴随诊断用途提供了同步开发的索米妥昔单抗的全球多中心的 III 期药物临床研究 IMGN853-0417 及其中国人群拓展研究 IMGN853-301 研究资料。

（一）FOLR1 检测结果重现性研究

申请人在中国医学科学院北京协和医院、复旦大学附属肿瘤医院、华中科技大学同济医学院附属同济医院共 3 家临床机构完成了临床试验，包括环比试验和阅片一致性研究。

环比试验入组样本 300 例，均为上皮性卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌患者。基于环比试验符合方案集，各机构与参考结果比较的平均阳性一致率为 99.3% (95%CI: 98.4%, 100%), 平均阴性一致率为 97.6% (95%CI: 96.1%, 98.9%); 各机构两两比较的平均阳性一致率为 96.8% (95%CI: 95.6%, 97.9%), 平均阴性一致率为 96.9% (95%CI: 95.7%, 98.0%)。

阅片一致性研究入组样本 300 例，三家机构分别入组 100

例，均为上皮性卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌患者。结果显示：与参考结果比较，机构内同一病理医师阅片一致性研究的总一致率为 99.6% (95%CI: 99.1%, 99.9%); 机构内不同病理医师阅片一致性研究的总一致率为 99.4% (95%CI: 98.9%, 99.9%); 不同机构间阅片一致性研究的总一致率为 98.6% (95%CI: 97.7%, 99.2%), 各机构分别与参考结果比较的阳性一致率和阴性一致率均较好。两两比对研究显示，机构内同一病理医师阅片一致性研究的平均总一致率为 99.1% (95%CI: 98.4%, 99.7%); 机构内不同病理医师阅片一致性研究的平均总一致率 98.9% (95%CI: 98.1%, 99.6%); 不同机构间阅片一致性研究的平均总一致率 97.1% (95%CI: 96.0%, 98.1%), 各机构两两之间比较的阳性一致率和阴性一致率均较好。研究结果表明产品检测结果重现性较好。

（二）伴随诊断意义能研究

体外诊断试剂的伴随诊断意义是通过同步开发的药物临床试验进行确认，本产品作为药物临床试验 IMGN853-0417 和 IMGN853-301 入组人群的筛选试剂参与研究。

IMGN853-0417 是一项全球多中心的单臂III期研究，旨在评价索米妥昔单抗在 FR α 高表达的的贝伐珠单抗经治的铂类耐药的上皮性卵巢癌、原发性腹膜癌或输卵管癌患者中的有效性和

安全性。FR α 表达由 Ventana FOLR1 检测测定。共计 106 名患者接受了索米妥昔单抗 6mg/kg (基于调整的理想体重)，静脉给药，每 3 周给药一次直到疾病进展或出现不可耐受的毒性。给药后前 36 周内每 6 周进行肿瘤评估，之后每 12 周评估一次。主要疗效指标是根据 RECIST v1.1 研究者评估的客观缓解率 (ORR) 和缓解持续时间 (DOR)。

所有患者之前均接受过贝伐单抗治疗，47% 的患者之前接受过 PARP 抑制剂治疗。通过 VENTANA FOLR1(FOLR1-2.1) RxRx Assay 确定肿瘤的 FR α 表达为阳性。有效性结果如下：客观缓解率为 31.7% (95%CI: 22.9%, 41.6%)，其中完全缓解率为 4.8%，部分缓解率为 26.9%；缓解患者人数为 33，中位缓解持续时间为 6.9 (95%CI: 5.6, 9.7)。

IMGN853-301 研究是一项多中心、开放性、III 期单臂试验 (在中国境内开展的 IMGN853-0417 试验的单臂桥接研究)，评估索米妥昔单抗在中国铂耐药的 FR α 阳性的上皮性卵巢癌，输卵管癌或原发性腹膜癌患者的疗效和安全性。入组患者既往均接受过贝伐珠单抗治疗且接受过 1 至 3 线的系统性治疗。FR α 表达状态是通过使用 Ventana FOLR1 (FOLR1-2.1) 检测方法在中心实验室测定，FR α 表达阳性患者方可入选。本研究主要疗效指标是独立影像评估委员会 (BIRC) 根据 RECIST v1.1 确定

的客观缓解率 (ORR)。

所有患者既往接受过贝伐珠单抗治疗, 77.1% 患者既往接受过 PARP 抑制剂治疗。有效性结果如下: 客观缓解率为 35.3% (95%CI: 19.75%, 53.51%), 其中完全缓解率为 2.9%, 部分缓解率为 32.4%。

以上药物临床试验资料可以支持该产品的伴随诊断临床意义。

综上所述, 该产品临床试验资料符合技术审评要求。

四、产品受益风险判定

经综合评价, 本产品的受益和风险总结如下:

通过性能验证证明了本产品的分析性能, 可支持其在临床研究中的预期用途, 保证其有效和安全使用。性能验证包括免疫反应性、分析灵敏度和特异性、精密度、稳定性。FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂 (免疫组织化学法) 的预期受益是在临床应用中帮助识别适合接受 FOLR1 靶向治疗的上皮性卵巢癌患者, 包括原发性腹膜癌和原发性输卵管癌。

当按照其规定的预期用途使用时, 器械将实现其预期临床受益。产品受益超过其剩余风险。风险管理计划已得到适当实施, 并制定了获取生产和生产后信息的方法。

为保证用械安全, 基于对主要剩余风险的规避, 在说明书

中提示以下信息：

1. 本产品用于检测经福尔马林固定石蜡包埋的卵巢上皮、输卵管或原发性腹膜癌组织样本中叶酸受体 α (FOLR1) 蛋白。该检测试剂能够辅助识别可接受 ELAHERE (索米妥昔单抗) 治疗的卵巢上皮癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者。FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂 (免疫组织化学法) 的检测结果应由具有资质的病理学家结合组织学检查、相关临床信息和相应的质控结果进行判读。该检测试剂预期用于体外诊断 (IVD)。

2. 警示及注意事项如下：

(1) 已在 BenchMark ULTRA 仪器上对 FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂 (免疫组织化学法) 与 DAB 染色液结合使用进行了优化，一抗孵育时间为 32 分钟。不符合规定的孵育时间和温度可能会产生错误结果。

(2) 任何与建议测试程序的偏差都可能使检测结果无效。由与推荐测试程序存在偏差的用户负责验证修改情况。

(3) 免疫组化分析是一种多步骤诊断过程，在合适试剂的选择、组织选择，免疫组化玻片的固定、处理和制备以及染色结果解释方面均需要专门培训。

(4) 组织染色取决于染色前组织的处理以及加工。不适合的固定、冷冻、解冻、洗涤、干燥、加热、切片或者其他组织

或体液污染均可能导致人为错误、抗体捕获或检测结果不正确。

固定以及包埋方法差异或者组织内部的固有不规则可能继而导致结果不一致。

(5) 患者组织应当在从组织块制备切片后 45 天内染色。在室温或 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 下储存超过 45 天的切片可能会出现染色性能下降。

综合评价意见

本申报项目属于优先审批项目。依据《医疗器械监督管理条例》(国务院令第739号)、《体外诊断试剂注册与备案管理办法》(国家市场监督管理总局令第48号)等相关医疗器械法规与配套规章,经对申请人提交的注册申报资料进行系统评价,申报产品符合安全性、有效性的要求,符合现有认知水平,建议准予注册。

2025年1月2日

附件: 产品说明书

FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂(免疫组织化学法)

【产品名称】

通用名称: FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂(免疫组织化学法)

英文名称: VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1)

RxDx Assay

【包装规格】

50 测试/盒

【预期用途】

本产品用于定性检测经福尔马林固定石蜡包埋的上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌组织样本中叶酸受体 α (FOLR1) 蛋白。该检测试剂能够辅助识别可接受 ELAHERE (索米妥昔单抗) 治疗的上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者。

FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂(免疫组织化学法) (VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1)

RxDx Assay) 是一种采用小鼠抗 FOLR1 单克隆抗体 (克隆 FOLR1-2.1) 的定性免疫组织化学检测试剂，预期用于通过光学显微镜评估福尔马林固定石蜡包埋的上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌组织样本中叶酸受体 α (FOLR1) 蛋白的含量。本检测试剂与 DAB 染色液配合使用，用于在 BenchMark ULTRA 全自动免疫组化染色系统上染色。

FOLR1 表达的临床临界值为 $\geq 75\%$ 的存活肿瘤细胞 (TC)，膜染色强度水平为中度和/或强。

FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂(免疫组织化学法) 的检测结果应由具有资质的病理学家结合组织学检查、相关临床信息和相应的质控结果进行判读。

该检测试剂预期用于体外诊断 (IVD)。

概要和说明

FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂(免疫组织化学法) 采用针对重组蛋白产生的小鼠单克隆杂交瘤抗体，该抗体从细胞培养上清液获得并使用蛋白G纯化。FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂(免疫组织化学法) 显示细胞质染色和膜染色。然而，仅评估膜染色用于确定 FOLR1 状态。

【检测原理】

FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂(免疫组织化学法) 利用小鼠单克隆一抗与福尔马林固定、石蜡包埋组织切片中的 FOLR1 蛋白结合。使用 DAB 染色液 (OptiView DAB IHC Detection Kit) 能够可视化地观察该特异性抗体。更多信息请参阅 DAB 染色液说明书。使用光学显微镜对结果进行解释。

临床病例必须使用适当的组织质控品进行评估。除了使用 FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂(免疫组织化学法) 进行染色外，还应

当使用鼠单克隆阴性质控抗体 (VENTANA Negative Control (Monoclonal)) 对第三张载玻片进行染色。该载玻片的特异性染色结果必须为阴性，才被视为可接受。

【主要组成成分】

FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂(免疫组织化学法) 含有足够的供 50 次检测用的试剂。一支 5 mL VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay 分配器含有约 28 μg 小鼠单克隆 (FOLR1-2.1) 抗体。

采用含有载体蛋白 (牛血清白蛋白和羊血清蛋白)、Brij-35 和 0.10% ProClin 300 (防腐剂) 的 0.05 M Tris-HCl 稀释抗体。

特异性抗体浓度约为 5.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

本产品尚未观察到已知的非特异性抗体反应性。

FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂(免疫组织化学法) 采用从细胞培养上清液获得的小鼠单克隆抗体。

关于以下内容的详细说明，请参阅相应的 VENTANA 染色液说明书：方法原理、材料和方法、分析用样本采集和制备、质量控制程序、故障排除、结果解释和局限性。

需要但未提供的材料

未提供染色试剂，例如：VENTANA 染色液，以及阴性和阳性组织质控片等辅助组件。

说明书中列出的所有产品可能并非在所有地区均可获得。请咨询当地支持代表。

染色可能需要以下试剂和材料，但未提供：

1. 推荐的质控组织
2. 带正电荷的显微镜载玻片
3. 鼠单克隆阴性质控抗体 (Negative Control (Monoclonal), Ventana Medical Systems, Inc., 国械注进 20243400049)
4. 干燥烘箱，其温度能够保持 $60\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$
5. 条形码标签
6. 二甲苯 (组织学级)
7. 乙醇或试剂酒精 (组织学级)
 - 100 % 溶液：未稀释的乙醇或试剂酒精
 - 95 % 溶液：将 95 份乙醇或试剂酒精与 5 份去离子水混合
 - 80 % 溶液：将 80 份乙醇或试剂酒精与 20 份去离子水混合
8. 去离子水或蒸馏水
9. DAB 染色液 (OptiView DAB IHC Detection Kit, Ventana Medical Systems, Inc., 国械备 20151018)
10. 清洗液 (EZ Prep Concentrate (10X))，

<p>Ventana Medical Systems, Inc., 国械备 20151560)</p> <p>11. 清洗液 (Reaction Buffer Concentrate (10X), Ventana Medical Systems, Inc., 国械备 20160944)</p> <p>12. 缓冲液 (ULTRA LCS (预稀释), Ventana Medical Systems, Inc., 国械备 20151711)</p> <p>13. 免疫组化抗原修复缓冲液 (ULTRA Cell Conditioning Solution (ULTRA CC1), Ventana Medical Systems, Inc., 国械备 20151060)</p> <p>14. 苏木素染色液 (Hematoxylin II, Ventana Medical Systems, Inc., 国械备 20150245)</p> <p>15. 返蓝染色液 (Bluing Reagent, Ventana Medical Systems, Inc., 国械备 20150244)</p> <p>16. 通用实验室设备</p> <p>17. 永久封固剂 (Permount Fisher 货号 SP15-500 或等效产品)</p> <p>18. 盖玻片 (足以覆盖组织, 例如 VWR 货号 48393-060)</p> <p>19. 全自动封片机 (例如 Tissue-Tek SCA 自动盖片机)</p> <p>20. 光学显微镜</p> <p>21. 吸水抹布</p>	<p>固定剂均使特定的 FOLR1 蛋白表达损失, 因此不推荐用于本检测。由于肿瘤细胞染色百分比的可变性, 不推荐使用福尔马林锌或 Z-5。</p>																		
	<p>切片应切成约 4 μm 厚, 并封固在带正电荷的载玻片上。载玻片应当立即染色, 因为组织切片的抗原性可能会随时间消退。请向您的罗氏代表索取《推荐的载玻片存储和处理》以获取更多信息。</p>																		
	<p>患者组织应当在从组织块制备切片后 45 天内染色。在室温 (15-25°C) 或 5°C \pm 3°C 下储存超过 45 天的切片可能会出现染色性能下降。建议对未知样本同时进行阳性和阴性质控。</p>																		
	<p>【检测方法】 VENTANA 一抗被开发用于在 BenchMark ULTRA 仪器上与 VENTANA 检测试剂盒和辅助材料联合使用。</p>																		
	<p>关于推荐的染色方案, 请参阅表 1。该抗体已针对特定孵育时间进行了优化, 但用户必须验证使用该试剂获得的结果。可遵照仪器用户指南中的规程显示、打印和编辑自动化程序的参数。有关免疫组织化学染色程序更为详细的信息, 请参阅相应的 VENTANA 染色液说明书。</p>																		
	<p>关于正确使用该器械的更多详细信息, 请参阅相关的分配器说明书。</p>																		
	<p>表 1. BenchMark ULTRA 仪器上 FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂 (免疫组织化学法) 与 DAB 染色液 (OptiView DAB IHC Detection Kit) 联合使用的推荐染色方案。</p>																		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="background-color: #cccccc;">程序类型</th> <th style="background-color: #cccccc;">方法</th> </tr> <tr> <th style="background-color: #cccccc;">ULTRA U FOLR1 (FOLR1-2.1) RxRx Assay</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">烘干</td> <td style="text-align: center;">自选</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">脱蜡</td> <td style="text-align: center;">4 分钟 (默认), 72°C</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">免疫组化抗原修复 (抗原暴露) 预制过氧化物酶抑制剂</td> <td style="text-align: center;">ULTRA CC1, 64 分钟, 100°C 4 分钟, 36°C</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">抗体 (一抗)</td> <td style="text-align: center;">FOLR1-2.1 抗体 (32 分钟, 36°C) 或 阴性质控抗体 (32 分钟, 36°C)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">OptiView HQ 连接剂</td> <td style="text-align: center;">8 分钟 (默认), 36°C</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">OptiView HRP 多聚体</td> <td style="text-align: center;">8 分钟 (默认), 36°C</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">复染</td> <td style="text-align: center;">苏木素染色液, 4 分钟, 36°C</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">复染后</td> <td style="text-align: center;">返蓝染色液, 4 分钟, 36°C</td> </tr> </tbody> </table>	程序类型	方法	ULTRA U FOLR1 (FOLR1-2.1) RxRx Assay	烘干	自选	脱蜡	4 分钟 (默认), 72°C	免疫组化抗原修复 (抗原暴露) 预制过氧化物酶抑制剂	ULTRA CC1, 64 分钟, 100°C 4 分钟, 36°C	抗体 (一抗)	FOLR1-2.1 抗体 (32 分钟, 36°C) 或 阴性质控抗体 (32 分钟, 36°C)	OptiView HQ 连接剂	8 分钟 (默认), 36°C	OptiView HRP 多聚体	8 分钟 (默认), 36°C	复染	苏木素染色液, 4 分钟, 36°C	复染后	返蓝染色液, 4 分钟, 36°C
程序类型		方法																	
	ULTRA U FOLR1 (FOLR1-2.1) RxRx Assay																		
烘干	自选																		
脱蜡	4 分钟 (默认), 72°C																		
免疫组化抗原修复 (抗原暴露) 预制过氧化物酶抑制剂	ULTRA CC1, 64 分钟, 100°C 4 分钟, 36°C																		
抗体 (一抗)	FOLR1-2.1 抗体 (32 分钟, 36°C) 或 阴性质控抗体 (32 分钟, 36°C)																		
OptiView HQ 连接剂	8 分钟 (默认), 36°C																		
OptiView HRP 多聚体	8 分钟 (默认), 36°C																		
复染	苏木素染色液, 4 分钟, 36°C																		
复染后	返蓝染色液, 4 分钟, 36°C																		
<p>阴性试剂质控品 除了使用 FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂 (免疫组织化学法) 染色外, 还应当使用适</p>																			



当的阴性质控试剂对第二张载玻片进行染色。

阳性和阴性组织质控品

最佳实验室实践是在与检测组织相同的载玻片上包括阳性质控切片。这有助于识别将试剂应用于载玻片的任何故障。弱阳性染色的组织最适合用于质量控制。质控组织可同时含有阳性和阴性染色成分，同时作为阳性和阴性质控品。质控组织应为新鲜尸检、活检或手术样本，应采用与检测切片相同的方法尽快制备或固定。

已知阳性组织质控品应当仅适用于监测试剂和仪器的性能，而不适用于辅助确定检测样本的特定诊断结果。如果阳性组织质控品未能显示阳性染色，则该检测样本的结果应视为无效。

该抗体的阳性和阴性质控组织示以正常输卵管为例。FOLR1 表达主要局限于正常输卵管上皮细胞的管腔表面。正常输卵管组织中的 FOLR1 染色呈环状膜染色，而基质中不存在染色。FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂(免疫组织化学法)需要使用中等强度的环状染色病例作为阳性运行质控品。

表 2. 正常输卵管阳性质控组织的评估。

状态	染色模式
可接受	正常输卵管上皮主要呈中等强度的环状*FOLR1 膜染色，正常输卵管基质中不存在特异性染色。
不可接受	正常输卵管上皮中不存在染色，或主要呈弱或强的环状*FOLR1 膜染色，和/或非特异性 FOLR1 背景染色干扰结果解释。

* 注: 在评估正常输卵管 FOLR1 染色的可接受性时，不考虑第一层管腔细胞的顶端染色。

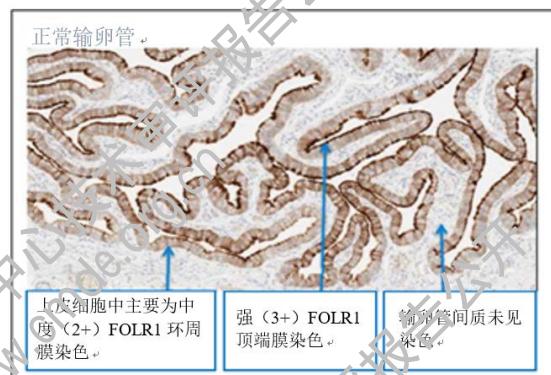


图 1: 正常输卵管中的 FOLR1 染色强度
【检测结果的解释】



图 2: VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RDX Assay 染色的卵巢癌组织
染色解释/预期结果

EOC (上皮性卵巢癌) 组织中 FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂(免疫组织化学法)的细胞染色模式为膜染色和细胞质染色，染色强度范围不同；仅评估膜染色来确定 FOLR1 状态。膜染色模式可以是顶端或环状（部分或完整）染色。将使用含有至少约 100 个存活肿瘤细胞的样本评估每种强度（阴性、弱、中度、强）的肿瘤细胞染色百分比。仅中度和强染色强度有助于使用评分方法确定 FOLR1 状态。如果 $\geq 75\%$ 的存活肿瘤细胞 (TC) 呈中度和/或强膜染色，则认为 EOC 组织病例的 FOLR1 呈阳性。每种强度下的 FOLR1 染色百分比由经过培训的病理学家确定。EOC 组织必须根据表 3 中提供的 FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂(免疫组织化学法) 评分算法进行评估。关于其他说明和代表性图像，请参阅判读指南。

表 3. FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂(免疫组织化学法) 评分算法。

FOLR1 状态	染色描述
阳性*	$\geq 75\%$ 的活肿瘤细胞具有中等 (2+) 和/或强 (3+) 膜染色
阴性*	$< 75\%$ 的活肿瘤细胞具有中等 (2+) 和/或强 (3+) 膜染色
无法评价	存在伪影导致无法进行结果解释。

*由其他病理学家重新阅片，进行 FOLR1 评分

为了降低%TC 接近阈值 75% (65% 至 85%) 的病例中 FOLR1 结果的可变性，建议由第二名病理学家重新阅片。病理学家得出的%TC 在 65-85% 之间的病例结果应由一名或两名病理学家独立裁定。患者最终的 FOLR1 阳性结果应通过多数原则或病理学家之间的共识获得。

【检测方法的局限性】

该抗体存在以下特殊局限性：

- 已在 BenchMark ULTRA 仪器上对 FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂(免疫组织化学法)与 DAB 染色液结合使用进行了优化，一抗孵育时间为 32 分钟。不符合规定的孵育时间和温度可能会产生错误结果。
- 任何与建议测试程序的偏差都可能使检测结果无效。如表 1 所示，由与推荐测试程序存在偏差的用户负责验证修改情况。
- 免疫组化分析是一种多步骤诊断过程，

组织	阳性 数 量/ 总 病 例 数 量	组织	阳性 数 量/ 总 病 例 数 量
骨髓(骨)	0/3	视网膜	0/3
肺	0/4	喉	1/3
心脏	0/3	膀胱	0/3
食道	0/4	直肠	0/1

表 5. 通过检测 FFPE 肿瘤组织确定 FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂 (免疫组织化学法) 的灵敏度。

病理组织	阳性 数 量/ 总 病 例 数 量
脑膜瘤, 成纤维细胞(大脑)	0/1
星形细胞瘤(大脑)	0/1
脑膜瘤, 成纤维细胞(小脑)	0/1
恶性脑膜瘤(小脑)	0/1
腺瘤, 皮质(肾上腺)	0/1
肾上腺皮质癌(肾上腺)	0/1
腺癌(胰腺)	0/1
精原细胞瘤(睾丸)	0/2
腺瘤(甲状腺)	0/2
滤泡癌(甲状腺)	0/1
滤泡性乳头状腺癌(甲状腺)	0/1
纤维腺瘤(乳腺)	0/2
浸润性导管癌(乳腺)	0/3
骨肉瘤(骨)	0/1
软骨肉瘤(骨)	0/1
鳞状细胞癌(肺)	0/2
腺癌(肺)	0/1
小细胞癌(肺)	0/1
来自胃肠道部位的转移性癌症(肺)	0/1
鳞状细胞癌(食道)	0/3
腺癌(胃)	0/3
腺瘤(小肠)	0/1
腺癌(小肠)	0/1
腺瘤(结肠)	0/1
腺癌(结肠)	0/3
肝细胞癌(肝脏)	0/4
转移性结肠腺癌(肝脏)	0/1
多形性腺瘤(唾液腺)	0/1
腺样囊性癌(唾液腺)	0/1
腺癌(口腔)	0/1
鳞状细胞癌(口腔)	0/1
鼻咽癌, NPC(鼻咽)	0/1
黑色素瘤(鼻腔)	0/1
透明细胞癌(肾脏)	1/2
腺癌(前列腺)	0/2
腺癌(子宫内膜)	0/2
鳞状细胞癌(宫颈)	0/2
鳞状细胞癌(皮肤)	0/1

- 在合适试剂的选择、组织选择, 免疫组化玻片的固定、处理和制备以及染色结果解释方面均需要专门培训。
4. 组织染色取决于染色前组织的处理以及加工。不适合的固定、冷冻、解冻、洗涤、干燥、加热、切片或者其他组织或体液污染均可能导致人为错误、抗体捕获或检测结果不正确。固定以及包埋方法差异或者组织内部的固有不规则可能继而导致结果不一致。
5. 患者组织应当在从组织块制备切片后 45 天内染色。在室温或 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 下储存超过 45 天的切片可能会出现染色性能下降。

载玻片应干燥并在室温下储存。由于已知环境因素会影响切片的抗原稳定性, 因此当储存超过 45 天时, 实验室应当在其自身环境中验证切片的稳定性。

并非每台仪器上均注册了所有检测法。如需更多信息请联系当地罗氏代表。

【产品性能指标】

分析性能

已执行灵敏度、特异性和精密度的染色检测, 结果如下。

灵敏度和特异性

在独特的 EOC 组织切片商业样本队列中, 28.75% (274/953) 的病例呈 FOLR1 阳性。在独特的 EOC 组织切片商业样本队列中, 71.25% (679/953) 的病例呈 FOLR1 阴性。此外, 使用 FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂 (免疫组织化学法) 对一系列肿瘤组织的 FOLR1 染色进行了评价。

表 4. 通过检测 FFPE 非肿瘤组织确定 FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂 (免疫组织化学法) 的特异性。

组织	阳性 数 量/ 总 病 例 数 量	组织	阳性 数 量/ 总 病 例 数 量
大脑	0/4	胃	0/4
小脑	0/4	小肠	0/2
肾上腺	1/4	结肠	0/4
卵巢	0/9	肝脏	0/4
胰腺	0/4	唾液腺	0/4
甲状腺旁腺	0/3	肾脏	4/4
垂体	0/3	前列腺	0/4
睾丸	0/4	子宫内膜	0/4
甲状腺	0/4	宫颈	0/4
乳腺	0/4	骨骼肌	0/3
脾脏	0/3	皮肤	0/4
扁桃体	0/5	外周(神经)	0/3
胸腺	0/3	间皮	0/3

病理组织						阳性数量/总病例数量
移行细胞癌(膀胱)		0/2				
腺癌(直肠)		0/3				
反应性(淋巴结)		0/1				
霍奇金淋巴瘤(淋巴结)		0/1				
非霍奇金B细胞淋巴瘤(淋巴结)		0/1				
间变性大细胞淋巴瘤(淋巴结)		0/2				
转移性乳腺浸润性导管癌(淋巴结)		0/1				
转移性食管鳞状细胞癌(淋巴结)		0/1				
颗粒细胞瘤(卵巢)		0/1				
腺癌(卵巢)		0/1				
子宫内膜样腺癌(卵巢)		9/16				
转移性结肠印戒细胞癌(卵巢)		0/1				
浆液性腺癌(卵巢)		39/42				
透明细胞癌(卵巢)		5/8				
粘液性腺癌(卵巢)		3/10				

精密度						
在三项精密度研究中评价了 FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂(免疫组织化学法)在 BenchMark ULTRA 全自动免疫组化染色系统上的精密度: 中间精密度研究、阅片者(病理学家)精密度研究以及实验室间和阅片者间精密度(重现性)研究。						

中间精密度						
中间精密度研究中使用了 24 例不同的 EOC 组织病例(12 份 FOLR1 阳性样本和 12 份 FOLR1 阴性样本)。评价使用 FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂(免疫组织化学法)染色 EOC 的染色精密度研究设计包括:						

• 三批 FOLR1 抗体
• 三台 BenchMark ULTRA 仪器
• 三个 OptiView DAB IHC Detection Kits (检测试剂盒间)
• 三个非连续日
• 一名病理学家, 两份重复样本

所有载玻片均采用盲法和随机化处理, 然后使用VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxRx Assay 评分算法对 EOC 组织进行评价。每例病例有 18 个结果, 大多数 FOLR1 结果是根据这 18 个结果而来的。计算每例病例 18 个结果的%TC 中位数和%TC 范围。此外, 还计算阳性百分比(%TC $\geq 75\%$, 对于 FOLR1 治疗“合格”结果。结果总结见下表。

表6.中间精密度研究中病例的%TC中位数和范围						
样本 ID	大多数 FOLR1 结果	%TC 中位数	%TC 范围(最小值至最大值)	阳性结果百分比	大多数 FOLR1 结果的符合率百分比	
1	阴性	10.0	5-10	0 (0/18)	100	

2	阴性	20.0	20-20	0 (0/18)	100 (18/18)	
3	阴性	25.0	20-30	0 (0/18)	100 (18/18)	
4	阴性	30.0	25-35	0 (0/18)	100 (18/18)	
5	阴性	30.0	25-30	0 (0/18)	100 (18/18)	
6	阴性	35.0	30-40	0 (0/18)	100 (18/18)	
7	阴性	45.0	45-50	0 (0/18)	100 (18/18)	
8	阴性	45.0	40-45	0 (0/18)	100 (18/18)	
9	阴性	50.0	50-55	0 (0/18)	100 (18/18)	
10	阴性	55.0	55-60	0 (0/18)	100 (18/18)	
11	阴性	65.0	65-65	0 (0/18)	100 (18/18)	
12	阴性	70.0	60-75	11.1 (2/18)	88.9 (16/18)	
13	阳性	75.0	70-75	55.6 (10/18)	55.6 (10/18)	
14	阳性	80.0	75-80	100 (18/18)	100 (18/18)	
15	阳性	90.0	85-90	100 (18/18)	100 (18/18)	
16	阳性	90.0	90-90	100 (18/18)	100 (18/18)	
17	阳性	90.0	85-90	100 (18/18)	100 (18/18)	
18	阳性	90.0	90-90	100 (18/18)	100 (18/18)	
19	阳性	90.0	85-90	100 (18/18)	100 (18/18)	
20	阳性	90.0	90-90	100 (18/18)	100 (18/18)	
21	阳性	90.0	90-95	100 (18/18)	100 (18/18)	
22	阳性	90.0	85-90	100 (18/18)	100 (18/18)	
23	阳性	95.0	95-95	100 (18/18)	100 (18/18)	
24	阳性	98.0	97-98	100 (18/18)	100 (18/18)	

对24例病例%TC值的变异性进行了评价, 并计算了以下精密度: 重复性(病理学家内)、日间、抗体试剂盒间、染色液间、仪器间和总体精密度。结果总结见下表。
--

表7.中间精密度研究中病例的精密度

样本ID	大多 数结 果	结果数 量	%TC 中位 数	%TC范 围(最小 值至最 大值)	标准差					
					重复性 (运行 内)	日间	抗体批 次间	染色 液间	仪器 间	总计
1	阴性	18	10	5-10	0	2.89	0	0	0	2.89
2	阴性	18	20	20-20	0	0	0	0	0	0
3	阴性	18	25	20-30	0	2.89	5.00	0	0	5.77
4	阴性	18	30	25-35	0	2.89	0	0	0	2.89
5	阴性	18	30	25-30	0	2.89	0	0	0	2.89
6	阴性	18	35	30-40	1.18	2.36	0	0	4.56	5.27
7	阴性	18	45	45-50	0	2.89	0	0	0	2.89
8	阴性	18	45	40-45	0	2.89	0	0	0	2.89
9	阴性	18	50	50-55	0	0	2.89	2.89	2.89	5.00
10	阴性	18	55	55-60	0	0	2.89	0	0	2.89
11	阴性	18	65	65-65	0	0	0	0	0	0
12	阴性	18	70	60-75	0	2.89	0	4.08	0	5.00
13	阳性	18	75	70-75	0	2.89	0	0	0	2.89
14	阳性	18	80	75-80	0	2.89	0	0	0	2.89
15	阳性	18	90	85-90	0	0	0	0	2.89	2.89
16	阳性	18	90	90-90	0	0	0	0	0	0
17	阳性	18	90	85-90	0	0	2.89	0	0	2.89
18	阳性	18	90	90-90	0	0	0	0	0	0
19	阳性	18	90	85-90	0	2.89	0	0	0	2.89
20	阳性	18	90	90-90	0	0	0	0	0	0
21	阳性	18	90	90-95	0	0	2.89	0	2.89	4.08
22	阳性	18	90	85-90	0	0	0	2.89	0	2.89
23	阳性	18	95	95-95	0	0	0	0	0	0
24	阳性	18	98	97-98	0	0.58	0	0	0	0.58

此外，还对不同精密度进行了定性分析。结果总结见下表。

表8 FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂（免疫组织化学法）对EOC样本的中间精密度。

重复性/精密度	符合率			
	类型	样本数/总数	%	95% CI
抗体批次间	PPA	66/66	100.0	(94.5, 100.0)
	NPA	74/78	94.9	(90.5, 100.0)
	OPA	140/144	97.2	(94.4, 100.0)
仪器间(BenchMark)	PPA	66/66	100.0	(94.5, 100.0)

ULTRA 全自动免疫组化染色系统)	NPA	76/78	97.4	(95.2, 100.0)
	OPA	142/144	98.6	(97.2, 100.0)
DAB 染色液间	PPA	72/72	100.0	(94.9, 100.0)
	NPA	72/72	100.0	(94.9, 100.0)
	OPA	144/144	100.0	(97.4, 100.0)
	PPA	66/66	100.0	(94.5, 100.0)
日间	NPA	76/78	97.4	(95.2, 100.0)
	OPA	142/144	98.6	(97.2, 100.0)
	PPA	108/108	100.0	(96.6, 100.0)
运行内	NPA	108/108	100.0	(96.6, 100.0)
	OPA	216/216	100.0	(98.3, 100.0)

注：阳性符合率 (PPA)、阴性符合率 (NPA)、总体符合率 (OPA)。

阅片者精密度研究

在FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂（免疫组织化学法）的阅片者精密度研究中，评价了EOC组织阅片的阅片者内和阅片者间精密度。本研究使用了100份不同的EOC样本（50份FOLR1阳性样本和50份FOLR1阴性样本），这些样本使用FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂（免疫组织化学法）进行了染色。在使用FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂（免疫组织化学法）评分算法评价EOC组织的FOLR1状态之前，对样本进行选择和随机化。三名阅片者（病理学家）参与了本研究。他们对所有样本进行两次评分，两次阅片之间至少间隔两周。每个病例有6个读数（3个阅片者各读2次）。对100例病例%TC值的变异性进行了评价，并计算了以下精密度：阅片者内、阅片者间和总体精密度。结果总结见下表。

表9. 阅片者精密度研究中病例的精密度

病例类别	病例数 量	阅片 数量	中位数范围 %TC	标准差			阳性结果百分比
				阅片 者内	阅片者 间	总计	
阴性	32	192	0-20	3.56	3.88	5.27	0.0 (0/192)
	5	30	25-40	7.90	10.1	12.8	0.0 (0/30)
	10	60	42.5-62.5	9.19	9.81	13.4	6.7 (4/60)
临界阴性	5	30	65-72.5	4.72	9.91	11.0	26.7 (8/30)
临界阳性	20	120	75-85	3.99	6.56	7.68	90.8 (109/120)
阳性	25	150	87.5-95	4.40	5.45	7.00	99.3 (149/150)
	3	18	99-100	2.52	0.37	2.55	100.0 (18/18)

此外，还对不同精密度进行了定性分析。下表总结了这些研究的符合率。

表10. FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂（免疫组织化学法）对EOC样本的阅片者内和阅片者间精密度。,

精密度	符合率			
	类型	样本数/总数	%	95% CI
阅片者内	APA	276/288	95.8	(93.4, 98.2)
	ANA	300/312	96.2	(93.9, 98.4)
	OPA	288/300	96.0	(93.7, 98.3)
阅片者间	APA	266/288	92.4	(88.2, 96.0)

	ANA	290/312	92.9	(89.3, 96.3)
	OPA	278/300	92.7	(88.7, 96.0)

注：平均阳性符合率（APA）、平均阴性符合率（ANA）、总体百分比符合率（OPA）。

实验室间重现性研究

进行了FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂（免疫组织化学法）的实验室间重现性（ILR）研究，以评价FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂（免疫组织化学法）在BenchMark ULTRA全自动免疫组化染色系统上的重现性。本研究使用了28份EOC样本（14份FOLR1阳性样本和14份FOLR1阴性样本），5个非连续日内，在3个外部实验室的3台BenchMark ULTRA全自动免疫组化染色系统上进行了检测。对每个染色日每份样本的每组5张染色玻片进行随机化选择，并由6名阅片者（每个研究中心2名阅片者）进行评价。每个病例在每个研究中心有10个结果（总共30个结果）。评价性能并计算以下精密度：阅片者间、日间、研究中心间和总体精密度。结果见下表。

表11.实验室间重现性研究中病例的精密度

样本ID	大多数FOLR1结果	中位数%TC	%TC范围（最小值至最大值）	标准差（SD）				阳性结果百分比			
				阅片者间	日间	研究中心间	总计	研究中心A	研究中心B	研究中心C	总体
1	阴性	0.0	0-1	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0% (0/10)	0.0% (0/10)	0.0% (0/10)	0.0% (0/30)
2	阴性	10.0	1-25	5.2	0.0	7.6	9.3	0.0% (0/10)	0.0% (0/10)	0.0% (0/10)	0.0% (0/30)
3	阴性	20.0	5-30	0.9	3.2	4.9	5.9	0.0% (0/10)	0.0% (0/10)	0.0% (0/10)	0.0% (0/30)
4	阳性	27.5	2-55	0.0	2.9	16.2	16.5	0.0% (0/10)	0.0% (0/10)	0.0% (0/10)	0.0% (0/30)
5	阴性	40.0	6-80	23.0	2.8	40.0	46.2	0.0% (0/10)	10% (1/10)	0.0% (0/10)	3% (1/30)
6	阴性	40.0	10-60	5.1	0.0	8.3	9.7	0.0% (0/10)	0.0% (0/10)	0.0% (0/10)	0.0% (0/30)
7	阴性	42.5	15-70	16.8	5.9	39.3	43.2	0.0% (0/10)	0.0% (0/10)	0.0% (0/10)	0.0% (0/30)
8	阴性	50.0	10-70	24.0	2.9	55.0	60.0	0.0% (0/10)	0.0% (0/10)	0.0% (0/10)	0.0% (0/30)
9	阴性	50.0	25-75	6.8	0.0	13.2	14.9	10% (1/10)	0.0% (0/10)	0.0% (0/10)	3% (1/30)
10	阴性	50.0	10-80	15.8	0.0	40.6	43.6	10% (1/10)	0.0% (0/10)	0.0% (0/10)	3% (1/30)
11	阴性	50.0	0-70	17.6	13.2	35.6	41.9	0.0% (0/10)	0.0% (0/10)	0.0% (0/10)	0.0% (0/30)
12	阴性	60.0	30-80	5.3	10.1	0.0	11.4	20% (2/10)	0.0% (0/10)	30% (3/10)	17% (5/30)
13	阴性	60.0	40-70	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0% (0/10)	0.0% (0/10)	0.0% (0/10)	0.0% (0/30)
14	阴性	60.0	40-80	2.2	6.7	0.0	7.0	10% (1/10)	0.0% (0/10)	0.0% (0/10)	3% (1/30)
15	阳性	75.0	40-90	24.8	2.9	46.8	53.1	50% (5/10)	90% (9/10)	40% (4/10)	60% (18/30)
16	阳性	77.5	55-95	15.2	0.0	29.4	33.1	60% (6/10)	100% (10/10)	10% (1/10)	57% (17/30)
17	阴性	80.0	70-95	6.9	3.4	10.2	17.9	90% (9/10)	100% (10/10)	90% (9/10)	93% (28/30)

18	阳性	80.0	0-90	4.1	19.4	12.5	23.4	70% (7/10)	100% (10/10)	63% (5/8)	73% (22/28)
19	阳性	80.0	70-95	6.5	2.0	13.3	14.9	90% (9/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	97% (29/30)
20	阳性	80.0	40-95	17.0	3.8	29.5	34.3	60% (6/10)	90% (9/10)	60% (6/10)	70% (21/30)
21	阳性	81.5	72-100	4.1	3.3	12.0	13.1	100% (10/10)	100% (10/10)	90% (9/10)	97% (29/30)
22	阳性	90.0	80-100	4.0	1.5	10.8	11.6	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (30/30)
23	阳性	92.5	75-100	7.9	0.0	10.1	12.8	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (30/30)
24	阳性	92.5	80-100	1.6	2.3	7.5	8.0	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (30/30)
25	阳性	95.0	73-100	0.0	0.0	7.9	7.9	100% (10/10)	100% (10/10)	90% (9/10)	97% (29/30)
26	阳性	95.0	80-99	5.9	2.5	0.0	6.4	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (30/30)
27	阳性	98.0	80-100	0.0	0.0	4.4	4.4	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (30/30)
28	阳性	98.5	0-100	3.4	23.7	0.0	23.9	100% (10/10)	100% (10/10)	80% (8/10)	93% (28/30)

下表还列出了6名阅片者总结的28例病例的性能。

表12. 不同%TC范围内FOLR1阳性和阴性结果的百分比

%TC范围(中位数)	病例数量	阳性结果百分比	阴性结果百分比
< 50	7	0.5%	99.5%
(50-75)	7	3.8%	96.2%
75	1	60.0%	40.0%
(75-85)	6	82.0%	18.0%
≥ 85	7	98.6%	1.4%

此外, 还对不同精密度进行了定性分析。分析结果总结见下表。

表13. FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂 (免疫组织化学法) 对EOC样本总体符合率的实验室间重现性。

外部重现性	符合率			
	类型	样本数/总数	%	95% CI
总体	PPA	371/418	88.8	(80.8, 95.9)
	NPA	411/420	97.9	(96.4, 99.3)
	OPA	782/838	93.3	(89.2, 97.0)
研究中心内	PPA	366/398	92.0	(81.6, 96.6)
	NPA	426/440	96.8	(94.8, 98.8)
	OPA	792/838	94.5	(91.4, 97.3)
阅片者内	PPA	368/383	96.1	(93.9, 97.9)
	NPA	443/455	97.4	(96.0, 98.7)
	OPA	811/838	96.8	(95.3, 98.1)

注: 阳性符合率 (PPA)、阴性符合率 (NPA)、总体符合率 (OPA)。

此外, 对FOLR1状态进行了研究中心间、阅片者间和日间成对比较。下表中的数据显示, 检测试剂在3天、3个研究中心和6名阅片者之间的重现性。

表14. FOLR1(FOLR1-2.1) 抗体检测试剂(免疫组织化学法)对EOC样本的其他成对外部重现性结果

外部重现性	符合率			
	类型	样本数/总数	%	95% CI
研究中心间	APA	6686/7566	88.4	(80.5, 94.6)
	ANA	8274/9154	90.4	(86.1, 94.9)
	OPA	7480/8360	89.5	(83.8, 94.7)
阅片者间	APA	340/380	89.5	(81.2, 95.7)
	ANA	418/458	91.3	(86.6, 96.0)
	OPA	379/419	90.5	(84.4, 95.9)
日间	APA	1416/1515	93.5	(90.4, 96.0)
	ANA	1730/1829	94.6	(92.7, 96.4)
	OPA	1573/1672	94.1	(91.8, 96.3)

临床性能

在一项单臂研究(研究IMGN853-0417, NCT04296890)中,研究了ELAHERE(索米妥昔单抗)对FR α (FOLR1)阳性、铂耐药EOC患者(n=104)的疗效。患者之前接受过1-3个治疗线,其中包括至少1个含有贝伐单抗的治疗线。所有患者均接受ELAHERE(索米妥昔单抗)6 mg/kg AIBW静脉输注,直至疾病进展或出现不可接受的毒性。主要疗效指标为研究者评估的总缓解率(ORR)(主要终点)和缓解持续时间(DOR;次要终点),根据实体瘤临床疗效评价标准(RECIST)版本1.1(v1.1)进行评价。根据研究者EE(n=104)人群计算ORR的主要终点。

患者的中位年龄为62岁(范围为35-85岁),大多数为白人(96%),所有患者的ECOG PS均为0(57%)或1(43%)。51%的患者之前接受过3次全身性治疗。所有患者之前均接受过贝伐单抗治疗,47%的患者之前接受过PARP抑制剂治疗。通过VENTANA FOLR1(FOLR1-2.1) Rx Dx Assay确定肿瘤的FR α 表达为阳性。研究IMGN853-0417的疗效总结如下。

表15.研究IMGN853-0417的疗效。

终点	ELAHERE(索米妥昔单抗)(N=104)
确认的总缓解率 ^[a] (95% CI)	31.7% (22.9, 41.6)
完全缓解率	4.8%
部分缓解率	26.9%
缓解持续时间	
缓解者数量	33
中位缓解持续时间(按月)(95% CI)	6.9 (5.6, 9.7)

^[a]研究者评估

独立审评中心审查得出的缓解评估结果与研究者评估一致。

【注意事项】

1. 用于体外诊断(IVD)。
2. 仅供专业人员使用。
3. 注意:在美国,联邦法律限制该器械只允许医生购买或者应医生要求订购。(仅Rx)
4. 请勿使用超过规定的检测次数。
5. 该试剂采用ProClin 300溶液作为防腐剂。ProClin 300属于刺激性物质,可能通过皮肤接触引起过敏。处理时需要采取适当的预防措施。避免试剂接触眼睛、皮肤和粘膜。穿防护服,戴防护手套。
6. 带正电荷的载玻片可能容易受到环境应力的影响,从而导致染色不当。关于如何使用这些类型载玻片的更多信息,请咨询罗氏代表。
7. 人源或动物源性材料应视作生物危害物质进行处理,并采取适当的预防措施进行处置。如果出现暴露,就应当按照责任监管机构的卫生指令进行处理。^{2,3}
8. 避免试剂接触眼睛和粘膜。如果试剂接触到敏感区域,用大量水冲洗。
9. 避免试剂受到微生物污染,因为可能会导致检测结果不正确。
10. 有关使用该器械的更多信息,请参阅BenchMark ULTRA仪器用户指南,以及dialog.roche.com上显示的所有必要组件的使用说明。
11. 关于推荐的处置方法,请咨询当地和/或州监管机构。
12. 产品安全性标识主要符合欧盟GHS指导

- 原则。专业人员可要求获得安全数据单。
13. 与该器械有关的疑似严重事件应报告给当地罗氏代表和用户所在成员国或国家的主管当局。
14. 产品的生产日期是由每批产品最终包装日期决定，产品的有效期是由各原料的最短保存时间来决定；而产品的失效期则是由每批产品生产时的原料已存在时间来动态决定的，所以生产日期+有效期不一定等于失效期。

根据1272/2008号条例 (EC)，对该产品中所含成分分类如下：

表16. 危害信息。

危害	代码	说明
	H317	可能导致皮肤过敏反应。
	H412	受沾染的工作服不得带出工作场地。
	P261	避免吸入粉尘/烟/气体/气雾/蒸汽/喷雾。
	P273	避免释放到环境中。
	P280	戴防护手套。
	P333 + P313	如发生皮肤刺激或皮疹：求医/就诊。
	P262 + P364	脱掉沾染的衣服，清洗后方可重新使用。
	P501	将内容物/容器于经批准的废物处理厂处置。

本品含有CAS # 55965-84-9, 即5-氯-2-甲基-4-异噻唑啉-3-酮和2-甲基-2H-异噻唑-3-酮(3:1)混合物。

疑难解答

如果问题不能归因于这些原因中的任何一个，或者如果建议的纠正措施未能解决问题，请咨询当地的支持部代表。

表17. FOLR1 (FOLR1-2.1) 抗体检测试剂 (免疫组织化学法) 疑难解答指南。

问题	可能原因	建议措施
玻片染色轻微或无染色	选择的染色方案不正确	验证是否使用了U FOLR1 (FOLR1-2.1) RxRx Assay程序。
		验证是否选择了FOLR1-2.1 RxRx Assay抗体为一抗。
组织降解		验证组织是否在建议的切片后染色时间范围内染色。
		确保分配器打开。
分配器故障		验证喷嘴盖是否移除。
		确保分配器打开。

		检查启动室是否有异物或颗粒，如纤维或沉淀物。
		请参阅 www.ventana.com 上与P/N 740-5065 相关的内联分配器的产品说明书。
	使用的固定方法不当	确保只采用了来建议的固定液和固定时间。
	散装试剂不正确或缺失	确保散装试剂正确灌装。
玻片背景染色过度	选择的染色方案不正确	验证是否使用了 U FOLR1 (FOLR1-2.1) RxRx Assay 程序。
	散装试剂不正确或缺失	确保散装试剂正确灌装。
	使用的固定方法不当	确保只采用了来建议的固定液和固定时间。
组织与玻片分离	使用了不正确的显微镜玻片	确保使用带正电的显微镜玻片。

【参考文献】

- Carson F, Hladik C. Histotechnology: A Self Instructional Text, 3rd edition. Hong Kong: American Society for Clinical Pathology Press; 2009.
- Occupational Safety and Health Standards: Occupational exposure to hazardous chemicals in laboratories. (29 CFR Part 1910.1450). Fed. Register.
- Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.

注意：此说明书中使用的点（句点/停止点）作为十进制分隔符，以标记十进制数字的整数部分和小数部分之间的分隔。未使用千位分隔符。

安全性和性能报告概要可参见：
<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

标识的解释

除了 ISO 15223-1 标准中列出的那些符号和标志外，Ventana 还采用下列符号和标志（对

于美国：所使用的符号定义参见
dialog.roche.com）：



全球贸易项目代码



器械唯一标识符



表示将医疗器械进口到欧盟的实
体机构

知识产权

VENTANA、BENCHMARK、OPTIVIEW 和
VENTANA 标志均为 Roche 商标。
所有其他商标均属于其所有者。

【基本信息】

注册人/生产企业名称：文塔纳医疗系统公司

Ventana Medical Systems, Inc.

住所：1910E. Innovation Park Drive Tucson,
Arizona, 85755 USA

生产地址：1910E. Innovation Park Drive
Tucson, Arizona, 85755 USA

联系方式：

售后服务单位名称：

联系方式：

代理人的名称：罗氏诊断产品(上海)有限公司

住所：中国(上海)自由贸易试验区希雅路 330
号 7 号厂房第二层 I 部位

联系方式：

【医疗器械注册证编号/产品技术要求编号】

【说明书核准及修改日期】