

## Metodevarsel - companion diagnostics

### 1. Status og oppsummering

ID2020\_049 Tester som påviser "Programmed Death Ligand 1" (PD-L1) ved urotelialt karsinom

#### 1.1 Oppsummering

Det er flere tester for «Programmed Death Ligand 1» (PD-L1). Dette metodevarselet tar utgangspunkt i test for PD-L1 som «companion diagnostic» for behandling med atezolizumab i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi ved urotelialt karsinom hos voksne. Det er flere mulige innfallsvinkler for å vurdere PD-L1-testing ved urotelialt karsinom, f.eks.: **1**) effekt spesifikt for Ventana PD-L1 (SP142) assayet og beh andling med atezolizumab + platinumbasert kjemoterapi ved lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne, **2**) sammenlikning av ulike PD-L1-assay (dvs. assay med ulike antistoffkloner), **3**) effekt av PD-L1 uttrykk som prognostisk biomarkør (f.eks. mhp total overlevelse), og **4**) sammenheng mellom PD-L1 uttrykk og effekt av PD-1/PD-L1-hemmere. For oppsummering av bakgrunn og dokumentasjon: se side 2. PICO for et mulig oppdrag avhenger av hvilken potensiell innfallsvinkel som anses som mest relevant å vurdere.

**Populasjon:** Personer med urotelialt karsinom

**Komparator:**

**Intervensjon:** PD-L1-testing

**Utfall:**

#### 1.2 Type metode

- Legemiddel  
 Diagnostikk  
 Medisinsk utstyr  
 Annet:

#### 1.3 Finansieringsansvar

- Spesialisthelsetjenesten  
 Folketrygd  
 Kommune  
 Annet:

#### 1.4 Status for godkjenning

- Markedsføringstillatelse  
 FDA godkjenning  
 CE-merking  
**Kommentar:**

#### 1.5 Fagfelt i MedNytt

- 1: Kreftsykdommer  
2: Nyrer og urinveier

#### 1.6 Status for bruk

- Under utvikling  
 Brukes i Norge  
 Ny/endret indikasjon  
 Revurdering  
 Under innføring  
 Brukes i EU/EØS  
 Ny/endret metode

**Kommentar:**

#### 1.7 Bestillingsanbefaling

##### Metodevurderinger

- Fullstendig metodevurdering  
 Hurtig metodevurdering  
 Annen metodevurdering  
 Forenklet metodikk

##### Andre produkter

- Kartlegging  
 Formidling  
 Annet:

#### 1.8 Aktuelle områder for metoden

- Effekt  
 Sikkerhet  
 Helseøkonomi  
 Organisatorisk  
 Etikk  
 Jus  
 Annet:

**Kommentar:** Det må avklares hvilke aspekter ved PD-L1-testing som anses som mest relevante før det kan gjøres en bestillingsanbefaling fra Folkehelseinstituttets (FHI) side.

## 2. Punktoppsummering

### ID2020\_049 Tester som påviser "*Programmed Death Ligand 1*" (PD-L1) ved urotelialt karsinom

#### 2.1 Om metoden

- Ventana PD-L1 (SP142) har CE-IVD merking fra Europa og er godkjent av FDA i USA som companion diagnostics for ikke-småcellet lungekreft, trippel-negativ brystkreft, og urotelialt karsinom
- Testen er et kvalitativt, immunhistokjemisk assay som benytter anti-PD-L1 for klonen SP142 (monoklonalt antistoff)
- Metoden påviser tilstedeværelse av PD-L1 i tumorvev gjennom immunhistokjemisk analyse av vevssnitt fra tumorbiopsier. PD-L1 er involvert i negativ regulering av immunforsvaret. Ved kreft kan binding mellom PD-L1 og reseptoren PD-1 medføre at kreften unnslipper vertens immunforsvar.
- Hensikten med metoden er å kunne forutsi hvilke pasienter med f.eks. urotelialt karsinom som kan respondere på spesifikk behandling med atezolizumab: fem prosent eller mer ( $\geq 5\%$ ) av snittet må være farget for at det skal gjelde som en positiv prøve.
- Det finnes flere ulike testassay for PD-L1, der alle er basert på ulike antistoffkloner, og skal brukes som companion diagnostics for ulike legemidler (PD-1/PD-L1-hemmere). Det er uklart om disse testene kan benyttes uavhengig av legemiddel.

#### 2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- Det er ikke gjort systematisk søk etter litteratur grunnet kort tidsfrist, men vi har gjort enkle søk i bl.a. PubMed
- Vi har funnet flere primærstudier og systematiske oversikter/metaanalyser som tar for seg ulike innfallsvinkler vedrørende PD-L1-testing:
  - **Spesifikt om Ventana PD-L1 SP142 assayet** (én primærstudie)
  - **Sammenlikning av ulike PD-L1 assay** (flere primærstudier spesifikt for urotelialt karsinom, en systematisk oversikt for ikke-småcellet lungekreft)
  - **Prognostisk verdi av PD-L1 uttrykk** (både primærstudier og systematiske oversikter for urotelialt karsinom)
  - **PD-L1 uttrykk og effekt av PD-1/PD-L1-hemmere** (både primærstudie og systematisk oversikt for urotelialt karsinom)
- Det er ikke identifisert relevante, pågående kliniske studier

#### 2.3 Om bestillingsanbefaling

- Det må avklares hvilke aspekter ved PD-L1-testing som anses som mest relevante før det kan gjøres en bestillingsanbefaling fra Folkehelseinstituttets (FHI) side.

### 3. Beskrivelse av metoden

#### ID2020\_049 Tester som påviser "Programmed Death Ligand 1" (PD-L1) ved urotelialt karsinom

Generisk navn	Immunhistokjemisk testassay for Programmed Death Ligand 1 (PD-L1)
Produktnavn	Ventana PD-L1 (SP142) assay
Produsenter	Roche

#### 3.1 Beskrivelse av metoden

<b>Status og prinsipp for metode</b>	<p>Testassayet har CE-IVD merking fra Europa (1), og er godkjent av FDA som <i>companion diagnostics</i> for ikke-småcellet lungekreft, trippel-negativ brystkreft og urotelialkreft (2). Metoden brukes (rutinemessig) i Norge i dag. Testkitet inneholder reagenser til 50 prøver (3).</p> <p>Metoden påviser tilstedeværelse av Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) i tumorvev gjennom immunhistokjemisk analyse av vevssnitt fra tumorbiopsier (1). Praktisk sett tilføres vevssnittene et antistoff som er spesifikk mot det aktuelle antigenet (4). Dersom antigenet finnes i vevssnittet vil antistoff og antigen bindes spesifikt til hverandre (4). Dette gjøres synlig ved hjelp av farge som igjen bindes spesifikt til antistoffet (4). For Ventana PD-L1 (SP142) er antistoffet monoklonalt, dvs. det er basert på én spesifikk antistoffklone: SP142 (1;5). Denne klonen er igjen spesifikk for én enkelt epitope på antigenet PD-L1 (5). Metoden bruker "staining platform" OptiView DAB IHC Detection Kit etterfulgt av OptiView Amplification Kit (3;6). Testens spesifisitet og sensitivitet for blærekreft er angitt i pakningsvedlegget (3).</p> <p>Det finnes (i hvert fall) fire kommersielt tilgjengelige, immunhistokjemiske testassay for PD-L1. Alle virker å være spesifikke for ulike legemidler, og alle benytter ulike antistoffkloner (understrekert): 1) for <i>pembrolizumab</i>: PD-L1 IHC <u>22C3</u> pharmDx (Dako) (7), 2) For <i>nivolumab</i>: PD-L1 IHC <u>28-8</u> pharmDx (Dako) (8), 3) for <i>durvalumab</i>: VENTANA PD-L1 (SP263) Assay (Roche) (9), og 4) for <i>atezolizumab</i>: Ventana PD-L1 (SP142) assay (Roche) (1). Alle testassayene virker å være godkjent for bruk ved urotelialkreft. Det er imidlertid uklart om disse testene kan brukes om hverandre uavhengig av hvilket legemiddel man planlegger å behandle med.</p>
<b>Potensiell nytte</b>	<p>Binding mellom den inhibitoriske reseptoren PD-1 og liganden PD-L1 hemmer T-celle proliferasjon, cytokinproduksjon, og cytolytisk aktivitet, som resulterer i at deler av immunforsvaret blir deaktivert (10;11). Dette er en normal prosess som er med på å regulere immunreaksjonen. Dersom tumorceller eller tumor-infiltrerende immunceller uttrykker PD-L1, kan binding til PD-1 og den påfølgende hemmingen av immunforsvaret imidlertid føre til at kreften unnslipper vertens immunforsvar (10;11). De senere årene er det kommet flere legemidler på markedet som hindrer PD-L1 i å bindes til PD-1, f.eks. atezolizumab. For at disse legemidlene skal ha optimal effekt, er det tenkt at man bør påvise tilstedeværelsen av PD-L1 i kreftcellene. På produsentens nettside står det at Ventana PD-L1 (SP142) er et prediktivt assay som bidrar til å identifisere pasienter som kan respondere på spesifikke behandlinger (1). For dette assayet vurderes PD-L1 statusen for urotelialkreft på bakgrunn av prosentvis andel av tumorområdet som okkuperes av tumor-infiltrerende immunceller (IC) som uttrykker PD-L1 (1). Fem prosent eller mer (<math>\geq 5\%</math>) av snittet må være farget for at det skal gjelde som en positiv prøve (1). I følge pakningsvedlegget er PD-L1 uttrykk <math>\geq 5\%</math> IC (analysert ved hjelp av dette assayet) ved urotelialt karsinom assosiert med økt objektiv responsrate (3).</p>
<b>Sikkerhetsaspekter og risikoforhold, ulemper</b>	<p>Analysen kan kun gjøres på vevsprøver, hvilket ekskluderer pasienter som hvor det kun tas celleprøver, f.eks. på grunn av for lite vev (12). Generelt sett vil biopsier medføre noe risiko for blødning og infeksjon. Man vet at PD-L1-uttrykket endres over tid, og gamle vevsprøver</p>

	kan dermed gi feil resultat (3;13). Det er i tillegg rapportert om at pasienter som tester negativt for PD-L1 likevel kan ha god effekt av PD-1/PD-L1-hemmende legemidler (12;14). Testassayet er en kvalitativ analyse hvor resultatet virker å være avhengig av patologens erfaring og/eller tolkning.
<b>Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag</b>	Urotelialt karsinom er kreft i urinveiene (15). Hos de fleste (80-90 %) oppstår kreften i blæren, men det kan også oppstå i nyrebekken, urinleder og andre uspesifiserte urinveisorganer (15;16).  Hvert år diagnostiseres ca. 1 750 personer med urinveiskreft i Norge, og medianalder ved diagnose er drøyt 70 år (17). I 2018 var det totalt 14 887 nordmenn med urinveiskreft (17). Kreft i urinveiene er den fjerde mest vanlige krefttypen hos menn, og rammer menn 3-4 ganger oftere enn kvinner (16). I 2017 døde 393 personer i Norge som følge av urinveiskreft (16).
<b>Dagens behandling</b>	Behandling av urotelialt karsinom avhenger av både svulstens karakteristika (størrelse, eventuell spredning, om den er lokalavansert, etc.), og pasienten (alder, forventet levetid, allmenntilstand, ønske om behandling, etc.) (18). Generelt sett behandles urotelialkreft med kirurgi, stråling og legemidler (18). PD-L1-hemmeren atezolizumab (Tecentriq) har markedsføringstillatelse med indikasjon for behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne, etter tidligere behandling med kjemoterapi (19). Behandlingen forutsetter at pasienten har et PD-L1 nivå $\geq 5\%$ (19).
<b>Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics</b>	Se Metodevarsel fra Legemiddelverket LM04920, publisert 26.06.2020

### 3.2 Referanser

1. F. Hoffmann-La Roche Ltd. VENTANA PD-L1 (SP142) Assay (CE IVD) [Nettside]. F. Hoffmann-La Roche Ltd [updated 15.06.2020; cited 15.06.2020]. Available from: <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/tests/ventana-pd-l1-sp142-assay2.html#productSpecs>
2. U.S. Food and Drug Administration. List of Cleared or Approved Companion Diagnostic Devices (In Vitro and Imaging Tools) [Nettside]. USA: U.S. Food and Drug Administration, [updated 26.05.2020; cited 15.06.2020]. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/vitro-diagnostics/list-cleared-or-approved-companion-diagnostic-devices-vitro-and-imaging-tools>
3. F. Hoffmann-La Roche Ltd. VENTANA PD-L1 (SP142) Assay [Pakningsvedlegg]. USA: U.S. Food and Drug Administration,; 2016. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf16/P160002c.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf16/P160002c.pdf)
4. Roald B. Immunhistokjemi [Nettside]. Oslo: Store medisinske leksikon [updated 30.04.2020; cited 16.06.2020]. Available from: <https://sml.snl.no/immunhistokjemi>
5. Merck. An Introduction to Antibodies: Generation of Antibodies [Nettside]. Germany: Merck [cited 16.06.2020]. Available from: <https://www.sigmaaldrich.com/technical-documents/articles/biology/generation-of-antibodies.html>
6. Vennapusa B, Baker B, Kowanetz M, Boone J, Menzl I, Bruey JM, et al. Development of a PD-L1 Complementary Diagnostic Immunohistochemistry Assay (SP142) for Atezolizumab. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2019;27(2):92-100.
7. Agilent Technologies Inc. pharmDx Kit - PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (Dako Omnis) [Nettside]. USA: Agilent Technologies Inc, [cited 15.06.2020]. Available from: [https://www.agilent.com/en/product/dako-omnis-solution-for-ihc-ish/pharmdx-kit-for-dako-omnis/pharmdx-kit/pd-l1-ihc-22c3-pharmdx-\(dako-omnis\)-338169](https://www.agilent.com/en/product/dako-omnis-solution-for-ihc-ish/pharmdx-kit-for-dako-omnis/pharmdx-kit/pd-l1-ihc-22c3-pharmdx-(dako-omnis)-338169)
8. Agilent Technologies Inc. PD-L1 IHC 28-8 pharmDx for non-squamous NSCLC [Nettside]. USA: Agilent Technologies Inc, [cited 15.06.2020]. Available from: <https://www.agilent.com/en/product/pharmdx/pd-l1-ihc-28-8-pharmdx-for-non-squamous-nsclc>
9. F. Hoffmann-La Roche Ltd. VENTANA PD-L1 (SP263) Assay (CE IVD) [Nettside]. USA: F. Hoffmann-La Roche Ltd [updated 15.06.2020; cited 15.06.2020]. Available from: <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/tests/ventana-pd-l1-sp263-assay2.html#productSpecs>
10. F. Hoffmann-La Roche Ltd. The PD-L1 immunologic checkpoint [Nettside]. F. Hoffmann-La Roche Ltd, [updated 16.06.2020; cited 16.06.2020]. Available from: <https://diagnostics.roche.com/global/en/article-listing/the-pd-l1-immunologic-checkpoint.html>
11. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Rewriting the book on immunotherapy [Nettside]. F. Hoffmann-La Roche Ltd, [updated 16.06.2020; cited 16.06.2020]. Available from: [https://www.roche.com/research\\_and\\_development/what\\_we\\_are\\_working\\_on/oncology/cancer-immunotherapy/innovative-diagnostics-pd-l1.htm](https://www.roche.com/research_and_development/what_we_are_working_on/oncology/cancer-immunotherapy/innovative-diagnostics-pd-l1.htm)
12. Moe L. Frykter pasienter kan feilbehandles. Dagens Medisin 2017. Available from: <https://www.dagensmedisin.no/artikler/2017/01/11/frykter-pasienter-kan-feilbehandles/>
13. Cottrell TR, Taube JM. PD-L1 and Emerging Biomarkers in Immune Checkpoint Blockade Therapy. Cancer J 2018;24(1):41-6.
14. Shen X, Zhao B. Efficacy of PD-1 or PD-L1 inhibitors and PD-L1 expression status in cancer: meta-analysis. BMJ (Clinical research ed) 2018;362:k3529.

15. Roald B, Sauer T. Urotelialt karsinom [Nettside]. Oslo: Store medisinske leksikon [updated 14.11.2019; cited 17.06.2020]. Available from: [https://sml.snl.no/urotelialt\\_karsinom](https://sml.snl.no/urotelialt_karsinom)
16. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blære-ogurotelkreft [Nasjonalt faglig retningslinje]. Oslo: Helsedirektoratet; 2020. IS-2894. Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/bl%C3%A6rekreft/forord?hideme=true>
17. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2018 - Cancer incidence, mortality survival and prevalence in Norway [Report]. Oslo: Cancer Registry of Norway,; 2019. Available from: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2018/cin2018.pdf>
18. helsenorge.no. Blærekreft - kreft i urinblæren [Nettside]. Helsenorge.no [updated 28.05.2019 cited 17.06.2020]. Available from: <https://helsenorge.no/sykdom/kreft/blarekreft>
19. Felleskatalogen. Tecentriq [Nettside]. Oslo: Felleskatalogen [cited 17.06.2020]. Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/tecentriq-roche-640872>

## 4. Dokumentasjonsgrunnlag

### ID2020\_049 Tester som påviser “Programmed Death Ligand 1” (PD-L1) ved urotelialt karsinom

#### 4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det er **ikke gjennomført et systematisk søk** etter (pågående) kliniske studier grunnet kort tidsfrist. Enkle søk i PubMed gir flere treff på primærstudier vedrørende PD-L1: **Ventana PD-L1 SP142 assay:** vi fant en studie fra Ventana Medical Systems Inc. og Genentech Inc. som presenterer sensitivitet/spesifisitet for assayet til bruk ved atezolizumab-behandling (6). **Sammenlikning av PD-L1 assay:** vi fant flere primærstudier som sammenlikner effekt av ulike PD-L1 immunhistokjemiske assay ved urotelialt karsinom (20-22). **Prognostisk verdi av PD-L1 uttrykk:** vi fant primærstudier som undersøker PD-L1 som prognostisk biomarkør ved urotelialt karsinom (23;24). **PD-L1 uttrykk og effekt av atezolizumab:** vi fant en primærstudie som beskriver effekt av atezolizumab ved ulike nivåer av PD-L1 uttrykk hos pasienter med urotelialt karsinom (25).

Vi har ikke identifisert noen relevante, pågående kliniske studier som er registrert i clinicaltrials.gov

#### 4.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater

#### 4.3 Metodevurderinger og –varsel

<b>Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -</b>	Det er <b>ikke gjennomført et systematisk søk</b> etter metodevurderinger eller systematiske oversikter grunnet kort tidsfrist. Vi har ikke funnet relevante, nasjonale metodevurderinger som undersøker effekten av PD-L1-testassay.
<b>Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -</b>	<p>Det er <b>ikke gjennomført et systematisk søk</b> etter metodevurderinger eller systematiske oversikter grunnet kort tidsfrist. Enkle søk i PubMed har gitt følgende treff:</p> <p><b>Ventana PD-L1 SP142 assay:</b> Vi finner ingen systematiske oversikter som spesifikt undersøker effekt/bruk av Ventana PD-L1 SP142 assay, for hverken urotelialt karsinom eller andre krefttyper.</p> <p><b>Sammenlikning av PD-L1 assay:</b> Det er ikke funnet noen systematiske oversikter som sammenlikner effekt av ulike PD-L1-assay ved urotelialt karsinom. Vi har imidlertid funnet én systematisk oversikt som sammenlikner PD-L1-assay (22C3, 28-8, SP263 og SP142) ved ikke-småcellet lungekreft (26). Oversikten er publisert i mai 2020, og virker å være basert på 27 publikasjoner (26).</p> <p><b>Prognostisk verdi av PD-L1 uttrykk:</b> Vi har funnet flere systematiske oversikter/metaanalyser som undersøker om PD-L1 er en (god) prognostisk biomarkør for urotelialt karsinom (27-30). Alle oversiktene er fra 2019, og presenterer data på total overlevelse (overall survival) (27-30). Oversiktene er basert på henholdsvis 27 studier med ca. 4000 pasienter totalt (27), 11 studier med nesten 2000 pasienter totalt (28), 10 studier med over 2500 pasienter totalt (29), og ni studier med nesten 1500 pasienter totalt (30).</p> <p><b>PD-L1 uttrykk og effekt av PD-1/PD-L1-hemmere:</b> Vi har funnet en systematisk oversikt/metaanalyse som undersøker effekt av PD-1/PD-L1-hemmere (f.eks. atezolizumab) ved ulike nivåer av PD-L1-uttrykk hos pasienter med urotelialt karsinom (31). Vi har også funnet tilsvarende systematiske oversikter/metaanalyser som har undersøkt liknende, men i ulike krefttyper (14;32).</p> <p><b>Metodevurdering:</b></p>

	<p>I 2019 ble det publisert en metodevurdering fra Sverige som hadde til hensikt å estimere hvilken andel av alle tumorer for en spesifikk krefttype som er egnet for immunterapi, gjennom positiv test for PD-L1 (33). Metodevurderingen er begrenset til ikke-småcellet lungekreft og anti-PD-L1 klonen SP263 (33).</p> <p><b>Pågående systematiske oversikter:</b> Et enkelt søk etter PD-L1 i PROSPERO, identifiserte en potensiell relevant, pågående systematisk oversikt som skal omhandle effekt/sikkerhet av PD-1/PD-L1-legemidler og prognostisk verdi av PD-L1-uttrykk i pasienter med urotelialt karsinom (34). Denne metaanalysen skulle etter planen vært ferdig i 2019 (34). I tillegg fant vi en pågående systematisk oversikt som skal undersøke sensitivitet og spesifisitet ved PD-L1 testing på cytologiske (celle-) prøver sammenliknet med referansestandarder med histologiske (vevs-) prøver, i pasienter med ikke-småcellet lungekreft (35).</p>
<b>Metodevarsel</b>	Det er <b>ikke gjennomført et systematisk søk</b> etter metodevarsler grunnet kort tidsfrist. Vi har ikke funnet relevante metodevarsel som spesifikt omhandler PD-L1-testassayet.
<b>Publikasjoner ved revurdering</b>	<i>Ikke relevant</i>

#### 4.5 Referanser

6. Vennapusa B, Baker B, Kowanetz M, Boone J, Menzl I, Bruey JM, et al. Development of a PD-L1 Complementary Diagnostic Immunohistochemistry Assay (SP142) for Atezolizumab. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2019;27(2):92-100.
14. Shen X, Zhao B. Efficacy of PD-1 or PD-L1 inhibitors and PD-L1 expression status in cancer: meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)* 2018;362:k3529
20. Hodgson A, Slodkowska E, Jungbluth A, Liu SK, Vesprini D, Enepekides D, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Assay Concordance in Urothelial Carcinoma of the Bladder and Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *The American journal of surgical pathology* 2018;42(8):1059-66.
21. Zajac M, Scott M, Ratcliffe M, Scorer P, Barker C, Al-Masri H, et al. Concordance among four commercially available, validated programmed cell death ligand-1 assays in urothelial carcinoma. *Diagnostic pathology* 2019;14(1):99.
22. Schwamborn K, Ammann JU, Knüchel R, Hartmann A, Baretton G, Lasitschka F, et al. Multicentric analytical comparability study of programmed death-ligand 1 expression on tumor-infiltrating immune cells and tumor cells in urothelial bladder cancer using four clinically developed immunohistochemistry assays. *Virchows Archiv : an international journal of pathology* 2019;475(5):599-608.
23. Krabbe LM, Heitplatz B, Preuss S, Hutchinson RC, Woldu SL, Singla N, et al. Prognostic Value of PD-1 and PD-L1 Expression in Patients with High Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma. *The Journal of urology* 2017;198(6):1253-62.
24. Zhang B, Yu W, Feng X, Zhao Z, Fan Y, Meng Y, et al. Prognostic significance of PD-L1 expression on tumor cells and tumor-infiltrating mononuclear cells in upper tract urothelial carcinoma. *Medical oncology (Northwood, London, England)* 2017;34(5):94.
25. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet (London, England)* 2016;387(10031):1909-20.
26. Koomen BM, Badrising SK, van den Heuvel MM, Willems SM. Comparability of PD-L1 immunohistochemistry assays for non-small-cell lung cancer: a systematic review. *Histopathology* 2020;76(6):793-802.
27. Ding X, Chen Q, Yang Z, Li J, Zhan H, Lu N, et al. Clinicopathological and prognostic value of PD-L1 in urothelial carcinoma: a meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2019;11:4171-84.
28. Wen Y, Chen Y, Duan X, Zhu W, Cai C, Deng T, et al. The clinicopathological and prognostic value of PD-L1 in urothelial carcinoma: a meta-analysis. *Clinical and experimental medicine* 2019;19(4):407-16.
29. Ghate K, Amir E, Kuksis M, Hernandez-Barajas D, Rodriguez-Romo L, Booth CM, et al. PD-L1 expression and clinical outcomes in patients with advanced urothelial carcinoma treated with checkpoint inhibitors: A meta-analysis. *Cancer treatment reviews* 2019;76:51-6.
30. Rui X, Gu TT, Pan HF, Zhang HZ. Evaluation of PD-L1 biomarker for immune checkpoint inhibitor (PD-1/PD-L1 inhibitors) treatments for urothelial carcinoma patients: A meta-analysis. *International immunopharmacology* 2019;67:378-85.
31. Liu J, Zhang C, Hu J, Tian Q, Wang X, Gu H, et al. Effectiveness of anti-PD-1/PD-L1 antibodies in urothelial carcinoma patients with different PD-L1 expression levels: a meta-analysis. *Oncotarget* 2018;9(15):12400-7.
32. Liu X, Guo CY, Tou FF, Wen XM, Kuang YK, Zhu Q, et al. Association of PD-L1 expression status with the efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors and overall survival in solid tumours: A systematic review and meta-analysis. *International journal of cancer* 2020;147(1):116-27.
33. Breimer L, Valachis A, Olsson L. Positivt uttrykk för PD-L1 genom testning med McAb SP263 inför immunterapi vid icke-småcellig lungcancer [HTA]. Sverige: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering; 2019. 31. Available from: [https://www.regionorebrolan.se/Files-sv/%c3%96rebro%20%c3%a4ns%20landsting/Arbete\\_utbildning/Utbildningar/Hemsida%20UC/HTA-rapport%20PD-L1%20191105.pdf](https://www.regionorebrolan.se/Files-sv/%c3%96rebro%20%c3%a4ns%20landsting/Arbete_utbildning/Utbildningar/Hemsida%20UC/HTA-rapport%20PD-L1%20191105.pdf)

34. Xiaodong T, Subramanian K, Nalli A. Clinical efficacy, safety of anti-PD-1/PD-L1 antibodies and the prognostic ability of PD-L1 expression levels in urothelial carcinoma patients - a meta-analysis. UK: PROSPERO; 2018. CRD42018115545. Available from: [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?RecordID=115545](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=115545)
35. Tajareenmuang P, Aliaga F, Turner K, Menzies D, Benedetti A, Gonzalez AV. Concordance Between Histological and Cytological Assays of Programmed Death-Ligand 1 expression in Non-Small Cell Lung Cancer. UK: PROSPERO; 2020. CRD42020153279. Available from: [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?RecordID=153279](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=153279)



## 5. Versjonslogg

ID2020\_049 Tester som påviser "*Programmed Death Ligand 1*" (PD-L1) ved urotelialt karsinom

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.06.2020	Laget metodevarsel
30.06.2020	Endret tittelen til en bredere
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

Beskrivelse: Kan skrive inn dato for hver endring i dokumentet.