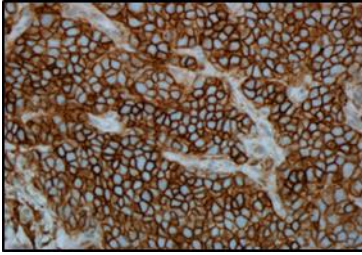


VENTANA PD-L1 (SP263) Assay

REF 741-4905

07419821001

IVD 50



Şekil 1. VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile boyalı küçük hücreli olmayan akciğer kanseri.

kanserinde (NSCLC) PD-L1 ekspresyonu, arka plan üzerinde herhangi bir membran boyamayla tümör hücrelerinin yüzdesi (%TC) ile belirlenir.

Özel tümör tipleri ve klinik uygulamalar için aşağıdaki tablolara bakın. PD-L1 ekspresyonuna ilişkin klinik öneriler için ilgili tıbbi ürün etiketine bakın.

Tablo 1. CDx Kullanım Endikasyonları.

Tümör Tipi	PD-L1 Ekspresyon Seviyesi	Klinik Uygulama
NSCLC	≥ %1 TC	NSCLC'de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile saptanan tümör hücresi (tumor cell, TC) membranında PD-L1 ekspresyonu IMFINZI™ (durvalumab) ile tedavi için hastaların tanımlanmasında yardımcı olarak endikedir.
	≥ %50 TC ≥ %1 TC	NSCLC'de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile saptanan tümör hücresi (TC) membranında PD-L1 ekspresyonu KEYTRUDA® (pembrolizumab) ile tedavi için hastaların tanımlanmasında yardımcı olarak endikedir.
	≥ %50 TC ≥ %1 TC	NSCLC'de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile saptanan tümör hücresi (TC) membranında PD-L1 ekspresyonu LIBTAYO® (sempolimab) ile tedavi için hastaların tanımlanmasında yardımcı olarak endikedir.
	≥ %50 TC	NSCLC'de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile saptanan tümör hücresi (TC) membranında PD-L1 ekspresyonu TECENTRIQ® (atezolizumab) ile adjuvan tedavi için erken evre NSCLC'li hastaların tanımlanmasında yardımcı olarak endikedir.

Boyama yorumuna dair ayrıntılı bilgi için Yorumlama Kılavuzuna bakın.

Tablo 2. Ek Kullanım Endikasyonları.

Tümör Tipi	PD-L1 Ekspresyon Seviyesi	Klinik Uygulama
Skuamöz olmayan NSCLC	≥ %1 TC, ≥ %5 TC ve ≥ %10 TC	Skuamöz olmayan NSCLC'de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile saptanan tümör hücresi (TC) membranında PD-L1 ekspresyonu OPDIVO® (nivolumab) ile sağlanan sağkalım artışı ile ilişkilendirilebilir.

Boyama yorumuna dair ayrıntılı bilgi için Yorumlama Kılavuzuna bakın.

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay sonuçları, histolojik tetkik, ilgili klinik bilgiler ve uygun kontrollerle birlikte uzman bir patolog tarafından yorumlanmalıdır.

Bu ürün, in vitro diagnostik (IVD) kullanıma yöneliktir.

ÖZET VE AÇIKLAMA

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, programlı ölüm ligandı 1 (PD-L1) proteinini tanımak için bir anti-PD-L1 tavşan monoklonal primer antikorunu (VENTANA PD-L1 (SP263)) kullanan immünohistokimyasal bir tayindir.

PD-L1, programlı ölüm-1 (PD-1) ve B7-1 adlı iki reseptörüne bağlanarak immün yanıtları baskılayan bir transmembran proteindir.¹ PD-1, kronik enfeksiyon veya kanser gibi kronik stimülasyon durumlarında sürekli olan T hücresi aktivasyonunun ardından T hücreleri üzerinde eksprese edilen bir inhibitör reseptördür.² PD-L1'in PD-1 ile bağlanması T hücresi proliferasyonunu, sitokin üretimini ve sitolitik aktiviteyi inhibe ederek T hücrelerinin fonksiyonel inaktivasyonuna veya tükenmesine yol açar.² B7.1, antijen sunan hücrelerde ve aktive edilmiş T hücrelerinde eksprese edilen bir moleküldür. PD-L1'in T hücreleri ve antijen sunan hücrelerde B7.1'e bağlanması, T hücre aktivasyonunun ve sitokin üretimini inhibisyonu dahil olmak üzere immün yanıtların baskılanmasına aracılık edebilir.³ PD-L1 ekspresyonu immün hücrelerde ve malign hücrelerinde gözlenmiştir^{4,5} ve PD-L1'in malign hücrelerde atipik ekspresyonunun, anti-tümör immünesini engelleyerek immün kaçışa yol açtığı bildirilmiştir.^{2,5} Dolayısıyla, PD-L1/PD-1 yolağının kesilmesi, tümör mikro ortamında PD-L1 ekspresyonu ile baskılanan tümöre özgü T hücresi immünesini tekrar canlandırmak için çekici bir strateji sunar.

TC veya tümör infiltrat edici immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu ile PD-L1/PD-1 yolağı inhibitörleriyle klinik fayda arasındaki ilişki birçok kanser için bildirilmiştir.

PROSEDÜR PRENSİBİ

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, FFPE doku kesitlerindeki PD-L1'e bağlanan bir tavşan monoklonal primer antikorudur. Bu antikor OptiView DAB IHC Detection Kit (Kat. No. 760-700 / 06396500001) kullanılarak görselleştirilebilir. Daha fazla bilgi için ilgili yöntem tablosuna bakın.

ÜRÜNLE BİRLİKTE VERİLEN MALZEME

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, 50 teste yetecek reaktif içerir.

Bir adet 5 mL'lik VENTANA PD-L1 (SP263) Assay dağıtıcı yaklaşık 8 µg tavşan monoklonal antikor içermektedir.

Antikor, taşıyıcı protein ve bir koruyucu olan %0.10 ProClin 300 içeren Tris-HCl içinde seyreltilir.

Spesifik antikor konsantrasyonu yaklaşık 1.6 µg/mL'dir. Bu üründe bilinen spesifik olmayan herhangi bir antikor reaktivitesi gözlemlenmemiştir.

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, saflaştırılmış hücre kültürü üst fazı olarak üretilen bir rekombinant tavşan monoklonal antikorudur.

Aşağıdaki konular hakkında ayrıntılı bilgi için ilgili VENTANA saptama kitinin yöntem tablosuna bakın: Prosedür Prensibi, Materyal ve Metotlar, Numune Toplama ve Analiz için Hazırlama, Kalite Kontrol Prosedürleri, Sorun Giderme, Sonuçların Yorumlanması ve Kısıtlamalar.

GEREKLİ OLAN FAKAT ÜRÜNLE BİRLİKTE VERİLMİYEN MALZEMELER

VENTANA saptama kitleri gibi boyama reaktifleri ve negatif ve pozitif doku kontrolü slaytlarını da içeren yardımcı bileşenler, ürünle birlikte verilmemektedir.

Yöntem tablosunda listelenen ürünlerin hepsi tüm bölgelerde mevcut olmayabilir. Yerel destek temsilcinizle iletişime geçin.

Aşağıda yer alan reaktifler ve malzemeler boyama için gerekli olabilir fakat ürünle birlikte verilmez:

1. Önerilen kontrol dokusu
2. Mikroskop slaytları, pozitif yüklü
3. Rabbit Monoclonal Negative Control Ig (Kat. No. 790-4795 / 06683380001)
4. OptiView DAB IHC Detection Kit (Kat. No. 760-700 / 06396500001)
5. EZ Prep Concentrate (10X) (Kat. No. 950-102 / 05279771001)
6. Reaction Buffer Concentrate (10X) (Kat. No. 950-300 / 05353955001)
7. ULTRA LCS (Predilute) (Kat. No. 650-210 / 05424534001)
8. LCS (Predilute) (Kat. No. 650-010 / 05264839001)
9. ULTRA Cell Conditioning Solution (ULTRA CC1) (Kat. No. 950-224 / 05424569001)
10. Cell Conditioning Solution (CC1) (Kat. No. 950-124 / 05279801001)
11. Hematoxylin II (Kat. No. 790-2208 / 05277965001)
12. Bluing Reagent (Kat. No. 760-2037 / 05266769001)
13. Kalıcı sabitleme ortamı
14. Lamel veya bant
15. Otomatik veya manuel lamel yerleştirici
16. Genel amaçlı laboratuvar ekipmanı
17. BenchMark IHC/ISH cihazı

SAKLAMA VE STABİLİTE

Alındıktan sonra ve kullanmadığınız zamanlarda 2-8 °C'de saklayın. Dondurmayın.

Reaktifin uygun bir şekilde uygulandığından ve antikor stabilitesinden emin olmak için dağıtıcı kapağını her kullanımdan sonra yerine takın ve dağıtıcıyı derhal soğutucuya dikey konumda yerleştirin.

Her antikor dağıtıcısının bir son kullanma tarihi vardır. Düzgün bir şekilde saklanması halinde, reaktif etikette belirtilen tarihe kadar stabil kalır. Reaktifi son kullanma tarihinden sonra kullanmayın.

NUMUNE HAZIRLAMA

Rutin olarak işlenen FFPE dokular, VENTANA saptama kitleri ve BenchMark IHC/ISH cihazları ile birlikte kullanıldığında bu primer antikorla kullanım için uygundur.

PD-L1 ekspresye eden plasenta ve bademcik dokularının testlerine dayalı olarak önerilen doku sabitleyici, en az 6 saat ve en fazla 72 saatlik bir süre için %10 nötr tamponlu formalindir⁶ (neutral buffered formalin, NBF). VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile kullanım için kabul edilebilir sabitleyiciler, en az 6 saatlik bir sabitleme süresiyle kullanıldıklarında Çinko Formalin ve Z-5 sabitleyicileridir. %95 alkol, AFA ve PREFER sabitleyicisi dahil diğer sabitleyicilerin VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile kullanımı kabul edilmez. Kullanılan sabitleyici miktarı, doku hacminin 15 ila 20 katıdır. Fiksasyon oda sıcaklığında (15-25 °C) gerçekleştirilebilir.

Numune hazırlığının VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile PD-L1 boyama üzerindeki etkisi hakkında daha fazla tartışma için VENTANA PD-L1 (SP263) Assay Yorumlama Kılavuzuna (P/N 1015317) bakın. Kesitler 4-5 µm kalınlığında kesilmeli ve pozitif yüklü slaytlara yerleştirilmelidir. Kesilen doku kesitlerinin antijenisitesi zamanla azalabildiğinden slaytlar derhal boyanmalıdır.

Pozitif ve negatif kontrollerin bilinmeyen numunelerle eş zamanlı olarak çalışılması önerilir.

UYARILAR VE ÖNLEMLER

1. İn vitro diagnostik (IVD) kullanıma yöneliktir.
2. Sadece profesyonel kullanım içindir.
3. Belirtilen test sayısının üzerinde kullanmayın.
4. ProClin 300 çözeltisi, bu reaktifte koruyucu olarak kullanılmıştır. Tahriş edici olarak sınıflandırılmıştır ve deriyle temas ettiğinde hassasiyete yol açabilir. Kullanırken uygun önlemleri alın. Reaktiflerin göz, deri ve mukoz membranlarla temas etmesini önleyin. Koruyucu giysi ve eldiven kullanın.
5. Bu yöntem tablosunda açıklanan klinik çalışmalar, spesifik bir tedavi sağlama bağlamında NSCLC FNA hücre bloklarının validasyonunu sağlamamaktadır.
6. Pozitif yüklü slaytlar, uygun olmayan boyamaya yol açan çevresel streslere yatkın olabilir. Bu tür slaytların kullanımı hakkında daha fazla bilgi almak için Roche temsilcinize danışın.
7. İnsan veya hayvan kaynaklı materyaller, biyoteknik materyaller oldukları varsayılarak kullanılmalı ve uygun önlemler alınarak atılmalıdır. Maruz kalma durumunda, sorumlu otoritelerin sağlık direktifleri izlenmelidir.^{7,8}

8. Reaktiflerin göz ve mukoz membranlarla temas etmesini önleyin. Reaktifler hassas bölgelerle temas ederse bu bölgeleri bol suyla yıkayın.
9. Yanlış sonuçlar alınmasına neden olabileceği için reaktiflerin mikrobiyal kontaminasyona maruz kalmasını önleyin.
10. Bu cihazın kullanımı hakkında daha fazla bilgi için BenchMark IHC/ISH cihazı Kullanıcı Kılavuzuna ve tüm gerekli bileşenlerin navifyportal.roche.com adresinde bulunan kullanım talimatlarına bakın.
11. Önerilen imha yöntemi hakkında bilgi almak için yerel ve/veya resmi kurumlara danışın.
12. Ürün güvenliği etiketi, öncelikli olarak EU GHS yönergelerini izler. Güvenlik bilgi formu profesyonel kullanıcı için talep üzerine temin edilir.
13. Bu cihazla ilgili şüphelenilen ciddi olayları raporlamak için yerel Roche temsilcisi ve kullanıcının bulunduğu Üye Devlet veya Ülkenin yetkili makamıyla iletişime geçin.
14. KEYTRUDA®, OPDIVO®, IMFINZI™, LIBTAYO® veya TECENTRIQ® tedavileri tüm bölgelerde mevcut olmayabilir.

Bu ürün, Düzenleme (EC) No. 1272/2008 uyarınca aşağıdaki şekilde sınıflandırılan bileşenler içermektedir:

Tablo 3. Tehlike bilgileri.

Tehlike	Kod	Beyan
	H317	Alerjik deri reaksiyonuna yol açabilir.
	H412	Uzun süreli etkilere su yaşamı için zararlıdır.
	P261	Sis veya buharı solumaktan kaçının.
	P273	Çevreye salınımından kaçının.
	P280	Koruyucu eldiven takın.
	P333 + P313	Cilt tahrişi veya kızarıklık oluşması halinde: Tıbbi tavsiye/yardıma alın.
	P362 + P364	Kirlenmiş giysilerinizi çıkarın ve yeniden kullanmadan önce yıkayın.
	P501	İçerği/kabı uygun bir atık imha tesisine atın.

Bu ürün CAS No. 55965-84-9 içerir, reaksiyon kütlesi: 5-kloro-2-metil-2H-izotiyazol-3-on ve 2-metil-2H-izotiyazol-3-on (3:1).

BOYAMA PROSEDÜRÜ

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, VENTANA saptama kitleri ve aksesuarlarıyla birlikte, BenchMark IHC/ISH cihazları üzerinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Önerilen boyama protokolleri için Tablo 4 ve Tablo 5'e bakın.

Bu antikor spesifik inkübasyon süreleri için optimize edilmiştir ancak kullanıcı bu reaktifle elde edilen sonuçları doğrulamalıdır.

Otomatik prosedürlere ilişkin parametreler, cihazın Kullanıcı Kılavuzundaki prosedüre göre görüntülenebilir, yazdırılabilir ve düzenlenebilir. İmmünohistokimyasal boyama prosedürleriyle ilgili ayrıntılı bilgi için ilgili VENTANA saptama kiti yöntem tablosuna bakın.

Tablo 4. BenchMark IHC/ISH cihazlarında VENTANA PD-L1 (SP263) Assay için boyama prosedürleri.

Cihaz Platformu	Boyama Prosedürü
BenchMark GX	GX VENTANA PD-L1 (SP263) Assay
BenchMark XT	XT VENTANA PD-L1 (SP263) Assay
BenchMark ULTRA veya BenchMark ULTRA PLUS	ULTRA VENTANA PD-L1 (SP263) Assay

Tablo 5. BenchMark IHC/ISH cihazlarında OptiView DAB IHC Detection Kit ile birlikte VENTANA PD-L1 (SP263) Assay için önerilen boyama protokolü.

Protokol Basamağı	Parametre Girişi
Fırınlama	İsteğe bağlı

Protokol Basamağı	Parametre Girişi
Antikor (Primer)	Seçilen VENTANA PD-L1 (SP263) veya Seçilen Negative Control
Karşıt Boya	Hematoxylin II, 4 dakika

Yorum	Boyama Açıklaması
Kabul Edilemez	Trofoblast kökenli hücrelerin membranında hiç veya zayıf derecede tekdüze boyama ve/veya plasenta stroma ve vasküler doku içinde spesifik boyama.

NEGATİF REAKTİF KONTROLÜ

Her numune için sonuçların yorumlanmasına yardımcı olacak eşleştirilmiş bir negatif reaktif kontrol slaytı çalışılmalıdır. Rabbit Monoclonal Negative Control Ig, bu tayine yönelik eşleştirilmiş bir negatif reaktif kontrol antikorudur ve spesifik olmayan boyamayı değerlendirmek için primer antikor yerine kullanılır. Negatif reaktif kontrolünün boyama prosedürü, primer antikor boyama prosedürüyle aynı olmalıdır. Farklı bir negatif kontrol reaktifinin kullanılması veya önerilen negatif kontrol reaktifinin kullanılmaması tayin boyalı slaytın hatalı yorumlanmasına yol açabilir.

POZİTİF DOKU KONTROLÜ

Her boyama işlemine bir doku kontrolü dahil edilmelidir. Bu, slayta reaktif uygulamadaki hataları belirlemeye yardımcı olur. Kontrol dokusu, test kesitleriyle aynı şekilde mümkün olan en kısa sürede hazırlanmış veya sabitlenmiş taze topso, biyopsi veya cerrahi numunesi olmalıdır. Bu gibi dokular, doku hazırlığından boyamaya kadar analizin tüm adımlarını izleyebilir.

Nitelikli normal insan plasenta dokusu VENTANA PD-L1 (SP263) Assay için doku kontrolü olarak kullanılabilir. Bir doku kontrolü olarak kullanılan bir plasenta örneği, Tablo 6'da kabul edilebilir şekilde açıklanan boyama modeli sergilemelidir. Plasenta dokusu, PD-L1 proteini için pozitif ve negatif boyama öğeleri içerir ve dolayısıyla bir doku kontrolü olarak kullanıma uygundur. Plasenta dokusu bileşenlerinin uygun boyaması, Tablo 6 ve yorumlama kılavuzunda (P/N 1015317) açıklanmıştır.

Bilinen pozitif doku kontrolleri, test örneklerinin spesifik tanısının belirlenmesinde bir yardımcı olarak değil, yalnızca reaktiflerin ve cihazların performansını izlemek için kullanılmalıdır. Pozitif doku kontrolleri pozitif boyama ortaya koymazsa test numunelerinin sonuçları geçersiz sayılmalıdır.

BOYAMA YORUMLARI/BEKLENEN SONUÇLAR

VENTANA otomatik immünoboyama prosedürü, kahverengi bir DAB reaksiyon ürününün VENTANA PD-L1 (SP263) Assay tarafından lokalize edilmiş antijen bölgelerinde çökmesine neden olur. Boyanmış slayt, uzman bir patolog tarafından ışık mikroskopisi kullanılarak yorumlanır. İmmünohistokimya (IHC) prosedürlerinde deneyimli bir uzman patolog, sonuçların yorumlanmasından önce doku kontrollerini ve boyanmış ürünü değerlendirmelidir.

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay için selüler boyama modeli, tümör hücrelerinin membranöz ve/veya sitoplazmik boyamasıdır. İmmün hücreler, lineer membran, dağınık sitoplazmik ve/veya noktali boyama gösterir.

Özellikler ve görüntüler için VENTANA PD-L1 (SP263) Assay Yorumlama Kılavuzuna (1015317) bakın.

Plasenta Dokusu Kontrolü

Plasenta doku kontrolü, PD-L1 proteini için pozitif ve negatif boyama öğeleri içerir ve dolayısıyla bir doku kontrolü olarak kullanıma uygundur. Tüm reaktiflerin uygun şekilde işlev gösterdiğinden emin olmak için pozitif ve negatif boyama öğeleri incelenmelidir. Bu öğelerin uygun boyama sergilememesi durumunda test numunelerinin tüm sonuçları geçersiz sayılmalıdır.

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile boyanan plasenta dokusu, trofoblast kökenli hücrelerin membranında orta ila güçlü derecede tekdüze boyama, sitoplazmasında ise zayıf ila güçlü derecede tekdüze boyama gösterir. Plasenta stromal dokusu ve vaskülatürü, her türlü arka plan boyamasının değerlendirilmesi için kullanılabilir (Tablo 6).

Tablo 6. VENTANA PD-L1 (SP263) Assay için plasenta dokusu kontrol değerlendirme kriterleri.

Yorum	Boyama Açıklaması
Kabul Edilebilir	Trofoblast kökenli hücrelerin membranında orta ila güçlü derecede tekdüze boyama ve plasenta stroma ve vaskülatüründe boyama yok.

Negatif Reaktif Kontrolü

Spesifik olmayan boyama varsa dağınık görünüme sahip olabilir ve Rabbit Monoclonal Negative Control Ig ile boyanmış negatif reaktif kontrol slaytı kullanılarak değerlendirilebilir. Nekrotik veya dejeneren hücreler genellikle spesifik olmayan boyama sonuçları verdiği için boyama sonuçlarını yorumlarken intakt hücreler kullanılmalıdır. Arka plan boyaması çok fazla ise, test numunesine ait sonuçlar geçersiz sayılmalıdır. Spesifik olmayan boyamaya yönelik kabul edilebilirlik kriterleri için Tablo 8'e bakın. Bu tayin için arka plan boyamasının örnekleri yorumlama kılavuzunda (P/N 1015317) bulunabilir.

Hasta Dokusu

Hasta dokusu, Tablo 7 ve Tablo 8 içinde verilen VENTANA PD-L1 (SP263) Assay puanlama algoritmasına göre değerlendirilmelidir. Temsili görseller ve puanlama talimatları için NSCLC'nin VENTANA PD-L1 (SP263) Assay Boyaması Yorumlama Kılavuzuna (P/N 1015317) bakın.

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay için selüler boyama modeli, tümör hücrelerinin membranöz ve/veya sitoplazmik boyamasıdır. İmmün hücreler, lineer membran, dağınık sitoplazmik ve/veya noktali boyama gösterir. Tümör hücresi sitoplazmik boyama mevcutsa puanlama açısından pozitif olarak kabul edilmez.

Tümör hücreleri, ilgili negatif kontrolde belirtilen arka plan boyaması üzerinde herhangi bir yoğunlukta PD-L1 membran boyaması olan tümör hücrelerinin yüzdesi olarak puanlanır.

Hasta dokusu, VENTANA PD-L1 (SP263) Assay puanlama algoritmasına göre değerlendirilmelidir.

Puanlama Algoritması - NSCLC

NSCLC örnekleri, NSCLC için VENTANA PD-L1 (SP263) Assay puanlama algoritmasına (Tablo 7) ve spesifik olmayan arka plan puanlama kriterlerine (Tablo 8) göre değerlendirilmelidir. Ek talimatlar ve temsili görseller için yorumlama kılavuzuna bakın.

Tablo 7. NSCLC için VENTANA PD-L1 (SP263) Assay Puanlama Algoritması.

PD-L1 Yorumlaması	Boyama Açıklaması
≥ %1	İlgili negatif kontrolde belirtilen arka plan boyamasının üzerinde herhangi bir yoğunlukta PD-L1 membran pozitifliği olan tümör hücrelerinin ≥ %1'i.
< %1	İlgili negatif kontrolde belirtilen arka plan boyamasının üzerinde herhangi bir yoğunlukta PD-L1 membran pozitifliği olan tümör hücrelerinin < %1'i.
≥ %5	İlgili negatif kontrolde belirtilen arka plan boyamasının üzerinde herhangi bir yoğunlukta PD-L1 membran pozitifliği olan tümör hücrelerinin ≥ %5'i.
< %5	İlgili negatif kontrolde belirtilen arka plan boyamasının üzerinde herhangi bir yoğunlukta PD-L1 membran pozitifliği olan tümör hücrelerinin < %5'i.
≥ %10	İlgili negatif kontrolde belirtilen arka plan boyamasının üzerinde herhangi bir yoğunlukta PD-L1 membran pozitifliği olan tümör hücrelerinin ≥ %10'u.
< %10	İlgili negatif kontrolde belirtilen arka plan boyamasının üzerinde herhangi bir yoğunlukta PD-L1 membran pozitifliği olan tümör hücrelerinin < %10'u.
≥ %50	İlgili negatif kontrolde belirtilen arka plan boyamasının üzerinde herhangi bir yoğunlukta PD-L1 membran pozitifliği olan tümör hücrelerinin ≥ %50'si.
< %50	İlgili negatif kontrolde belirtilen arka plan boyamasının üzerinde herhangi bir yoğunlukta PD-L1 membran pozitifliği olan tümör hücrelerinin < %50'si.

Tablo 8. VENTANA PD-L1 (SP263) Assay Non-Spesifik Arkaplan Puanlama Kriterleri.

Yorum	Boyama Açıklaması
Kabul Edilebilir	Spesifik boyamanın yorumlanmasına engel olmayan spesifik olmayan boyama.
Kabul Edilemez	Spesifik boyamanın yorumlanmasına engel olan spesifik olmayan boyama.

ÖZEL KISITLAMALAR

- VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, OptiView DAB IHC Detection Kit ile birlikte BenchMark IHC/ISH cihazları için geliştirilmiştir ve başka saptama veya cihazlar ile kullanımı onaylanmamıştır.
- Bir hasta numunesi slaytı, Rabbit Monoclonal Negative Control Ig ile boyanmalıdır. Başka negatif kontrol reaktifleri bu tayin için uygun değildir.
- Ksenograft doku modeli kullanılarak yapılan VENTANA PD-L1 (SP263) Assay soğuk iskemi testi, sıfır saat ile 24 saate kadar tayin için elverişli olmayan herhangi bir koşul göstermemiştir.
- Bu tayin, diğer sitoloji örnek tipleriyle (yaymalar, fırçalamalar, yıkamalar, lavajlar ve efüzyonlar) veya dekalsifiye kemik örnekleriyle kullanım için onaylanmamıştır.
- Slaytlar kurutulmalı ve oda sıcaklığında saklanmalıdır. Çevresel faktörlerin kesilen slaytlarda antijen stabilitesini etkilediğinin bilinmesi nedeniyle, laboratuvarlar 45 günden fazla saklama yaparken istediklerinde kesilen slaytların stabilitesini kendi ortamlarında doğrulamalıdır.
- Bu tayin, sitoloji koruyucularında sabitlenmiş FNA hücre bloklarıyla kullanım için onaylanmamıştır.
- NSCLC FFPE FNA hücre blokları, bu yöntem tablosunda açıklanan analitik yöntem karşılaştırmasına veya klinik sonuç çalışmalarına dahil edilmemiştir.
- Bu tayin her cihaz üzerinde kayıtlı olmayabilir. Daha fazla bilgi için lütfen yerel Roche temsilcinizle iletişime geçin.

PERFORMANS ÖZELLİKLERİ

ANALİTİK PERFORMANS

Hassasiyet, spesifite ve kesinlikle ilgili boyama testleri yürütülmüştür ve sonuçları aşağıda listelenmiştir.

Hassasiyet ve Spesifite

Çeşitli normal dokular içeren diziler VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile boyanmış ve Tablo 9 içinde listelendiği üzere membranöz PD-L1 boyamasının varlığı bakımından değerlendirilmiştir. Sitoplazmik boyama veya immün hücre boyaması gibi ilave boyamalar da belirtilmiştir (bkz. Tablo 9 dipnotu).

Ayrıca, bir neoplastik doku dizisi Tablo 10 içinde açıklandığı şekilde VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile tümör hücresi ve immün hücre boyaması bakımından değerlendirilmiştir.

Tablo 9. VENTANA PD-L1 (SP263) Assay hassasiyeti/spesifitesi, FFPE normal dokuların test edilmesiyle belirlenmiştir.

Doku	Pozitif/toplam vaka sayısı	Doku	Pozitif/toplam vaka sayısı
Serebrum	0/3	Miyeloid (kemik iliği) a,b	0/4
Serebellum	0/3	Akciğer b	0/3
Adrenal bez a	0/3	Kalp	0/3
Yumurtalık	0/3	Özofagus a,b	1/3
Pankreas a	0/3	Mide a,b	0/3
Paratiroid bezi	0/4	İnce bağırsak b	0/3
Hipofiz bezi a,b	0/3	Kolon b	0/3
Testis	0/3	Karaciğer	0/3
Tiroit a,b	0/3	Tükürük bezi b	0/3

Doku	Pozitif/toplam vaka sayısı	Doku	Pozitif/toplam vaka sayısı
Meme	0/3	Lenf düğümü b	0/3
Dalak b	0/3	Böbrek b	0/3
Larinks b	0/3	Prostat	0/3
Bademcik b	3/3	Rahim boynu	0/3
Endometriyum	0/3	Mesane	0/3
İskelet kası	0/3	Deri c	0/4
Sinir (seyrek)	0/3	Mezotelyum b	0/3
Timüs bezi b	0/3		

Gözlenen ek boyama: a Sitoplazmik boyama, b İmmün hücre boyaması, c Melanosit boyaması.

Tümörü infiltrate edici immün hücreleri puanlamak için bir tümör alanı olmadığından bu çalışmada arka plan üzerindeki mevcut immün hücreler yüzdesi değerlendirilememiştir.

Tablo 10. VENTANA PD-L1 (SP263) Assay hassasiyeti/spesifitesi, birçok FFPE neoplastik dokunun herhangi bir tümör hücresi membranöz boyaması ve immün hücre boyaması bakımından test edilmesiyle belirlenmiştir.

Patoloji	Pozitif/toplam vaka sayısı	
	Tümör Hücreleri	İmmün Hücreler
Gliyoblastom (Serebrum)	0/1	1/1
Menenjiyom (Serebrum)	0/1	0/1
Ependimom (Serebrum)	0/1	1/1
Oligodendrogliyom (Serebrum)	0/1	0/1
Seröz adenokarsinom (Yumurtalık)	0/1	1/1
Adenokarsinom (Yumurtalık)	1/1	0/1
Nöroendokrin neoplazma (Pankreas)	0/1	0/1
Adenokarsinom (Pankreas)	0/1	1/1
Seminom (Testis)	0/1	0/1
Embriyonal karsinom (Testis)	0/1	0/1
Medüller karsinom (Tiroit)	0/1	0/1
Papiller karsinom (Tiroit)	1/1	0/1
İn situ duktal karsinom (Meme)	0/1	1/1
İnvaziv duktal karsinom (Meme)	0/2	0/2
B hücreli lenfoma; NOS (Dalak)	0/1	1/1
Küçük hücreli karsinom (Akciğer)	1/1	1/1
Skuamöz hücreli karsinom (Akciğer)	1/1	1/1
Adenokarsinom (Akciğer)	0/1	0/1
Nöroendokrin karsinom (Özofagus)	0/1	0/1
Adenokarsinom (Özofagus)	0/1	0/1
Taşlı yüzük hücreli karsinom (Mide)	0/1	0/1
Adenokarsinom (İnce Bağırsak)	0/1	0/1
Stromal sarkom (İnce Bağırsak)	0/1	0/1
Adenokarsinom (Kolon)	0/1	1/1

Patoloji	Pozitif/toplam vaka sayısı	
	Tümör Hücreleri	İmmün Hücreler
Gastrointestinal stromal tümör (GIST) (Kolon)	0/1	0/1
Adenokarsinom (Rektum)	0/1	0/1
Gastrointestinal stromal tümör (GIST) (Rektum)	0/1	0/1
Hepatoselüler karsinom (Karaciğer)	0/1	0/1
Hepatoblastom (Karaciğer)	0/1	0/1
Berrak hücreli karsinom (Böbrek)	0/1	0/1
Adenokarsinom (Prostat)	0/2	0/2
Leyomyom (Rahim)	0/1	0/1
Adenokarsinom (Rahim)	0/1	0/1
Berrak hücreli karsinom (Rahim)	1/1	0/1
Skuamöz hücreli karsinom (Rahim boynu)	0/2	2/2
Embriyonal rabdomiyosarkom (Çizgili kas)	0/1	0/1
Melanom (Rektum)	0/1	0/1
Bazal hücreli karsinom (Deri)	0/1	0/1
Skuamöz hücreli karsinom (Deri)	0/1	0/1
Nörofibrom (Sırt)	0/1	1/1
Nöroblastom (Retropériton)	0/1	0/1
Mezotelyom (Karın boşluğu)	0/1	0/1
B hücreli Lenfoma; NOS (Mediastin)	1/1	1/1
Hodgkin lenfoma (Lenf düğümü)	1/1	1/1
B hücreli Lenfoma; NOS (Lenf düğümü)	1/1	1/1
Anaplastik büyük hücreli lenfoma (Pelvis boşluğu)	1/1	1/1
Leyomyosarkom (Mesane)	0/1	0/1
Osteosarkom (Kemik)	0/1	1/1
İğ hücreli rabdomiyosarkom (Retropériton)	0/1	0/1
Leyomyosarkom (Düz kas)	0/1	0/1
Ürotelyal karsinom (Mesane)	1/1	1/1

Tekrar Edilebilirlik ve Ara Kesinlik – Plasenta Dokusu Kontrolü

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay'in insan plasenta dokusu için tekrar edilebilirliği ve ara kesinliği, OptiView DAB IHC Detection Kit ile birlikte BenchMark ULTRA cihazında değerlendirilmiştir.

Gün içi tekrar edilebilirlik için, 8 benzersiz plasenta numunesinin her birinden 5 kopya slayt, bir gün içinde tek bir BenchMark ULTRA cihazı üzerinde VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile boyanmıştır.

Günlük arası kesinlik için, 8 benzersiz plasenta numunesinin her birinden 2 kopya slayt, en az 20 günlük bir süre içinde, birbirini izlemeyen 5 gün boyunca tek bir BenchMark ULTRA cihazı üzerinde VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile boyanmıştır.

Cihazlar arası kesinlik için, 12 benzersiz plasenta numunesinin her biri, üç BenchMark ULTRA cihazı üzerinde VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile boyanmıştır.

Tüm slaytlar, plasenta kontrol dokusu için VENTANA PD-L1 (SP263) Assay puanlama kılavuzu (Tablo 6 içinde verilmiştir) kullanılarak değerlendirilmiştir.

Gün içi, günlük arası ve cihazlar arası tekrarlanabilirlik için genel uyum yüzdesi sırasıyla %100, %100 ve %98.8 olmuştur.

Lotlar Arası Tekrarlanabilirlik – Plasenta Dokusu Kontrolü

Kontrol dokusu için VENTANA PD-L1 (SP263) Assay'in lotlar arası tekrarlanabilirliği, üç VENTANA PD-L1 (SP263) antikor lotu kullanılarak 12 adet benzersiz insan plasenta dokusu numunesi üzerinde değerlendirilmiştir. Antikor lotları arası genel uyum yüzdesi oranı %98.8 olmuştur.

KÜÇÜK HÜCRELİ OLMAYAN AKCİĞER KANSERİNDE ANALİTİK PERFORMANS

Hassasiyet - NSCLC Dokusu

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay hassasiyeti, VENTANA PD-L1 (SP263) Assay üretim lotları kullanılarak 733 benzersiz NSCLC numune vakası üzerinde test edilmiştir. PD-L1 ekspresyonunun değerlendirilmesi, %0-100 aralığında tümör hücresi boyaması göstermiştir.

Tekrar Edilebilirlik ve Ara Kesinlik - NSCLC Dokusu

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay tekrarlanabilirlik ve ara kesinliği, 24 benzersiz insan NSCLC vakasının boyanması ile OptiView DAB IHC Detection Kit ile birlikte BenchMark ULTRA cihazı üzerinde değerlendirilmiştir.

Gün içi tekrar edilebilirlik için, NSCLC numunelerinin her birinden 5 kopya slayt, bir gün içinde tek bir BenchMark ULTRA cihazı üzerinde boyanmıştır.

Günlük arası kesinlik için NSCLC numunelerinin her birinden 2 kopya slayt, en az 20 günlük bir süre içinde, birbirini izlemeyen 5 gün boyunca tek bir BenchMark ULTRA cihazı üzerinde VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile boyanmıştır.

Cihazlar arası kesinlik testi için, NSCLC numunelerinin her biri, üç BenchMark ULTRA, üç BenchMark XT ve üç BenchMark GX cihazı üzerinde VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile boyanmıştır. Tüm slaytlar körlemiş, randomize edilmiş ve VENTANA PD-L1 (SP263) Assay puanlama algoritması (Tablo 7 içinde verilmiştir) kullanılarak değerlendirilmiştir.

Sonuçların bir özeti Tablo 11'de yer almaktadır.

Tablo 11. Aynı NSCLC doku numuneleri üzerinde VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ürününün tekrar edilebilirlik ve ara kesinlik çalışması – BenchMark ULTRA, BenchMark XT ve BenchMark GX.

PD-L1 Ekspresyon Seviyesi	≥ %1 Ekspresyon	≥ %5 Ekspresyon	≥ %10 Ekspresyon	≥ %50 Ekspresyon
Tekrar Edilebilirlik/Kesinlik	Genel Uyum Yüzdesi (%95 CI)	Genel Uyum Yüzdesi (%95 CI)	Genel Uyum Yüzdesi (%95 CI)	Genel Uyum Yüzdesi (%95 CI)
Gün içi Tekrar Edilebilirlik (tek bir gün içinde)	%100.0 (96.9-100.0)*	%99.2 (95.4-99.9)*	%98.3 (94.1-99.5)*	%100.0 (96.9-100.0)*
Günlük arası kesinlik (birbirini izlemeyen 5 gün)	%100.0 (98.4-100.0)*	%97.9 (95.2-99.1)*	%98.8 (96.4-99.6)*	%100.0 (98.4-100)*
Platform içi kesinlik (3 Benchmark ULTRA cihazı)	%100 (99.4-100.0)*	%96.5 (94.7-97.6)*	%95.2 (93.3-96.6)*	%97.2 (94.6-99.2)**
Platform içi kesinlik (3 Benchmark XT cihazı)	%100.0 (94.0-100.0)*	%100.0 (94.0-100.0)*	%100.0 (94.0-100.0)*	%100.0 (94.0-100.0)*
Platform içi kesinlik (3 Benchmark GX cihazı)	%100.0 (94.0-100.0)*	%100.0 (94.0-100.0)*	%100.0 (94.0-100.0)*	%100.0 (94.0-100.0)*

* 2 taraflı %95 güven aralıkları (CI) Wilson Puan yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.

** 2 taraflı %95 güven aralıkları (CI), 2000 bootstrap örneğinden yüzdelik bootstrap yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır

Lotlar Arası Tekrarlanabilirlik - NSCLC Dokusu

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay lotlar arası tekrarlanabilirliği, üç VENTANA PD-L1 (SP263) Assay lotunun 24 benzersiz NSCLC vakası için OptiView DAB IHC Detection Kit kullanılarak BenchMark ULTRA cihazları üzerinde test edilmesi yoluyla belirlenmiştir. Tüm vakalar, üç VENTANA PD-L1 (SP263) antikor lotunun her biri ile boyanmıştır. Slaytlar, VENTANA PD-L1 (SP263) Assay puanlama algoritması (Tablo 7 içinde verilmiştir) kullanılarak belirlenen şekilde, PD-L1 ekspresyonunun değerlendirilmesi öncesinde körlenmiş ve randomize edilmiştir. Sonuçlar, Tablo 12 içinde her bir ekspresyon seviyesi için genel uyum yüzdesi, pozitif uyum yüzdesi ve negatif uyum yüzdesi oranları olarak bildirilmiştir.

Tablo 12. Aynı NSCLC doku numuneleri için lotlar arası tekrarlanabilirlik uyum oranları.

Lotlar Arası Tekrarlanabilirlik	Pozitif Yüzde Uyum (%95 CI)	Negatif Yüzde Uyum (%95 CI)	Genel Yüzde Uyum (%95 CI)
Lotlar arası üç karşılaştırmanın ortalaması \geq %1 Ekspresyon	%100 (99.0-100.0)*	%100 (98.6-100.0)*	%100 (99.4-100.0)*
Lotlar arası üç karşılaştırmanın ortalaması \geq %5 Ekspresyon	%94.4 (91.4-96.5)*	%98.5 (96.4-99.3)*	%96.5 (94.7-97.6)*
Lotlar arası üç karşılaştırmanın ortalaması \geq %10 Ekspresyon	%97.5 (94.7-98.9)*	%93.8 (91.0-95.8)*	%95.2 (93.3-96.6)*
Lotlar arası üç karşılaştırmanın ortalaması \geq %50 Ekspresyon	%96.9 (91.9-99.7)**	%97.5 (94.9-99.5)**	%97.2 (94.4-99.1)**

* 2 taraflı %95 güven aralıkları (CI) Wilson Puan yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.

** 2 taraflı %95 güven aralıkları (CI), 2000 bootstrap örneğinden yüzdelik bootstrap yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.

Platformlar Arası Uyum

Dört endikasyon, 10 NSCLC vakası, 10 SCCHN vakası, 10 ürotelyal vaka, 10 melanom vakası ve 11 plasenta vakasından oluşan bir platformlar arası çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma için, daha önce yürütülen ara kesinlik çalışmalarındaki slaytlar yeniden değerlendirilmiştir. Boyama tutarlılığı, Benchmark ULTRA platformunda boyanan ilgili referans örneklerle XT ve GX platformlarından her birinden çeşitli doku tiplerinin tümör hücrelerindeki PD-L1 yüzde boyamasının yanı sıra uyum boyama yoğunluğunun değerlendirilmesiyle toplu olarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar için Tablo 13'e bakın.

Tablo 13. VENTANA PD-L1 (SP263) Assay platformlar arası uyumu

	Analiz Edilen Gözlem	Genel Uyum Yüzdesi (%95 CI)
BenchMark ULTRA: BenchMark XT	PD-L1 Ekspresyon Seviyesi	99.7 (99.1-100.0) ^a
	PL-L1 Boyama Yoğunluğu	100.0 (98.5-100.0) ^b
BenchMark ULTRA: BenchMark GX	PD-L1 Ekspresyon Seviyesi	99.4 (98.4-100.0) ^a
	PL-L1 Boyama Yoğunluğu	98.4 (95.9-99.4) ^b

^a: 2 taraflı %95 güven aralıkları (CI), 2000 bootstrap örneğinden yüzdelik bootstrap yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır

^b: 2 taraflı %95 güven aralıkları (CI) Wilson Puan yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır

Okuyucu Kesinlik Çalışmaları - NSCLC Dokusu

Okuyucular arası ve okuyucu içi kesinliği değerlendirmek için üç patolojü minimum 110 benzersiz vakayı değerlendirmiştir. Vakalar, Tablo 7 içinde verilen VENTANA PD-L1 (SP263) Assay puanlama algoritmasına uygun olarak PD-L1 IHC boyaması değerlendirilmesi öncesinde körlenmiş ve randomize edilmiştir. Tablo 14 içinde verilen

sonuçlar, çalışma kohortundan benzersiz vakalar için okuyucular arası ve okuyucu içi kesinlik oranlarını yansıtmaktadır.

Tablo 14. Aynı NSCLC doku numuneleri üzerinde VENTANA PD-L1 (SP263) Assay okuyucular arası ve okuyucu içi kesinlik çalışmasının özeti.

Okuyucu Kesinliği	Ortalama Pozitif Uyum (%95 CI)*	Ortalama Negatif Uyum (%95 CI)*	Genel Uyum Yüzdesi (%95 CI)*
Okuyucular Arası Kesinlik Üç okuyucunun ortalaması \geq %1 Ekspresyon	%94.3 (90.5-97.4)	%92.6 (87.8-96.5)	%93.5 (89.9-97.1)
Okuyucular Arası Kesinlik Üç okuyucunun ortalaması \geq %5 Ekspresyon	%94.7 (90.7-97.8)	%94.7 (90.6-97.7)	%94.7 (91.1-97.7)
Okuyucular Arası Kesinlik Üç okuyucunun ortalaması \geq %10 Ekspresyon	%93.0 (88.4-96.6)	%94.0 (90.0-97.1)	%93.5 (89.5-97.0)
Okuyucular Arası Kesinlik Üç okuyucunun ortalaması \geq %50 Ekspresyon	%94.6 (90.6-97.8)	%95.0 (91.1-97.9)	%94.8 (91.2-97.8)
Okuyucu İçi Kesinlik Üç okuyucunun ortalaması \geq %1 Ekspresyon	%96.7 (94.7-98.3)	%95.6 (92.9-97.8)	%96.2 (94.1-98.0)
Okuyucu İçi Kesinlik Üç okuyucunun ortalaması \geq %5 Ekspresyon	%95.8 (92.7-98.2)	%96.0 (93.2-98.3)	%95.9 (93.3-98.2)
Okuyucu İçi Kesinlik Üç okuyucunun ortalaması \geq %10 Ekspresyon	%97.7 (95.9-99.2)	%98.1 (96.4-99.4)	%97.9 (96.2-99.4)
Okuyucu İçi Kesinlik Üç okuyucunun ortalaması \geq %50 Ekspresyon	%97.2 (95.2-98.8)	%97.3 (95.2-98.9)	%97.2 (95.4-98.8)

* 2 taraflı %95 güven aralıkları (CI), 2000 bootstrap örneğinden yüzdelik bootstrap yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.

BenchMark ULTRA Cihazında Laboratuvarlar Arası Tekrarlanabilirlik Çalışması - NSCLC Dokusu

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay için laboratuvarlar arası tekrarlanabilirlik çalışması, üç harici laboratuvar 20 günlük bir süre içinde birbirini izlemeyen 5 gün boyunca çalışılan 28 doku numunesi kullanılarak, NSCLC vakalarında PD-L1 ekspresyonunun belirlenmesinde tayinin tekrarlanabilirliğini göstermek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Numuneler körlenmiş, randomize edilmiş ve altı okuyucu (2 okuyucu/tesis) tarafından değerlendirilmiştir. Sonuçlar için Tablo 15'e bakın.

Tablo 15. Laboratuvarlar arası tekrarlanabilirlik: Ayrı NSCLC doku numuneleri üzerinde VENTANA PD-L1 (SP263) Assay uyum oranları.

Laboratuvarlar Arası Tekrarlanabilirlik	Pozitif Yüzde Uyum (%95 CI)*	Negatif Yüzde Uyum (%95 CI)*	Genel Yüzde Uyum (%95 CI)*
Tüm Vakalarda \geq %1 Ekspresyon	%99.5 (98.6-100.0)	%100.0 (99.1-100.0)	%99.8 (99.3-100.0)
Tüm Vakalarda \geq %5 Ekspresyon	%89.2 (85.9-91.9)	%93.7 (90.9-95.7)	%91.4 (89.3-93.2)
Tüm Vakalarda \geq %10 Ekspresyon	%95.4 (92.6-97.2)	%94.0 (91.6-95.8)	%94.6 (92.8-95.9)
Tüm Vakalarda \geq %50 Ekspresyon	%94.3 (90.2-98.1)	%90.1 (85.1-94.7)	%92.2 (89.0-95.2)

* Not: %95 CI = Güven aralığı

PPA/NPA/OPA için %95 CI değerleri, %100 olan uyumlar için Wilson Puan yöntemi kullanılarak veya %100'den daha az olan uyumlar için 2000 bootstrap örneğinden yüzdelik bootstrap yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.

BenchMark ULTRA PLUS ve BenchMark ULTRA Cihazlarında Yöntem Karşılaştırması Çalışması - NSCLC Dokusu

Amerika Birleşik Devletleri'nde yer alan ayrı kurumlardan üç laboratuvar, BenchMark ULTRA PLUS cihazı ile BenchMark ULTRA cihazı arasındaki uyuma ilişkin bir çalışmaya katılmıştır. Çalışmada, %1 ve %50 kesme noktalarında VENTANA PD-L1 (SP263) Assay boyama aralığını temsil eden, toplamda 196 adet ticari olarak elde edilmiş, anonimleştirilmiş benzersiz NSCLC doku numunesi kullanılmıştır. Doku kohortu, Roche Tissue Diagnostics (RTD) patoloğlarının konsensüs incelemesi ile belirlendiği üzere, her bir kesme noktası için PD-L1 pozitif ve PD-L1 negatif vakalar arasında dengeli bir dağılımla örtüşen 2 adet 140 vakalı analiz popülasyonu içermiştir. Her bir vaka için, iki doku slaytı, RTD'de önerilen boyama protokolü kullanılarak bir BenchMark ULTRA cihazında VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ve Rabbit Monoclonal Negative Control Ig ile boyanmıştır ve iki ek doku slaytı, harici üç laboratuvarın birinde önerilen boyama protokolü kullanılarak bir BenchMark ULTRA PLUS cihazında VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ve Rabbit Monoclonal Negative Control Ig ile boyanmıştır. Her tesiste bir BenchMark ULTRA PLUS cihazında yaklaşık 1/3 çalışma vakası boyanmıştır. Vaka slaytları BenchMark ULTRA veya BenchMark ULTRA PLUS cihazlarında boyama öncesinde randomize edilmiştir. Tüm BenchMark ULTRA slaytları ve BenchMark ULTRA PLUS slaytları, okumalar arasında en az iki haftalık bir arınma süresiyle NSCLC için VENTANA PD-L1 (SP263) Assay puanlama algoritması (Tablo 7) kullanılarak, numune kimliğine körlenmiş bir RTD patoloğu ve her bir harici laboratuvarın iki patoloğ tarafından bağımsız olarak değerlendirilmiştir. Referans cihaza (BenchMark ULTRA) kıyasla araştırma amaçlı cihazda (BenchMark ULTRA PLUS) VENTANA PD-L1 (SP263) Assay performans eşdeğerliği, %1 ve %50 kesme noktalarında ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Sonuçlar Tablo 16'da özetlenmiştir.

Tablo 16. PD-L1 Durumunun %1 ve %50 Kesme Noktalarında BenchMark ULTRA PLUS ile BenchMark ULTRA Arasındaki Havuzlanan Uyum.

%1 Kesme Noktası ^a	BenchMark ULTRA			
	BenchMark ULTRA PLUS	\geq %1	< %1	Toplam
\geq %1		474	12	486
< %1		6	473	479
Toplam		480	485	965
Uyum^c	% (n/N) (%95 CI^d)			
Pozitif uyum yüzdesi	98.8 (474/480) (97.5-99.8)			
Negatif uyum yüzdesi	97.5 (473/485) (96.2-98.7)			
Genel uyum yüzdesi	98.1 (947/965) (97.2-99.0)			
%50 Kesme Noktası ^b	BenchMark ULTRA			
	BenchMark ULTRA PLUS	\geq %50	< %50	Toplam
\geq %50		478	21	499
< %50		5	464	469
Toplam		483	485	968
Uyum^c	% (n/N) (%95 CI^d)			
Pozitif uyum yüzdesi	99.0 (478/483) (97.5-100.0)			
Negatif uyum yüzdesi	95.7 (464/485) (93.4-97.9)			
Genel uyum yüzdesi	97.3 (942/968) (96.0-98.6)			

^a n = 965 değerlendirilebilir gözlem

^b n = 968 değerlendirilebilir gözlem

^c Havuzlanan uyum, tüm vakaları ve okuyucuları havuzlar.

^d %95 CI = Güven aralığı. İki taraflı %95 CI değerleri, diagnostik skor grubuna göre sınıflandırılmış (pozitif, negatif, sınırdaki pozitif, sınırdaki negatif) 2000 kopya ile yüzdelik bootstrap yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.

BenchMark ULTRA PLUS Cihazında Laboratuvarlar Arası Tekrarlanabilirlik Çalışması - NSCLC Dokusu

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay boyaması için laboratuvarlar arası tekrarlanabilirlik çalışması, BenchMark ULTRA PLUS cihazlarında, %1 ve %50 kesme noktalarında NSCLC dokusu numunelerinde PD-L1 ekspresyonunun belirlenmesinde tayinin tekrarlanabilirliğinin gösterilmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, PD-L1 ekspresyonu aralığına sahip, ticari olarak elde edilmiş otuz sekiz benzersiz NSCLC numunesi kullanılmıştır. Doku kohortu, RTD patoloğlarının konsensüs incelemesi ile belirlendiği üzere, her bir kesme noktası için PD-L1 pozitif ve PD-L1 negatif vakalar arasında dengeli bir dağılımla örtüşen 2 adet 28 vakalı analiz popülasyonu içermiştir. Her bir vaka, en az 20 günlük bir süre boyunca ardışık olmayan 5 günün her birinde 3 harici laboratuvarında boyanmıştır. Vaka slaytları bir BenchMark ULTRA PLUS cihazında boyama öncesinde randomize edilmiştir. Her bir tesiste, boyanmış slaytlar, NSCLC için VENTANA PD-L1 (SP263) Assay puanlama algoritması (Tablo 7) kullanılarak, numune kimliğine körlenmiş 2 patoloğ tarafından bağımsız olarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar Tablo 17'de özetlenmiştir.

Tablo 17. BenchMark ULTRA PLUS cihazlarında NSCLC numunelerinin VENTANA PD-L1 (SP263) Assay boyamasının laboratuvarlar arası tekrarlanabilirliği.

Kesme Noktası	Laboratuvarlar Arası Tekrarlanabilirlik	Uyum %'si (n/N), (%95 CI) ^b
≥ %1 ^a	Genel uyum ^c (tesisler, günler ve okuyucular genelinde bir konsensüs skoruna göre)	PPA: 96.2 (404/420), (91.6-100.0) NPA: 100.0 (420/420), (99.1-100.0) OPA: 98.1 (824/840), (95.6-100.0)
	Tesisler arası uyum ^d (tesisler arası ikili karşılaştırmaların ortalaması)	APA: 96.8 (7822/8080), (92.5-100.0) ANA: 97.0 (8462/8720), (93.0-100.0) OPA: 96.9 (8142/8400), (92.9-100.0)
	Okuyucular arası uyum ^d (her bir tesiste okuyucudan okuyucuya ikili karşılaştırmaların ortalaması)	APA: 97.0 (392/404), (93.2-100.0) ANA: 97.2 (424/436), (93.5-100.0) OPA: 97.1 (408/420), (93.6-100.0)
≥ %50 ^a	Genel uyum ^c (tesisler, günler ve okuyucular genelinde bir konsensüs skoruna göre)	PPA: 95.9 (374/390), (93.1-98.6) NPA: 98.9 (445/450), (96.9-100.0) OPA: 97.5 (819/840), (95.8-99.0)
	Tesisler arası uyum ^d (tesisler arası ikili karşılaştırmaların ortalaması)	APA: 94.8 (7188/7580), (91.8-98.0) ANA: 95.7 (8828/9220), (92.6-98.4) OPA: 95.3 (8008/8400), (92.2-98.2)
	Okuyucular arası uyum ^d (her bir tesiste okuyucudan okuyucuya ikili karşılaştırmaların ortalaması)	APA: 94.5 (358/379), (91.1-97.8) ANA: 95.4 (440/461), (92.0-98.4) OPA: 95.0 (399/420), (91.7-98.1)

APA = Ortalama Pozitif Uyum, ANA = Ortalama Negatif Uyum, PPA = Pozitif Uyum Yüzdesi, NPA = Negatif Uyum Yüzdesi, OPA = Genel Uyum Yüzdesi.

^a n = 840 PD-L1 slayt gözlemi

^b Not: %95 CI = Güven aralığı

^c Vaka seviyesi modal PD-L1 durumuna sahip çalışma sonuçlarının uyumu.

^d İkili uyum oranları.

Not: PPA/NPA/OPA için %95 CI değerleri, %100 olan uyumlar için Wilson Puan yöntemi kullanılarak veya %100'den daha az olan uyumlar için 2000 bootstrap örneğinden yüzdelik bootstrap yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.

APA/ANA için %95 CI değerleri, %100 olan uyumlar için dönüştürülmüş Wilson Puan yöntemi kullanılarak veya %100'den daha az olan uyumlar için 2000 bootstrap örneğinden yüzdelik bootstrap yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.

KÜÇÜK HÜCRELİ OLMAYAN AKCİĞER KANSERİNDE KLİNİK PERFORMANS

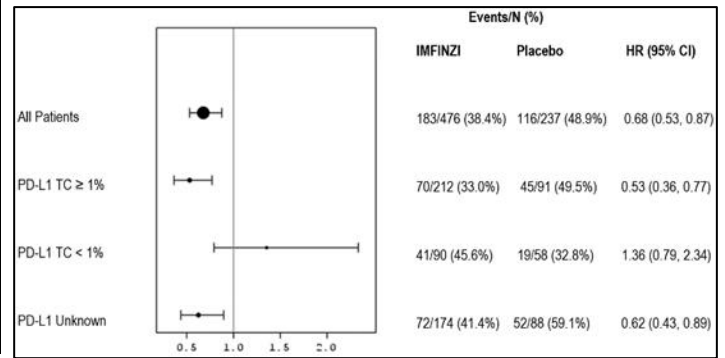
PACIFIC Çalışmasında IMFINZI (durvalumab) Klinik Performansı

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay klinik kullanımı, lokal olarak ilerlemiş, rezektabl olmayan NSCLC'li hastalarda plaseboya karşı IMFINZI (durvalumab) etkililiğini ve güvenliğini değerlendiren bir randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli çalışma olan PACIFIC Çalışmasında (NCT02125461) araştırılmıştır. Hastalar, radyasyon tedavisi ile birlikte en az 2 kür keskin platin bazlı kemoterapiyi tamamladıktan ve stabil hastalığa, kısmi yanıt veya tam yanıtı sahip olduktan sonra 10 mg/kg IMFINZI (n = 476) veya 10 mg/kg plasebo (n = 237) alacak şekilde 2:1 randomize edilmiştir. Randomizasyon cinsiyete, yaşa (< 65 yaş ila 65 yaş) ve sigara kullanma durumuna (sigara kullanan veya kullanmayan) göre sınıflandırılmıştır. Hastalar, tümör PD-L1 ekspresyon seviyesine bakılmaksızın çalışmaya kaydedilmiştir. Mümkün olduğunda, kemoradyoterapi tedavisinden önce alınan arşiv tümör doku numuneleri retrospektif olarak VENTANA PD-L1 (SP263) Assay kullanılarak tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu için test edilmiştir. Randomize edilen 713 hasta içinden, hastaların %63'ü PD-L1 ekspresyonunu belirlemeye yeterli kalitede ve miktarda doku örneği sağlamıştır ve %37'si bilinmeyen PD-L1 durumu sahip olmuştur. PD-L1 ekspresyonu mevcut olan 451 hastadan %67'sinde PD-L1 ekspresyonu ≥ %1 ve %33'ünde ise PD-L1 ekspresyonu < %1 olmuştur.

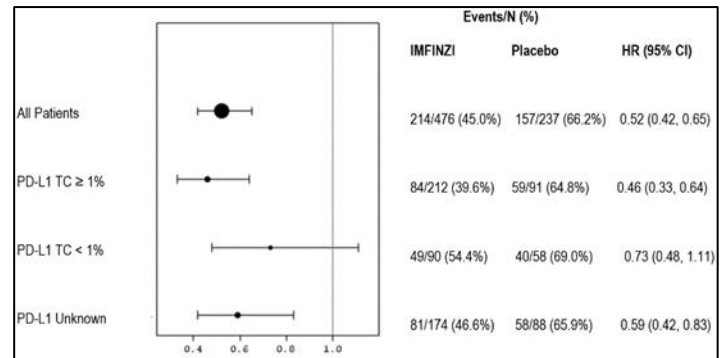
Çalışmanın iki primer etkililik sonlanım noktası, Response Evaluation Criteria on Solid Tumors Version 1.1 (Solid Tümörler için Yanıt Değerlendirme Kriterleri Versiyon 1.1) (RECIST v1.1) uyarınca Körlenmiş Bağımsız Merkezi İnceleme (Blinded Independent Central Review, BICR) tarafından değerlendirilen ilerlemesiz sağkalım (Progression Free Survival, PFS) ve plaseboya göre IMFINZI genel sağkalımı (Overall Survival, OS) olmuştur.

Çalışma, tüm randomize hastalar arasında plasebo grubu ile karşılaştırıldığında IMFINZI ile tedavi edilen grupta PFS'de [tehlike oranı (hazard ratio, HR) = 0.52 (%95 CI: 0.42, 0.65), p < 0.0001] ve OS'de [HR = 0.68 (95% CI: 0.53, 0.87), p = 0.00251] istatistiksel olarak anlamlı bir gelişme göstermiştir. Plasebo alan hastalar ile karşılaştırıldığında IMFINZI alan hastalar lehine, ırk, yaş, cinsiyet, sigara kullanma öyküsü, EGFR mutasyon durumu ve histoloji dahil olmak üzere analiz edilen tüm ön tanımlı alt gruplarda tutarlı olarak PFS ve OS'de gelişmeler gözlenmiştir.

Tümör PD-L1 ekspresyonu ≥ %1, < %1 ve PD-L1 durumu belirlenemeyen (PD-L1 bilinmiyor) hastalar için etkililiği değerlendirmek üzere ek post-hoc keşif alt grup analizleri gerçekleştirilmiştir. PFS ve OS sonuçları Şekil 2 ve Şekil 3 içinde özetlenir.



Şekil 2. PD-L1 ekspresyonuna göre OS Meta Analiz Diyagramı.



Şekil 3. PD-L1 ekspresyonuna göre PFS Meta Analiz Diyagramı.

KEYNOTE-024, KEYNOTE-042 ve KEYNOTE-010 Çalışmalarında KEYTRUDA (pembrolizumab) Klinik Performansı

KEYNOTE-024 Klinik Çalışma Sonuçları

KEYTRUDA (pembrolizumab) güvenliği ve etkililiği, EGFR veya ALK genomik tümör aberasyonları olmayan, daha önce tedavi görmemiş, metastatik NSCLC tedavisi için çok merkezli ve kontrollü bir çalışma olan KEYNOTE-024 (NCT02142738) çalışmasında değerlendirilmiştir. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx'e göre hastalar, ≥ %50 Tümör Oranı Puanı (Tumor Proportion Score, TPS) ile PD-L1 ekspresyonuna sahip olmuştur.⁹ Hastalar, 3 haftada bir 200 mg dozunda KEYTRUDA (n = 154) veya araştırmacının seçtiği platin içeren kemoterapi (n = 151; pemetreksed+karboplatin, pemetreksed+sisplatin, gempitabin+sisplatin, gempitabin+karboplatin veya paklitaksel+karboplatin dahil. Skuamöz olmayan hastalar pemetreksed tedavisi alabilirler) almak üzere randomize (1:1) edilmiştir.

Çalışmanın primer etkililik sonlanım noktası, RECIST v1.1 kullanılarak körlenmiş bağımsız merkezi inceleme (Blinded Independent Central Review, BICR) tarafından değerlendirilen ilerlemesiz sağkalımdır (Progression-free Survival, PFS). İkincil etkililik sonucu ölçütlü,

RECIST v1.1 kullanılarak BICR tarafından değerlendirilen genel sağkalım (General Survival, OS) ve objektif yanıt oranı (Objective Response Rate, ORR) olmuştur. Çalışma, kemoterapiye göre KEYTRUDA için randomize edilmiş hastaların PFS ve OS'deki istatistiksel olarak anlamlı iyileşmesini göstermiştir. Tedavi amaçlı (Intent to Treat, ITT) popülasyonun tümü için kilit etkililik ölçütlerinin özeti için Tablo 18'e bakın. PFS ve ORR sonuçları, 11 aylık bir medyan takipteki bir ara analizden bildirilmiştir. OS sonuçları, 25 aylık bir medyan takipteki son analizden bildirilmiştir.

Tablo 18. KEYNOTE-024 etkililik sonuçları.

Sonlanım Noktası	KEYTRUDA 3 haftada bir 200 mg n = 154	Kemoterapi n = 151
PFS*		
Olay görülen hasta sayısı (%)	73 (%47)	116 (%77)
Tehlike oranı ^a (%95 CI)	0.50 (0.37, 0.68)	—
p Değeri ^b	< 0.001	—
Ay cinsinden medyan (%95 CI)	10.3 (6.7, Yok)	6.0 (4.2, 6.2)
OS		
Olay görülen hasta sayısı (%)	73 (%47)	96 (%64)
Tehlike oranı ^a (%95 CI)	0.63 (0.47, 0.86)	—
p Değeri ^b	0.002 ^a	—
Ay cinsinden medyan (%95 CI)	30.0 (18.3, NA)	14.2 (9.8, 19.0)
Objektif Yanıt Oranı*		
%ORR (%95 CI)	%45 (37, 53)	%28 (21, 36)
Tam Yanıt %'si	%4	%1
Kısmi Yanıt %'si	%41	%27
Yanıt Süresi^c		
Ay cinsinden medyan (aralık)	Erişilmedi (1.9+, 14.5+)	6.3 (2.1+, 12.6+)
≥ 6 ay süreyle %	%88 ^d	%59 ^e

CI = Güven Aralığı

* RECIST v1.1 kullanılarak BICR ile değerlendirilmiştir

^a Sınıflandırılmış Cox'a göre tehlike oranı (kemoterapiye kıyasla KEYTRUDA) orantılı tehlike modeli

^b Sınıflandırılmış log sıra testine göre

^c Doğrulanmış tam veya kısmi yanıt olarak en iyi genel yanıtı veren hastalara göre

^d Kaplan-Meier tahminlerine göre; 6 ay veya daha uzun yanıtı olan 43 hastayı içerir

^e Kaplan-Meier tahminlerine göre; 6 ay veya daha uzun yanıtı olan 16 hastayı içerir
NA = yok

KEYNOTE-042 Klinik Çalışma Sonuçları

KEYTRUDA güvenliği ve etkililiği, daha önce tedavi edilmemiş, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik NSCLC tedavisi için çok merkezli ve kontrollü bir çalışma olan KEYNOTE-042 (NCT02220894) çalışmasında da değerlendirilmiştir. Çalışma tasarımı, hastalarda PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM Kite dayalı olarak ≥ %1 TPS ile PD-L1 ekspresyonu olması istisnasıyla KEYNOTE-024 ile benzerdir. Hastalar, 3 haftada bir 200 mg dozunda KEYTRUDA (n = 637) veya araştırmacının seçtiği platin içeren kemoterapi (n = 637; pemetreksed bakımı, pemetreksed+karboplatin veya paklitaksel+karboplatin dahil) almak üzere randomize (1:1) edilmiştir. KEYNOTE-042'deki 1274 hastadan 599'u (%47), PD-L1

IHC 22C3 pharmDxTM Kite dayalı olarak TPS ≥ %50 ile PD-L1 eksprese eden tümörlere sahip olmuştur.

Çalışmanın primer etkililik sonlanım noktası OS olmuştur. İkincil etkililik sonucu ölçütleri, PFS ve ORR (RECIST v1.1 kullanılarak BICR tarafından değerlendirilmiştir) olmuştur. Çalışma, kemoterapiye göre KEYTRUDA monoterapisi için randomize edilmiş TPS ≥ %1 olan PD-L1 ekspresyonlu tümörleri olan hastalarda OS'de (HR 0.82; %95 CI 0.71, son analizde 0.93) ve kemoterapiye göre KEYTRUDA monoterapisi için randomize edilmiş TPS ≥ %50 olan PD-L1 ekspresyonlu tümörleri olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir. Tablo 19, 15.4 aylık bir medyan takipte gerçekleştirilen son analizde TPS ≥ %50 popülasyonu için kilit etkililik ölçütlerini özetler.

Tablo 19. KEYNOTE-042 Etkililik sonuçları (PD-L1 TPS ≥ %50).

Sonlanım Noktası	KEYTRUDA 3 haftada bir 200 mg n=299	Kemoterapi n=300
OS		
Olay görülen hasta sayısı (%)	180 (%60)	220 (%73)
Tehlike oranı (%95 CI) ^a	0.70 (0.58, 0.86)	—
p Değeri ^b	0.0003	—
Ay cinsinden medyan (%95 CI)	20.0 (15.9, 24.2)	12.2 (10.4, 14.6)
PFS		
Olay görülen hasta sayısı (%)	238 (%80)	250 (%83)
Tehlike oranı (%95 CI) ^a	0.84 (0.70, 1.01)	—
Ay cinsinden medyan (%95 CI)	6.5 (5.9, 8.5)	6.4 (6.2, 7.2)
Objektif yanıt oranı		
%ORR (%95 CI)	%39 (34, 45)	%32 (27, 38)
Tam yanıt %'si	%1	%0.3
Kısmi yanıt %'si	%38	%32
Yanıt süresi^c		
Ay cinsinden medyan (aralık)	22.0 (2.1+, 36.5+)	10.8 (1.8+, 30.4+)
≥ 18 ay süreyle %	%57	%34

^a Sınıflandırılmış Cox'a göre tehlike oranı (kemoterapiye kıyasla KEYTRUDA) orantılı tehlike modeli

^b Çok katlı log sıra testine göre

^c Doğrulanmış tam veya kısmi yanıt olarak en iyi objektif yanıtı veren hastalara göre

KEYNOTE-010 Klinik Çalışma Sonuçları

KEYTRUDA güvenliği ve etkililiği, daha önce platin içeren kemoterapi ile tedavi edilmiş ilerlemiş NSCLC hastalarında yürütülen çok merkezli, açık etiketli, randomize bir klinik çalışma olan KEYNOTE-010 (NCT01905657) çalışmasında araştırılmıştır.¹⁰ PD-L1 IHC 22C3 pharmDx klinik çalışma tayini versiyonuna göre hastaların ≥ %1 TPS ile PD-L1 ekspresyonu olmuştur. EGFR aktivasyon mutasyonu veya ALK translokasyonu olan hastalarda da KEYTRUDA almadan önce bu mutasyonlara yönelik onaylı tedavide hastalık ilerlemesi görülmüştür. Hastalar, hastalık ilerleyene veya kabul edilemez seviyede toksisite görülene dek 3 haftada bir 2 (n = 344) veya 10 mg/kg (n = 346) KEYTRUDA dozu veya 3 haftada bir 75 mg/m² dosetaksel dozu (n = 343) almak üzere randomize (1:1:1) edilmiştir. Primer etkililik sonlanım noktaları, RECIST v1.1 kullanılarak BICR tarafından değerlendirilen OS ve PFS olmuştur.

Çalışmada toplam 1033 NSCLC hastası klinik çalışma tayinine göre randomize edilmiştir. 529 hastadan arşivlenmiş klinik çalışma örnekleri PD-L1 IHC 22C3 pharmDx ile retrospektif olarak test edilmiştir. Bunlar içinden, 94 hastadan alınan numunede PD-L1 ekspresyonu < %1, 413 hastadan alınan numunede PD-L1 ekspresyonu ≥ %1 ve 163 hastadan alınan numunede PD-L1 ekspresyonu ≥ %50'dir.

Klinik çalışma tayini ile PD-L1 IHC 22C3 pharmDx arasındaki negatif ve pozitif uyum yüzdesi şu şekilde olmuştur: %1 eşliğinde NPA= %94.5 (%91.4-%96.6); PPA=%80.0 (%76.9-%82.8) ve %50 eşliğinde NPA=%98.3 (%97.1-%99.0); PPA=%73.2 (%67.9-%77.9).

KEYTRUDA, PD-L1 IHC 22C3 pharmDx ile belirlendiği üzere TPS ≥ %50 alt grubundaki hastalarda iyileştirilen PD-L1 ekspresyonu (TPS ≥ %1) ile NSCLC hastalarında uzun süreli klinik fayda göstermiştir. Faydanın büyüklüğü genel klinik çalışmadakine benzerdir. Tablo 20, CTA ile PD-L1 ekspresyonu (TPS ≥ %1) olan genel popülasyondaki ve PD-L1 IHC 22C3 pharmDx ile PD-L1 ekspresyonu (TPS ≥ %1) olan hastalar arasındaki kilit etkililik ölçütlerini özetler. Etkililik sonuçları 2 mg/kg ve 10 mg/kg KEYTRUDA kolları için benzer olmuştur. Hassasiyet analizleri, tehlike oranı analizlerinin PD-L1 IHC 22C3 pharmDx uyarınca PD-L1 ekspresyonu olan (TPS ≥ %1) ancak klinik çalışma tayinine göre PD-L1 ekspresyonu olmayabilecek (TPS < %1) hastalardan kaynaklanan eksik verilerin potansiyel etkisini değerlendirmek için güvenilir olduğunu göstermiştir.

Tablo 20. KEYNOTE-010 etkililik sonuçları: Genel klinik çalışma ve PD-L1 IHC 22C3 pharmDx pozitif hastalar: PD-L1 TPS ≥ %1.

Sonlanım Noktası	KEYTRUDA 2 mg/kg bw 3 haftada bir		KEYTRUDA 10 mg/kg bw 3 haftada bir		Dosetaksel 75 mg/m ² 3 haftada bir	
	Klinik Çalışma	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx	Klinik Çalışma	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx	Klinik Çalışma	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx
Hasta Sayısı	344	140	346	142	343	131
OS						
Ölüm (%)	284 (%83)	109 (%78)	264 (%76)	106 (%75)	295 (%86)	111 (%85)
Tehlike Oranı* (%95 CI)	0.77 (0.66, 0.91)	0.61 (0.46, 0.81)	0.61 (0.52, 0.73)	0.57 (0.43, 0.76)	—	—
p Değeri ^a	0.00128	< 0.001	< 0.001	< 0.001	—	—
Ay cinsinden medyan (%95 CI)	10.4 (9.5, 11.9)	12.5 (10.0, 17.1)	13.2 (11.2, 16.7)	12.3 (9.4, 20.5)	8.4 (7.6, 9.5)	7.6 (5.8, 9.6)
PFS^b						
Olay (%)	305 (%89)	118 (%84)	292 (%84)	121 (%85)	314 (%92)	118 (%90)
Tehlike Oranı* (%95 CI)	0.88 (0.75, 1.04)	0.62 (0.47, 0.82)	0.75 (0.63, 0.89)	0.75 (0.57, 0.98)	—	—
p Değeri ^a	0.065	< 0.001	< 0.001	0.01776	—	—
Ay cinsinden medyan (%95 CI)	3.9 (3.1, 4.1)	5.2 (4.1, 6.3)	4.0 (2.7, 4.5)	4.0 (2.2, 4.8)	4.1 (3.8, 4.5)	4.0 (2.3, 4.3)
Genel yanıt oranı (ORR)^b						
%ORR (%95 CI)	%20 (16, 25)	%27 (20, 35)	%21 (17, 26)	%23 (17, 31)	%9 (6, 13)	%5 (2, 11)

Sonlanım Noktası	KEYTRUDA 2 mg/kg bw 3 haftada bir	KEYTRUDA 10 mg/kg bw 3 haftada bir	Dosetaksel 75 mg/m ² 3 haftada bir
------------------	-----------------------------------	------------------------------------	---

CI = Güven Aralığı

* Sınıflandırılmış Cox'a göre tehlike oranı (dosetaksele kıyasla KEYTRUDA) orantılı tehlike modeli

^a Sınıflandırılmış log sıra testine göre

^b RECIST v1.1 kullanılarak BICR ile değerlendirilmiştir

KEYNOTE-024, KEYNOTE-042 ve KEYNOTE-010 PD-L1 pozitif NSCLC Popülasyonları için VENTANA PD-L1 (SP263) Assay Klinik Performansı - Yayınlanmış Analitik Yöntem Karşılaştırması ve İn Silico Köprüleme Analizi

KEYNOTE-010, KEYNOTE-024 ve KEYNOTE-042 çalışmaları için taraması yapılan hastalardan elde edilen doku örnekleri, VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile test edilmeye uygun değildir. Bu nedenle, VENTANA PD-L1 (SP263) Assay klinik performansı yayınlanmış bir analitik performans çalışması ve retrospektif in silico köprüleme çalışmaları aracılığıyla dolaylı olarak değerlendirilmiştir.

Yayınlanmış Analitik Performans Çalışması

AstraZeneca tarafından gerçekleştirilen bir yöntem karşılaştırma çalışması VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (KEYTRUDA klinik çalışmalarında kullanılmıştır) yöntemlerini karşılaştırmıştır.¹¹

PD-L1 ekspresyonunun dinamik aralığını temsil eden ticari olarak elde edilmiş yaklaşık 500 NSCLC biyopsi numunesi, tek bir merkezi laboratuvarında BenchMark ULTRA cihazı üzerinde VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ve Autostainer Link 48 üzerinde PD-L1 IHC 22C3 pharmDx ile boyanmıştır. Boyanan slaytlar hem VENTANA hem de Dako PD-L1 tayinleri konusunda eğitim almış bir patoloj tarafından değerlendirilmiştir. Bu yöntem karşılaştırmasından elde edilen PD-L1 ekspresyonu verileri, daha sonra %1 ve %50 eşiklerinde PPA ve NPA değerlerini hesaplamak için Ventana ile analiz edilmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktası, referans olarak PD-L1 IHC 22C3 pharmDx kullanılmasıyla, PPA ve NPA için %85 veya daha yüksek olan bir nokta tahmini olmuştur. PPA ve NPA değerleri, her iki ekspresyon eşliğinde > %90 olmuştur (bkz. Tablo 21).

Tablo 21. Yöntem Karşılaştırması: VENTANA PD-L1 (SP263) Assay - PD-L1 IHC 22C3 pharmDx için uyum oranları.

%1 Eşiği	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx			
	VENTANA PD-L1 (SP263) Assay	Pozitif	Negatif	Toplam
Pozitif	256	21	277	
Negatif	24	199	223	
Toplam	280	220	500	
	n/N	% (%95 CI)		
Pozitif uyum yüzdesi	256/280	91.4 (87.6-94.2)		
Negatif uyum yüzdesi	199/220	90.5 (85.8-93.7)		
Genel uyum yüzdesi	455/500	91.0 (88.2-93.2)		
%50 Eşiği	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx			
	VENTANA PD-L1 (SP263) Assay	Pozitif	Negatif	Toplam
Pozitif	111	22	133	
Negatif	10	357	367	
Toplam	121	379	500	
	n/N	% (%95 CI)		
Pozitif uyum yüzdesi	111/121	91.7 (85.5-95.4)		
Negatif uyum yüzdesi	357/379	94.2 (91.4-96.1)		
Genel uyum yüzdesi	468/500	93.6 (91.1-95.4)		

CI = Güven Aralığı

İN Silico Köprüleme Analizi

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile ikinci basamak (2L) ortamında PD-L1 ≥ %1 NSCLC hastalarında (KEYNOTE-010) ve birinci basamak (1L) ortamında PD-L1 ≥ %50 NSCLC hastalarında (KEYNOTE-024 ve KEYNOTE-042) KEYTRUDA etkililiğini daha fazla değerlendirmek için in silico köprüleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile PD-L1 IHC 22C3 pharmDx arasındaki analitik uyumu değerlendiren 850 NSCLC örneklerinin ticari kohortunu içeren Roche sponsorlu bir yöntem karşılaştırma çalışmasından elde edilen veriler, PD-L1 SP263 durumunun hesaplanmasına yönelik bir tahmin modeli geliştirmek için kullanılmıştır. PD-L1 SP263 durumu, bu üç çalışmada PD-L1 IHC 22C3 pharmDx ile test edilmiş tüm gönüllüler için hesaplanmıştır. KEYTRUDA etkililiği daha sonra Li (2015) tarafından açıklanan yöntem kullanılarak belirlenen VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile tanımlanan PD-L1 ≥ %1 (KEYNOTE-010), PD-L1 ≥ %50 (KEYNOTE-024 ve KEYNOTE-042) popülasyonlarında değerlendirilmiştir.¹⁴ SP263+/ 22C3+ hastalarının alt kümesi için etkililik doğrudan çalışmalarda randomize edilen hastalardan tahmin edilmiştir. SP263+/ 22C3- hastalarının alt kümesi için (çalışmalarda randomize edilmemiş), etkililiğin aynı olduğu (en iyi senaryo) veya SP263+/22C3+ alt kümesine göre azalmış olduğu varsayılan (en kötü senaryoda HR = 1 varsayılmıştır) bir dizi senaryo modellenmiştir. SP263 seçilen hastalar için etkililik daha sonra SP263+/22C3+ ve SP263+/ 22C3- gruplarının Li (2015) belgesinde açıklandığı şekilde ağırlıklandırma yoluyla birleştirilmesiyle belirlenmiştir.¹⁴ Her bir çalışma için bu hesaplama, hesaplama modelleri kullanılarak simüle edilmiş çok sayıda çalışma sonucu üzerinde gerçekleştirilmiştir ve daha sonra sonuçların sağlamlığını anlamak için çalışma simülasyonları boyunca özetlenmiştir.

İN silico köprüleme analizlerinin sonuçları, KEYTRUDA ile kemoterapi klinik faydasının PD-L1 (SP263) seçili popülasyonlarda korunduğunu göstermektedir. Özellikle tahmin edilen tedavi etkileri, 22C3- ve SP263+ olan hastalar arasında tedavi etkisinin tam atenuasyonuna kadar sağlamdır; bu, VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile tanımlanan NSCLC hasta popülasyonunda PD-L1 ≥ %50 TC ekspresyonu olan hastalar için 1L ortamında ve PD-L1 ≥ %1 TC ekspresyonu olan hastalar için 2L ortamında KEYTRUDA monoterapisinin kullanımına destek sağlamaktadır.

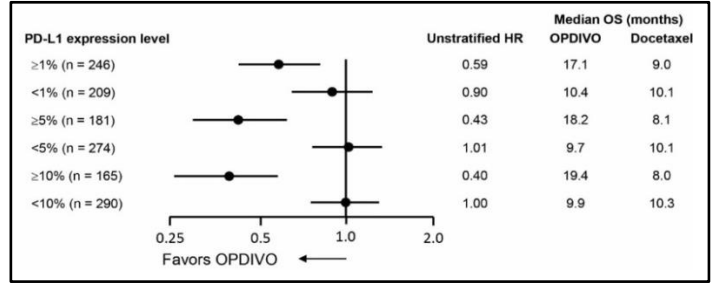
CHECKMATE-057 Çalışmasında OPDIVO (nivolumab) Klinik Performansı

CHECKMATE-057 Klinik Çalışma Sonuçları

OPDIVO güvenliği ve etkililiği, daha önceki platin çift bazlı kemoterapinin başarısız olmasından sonra ilerlemiş veya metastatik skuamöz olmayan NSCLC'li yetişkin (≥ 18 yaş) gönüllülerde Faz 3, randomize, açık etiketli bir çalışma olan CHECKMATE-057 (NCT01673867) çalışması ile değerlendirilmiştir.¹³ Gönüllüler, OPDIVO veya dosetaksel için 1:1 randomize edilmiştir ve 1) daha önce bakım tedavisi kullanılanlara karşı bakım tedavisi kullanmayanlar ve 2) ikinci basamak tedaviye karşı üçüncü basamak tedavi olacak şekilde sınıflandırılmıştır. Çalışma öncesi (başlangıç) tümör dokusu numuneleri, randomizasyondan önce ve ön tanımlı başlangıç PD-L1 ekspresyon seviyelerine (ikincil amaç) göre ön planlı etkililik analizleri gerçekleştirmek için birincil tedaviden önce alınmıştır.

Arşiv tümör numuneleri, PD-L1 IHC 28-8 pharmDx tayini kullanılarak PD-L1 ekspresyonu için retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışma popülasyonunda 582 hastadan %22'sinde ölçülebilir olmayan sonuçlar olmuştur. Kalan 455 hastadan %46'sı tümör hücrelerinin < %1'inin PD-L1 ekspresyonu ile tanımlanan şekilde PD-L1 negatif ve %54'ünde tümör hücrelerinin ≥ %1'inin PD-L1 ekspresyonu ile tanımlanan şekilde PD-L1 ekspresyonu vardır. PD-L1 ekspresyonu eden tümörleri olan 246 hastadan %26'sında pozitif boyama ile ≥ %1 ancak < %5 tümör hücresi vardır, %7'sinde pozitif boyama ile ≥ %5 ancak < %10 tümör hücresi vardır ve %67'sinde pozitif boyama ile ≥ %10 tümör hücresi vardır.

Çalışmanın primer etkililik sonlanım noktası OS olmuştur. OPDIVO grubunda önceden tanımlanmış tüm ekspresyon seviyelerine göre, Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx ile belirlenen PD-L1 ekspresyonu olan hastalar, dosetaksel ile karşılaştırıldığında daha yüksek sağkalm ile ilişkilendirilmiştir; ancak PD-L1 ekspresyonu olmayan hastalar için sağkalm dosetaksel ile benzerdir. PD-L1 ekspresyon seviyesi ile analiz edildiğinde dosetaksel alt gruplarına göre OPDIVO'da medyan OS'de anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Medyan OS genel sağkalm, sırasıyla ≥ %1, ≥ %5 ve ≥ %10 PD-L1 ekspresyonu seviyeleri ile OPDIVO ile tedavi edilen gönüllülerde 17.1, 18.2 ve 19.4 ay; dosetaksel ile tedavi edilen gönüllülerde ise 9.0, 8.1 ve 8.0 aydır. < %1, < %5 ve < %10 ekspresyon seviyeleri olan gönüllülerdeki tedavi grupları arasında OS bakımından fark olmamıştır; medyan OS aralıkları OPDIVO için 9.7 ila 10.4 ay ve dosetaksel için 10.1 ila 10.3 ay olmuştur. Sınıflandırılmamış tehlike oranları (Hazard Ratio, HR) ve medyan OS Şekil 4 içerisinde verilmiştir.



Şekil 4. Meta Analiz Diyagramı - Skuamöz olmayan NSCLC hastalarında PD-L1 ekspresyonuna dayalı Genel Sağkalm (Overall Survival, OS) – CHECKMATE-057.

Not: Sınıflandırılmamış tehlike oranı ve karşılık gelen %95 CI, tek eş değişken olarak randomize kolu kullanan Cox orantılı tehlike modelinde tahmin edilmiştir.

CHECKMATE-057 NSCLC Popülasyonu için VENTANA PD-L1 (SP263) Assay Klinik Performansı - Yayınlanmış Analitik Yöntem Karşılaştırması ve Harici Yöntem Karşılaştırması Çalışması

CHECKMATE-057 çalışması için taraması yapılan hastalardan elde edilen doku örnekleri, VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile test edilmeye uygun değildir. Bu nedenle, VENTANA PD-L1 (SP263) Assay klinik performansı yayınlanmış bir analitik performans çalışması ve VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx arasında bir harici uyum çalışması aracılığıyla dolaylı olarak değerlendirilmiştir.

Yayınlanmış Analitik Performans Çalışması

AstraZeneca tarafından gerçekleştirilen bir yöntem karşılaştırma çalışması VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile PD-L1 IHC 28-8 pharmDx (OPDIVO klinik çalışmalarında kullanılmıştır) yöntemlerini karşılaştırmıştır.¹¹

PD-L1 ekspresyonunun dinamik aralığını temsil eden ticari olarak elde edilmiş yaklaşık 500 NSCLC biyopsi numunesi, tek bir merkezi laboratuvarında BenchMark ULTRA cihazı üzerinde VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ve Autostainer Link 48 üzerinde PD-L1 IHC 28-8 pharmDx ile boyanmıştır. Boyanan slaytlar hem VENTANA hem de Dako PD-L1 tayinleri konusunda eğitim almış bir patoloj tarafından değerlendirilmiştir. Bu yöntem karşılaştırmasından elde edilen PD-L1 ekspresyonu verileri, daha sonra %1, %5 ve %10 kesme noktalarında PPA ve NPA değerlerini hesaplamak için Ventana ile analiz edilmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktası, referans olarak PD-L1 IHC 28-8 pharmDx kullanılmasıyla, PPA ve NPA için %85 veya daha yüksek olan bir nokta tahmini olmuştur. PPA ve NPA değerleri, üç ekspresyon eşliğinde > %90 olmuştur (bkz. Tablo 22).

Tablo 22. Yöntem Karşılaştırması: VENTANA PD-L1 (SP263) Assay - PD-L1 IHC 28-8 pharmDx için uyum oranları.

%1 Eşliği	PD-L1 IHC 28-8 pharmDx		
	Pozitif	Negatif	Toplam
VENTANA PD-L1 (SP263) Assay			
Pozitif	264	13	277
Negatif	29	194	223
Toplam	293	207	500
	n/N	% (%95 CI)	
Pozitif uyum yüzdesi	264/293	90.1 (86.1-93.0)	
Negatif uyum yüzdesi	194/207	93.7 (89.6-96.3)	
Genel uyum yüzdesi	458/500	91.6 (88.8-93.7)	
%5 Eşliği	PD-L1 IHC 28-8 pharmDx		
	Pozitif	Negatif	Toplam
VENTANA PD-L1 (SP263) Assay			
Pozitif	225	9	234
Negatif	21	245	266
Toplam	246	254	500
	n/N	% (%95 CI)	

%5 Eşiği	PD-L1 IHC 28-8 pharmDx		
Pozitif uyum yüzdesi	225/246	91.5 (87.3-94.3)	
Negatif uyum yüzdesi	245/254	96.5 (93.4-98.1)	
Genel uyum yüzdesi	470/500	94.0 (91.6-95.8)	
%10 Eşiği	PD-L1 IHC 28-8 pharmDx		
VENTANA PD-L1 (SP263) Assay	Pozitif	Negatif	Toplam
Pozitif	192	17	209
Negatif	19	272	291
Toplam	211	289	500
	n/N	% (%95 CI)	
Pozitif uyum yüzdesi	192/211	91.0 (86.4-94.2)	
Negatif uyum yüzdesi	272/289	94.1 (90.8-96.3)	
Genel uyum yüzdesi	464/500	92.8 (90.2-94.8)	

CI = Güven Aralığı

Harici Yöntem Karşılaştırma Çalışması

Çalışma, 850 örneklik bir ticari kohortu içermiştir ve referans olarak Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx kullanarak ve bir eşit etkinlik tasarımı izleyerek tayinler arasındaki analitik uyumu değerlendirmiştir (Li 2016).¹² Her vaka, Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx ile iki kez ve VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile bir kez test edilmiştir. Çalışmanın sonlanım noktaları, tayinler arasındaki pozitif ve negatif uyum yüzdesinin (PPA/NPA) başlangıç olarak Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx tayininin iki kopyası arasındaki PPA ve NPA değerlerinden çıkarılmasıdır. Çalışmanın primer analizleri, hem skuamöz hem de skuamöz olmayan histolojik alt tipleri içeren tüm NSCLC kohortuna dayalı olmuştur. CHECKMATE-057 çalışmasının yalnızca skuamöz olmayan NSCLC'li hastaları içerdiği göz önüne alınarak, CHECKMATE-057 çalışmasında değerlendirilen aynı PD-L1 ekspresyon eşiğinde skuamöz olmayan NSCLC alt kümesindeki (N = 239) tayinler arasındaki uyumu değerlendirmek için bir post-hoc analizi gerçekleştirilmiştir. %1, %5 ve %10 PD-L1 ekspresyonu eşiklerinde skuamöz olmayan NSCLC alt kümesi için PPA ve NPA farkları, primer analizlerde önceden belirtilen %15 eşit etkinlik eşiğinin altında kalmıştır (Tablo 23); bu, aynı hedef hasta popülasyonunda OPDIVO için bir takip cihazı olarak VENTANA PD-L1 (SP263) Assay kullanımına yönelik destek sağlamaktadır.

Tablo 23. Skuamöz olmayan NSCLC vakalarının ticari kohortu kullanılarak VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx arasındaki uyum.

PD-L1 Pozitif Prevalansı	Ekspresyon Eşiği	Ölçüt	Nokta Tahmini	2 taraflı %95 CI
0.541	%1 TC	Diff PPA1	%0.0	(-4.3, 4.3)
		Diff PPA2	-%5.5	(-10.9, 0.0)
		Diff NPA1	%8.4	(2.8, 14.5)
		Diff NPA2	%4.0	(-3.1, 11.4)
0.398	%5 TC	Diff PPA1	-%2.8	(-7.7, 1.9)
		Diff PPA2	-%5.1	(-10.7, 0.4)
		Diff NPA1	%4.7	(-0.8, 10.6)
		Diff NPA2	%6.2	(1.2, 11.8)
0.363	%10 TC	Diff PPA1	-%2.0	(-7.0, 2.8)
		Diff PPA2	-%6.5	(-12.8, -0.4)
		Diff NPA1	%3.6	(-1.5, 8.9)
		Diff NPA2	%5.0	(0.5, 10.1)

Notlar:

Diff PPA1 ve Diff PPA2 = intra (28-8 kopya 1 ile 28-8 kopya 2) PPA eksi inter (SP263 ile 28-8 kopya 1 veya 2) PPA;

PD-L1 Pozitif Prevalansı	Ekspresyon Eşiği	Ölçüt	Nokta Tahmini	2 taraflı %95 CI
--------------------------	------------------	-------	---------------	------------------

Diff NPA1 ve Diff NPA2 = intra (28-8 kopya 1 ile 28-8 kopya 2) NPA eksi inter (SP263 ile 28-8 kopya 1 veya 2) NPA;

CI değerleri 100000 tekrar örneği ile bootstrap kullanılarak hesaplanmıştır.

Hesaplama 236 değerlendirilebilir skuamöz olmayan NSCLC vakasına dayanmaktadır.

Çalışma 1624'te LIBTAYO (semi-plimab) Klinik Performansı

Çalışma 1624 Sonuçları

LIBTAYO (semi-plimab) güvenliği ve etkililiği, lokal olarak ileri NSCLC'si olup cerrahi rezeksiyon veya eksiksiz kemoradyoterapi aday olmayan veya metastatik NSCLC'si olan hastalarda randomize, çok merkezli, açık etiketli, aktif kontrollü bir çalışma olan Çalışma 1624 (NCT03088540) çalışmasında değerlendirilmiştir.

Çalışma, tümörleri yüksek PD-L1 ekspresyonuna (PD-L1 IHC 22C3 pharmDx kiti kullanılarak bir immünohistokimya tayini ile belirlendiği üzere Tümör Oranı Puanı [Tumor Proportion Score, TPS] \geq %50) sahip olan ve metastatik NSCLC için daha önce sistemik tedavi almamış hastaları kaydetmek için tasarlanmıştır. Toplamda 710 hasta (Tedavi Amaçlı [Intent-To-Treat, mITT] popülasyonu) kaydedilmiş ve onaylı etikete (22C3+ popülasyonu) göre PD-L1 IHC 22C3 pharmDx kullanılarak TPS \geq %50 olan PD-L1 ekspresyonuna sahip bir popülasyon (n=563) üzerinde analiz yapılmıştır.

Hastalar, 108 haftaya kadar 3 haftada bir intravenöz (IV) olarak 350 mg LIBTAYO veya 4 ila 6 kür platin çift kemoterapi rejimi ve ardından pemetreksed içeren rejim almış skuamöz olmayan histolojiye sahip hastalar için isteğe bağlı pemetreksed idamesi olacak şekilde randomize (1:1) edilmiştir. Randomizasyon histolojiye (skuamöz olmayan ila skuamöz) ve coğrafi bölgeye (Avrupa ila Asya ila dünyanın geri kalanı) göre sınıflandırılmıştır.

Çalışmanın ana etkililik sonlanım noktaları genel sağkalım (OS) ve ilerlemesiz sağkalım (PFS). TPS \geq %50 popülasyonunda çalışma, LIBTAYO için randomize edilen hastalarda OS ve PFS'de kemoterapiye göre istatistik olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir. Benzer etkililik mITT popülasyonunda da gözlenmiştir (klinik veri kesme tarihi: 1-Mart-2020).

Çalışma 1624 için VENTANA PD-L1 (SP263) Assay Klinik Performansı PD-L1 \geq %50 TC NSCLC Popülasyonu – Klinik Köprüleme Çalışması

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay klinik performansı, Çalışma 1624'ten arşivlenmiş klinik çalışma örnekleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Randomize hastalardan 481 ve tümör hücrelerinde (%TC) %50 PD-L1 ekspresyonu eşiğinde taramada başarısız olan hastaların rastgele bir alt kümesinden 390 olmak üzere toplamda 871 klinik çalışma numunesi VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile retrospektif olarak test edilmiştir. VENTANA PD-L1 (SP263) Assay için boyama kabul edilebilirliği oranları gönüllü düzeyinde değerlendirilmiştir. Kullanım Amacı (Intended Use, IU) popülasyonunda son boyama kabul edilebilirliği oranı %92.8 (%95 CI: 90.9, 94.4) olmuştur.

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile PD-L1 IHC 22C3 pharmDx sonuçları arasındaki PD-L1 durumu uyumu, referans olarak PD-L1 IHC 22C3 pharmDx sonuçlarının kullanılmasıyla hesaplanmıştır. Uyum analiz sonuçları Tablo 24 içinde gösterilmiştir.

Tablo 24. VENTANA PD-L1 (SP263) Assay Sonuçları ile Çalışma 1624 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Sonuçları arasındaki PD-L1 Durumu Uyumunu.^a

PD-L1 (SP263) Durumu ^c	PD-L1 (22C3) Durumu ^b		
	Pozitif	Negatif	Toplam
Pozitif	324	24	348
Negatif	68	352	420
Toplam	392	376	768
Uyum oranları ^{d,e}	PPA = %82.7 (324/392) (%95 CI: 78.6-86.1)	NPA = %93.6 (352/376) (%95 CI: 90.7-95.7)	OPA = %88.0 (676/768) (%95 CI: 85.5-90.1)

PD-L1 (SP263) Durumu ^c	PD-L1 (22C3) Durumu ^b		
	Pozitif	Negatif	Toplam

^a Son VENTANA PD-L1 (SP263) Assay sonucu bir tanı protokolü sapması ile ilişkilendirilmiş hastalar hariç değerlendirilebilir PD-L1 IHC 22C3 pharmDx ve VENTANA PD-L1 (SP263) Assay sonuçları olan tüm hastalar.

^b Onaylı etikete göre gerçekleştirilmiştir. Analizlerin amacı doğrultusunda, PD-L1 (22C3) TPS \geq %50 sonucu pozitif kabul edilmiştir ve PD-L1 (22C3) TPS $<$ %50 sonucu negatif kabul edilmiştir.

^c Analizlerin amacı doğrultusunda, PD-L1 (SP263) ekspresyonu \geq %50 TC sonucu pozitif kabul edilmiştir ve PD-L1 (SP263) ekspresyonu $<$ %50 TC sonucu negatif kabul edilmiştir.

^d PPA = pozitif uyum yüzdesi; NPA = negatif uyum yüzdesi; OPA = genel uyum yüzdesi.

^e İki taraflı %95 CI Wilson puan yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.

LIBTAYO etkililiği, Li 2015 tarafından açıklanan yöntem kullanılarak VENTANA PD-L1 (SP263) Assay (SP263+) ile tanımlanan tümör hücrelerindeki (TC) PD-L1 ekspresyonu \geq %50 olan popülasyonda değerlendirilmiştir. ¹⁴ SP263+ (PD-L1 [SP263] ekspresyonu \geq %50 TC)/ 22C3+ (TPS \geq %50) hastalarının alt kümesi için etkililik Çalışma 1624 verilerine dayalı olarak tahmin edilmiştir. SP263+/22C3- (TPS $<$ %50) hastalarının alt kümesi için, etkililiğin aynı olduğu (en iyi senaryo) veya SP263+/22C3+ alt kümesine göre azalmış olduğu varsayılan (en kötü senaryoda tehlike oranı (Hazard Ratio, HR) = 1 varsayılmıştır) bir dizi senaryo değerlendirilmiştir. SP263+ hastaları için etkililik, Li 2015'te açıkladığı üzere SP263+/22C3+ ve SP263+/ 22C3- gruplarının ağırlıklı ortalaması olarak belirlenmiştir. ¹⁴ Hassasiyet analizleri, eksik VENTANA PD-L1 (SP263) Assay sonuçlarının etkisi hesaba katılmak için birçok hesaplama yoluyla gerçekleştirilmiştir. Mevcut ve hesaplanan PD-L1 (SP263) test sonuçlarını içeren ilaç etkililiği, Çalışma 1624 etkililik analizinde kullanılan ile aynı istatistik yöntemleri kullanılarak tahmin edilmiştir.

Başlangıç özellikleri ve demografik özellikler SP263+ hastaları, 22C3+ hastaları ve mITT popülasyonundaki hastalar için benzer olmuştur.

SP263+/22C3+ hastalarında gözlenen etkililik, 22C3+ hastalarındaki etkililiğe benzer olmuştur (Tablo 25). Hesaplamalı veya hesaplamasız ve değerlendirilen tüm senaryolar kapsamındaki köprüleme analizlerinin sonuçları, LIBTAYO'nun kemoterapiye göre klinik faydasının 22C3+ popülasyonuna göre SP263+ popülasyonunda korunduğunu göstermektedir; bu ise, VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile tanımlanan NSCLC hasta popülasyonunda PD-L1 \geq %50 TC ekspresyonu olan hastalar için 1L ortamda LIBTAYO monoterapisinin kullanımı için destek sağlamaktadır.

Tablo 25. PD-L1 IHC 22C3 PharmDx ve VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile Belirlenen PD-L1 \geq %50 olan Hastalarda Semiplimab Klinik Etkililiği.

Sonlanım Noktaları	22C3+ a, b (N=563)		22C3+, SP263+ ^c (N=324)	
	LIBTAYO n=283	Kemoterapi n=280	LIBTAYO n=164	Kemoterapi n=160
Genel Sağlıkım				
Ölüm sayısı (%)	70 (24.7)	105 (37.5)	38 (23.2)	56 (35.0)
Ay cinsinden medyan (%95 CI) ^d	NR (17.9, NE)	14.2 (11.2, 17.5)	22.1 (17.7, NE)	15.5 (11.4, NE)
Tehlike oranı (%95 CI) ^e	0.57 (0.42, 0.77)		0.52 (0.34, 0.80)	
p Değeri	0.0002		0.0022	
BICR Uyarınca İlerlemesiz Sağlıkım				
Olay sayısı (%)	147 (51.9)	197 (70.4)	76 (46.3)	110 (68.8)

Sonlanım Noktaları	22C3+ a, b (N=563)		22C3+, SP263+ ^c (N=324)	
	LIBTAYO n=283	Kemoterapi n=280	LIBTAYO n=164	Kemoterapi n=160
Ay cinsinden medyan (%95 CI) ^d	8.2 (6.1, 8.8)	5.7 (4.5, 6.2)	9.8 (8.1, 14.5)	5.4 (4.2, 6.2)
Tehlike oranı (%95 CI) ^e	0.54 (0.43, 0.68)		0.43 (0.32, 0.59)	
p Değeri	$<$ 0.0001		$<$ 0.0001	

BICR = körlenmiş bağımsız merkezi inceleme; CI = güven aralığı; NE = Değerlendirilemez; NR = Ulaşılamadı; LIBTAYO = semiplimab

^a 22C3+, onaylı etikete göre PD-L1 IHC 22C3 pharmDx için TPS \geq %50 tümör hücresi (TC) olan PD-L1 ekspresyonuna sahip randomize hastaların alt kümesini belirtir

^b Çalışma 1624'ten elde edilmiştir

^c 22C3+, SP263+ VENTANA PD-L1 (SP263) için \geq %50 TC olan gönüllüleri belirtir PD-L1 IHC 22C3 için tayin ve TPS \geq %50 tümör hücresi (TC)

^d Kaplan-Meier yöntemine göre

^e Sınıflandırılmış orantılı tehlike modeline göre

Çalışma 16113'te LIBTAYO (semiplimab) Klinik Performansı Bölüm 2

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay klinik performansı, ilerlemiş skuamöz veya skuamöz olmayan NSCLC'li hastaların birinci basamak tedavisi olarak platin bazlı çift kemoterapi ile birlikte LIBTAYO'nun (semiplimab) etkililiğini ve güvenliğini araştırmak amacıyla yürütülen randomize, küresel, Faz III bir çalışma olan Çalışma 16113'ün (NCT03409614) Bölüm 2'sinde değerlendirilmiştir.

Toplamda 466 hasta (Tam Analiz Seti [Full Analysis Set, FAS]) kaydedilmiştir. Hastalar, hasta tolere edebilirliğine ve hastalık değerlendirilmesine bağlı olarak 4 kür boyunca 3 haftada bir intravenöz olarak 350 mg semiplimab ve platin bazlı çift kemoterapi veya plasebo ve platin bazlı çift kemoterapi olacak şekilde randomize (2:1) edilmiştir. Randomizasyon, histolojiye (skuamöz ile skuamöz olmayan) ve TC'deki PD-L1 ekspresyonu seviyesine ($<$ %1, %1 ila %49, \geq %50) göre sınıflandırılmıştır. Genel olarak hastaların %57.1'i skuamöz olmayan histolojiye sahip olmuştur (skuamöz histolojiye sahip hastalar protokol uyarınca %50 ile sınıflandırılmıştır) ve hastaların çoğunda (%85.2) tarama sırasında metastatik (evre IV) hastalığa karşılık lokal olarak ilerlemesi (%14.8 [evre IIIB: %10.7 veya IIIC: %4.1]) hastalık vardır.

Kaydolan 466 hastadan 465'i, PD-L1 ekspresyon seviyesini belirlemek amacıyla VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile test edilmiştir. VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile belirlendiği üzere tümör hücrelerinin (TC) \geq %1'inde PD-L1 ekspresyonu olan hastaların yüzdesi %70.1'dir. VENTANA PD-L1 (SP263) Assay için kullanım amacı popülasyonundaki hastalar arasındaki son boyama kabul edilebilirliği oranı %100.0 olmuştur.

16113 Bölüm 2'nin primer etkililik sonlanım noktası ölçütü genel sağlıkım (Overall Survival, OS) olmuştur. OS, randomizasyon tarihinden herhangi bir sebeple ölüme kadar olan süre olarak tanımlanmıştır. Primer etkililik amacı, semiplimab ve platin bazlı çift kemoterapi alan hastalar ile FAS içinde plasebo ve platin bazlı çift kemoterapi alan hastaların OS değerini karşılaştırmaktır. Kilit bir ikincil etkililik sonlanım noktası, FAS içerisindeki ilerlemesiz sağlıkım (Progression Free Survival, PFS) olmuştur. PFS, randomizasyon tarihinden hangisi önce gerçekleşmişse ilk belgelenmiş tümör ilerlemesi veya herhangi bir sebeple ölüm tarihine kadar süre olarak tanımlanmıştır. OS ve PFS ayrıca, VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile tanımlandığı üzere PD-L1 ekspresyonu \geq %1 TC olan hastalarda değerlendirilmiştir.

Son analiz (klinik veri kesme tarihi: 14 Haziran 2021) zamanında semiplimab/kemoterapi kolunda plasebo/kemoterapi koluna kıyasla OS'de klinik olarak anlamlı ve istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlenmiştir. FAS'de (N=466), medyan OS semiplimab/kemo kolunda anlamlı bir şekilde daha büyük olmuştur (21.9 ay [%95 CI: 15.5 ila NE]), karşılaştırma plasebo/kemo kolu ile yapılmıştır (13.0 ay [%95 CI: 11.9 ila 16.1]) (HR=0.706 [%95 CI: 0.534 ila 0.933], p=0.0140).

OS faydası, PFS'deki anlamlı iyileşme ile daha da desteklenmiştir. FAS'de (N=466), medyan PFS semiplimab/kemo kolunda anlamlı bir şekilde daha büyük olmuştur (8.2 ay

[%95 CI: 6.4, 9.3], karşılaştırma plasebo/kemo kolu ile yapılmıştır (5.0 ay [%95 CI: 4.3, 6.2]) (HR=0.556 [%95 CI: 0.442 ila 0.699], p< 0.0001).

PD-L1 ≥ %1 TC hastalarında (n=327) da OS ve PFS'de anlamlı iyileşme gözlenmiştir; bu ise, VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile tanımlanan PD-L1 ≥ %1 TC ekspresyonu olan NSCLC hastaları için 1L ortamında platin bazlı çift kemoterapi ile kombinasyon halinde LIBTAYO kullanımı için destek sağlamaktadır. PD-L1 ekspresyonu ≥ %1 TC veya < %1 TC olan hastalar için etkililik sonuçları, Tablo 26 içinde sunulmaktadır.

Tablo 26. VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile Belirlenen PD-L1 ekspresyonu ≥ %1 TC veya < %1 TC olan hastalarda LIBTAYO Klinik Etkililiği

Sonlanım Noktaları	LIBTAYO + kemoterapi	Plasebo + kemoterapi
Genel Sağlıkım		
PD-L1 ≥ %1	(N=217)	(N=110)
Olay (%)	78/217 (%35.9)	55/110 (%50.0)
Medyan (%95 CI), (ay) ^a	21.9 (17.3, NE)	12.6 (10.3, 16.4)
HR (%95 CI) ^b	0.552 (0.390, 0.781)	
PD-L1 < %1	(N=95)	(N=44)
Olay (%)	54/95 (%56.8)	27/44 (%61.4)
Medyan (%95 CI), (ay) ^a	12.8 (9.6, 16.5)	14.2 (9.1, 18.0)
HR (%95 CI) ^c	1.006 (0.633, 1.600)	
İlerlemesiz Sağlıkım		
PD-L1 ≥ %1	(N=217)	(N=110)
Olay (%)	134/217 (%61.8)	86/110 (%78.2)
Medyan (%95 CI), (ay) ^a	8.5 (6.7, 10.7)	5.5 (4.3, 6.2)
HR (%95 CI) ^b	0.475 (0.361, 0.626)	
PD-L1 < %1	(N=95)	(N=44)
Olay (%)	70/95 (%73.7)	36/44 (%81.8)
Medyan (%95 CI), (ay) ^a	6.2 (4.4, 8.3)	4.4 (4.2, 6.2)
HR (%95 CI) ^c	0.764 (0.509, 1.146)	

CI = güven aralığı, HR = tehlike oranı, NE = Tahmin edilemez, LIBTAYO = semiplimab

^a Kaplan-Meier yöntemine göre

^b Histolojiye (skuamöz, skuamöz olmayan) göre sınıflandırılmış olan sınıflandırılmış tehlike modeline göre

^c Sınıflandırılmamış tehlike modeline göre

IMpower010 Çalışmasında TECENTRIQ (atezolizumab) Klinik Performansı

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay klinik performansı, tamamen rezekte edilmiş evre IB-III NSCLC hastalarında adjuvan sisplatin bazlı kemoterapiyi takiben en iyi destekleyici bakıma (BSC) kıyasla TECENTRIQ (atezolizumab) (anti-PD L1 antikor) etkililiğini ve güvenliğini araştırmak için bir Faz III, açık etiketli, randomize çalışma olan IMpower010 (NCT02486718) çalışmasında değerlendirilmiştir.

Kaydolan toplamda 1280 hasta tam tümör rezeksiyonu geçirmiş ve 4 kür sisplatin bazlı kemoterapi almaya uygun görülmüştür. Toplamda 1005 hasta, ameliyattan çıkmalarının ardından hastalık nüksmedikçe veya toksisite kabul edilemez olana kadar 16 kür 3 haftada bir intravenöz infüzyon ile 1200 mg TECENTRIQ veya BSC almak üzere randomize (1:1) edilmiştir. Randomizasyon cinsiyete, hastalık evresine, histolojiye ve PD-L1 ekspresyonuna göre sınıflandırılmıştır. Randomize edilen hastalar içinden, hastaların %12'sinde evre IB, %47'sinde evre II ve %41'inde evre IIIA hastalık vardır.

Kaydolan 1280 hastadan 1169'u (1005 randomize hastanın 985'i dahil), PD-L1 ekspresyon seviyesini belirlemek amacıyla VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile test edilmiştir. VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ile belirlendiği üzere tümör hücrelerinin (TC) ≥ %1 veya ≥ %50'sinde PD-L1 ekspresyonlu tümörleri olan hastaların yüzdesi sırasıyla %55 ve %26'dır. VENTANA PD-L1 (SP263) Assay için kullanım amacı popülasyonundaki hastalar arasındaki son boyama kabul edilebilirliği oranı %99.3 olmuştur.

IMpower010 çalışmasının birincil etkililik sonuç ölçütü araştırmacının değerlendirmesi ile hastaliksiz sağkalm (DFS) olmuştur. DFS, randomizasyon tarihinden aşağıdakilerden herhangi birinin meydana geldiği tarihe kadarki süre olarak tanımlanmıştır: hangisi önce gerçekleşmişse ilk belgelenmiş hastalık nüksü, yeni birincil NSCLC veya ölüm. Birincil etkililik amacı, PD-L1 ≥ %1 TC (SP263 ile) evre II - IIIA hasta popülasyonunda DFS'yi değerlendirmektir. Kilit ikincil etkililik amaçları, PD-L1 ≥ %50 TC (SP263 uyarınca) evre II - IIIA hasta popülasyonunda DFS'yi ve ITT popülasyonunda genel sağkalmı (Overall Survival, OS) değerlendirmektir.

Ara DFS analizi (klinik veri kesme tarihi: 21 Ocak 2021) zamanında çalışma, primer sonlanım noktasını karşılayarak PD-L1 ≥ %1 TC evre II-IIIa hasta popülasyonunda (n = 476) BSC koluna göre TECENTRIQ kolundaki DFS'de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir (sınıflandırılmış HR: 0.66, %95 CI: 0.50, 0.88, p değeri 0.004). Medyan takip süresi yaklaşık 32 aydır. PD-L1 TC ≥ %50 evre II - IIIA hastalarının (n = 229) ikincil amaç analizinde, 0.43 sınıflandırılmamış HR (%95 CI: 0.27, 0.68) ile DFS'de klinik olarak anlamlı bir iyileşme gösterilmiştir.

DFS'deki klinik olarak anlamlı iyileşme, EGFR mutasyonsuz veya ALK yeniden düzenlenmez PD-L1 ≥ %50 TC evre II-IIIa hastalarında (n = 209) da gözlenmiştir.

PD-L1 ≥ %50 TC evre II - IIIA hasta popülasyonu (EGFR mutasyonu veya ALK yeniden düzenlenmesi olan veya olmayan) için etkililik sonuçları Tablo 27 içinde sunulmaktadır.

Tablo 27. PD-L1 (SP263) ekspresyonu ≥ %50 TC olan evre II - IIIA NSCLC hastalarında IMpower010 etkililik sonuçları.

	≥ %50 TC		≥ %50 TC EGFR mutasyonsuz veya ALK yeniden düzenlenmez	
	Kol A (TECENTRIQ) n = 115	Kol B (BSC) n = 114	Kol A (TECENTRIQ) n = 106	Kol B (BSC) n = 103
DFS olayları (%)	28 (%24.3)	52 (%45.6)	24 (%22.6)	45 (%43.7)
Medyan DFS, ay (%95 CI) ^a	NE (42.3, NE)	35.7 (29.7, NE)	NE (NE, NE)	37.3 (30.1, NE)
Tehlike oranı (%95 CI) ^b	0.43 (0.27, 0.68)		0.43 (0.26, 0.71)	
p değeri	0.0002		0.0002	

DFS = Hastaliksiz sağkalm; CI = güven aralığı; NE = Tahmin edilemez

BSC = En iyi destekleyici bakım

^a Medyan takip süresi yaklaşık 32 aydır.

^b Sınıflandırılmamış

SORUN GİDERME

Sorun giderme kılavuzu Tablo 28 içinde verilmektedir. Herhangi bir sorun bu nedenlerden herhangi biriyle ilişkilendirilemiyorsa veya önerilen düzeltme işlemi sorunun giderilmesini sağlamazsa, yerel destek temsilcinize danışın.

Tablo 28. VENTANA PD-L1 (SP263) Assay için Sorun Giderme Kılavuzu.

Sorun	Olası Sebep	Tavsiye Edilen Eylem
Slaytlarda hafif boyama var veya hiç boyama yok	Yanlış boyama protokolü seçildi	Önerilen boyama prosedürünün kullanıldığını doğrulayın. Primer Antikor olarak VENTANA PD-L1 (SP263) seçildiğini doğrulayın.

Sorun	Olası Sebep	Tavsiye Edilen Eylem
	Dokunun bozulması	Dokunun kesitlere ayrıldıktan sonra önerilen zaman dilimi içinde boyandığını doğrulayın.
	Dağıtıcı çalışmasında bozukluk	Nozul kapağının açık olduğunu doğrulayın.
		Dağıtıcının çalışmaya hazır olduğundan emin olun.
		Hazırlama haznesinde lif ya da çökelti gibi yabancı maddeler veya partiküller olup olmadığını kontrol edin.
		navifyportal.roche.com adresinde yer alan P/N 741-4905 ile ilişkili iç hat dağıtıcı prospektüsüne bakın.
	Sadece önerilen sabitleyicilerin ve sabitleme sürelerinin kullanıldığından emin olun.	
	Yanlış veya eksik bulk reaktif	Bulk reaktiflerin doğru şekilde doldurulduğundan emin olun.
Slaytlarda aşırı arka plan boyaması olması	Yanlış boyama protokolü seçildi	Önerilen boyama prosedürünün kullanıldığını doğrulayın.
	Yanlış veya eksik bulk reaktif	Bulk reaktiflerin doğru şekilde doldurulduğundan emin olun.
	Uygun olmayan sabitleme yöntemi kullanıldı	Sadece önerilen sabitleyicilerin ve sabitleme sürelerinin kullanıldığından emin olun.
Doku slaytlardan ayrıldı	Yanlış mikroskop slaytlarının kullanımı	Pozitif yüklü mikroskop slaytlarının kullanıldığından emin olun.

REFERANSLAR

- Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2008; 26:677-704.
- Blank C, Mackensen A. Contribution of the PD-L1/PD-1 pathway to T-cell exhaustion: an update on implications for chronic infections and tumor evasion. *Cancer Immunol Immunother* 2007; 56(5):739-745.
- Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB, et al. Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T-cell responses. *Immunity* 2007; 27(1):111-122.
- Dong H, Zhu G, Tamada K, Chen L. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat Med* 1999; 5(12):1365-1369.
- Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34(26):3119-3125.
- Carson FL, Cappellano C. *Histotechnology; A Self-Instructional Text*, 5th edition. American Society for Clinical Pathology Press; 2020, 2022.
- Occupational Safety and Health Standards: Occupational exposure to hazardous chemicals in laboratories. (29 CFR Part 1910.1450). Fed. Register.
- Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 24 June 2020 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small cell lung cancer. *The N Engl J Med* 2016; 375(19):1823-1833.
- Herbs RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomized controlled trial. *Lancet* 2016; 387:1540-1550.

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

NOT: Bu belgede, ondalık bir sayının tam sayı ve kesir kısımlarını ayırmak için ondalık ayırıcı olarak her zaman nokta kullanılmıştır. Binlik basamaklar için ayırıcı kullanılmamıştır.

Güvenlik ve performans özeti burada bulabilirsiniz:

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

Semboller

Ventana, ISO 15223-1 standardında listelenenlere ek olarak aşağıdaki sembol ve işaretleri kullanmaktadır (USA için: daha fazla bilgi için elabdoc.roche.com/symbols adresine bakın).



Küresel Ticari Ürün Numarası

Rx only

USA için: Dikkat: Federal yasa bu cihazın satışını bir doktora veya doktor siparişiyle yapılacak şekilde sınırlamaktadır.

REVİZYON GEÇMİŞİ

Rev	Güncellemeler
E	Uyarılar ve Önlemler, Boyama Prosedürü, Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri Analitik Performans ve Semboller bölümlerinde güncellemeler yapıldı. BenchMark ULTRA PLUS cihazı eklendi.

FİKRİ MÜLKİYET

VENTANA, BENCHMARK ve OPTIVIEW, Roche şirketinin ticari markalarıdır. Tüm diğer ürün adları ve ticari markalar, ilgili sahiplerinin mülkiyetindedir.

© 2024 Ventana Medical Systems, Inc.

For USA: Rx only

İLETİŞİM BİLGİLERİ



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

www.roche.com

