



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

### Disposición

Número: DI-2018-3080-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 28 de Marzo de 2018

Referencia: 1-47-3110-2442/16-2

---

VISTO el expediente N° 1-47-3110-2442/16-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

#### CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma ROCHEM BIOCARE ARGENTINA S.A. solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico uso In Vitro denominado **PD-L1 IHC 28-8 pharmDx**.

Que en el expediente de referencia consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que los productos reúnen las condiciones de aptitud requeridas para su autorización.

Que se ha dado cumplimiento a los términos que establece la Ley N° 16.463, Resolución Ministerial N° 145/98 y Disposición ANMAT N° 2674/99.

Que la Dirección Nacional de Productos Médicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el RPPTM del producto médico objeto de la solicitud.

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 el por el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

## MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

### DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) del producto médico para diagnóstico de uso In Vitro denominado **PD-L1 IHC 28-8 pharmDx**, de acuerdo a lo solicitado por la firma ROCHEM BIOCARE ARGENTINA S.A. con los datos característicos que figuran al pie de la presente.

ARTICULO 2º.- Autorícense los textos de los proyectos de rótulos y Manual de Instrucciones que obran en el documento N° IF-2018-07663439-APN-DNPM#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda “Autorizado por la ANMAT PM-1667-40”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la normativa vigente.

ARTÍCULO 4º.- Extiéndase el Certificado de Autorización e Inscripción en el RPPTM con los datos característicos mencionados en esta Disposición.

ARTÍCULO 5º.- Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica al nuevo producto. Por el Departamento de Mesa de Entrada, notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, conjuntamente con rótulos e instrucciones de uso autorizados y el Certificado mencionado en el artículo 4º. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

### DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS

Nombre comercial: **PD-L1 IHC 28-8 pharmDx**.

Indicación de uso: Ensayo inmunohistoquímico cualitativo que utiliza Monoclonal Rabbit Anti-PD-L1, Clon 28-8, indicado para el uso en la detección de la proteína PD-L1 en tejidos de melanoma y cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas, fijados con formol e incluidos en parafina mediante el sistema de visualización EnVisión FLEX en Autostainer Link 48.

Forma de presentación: Envases por 50 determinaciones, conteniendo: Peroxidase-Blocking Reagent (1 x 34.5 ml), Monoclonal Rabbit Anti-PD-L1 Clon 28-8 (1 x 19.5 ml), Negative Control Reagent (1 x 15 ml), LINKER Anti-Rabbit (1 x 34.5 ml), Visualization Reagent-HRP (1 x 34.5 ml), DAB+ Substrate Buffer (15 x 7.2 ml), DAB+ Chromogen (1 x 5 ml), DAB Enhacer (1 x 34.5 ml), EnVision FLEX Target Retrieval Solution Low pH 50x (6 x 30 ml) y Control Slides (15 portaobjetos).

Período de vida útil y condición de conservación: 14 (CATORCE) meses, desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8 °C.

Condición de venta: venta a Laboratorios de análisis clínicos. USO PROFESIONAL EXCLUSIVO.

Nombre y dirección del fabricante: DAKO NORTH AMERICA, INC., 6392 Via Real Carpinteria, CA 93013 (USA).

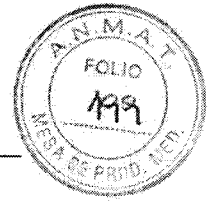
Expediente N° 1-47-3110-2442/16-2

av

Digitally signed by LEDE Roberto Luis  
Date: 2018.03.28 12:01:27 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.03.28 12:01:32 -03'00'



ROTULO EXTERNO DE ORIGEN

PD-L1 IHC 28-8  
pharmDx

- PEROXIDASE-BLOCKING REAGENT
- MONOCLONAL RABBIT ANTI-PD-L1 CLONE 28-8
- NEGATIVE CONTROL REAGENT
- LINKER, ANTI-RABBIT
- VISUALIZATION REAGENT-HRP
- DAB+ SUBSTRATE BUFFER
- DAB ENHANCER
- DAB+ CHROMOGEN
- EnVision™ FLEX TARGET RETRIEVAL SOLUTION LOW pH (50X)
- CONTROL SLIDES

2016-12-31

SK005

30150918

50

2°C / 8°C



(01)05700571108161(17)161231(10)30150918



Danger



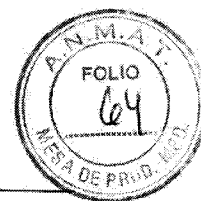
Dako North America, Inc.  
6382 Via Real  
Carpinteria, CA 93013 USA  
+1 805 566 6655

05

CAP. JOSÉ G. BOBBETT  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 11158

ROCHEM DIAGNÓSTICOS ARGENTINA S.A.  
Fernanda Mattar Mendonça  
D.N.I. 25.097.811

IF-2018-07663439-APN-DNPM#ANMAT



**SOBRERÓTULO**

**Nombre y dirección del Importador:** Rochem Biocare Argentina S.A, Herrera 1855,  
Planta Baja D-021, Barracas

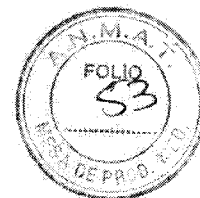
**Nombre del Director Técnico:** Farmacéutico Carlos Bobbett

**Autorizado por ANMAT - Cert N°**

*[Handwritten signature]*  
R. Biocare Argentina S.A.  
Fon. 011 4755.057.811  
Apoderado

*[Handwritten signature]*  
CARLOS E. BOBBETT  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 11158

*[Handwritten initials]*



9000AAC

2001-01-31

REF SK005

LOT 12345678

34.5 mL

2°C - 8°C

REF

REF

Dako

PD-L1 IHC 28-8  
pharmDx

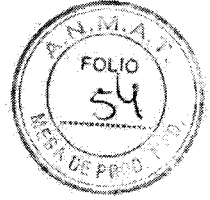
PEROXIDASE-BLOCKING  
REAGENT

INTIPROSA 1 Primario v2

CARLOS E. GIBBETT  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 11/58

*[Handwritten Signature]*  
Firma: *[Handwritten]*  
D. N. 23.027.811  
Aprobado

IF-2018-07663439-APN-DNPM#ANMAT



9000AAC

2001-01-31

REF SK005

LOT 12345678

19.5 mL

2°C

1A

ND

Dako

PD-L1 IHC 28-8 pharmDx

MONOCLONAL RABBIT ANTI-PD-L1 CLONE 28-8

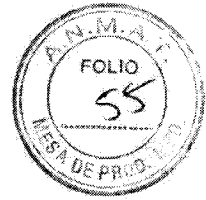
INTODACC Primary 92

16

*[Signature]*  
AG. L. ANE. S.P.E. S.A.  
Fernando Miranda Mengonça  
D.N.I. 25.097.811  
Apedarado

*[Signature]*  
CARLOS L. ROBBETT  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 11/68

IF-2018-07663439-APN-DNPM#ANMAT



9000AAC

2001-01-31

REF SK005

LOT 12345678

15 mL

2°C / 18°C

ND

Dako

PD-L1 IHC 28-8 pharmDx

NEGATIVE CONTROL REAGENT

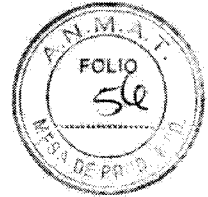
RT 0055 Primavera S.C.


*[Signature]*  
CARLOS E. DEBBIETT  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 11758


*[Signature]*  
Enriquez Maza, Gabriela  
D.N.I. 50367.811  
Apodstado

81





 SK005

 Dako

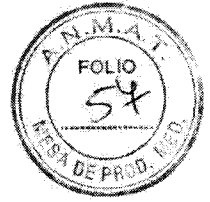
9000AAC	<input checked="" type="checkbox"/> 2001-01-31	PD-L1 IHC 28-8 pharmDx
	REF SK005	<b>LINKER ANTI-RABBIT</b>
	LDT 12345678	
	34.5 mL	
	2°C <sup>18°C</sup>	
	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	

INT 00084 Primary v2

*[Handwritten signature]*  
FARMACIA S.A.  
Fernando Martins Mondonça  
D.M. 25.007.811  
Apođerado

*[Handwritten signature]*  
CARLOS EDUARDO BOBBETT  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 1.168

*[Handwritten mark]*



9000AAC

2001-01-31

REF SK005

LOT 12345678

34.5 mL

2°C/8°C

DAK

IND

Dako

PD-L1 IHC 28-8  
pharmDx

VISUALIZATION  
REAGENT-HRP

INT0085 Plimar v2

*[Handwritten signature]*

... S.A.  
Farma...  
D.N.I. 20.087.811  
Apoderado

*[Handwritten signature]*

CARLOS E. ROBBETT  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 1768



SK005

**Dako**

9000AAC      2001-01-31      PD-L1 IHC 28-8  
 pharmDx

REF SK005      **DAB+**  
**SUBSTRATE BUFFER**

Lot: 12345678

7.2 ml.

2°C / 8°C

[ ]

NO

111020001 01/10/10

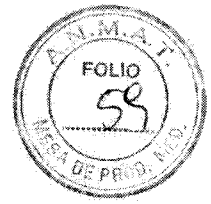
*CS*

**CARLOS C. ROBBETT**  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 M.N. 11159

*[Signature]*

... S.A.  
 Fernando ...  
 D.O.I. 75.007.011  
 Apoderado

IF-2018-07663439-APN-DNPM#ANMAT



9000AAC

2001-01-31

SK005

12345678

34.5 mL

2°C 8°C

Dako

PD-L1 IHC 28-8 pharmDx

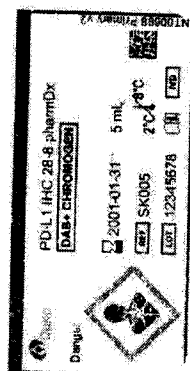
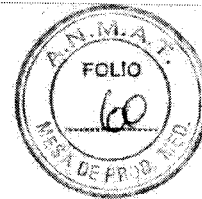
DAB ENHANCER

INTONEST Primary v2

*[Signature]*  
FERNANDO ALBERTO MANDUÇA  
D.M. 1.20.007.011  
Apoderado

*[Signature]*  
CARLOS E.G. FABBETT  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 1758

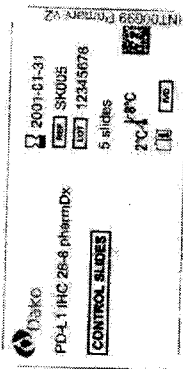
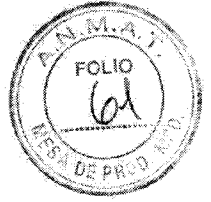
18/



*[Handwritten signature]*  
Participación en el Mercado  
D.L.N. 25.007-011  
Apoderado

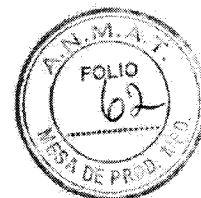
*[Handwritten signature]*  
CARLOS E. GABBETT  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 11/58

*[Handwritten initials]*




*CS*  
CARLOS E. ROBBETT  
FOLIO 61

*[Handwritten Signature]*  
ROBBETT CARLOS E. S.A.  
Perito en Alimentos Mezadonga  
C.I. N.º 15.087.811  
Aguarada



(01057009720305711701013110112345678)



2001-01-31

CE

EnVision™ FLEX  
Target Retrieval Solution  
Low pH (50x)  
DMB29

3 x 30 mL

2°C/8°C

Warning

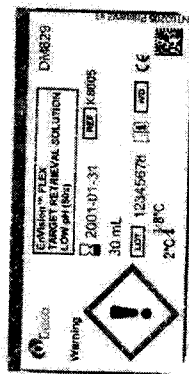
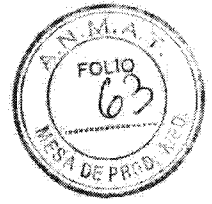
Dako Denmark A/S  
Produktionsvej 42  
DK-2800 Sødrup  
Tel: +45 85 85 00

Manufactured by Dako North America, Inc.  
for Dako Denmark A/S

*[Handwritten Signature]*  
FERNANDA DE MENDONÇA  
D.N.J. 21.037.811  
Adequado

*[Handwritten Signature]*  
CARLOS E. O. FRETT  
DIRECTOR TÉCNICO  
MAY 1998

1991



*[Handwritten signature]*  
FARMACIA S.A.  
D.N. 2007:BT1  
Aprobado

*[Handwritten signature]*  
CARLOS A. BABBETT  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 7158

*[Handwritten mark]*





## PD-L1 IHC 28-8 pharmDx

SK005

50 pruebas para uso con Autostainer Link 48

### Uso previsto

Para uso diagnóstico in vitro.

PD-L1 IHC 28-8 pharmDx es un ensayo inmunohistoquímico cualitativo que utiliza Monoclonal Rabbit Anti-PD-L1, Clon 28-8 indicado para el uso en la detección de la proteína PD-L1 en tejidos de melanoma y cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas (NSCLC) fijados con formol e incluidos en parafina (FFPE) mediante el sistema de visualización EnVision FLEX en Autostainer Link 48. La expresión de la proteína PD-L1 se define como el porcentaje de células tumorales que muestran tinción positiva de la membrana en cualquier intensidad.

La expresión de PD-L1, tal como la detecta PD-L1 IHC 28-8 pharmDx en NSCLC no escamosas, se puede asociar a una mejora de la supervivencia con OPDIVO® (nivolumab).

El estado positivo de PD-L1, tal como lo determina PD-L1 IHC 28-8 pharmDx en el melanoma, se correlaciona con la magnitud del efecto del tratamiento sobre la supervivencia sin progresión con OPDIVO®.

### Resumen y explicación

La unión de los ligandos para PD-1, PD-L1 y PD-L2, al receptor PD-1 que se encuentra en las células T, inhibe la proliferación de células T y la producción de citocina. En algunos tumores, tiene lugar un aumento de la expresión de los ligandos para PD-1 y señalar esta ruta puede contribuir a la inhibición de la vigilancia inmunitaria activa de los tumores por parte de las células T (1). OPDIVO® (nivolumab) es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) que se une al receptor PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2, produciendo una inhibición mediada por la ruta de PD-1 de la respuesta inmunitaria, incluida la respuesta inmunitaria antitumoral (2). En modelos sintéticos de tumores en ratones, el bloqueo de la actividad de PD-1 ocasionó una disminución del crecimiento tumoral (3). Se ha investigado el beneficio clínico de OPDIVO® y la utilidad clínica de PD-L1 IHC 28-8 pharmDx en NSCLC y el melanoma.

**NSCLC no escamosas:** La detección de células tumorales con expresión de PD-L1 en una muestra de un paciente con cáncer de pulmón de células no pequeñas y no escamosas puede indicar un beneficio de mejora de la supervivencia con tratamiento con OPDIVO® (nivolumab) para el paciente. Se analizaron muestras de pacientes en estudios clínicos con OPDIVO® patrocinados por Bristol-Myers Squibb utilizando PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. El estudio clínico CA209057 investigó la validez clínica de PD-L1 IHC 28-8 pharmDx para la evaluación del estado de PD-L1 en pacientes con NSCLC escamosa tratados con OPDIVO® (5;11). El efecto del tratamiento inmunoterápico con OPDIVO® anti-PD-L1 se ha correlacionado con la expresión de PD-L1 en pacientes con NSCLC y melanoma avanzados.

**Melanoma:** El antígeno 4 (CTLA-4) asociado al linfocito T citotóxico es un regulador negativo de la actividad de las células T. YERVOY® (ipilimumab) es un anticuerpo monoclonal que se une a CTLA-4 y bloquea la interacción de CTLA-4 con sus ligandos, CD80/CD86. Se ha demostrado que el bloqueo de CTLA-4 aumenta la activación y proliferación de células T, lo que contribuye a un incremento general de la respuesta inmunitaria antitumoral (4).

La PD-1 y la CTLA-4 inhiben la inmunidad antitumoral por medio de mecanismos complementarios y no redundantes. Se ha demostrado que la monoterapia con OPDIVO® y la combinación de OPDIVO® y YERVOY® suponen una mejora significativa en supervivencia sin progresión sobre el tratamiento solo con YERVOY® entre pacientes con melanoma avanzado que no habían recibido tratamiento con anterioridad (8-10).

Se analizaron muestras de tejido tumoral con melanoma de pacientes tratados con OPDIVO® en estudios clínicos patrocinados por Bristol-Myers Squibb utilizando PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. El estudio clínico CA209067 investigó la validez clínica de PD-L1 IHC 28-8 pharmDx para la evaluación de la expresión de PD-L1 en pacientes con melanoma tratados con OPDIVO®, OPDIVO® junto con YERVOY® y solo con YERVOY®.

OPDIVO® y YERVOY® son marcas comerciales propiedad de Bristol-Myers Squibb.

### Principio del procedimiento

PD-L1 IHC 28-8 pharmDx contiene el protocolo y los reactivos optimizados necesarios para finalizar un procedimiento de tinción IHC de muestras FFPE con Autostainer Link 48 y PT Link Pre-treatment Module (6). Tras la incubación con el anticuerpo monoclonal primario de PD-L1 o Negative Control Reagent (NCR), las muestras se incuban con un anticuerpo vinculador específico para la especie anfitriona del anticuerpo primario y, a continuación, se incuban con un reactivo de visualización listo para su uso que consta de moléculas de anticuerpo secundario y moléculas de peroxidasa de rábano picante ligadas a una cadena principal de polímero de dextrano. La conversión enzimática del cromógeno añadido posteriormente provoca la precipitación de un producto de reacción visible en el lugar del antígeno. El color de la reacción cromogénica está modificado por un reactivo de realce del cromógeno. Entonces, la muestra puede someterse a contratinción y se puede colocar el cubreobjetos. Los resultados se interpretan utilizando un microscopio óptico. Se suministran portaobjetos de control que contienen dos líneas celulares humanas incluidas en parafina, fijadas con formol para validar las sesiones de tinción.

### Materiales suministrados

PD-L1 IHC 28-8 pharmDx (n.º de catálogo SK005) se usa para la tinción automatizada con Autostainer Link 48. Los materiales enumerados a continuación son suficientes para 50 pruebas (50 portaobjetos incubados con Primary Antibody de PD-L1 y 50 portaobjetos incubados con el correspondiente Negative Control Reagent, 100 portaobjetos de pruebas en total). Se suministra Primary Antibody de PD-L1 adicional en el kit para tinción de 15 portaobjetos de control de líneas celulares. El número de pruebas se calcula en base al uso de 2 x 150 µl por portaobjetos de cada reactivo, excepto DAB+ y Target Retrieval Solution.

El kit suministra material suficiente para un máximo de 15 sesiones individuales de tinción.

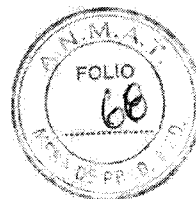
(placeholder)

Bristol-Myers Squibb S.A.  
Parque Tecnológico de Marabonça  
C.A. 23.097.811  
Apoderado

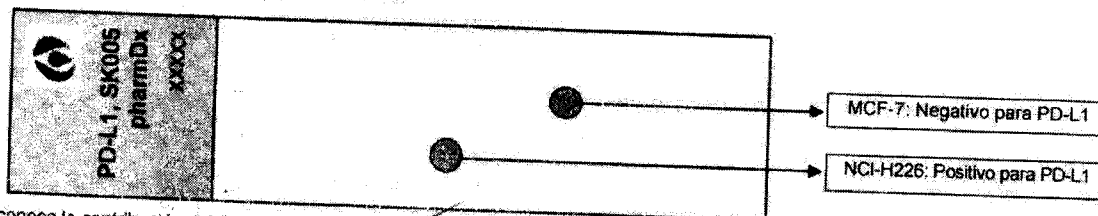
P04163ES\_02/SK00521-5/2016.01 p. 1/18

IF-2018-07663439-APN-DNPM#ANMAT  
CARLOS E. ROBBETT  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 11168  
página 14 de 31

6



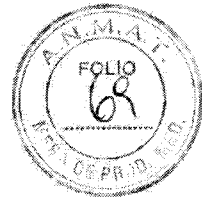
Cantidad	Descripción
1 x 34,5 ml	<b>Peroxidase-Blocking Reagent</b> <b>PEROXIDASE-BLOCKING REAGENT</b> Solución tamponada que contiene peróxido de hidrógeno, detergente y 0,015 mol/l de azida sódica.
1 x 19,5 ml	<b>Primary Antibody: Monoclonal Rabbit Anti-PD-L1, Clone 28-8</b> <b>MONOCLONAL RABBIT ANTI-PD-L1 CLONE 28-8</b> Anti-PD-L1 monoclonal de conejo en solución tamponada que contiene proteína estabilizadora y 0,015 mol/l de azida sódica.
1 x 15 ml	<b>Negative Control Reagent*</b> <b>NEGATIVE CONTROL REAGENT</b> Anticuerpo IgG de control monoclonal de conejo en una solución tamponada, que contiene proteína estabilizadora y 0,015 mol/l de azida sódica. *IgG de control monoclonal de conejo que Cell Signaling Technology vende bajo licencia.
1 x 34,5 ml	<b>LINKER, Anti-Rabbit</b> <b>LINKER, ANTI-RABBIT</b> Anticuerpo secundario de ratón frente a inmunoglobulinas de conejo en solución tamponada que contiene proteína estabilizadora y 0,015 mol/l de azida sódica.
1 x 34,5 ml	<b>Visualization Reagent-HRP</b> <b>VISUALIZATION REAGENT-HRP</b> Dextrano unido a moléculas de peroxidasa y moléculas de anticuerpo secundario de cabra contra inmunoglobulinas de conejo y ratón en una solución tamponada que contiene proteína estabilizadora y un agente antimicrobiano.
15 x 7,2 ml	<b>DAB+ Substrate Buffer</b> <b>DAB+ SUBSTRATE BUFFER</b> Solución tamponada que contiene peróxido de hidrógeno y un agente antimicrobiano.
1 x 5 ml	<b>DAB+ Chromogen</b> <b>DAB+ CHROMOGEN</b> Tetrahidrocloruro de 3,3'-diaminobencidina en disolvente orgánico.
1 x 34,5 ml	<b>DAB Enhancer</b> <b>DAB ENHANCER</b> Sulfato de cobre en agua.
6 x 30 ml	<b>EnVision FLEX Target Retrieval Solution, Low pH, 50x</b> <b>EnVision FLEX TARGET RETRIEVAL SOLUTION LOW pH (50X)</b> Solución tamponada, pH 6,1, que contiene un detergente y un agente antimicrobiano.
15 portaobjetos	<b>PD-L1 TMC 28-8 pharmDx Control Slides</b> <b>CONTROL SLIDES</b> Cada portaobjetos contiene cortes de dos líneas celulares en forma de sedimento, fijadas con formol e incluidas en parafina: NCI-H226** con expresión positiva de la proteína PD-L1 y MCF-7 con expresión negativa de la proteína PD-L1.



\*\*Se reconoce la contribución del Dr. AF Gazdar y del Dr. JD Minna del NIH en el desarrollo de NCI-H226 (Número ATCC: CRL-5826™)(7) (placeholder)

PD4163ES\_02/SK00521-9/2016.01 p. 2/18

IF-2018-07663439-APN-DNPM#ANMAT  
CARLOS E. BOBBETT  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.M. V. 158



Nota: Todos los reactivos incluidos están específicamente formulados para su uso en este kit. Para que la prueba pueda realizarse según las especificaciones, no deben realizarse sustituciones salvo en el caso de EnVision FLEX Target Retrieval Solution, Low pH, 50x (n.º de catálogo K8005). PD-L1 IHC 28-8 pharmDx se ha adaptado para su uso con Autostainer Link 48. Consulte los manuales del usuario de Autostainer Link 48 y PT Link para obtener más información.

**Material necesario, pero no suministrado**

- PT Link Pre-treatment Module (n.º de catálogo PT100/PT101)
- Autostainer Link 48 (n.º de catálogo AS480)
- EnVision FLEX Wash Buffer, 20x (n.º de catálogo K8007)
- EnVision FLEX Hematoxylin (Link) (n.º de catálogo K8008)
- Agua destilada o desionizada (agua de grado reactivo)
- Cronómetro
- Tejidos positivo y negativo para utilizar como controles del proceso (véase la sección "Control de calidad" y la Tabla 1)
- Portaobjetos para microscopio: Dako FLEX IHC Microscope Slides (n.º de catálogo K8020) o los portaobjetos cargados Fisherbrand Superfrost Plus
- Cubreobjetos
- Medio de montaje permanente y reactivos complementarios necesarios para montar los cubreobjetos
- Microscopio óptico (objetivo de 4x-40x aumentos)

**Precauciones**

1. Para uso en diagnóstico in vitro.
2. Para usuarios profesionales.
3. Este producto contiene azida sódica (NaN<sub>3</sub>), un compuesto químico altamente tóxico en su forma pura. Aunque a las concentraciones presentes en el producto no está clasificada como peligrosa, la NaN<sub>3</sub> puede reaccionar con las cañerías de plomo y cobre y formar acumulaciones de azidas metálicas muy explosivas. Tras desechar el producto, deje correr abundante cantidad de agua para evitar acumulaciones de azidas metálicas en las cañerías (12).
4. Primary Antibody, Negative Control Reagent, Linker y Visualization Reagent contienen materiales de origen animal.
5. Las muestras, antes y después de la fijación, y todos los materiales expuestos a ellas deben manipularse como si fuesen potencialmente infecciosas y deben eliminarse de acuerdo con las precauciones adecuadas (13).
6. Los tiempos, las temperaturas o los métodos de incubación diferentes de los especificados pueden producir resultados erróneos.
7. Los reactivos se suministran a la dilución óptima. Una nueva dilución puede ocasionar la pérdida de la tinción antigénica.
8. Visualization Reagent, Liquid DAB+ Chromogen y la solución preparada DAB+ Substrate-Chromogen Solution pueden verse afectados de forma negativa si se exponen a niveles excesivos de luz. No almacene componentes del sistema ni realice la tinción bajo una luz demasiado intensa, como la luz solar directa.
9. Los residuos de parafina pueden dar lugar a falsos negativos.
10. El uso de volúmenes de reactivos distintos a los recomendados puede provocar una pérdida de inmunorreactividad a la PD-L1 visible.
11. Los cortes de tejido de grandes dimensiones que abarquen  $\geq 2/3$  del portaobjetos pueden requerir 3 x 150  $\mu$ l de reactivo.
12. Como regla general, los menores de 18 años no pueden manipular este producto. Debe informarse minuciosamente a los usuarios acerca del procedimiento adecuado de trabajo, las propiedades peligrosas del producto y las instrucciones de seguridad necesarias. Consulte la hoja de datos de seguridad (SDS) para obtener información más detallada.
13. Utilice el equipo de protección personal adecuado para evitar el contacto con los ojos y la piel.
14. La solución no utilizada debe desecharse de acuerdo a las normativas locales, nacionales y de la UE.
15. Puede solicitar la hoja de datos de seguridad que se encuentra disponible para usuarios profesionales.



**Peligro**

- DAB+ Chromogen:** 1-5% Tetracioruro de bifenilo 3,3',4,4'-tetraaitetramonio
- H350 Puede provocar cáncer.
  - H341 Susceptible de provocar defectos genéticos.
  - P201 Procurarse las instrucciones antes del uso.
  - P202 No manipular antes de haber leído y comprendido todas las precauciones de seguridad.
  - P280 Usar guantes de protección. Usar protección para los ojos o la cara. Usar ropa protectora.
  - P308 + P313 EN CASO DE exposición demostrada o supuesta: Consultar a un médico.
  - P405 Guardar bajo llave.
  - P501 Eliminar el contenido/el recipiente de conformidad con la normativa local, regional, nacional e internacional.



**Advertencia**

- EnVision FLEX Target Retrieval Solution, Low pH (50x):** 1-5% de ácido cítrico
- H319 Provoca irritación grave en los ojos.
  - H411 Tóxico para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.
  - P280 Use protección para los ojos y el rostro.
  - P273 Evitar el vertido en el entorno.
  - P264 Lavarse cuidadosamente después de la manipulación.
  - P305 + P351 + P338 EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Enjuagar con agua cuidadosamente durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, cuando estén presentes y pueda hacerse con facilidad. Proseguir con el lavado.
  - P337 + P313 Si la irritación ocular persiste: Consultar a un médico.
  - P501 Eliminar el contenido/el recipiente de conformidad con la normativa local, regional, nacional e internacional.

(placeholder)

CARLOS BOBBETT  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 1158

10555\_02/SK00521-5/2016.01 p. 3/18  
IP-2018-07663439-APN-DNPM#ANMAT  
Fecha: 25.09.2018  
D.N. Apoderado



#### Almacenamiento

Almacene todos los componentes de PD-L1 IHC 28-8 pharmDx, incluidas las Control Slides, protegidos de la luz a 2-8 °C en el recipiente original cuando no se estén utilizando en Autostainer Link 48.

No utilice el kit después de la fecha de caducidad impresa en la parte externa del envase. Si los reactivos se almacenan en condiciones diferentes a las especificadas en estas instrucciones de uso, el usuario debe validar dichas condiciones.

No hay signos obvios que indiquen la inestabilidad de este producto, por lo que los controles positivo y negativo deben ejecutarse simultáneamente con las muestras del paciente.

#### Preparación de las muestras

Las muestras deben manipularse de forma que se conserve el tejido para su tinción IHC. Deberán emplearse los métodos habituales de procesamiento de tejidos.

##### Cortes de tejido en parafina

Está indicado el uso de tejidos fijados con formol e incluidos en parafina. Las condiciones de manipulación y procesamiento recomendadas son: tiempo de isquemia <30 minutos antes de la inmersión en el fijador, y tiempo de fijación de 24-48 horas con formol tamponado neutro al 10%. Otros fijadores no han sido validados y pueden producir resultados erróneos. Las muestras deben cortarse en bloques de 3 o 4 mm de grosor, fijarse con formol tamponado neutro al 10%, deshidratarse y secarse en una serie de alcoholes y xileno, y ser infiltradas con parafina fundida. La temperatura de la parafina no debe superar los 60 °C.

Las muestras de tejido deben cortarse en secciones de 4-5 µm. Después de realizar el corte, los tejidos deben montarse en portaobjetos Fisherbrand Superfrost Plus, portaobjetos cargados o portaobjetos para microscopio Dako FLEX IHC (n.º de catálogo K8020) y seguidamente colocarse en un horno a 58 ± 2 °C durante 1 hora. Para conservar la antigenicidad, los cortes de tejido, una vez montados en portaobjetos, deben estar protegidos de la luz a 2-8 °C, o a temperatura ambiente hasta 25 °C, y deben teñirse en un periodo de 4 meses tras ser cortados. Las condiciones de almacenamiento y manipulación de portaobjetos no deben superar los 25 °C en ningún momento tras el montaje para garantizar la integridad y antigenicidad del tejido.

El uso de PD-L1 IHC 28-8 pharmDx en tejidos descalcificados no ha sido validado, por lo que no puede recomendarse.

#### Preparación de los reactivos

Los siguientes reactivos deben prepararse antes de la tinción:

##### EnVision FLEX Target Retrieval Solution, Low pH, 50x

Prepare una cantidad suficiente de Target Retrieval Solution, Low pH, 1x diluyendo Target Retrieval Solution, Low pH, 50x en una proporción de 1:50 con agua de grado reactivo; el pH de Target Retrieval Solution 1x debe ser de 5,1 ± 0,2. Un frasco de 30 ml de Target Retrieval Solution, Low pH, 50x, diluida en una proporción de 1:50 generará 1,5 l de reactivo 1x, suficiente para rellenar un tanque de PT Link que tratará hasta 24 portaobjetos por uso. Deseche Target Retrieval Solution 1x después de tres usos y no la utilice después de 5 días tras la dilución.

Si es necesario, hay disponible más EnVision FLEX Target Retrieval Solution, Low pH, 50x con n.º de catálogo K8005.

##### EnVision FLEX Wash Buffer, 20x

Prepare una cantidad suficiente de Wash Buffer diluyendo Wash Buffer 20x en una proporción de 1:20 con agua destilada o desionizada (agua de grado reactivo) para los pasos de lavado. Almacene la solución 1x no utilizada a 2-8 °C durante no más de un mes. Deseche la solución tampón si tiene un aspecto turbio. Para más información, consulte el manual del usuario de su Autostainer Link 48.

EnVision FLEX Wash Buffer, 20x está disponible con n.º de catálogo K8007.

##### DAB+ Substrate-Chromogen Solution

Esta solución debe mezclarse bien antes de usar. La calidad de la tinción no se verá afectada por la formación de precipitado en la solución.

Para preparar la DAB+ Substrate-Chromogen Solution, añada 1 gota de Liquid DAB+ Chromogen por ml de DAB+ Substrate Buffer y mézclelo. La solución Substrate-Chromogen preparada es estable durante 5 días si se almacena protegida de la luz a 2-8 °C.

##### Notas importantes:

- Si usa un frasco entero de DAB+ Substrate Buffer, añada 9 gotas de DAB+ Chromogen. Aunque en la etiqueta aparezca 7,2 ml, este es el volumen utilizable y no tiene en cuenta el "volumen muerto" del frasco.
- El color del Liquid DAB+ Chromogen en el frasco puede variar de transparente a color marrón-lavanda. Esto no alterará el rendimiento de este producto. Diluya según las indicaciones anteriores. La adición de un exceso de Liquid DAB+ Chromogen al DAB+ Substrate Buffer causará el deterioro de la señal positiva.

#### Procedimiento de tinción en Autostainer Link 48

##### Notas sobre el procedimiento

El usuario debe leer estas instrucciones atentamente y familiarizarse con todos los componentes y los instrumentos antes de la utilización (véase el apartado "Precauciones").

Todos los reactivos deben estabilizarse a temperatura ambiente (20 a 25 °C) antes de la inmunotinción. De forma similar, todas las incubaciones deben realizarse a temperatura ambiente.

No deje que los cortes de tejido se sequen durante el procedimiento de tinción. Los cortes de tejido secos pueden presentar un aumento de tinción inespecífica.

(placeholder)

Dr. J.A.  
Ferreira  
057.811  
Apoaderado

PO4163ES\_02/SK00521-5/2016.01 p. 4/18  
CARLOS E. ROBBETT  
DIRECTOR DE 2018-07663439-APN-DNPM#ANMAT  
M.N. 1168



Todos los pasos y los tiempos de incubación requeridos para la tinción han sido preprogramados en el software Dako Link. Consulte los manuales del usuario de Autostainer Link 48 y PT Link para obtener información sobre los protocolos de programación y la carga de portaobjetos y reactivos.

**Nota:** Los reactivos y las instrucciones suministradas con este sistema se han diseñado para obtener resultados óptimos al usarse con los reactivos y materiales recomendados. Una mayor dilución de los reactivos o la modificación de los tiempos de incubación o de las temperaturas pueden producir resultados erróneos o incoherentes.

**Protocolo de tinción**

Seleccione el protocolo de tinción PD-L1 IHC 28-8 pharmDx entre las opciones del menú desplegable de DakoLink.

Todos los pasos y los tiempos de incubación requeridos para la tinción han sido preprogramados en DakoLink. Si no encuentra en su servidor los protocolos correspondientes a PD-L1 IHC 28-8 pharmDx, póngase en contacto con su representante local del servicio técnico.

**Paso 1: Procedimiento de desparafinización, rehidratación y recuperación antigénica (3 en 1)**

**Procedimiento recomendado:**

Para más detalles, consulte la Guía del usuario de PT Link.

Ajuste Preheat (Precalentar) y Cool (Enfriamiento) del PT Link (n.º de catálogo PT100/PT101) a 65 °C. Ajuste Heat (Conservación calor) a 97 °C durante 20 minutos.

- ▶ Llene los tanques del PT Link con 1,5 l de solución de trabajo Target Retrieval Solution, Low pH, 1x por tanque para cubrir los cortes de tejido.
- ▶ Precaliente Target Retrieval Solution a 65 °C.
- ▶ Sumerja las gradillas Autostainer que contienen cortes de tejido FFPE montados en la solución precalentada Target Retrieval Solution, Low pH, (1 solución de trabajo) en el tanque del PT Link. Incube durante 20 minutos a 97 °C.
- ▶ En cuanto haya finalizado el tiempo de incubación para la recuperación antigénica y la temperatura haya bajado a 65 °C, retire del tanque del PT Link cada gradilla Autostainer para portaobjetos con los portaobjetos y colóque **inmediatamente** la gradilla Autostainer con los portaobjetos en un tanque (p. ej., PT Link Rinse Station, n.º de catálogo PT109) con Wash Buffer (n.º de catálogo K8007) diluido y a temperatura ambiente.
- ▶ Deje los portaobjetos en Wash Buffer diluido y a temperatura ambiente durante 5 minutos.

**Paso 2: Procedimiento de tinción**

Tras el procedimiento de desparafinización, rehidratación y recuperación antigénica (3 en 1), las gradillas Autostainer con portaobjetos se colocan en Autostainer Link 48. Asegúrese de que los portaobjetos permanezcan húmedos durante la carga, y antes de empezar la sesión. El instrumento realizará el proceso de tinción aplicando el reactivo apropiado, monitorizando el tiempo de incubación y enjuagando los portaobjetos entre reactivos. Los tiempos de los reactivos han sido preprogramados en el software Dako Link.

**Paso 3: Contratinción**

Los portaobjetos pueden someterse a contratinción durante 7 minutos con EnVision FLEX Hematoxylin (Link) (n.º de catálogo K8008). El tiempo de incubación de Hematoxylin está preprogramado en el protocolo.

**Paso 4: Montaje**

Se requiere un medio de montaje no acuoso y permanente.

**Nota:** Con el tiempo puede producirse alguna decoloración en los portaobjetos teñidos en función de diferentes factores incluidos, pero sin limitarse a, contratinción, materiales de montaje y métodos y condiciones de almacenamiento. Para minimizar la pérdida de intensidad, almacene los portaobjetos en un lugar oscuro a temperatura ambiente (20-25 °C).

**Control de calidad**

La calidad de los reactivos de PD-L1 IHC 28-8 pharmDx ha sido controlada mediante inmunohistoquímica utilizando los procedimientos de recuperación antigénica y tinción explicados anteriormente. Las desviaciones en los procedimientos recomendados para la fijación, el procesamiento y la inclusión de los tejidos en el laboratorio pueden causar variaciones notables en los resultados. En cada sesión de tinción deben realizarse controles de calidad. Estos controles de calidad se especifican en la Tabla 1 e incluyen: muestra tisular de paciente con tinción de H&E; tejidos de control positivo y negativo proporcionados por un laboratorio; y un portaobjetos de control suministrado por Dako (15). En los Estados Unidos deben consultarse las pautas de control de calidad del College of American Pathologists (CAP) Certification Program for Immunohistochemistry, además del CLSI Quality Assurance for Immunocytochemistry, Approved Guideline (14) para obtener información adicional.

**Verificación del ensayo**

Antes del uso inicial de un sistema de tinción en un procedimiento diagnóstico, el usuario debe verificar los resultados del ensayo, analizando una serie de tejidos proporcionados por un laboratorio con características de resultados IHC conocidas que representen tejidos positivos y negativos conocidos. Consulte los procedimientos de control de calidad indicados anteriormente en esta sección del prospecto del producto. Estos procedimientos de control de calidad deben repetirse para cada nuevo kit, o siempre que se produzca un cambio en los parámetros de ensayo. En la Tabla 12 se indican las opciones de solución de problemas, sus causas y las acciones correctivas sugeridas.

**Interpretación de la tinción: NSCLC no escamosas**

La evaluación de los portaobjetos debe ser realizada por un anatomopatólogo, con un microscopio óptico. Para la evaluación de la tinción y la puntuación inmunohistoquímicas de PD-L1, se puede utilizar un objetivo de 4 aumentos para la valoración inicial de la muestra completa, seguido de objetivos de 10-20 aumentos para la puntuación (si es necesario, se puede utilizar de 40 para confirmación). La tinción para PD-L1 se indica con un producto de reacción (3,3'-diaminobencidina, DAB) marrón.

La tinción positiva para PD-L1 se define como la tinción de la membrana plasmática circunferencial completa o lineal parcial de las células tumorales con cualquier intensidad. Debe evaluarse la muestra completa. Todas las células tumorales viables del portaobjetos del paciente con tinción de PD-L1 deben evaluarse e incluirse en la evaluación de la puntuación de PD-L1. Debe haber presente un mínimo de 100 células tumorales viables en el portaobjetos del paciente con tinción de PD-L1 para determinar el porcentaje de células teñidas.

La tinción citoplasmática, si la hay, no se considera a efectos de puntuación. También se pueden tener inmunocitos y células benignas (p. ej., al infiltrar linfocitos o macrófagos) con PD-L1; sin embargo, no deben incluirse en la puntuación para la determinación de positividad para PD-L1.

(placeholder)

*Handwritten signature*  
CARLOS ROBBETT  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 1158

2018-07663439-APN-DNPM#ANMAT  
página 18 de 31



**Interpretación de la tinción: melanoma**

La evaluación de los portaobjetos debe ser realizada por un anatomopatólogo, con un microscopio óptico. Para la evaluación de la tinción y la puntuación inmunohistoquímicas de PD-L1, se puede utilizar un objetivo de 4 aumentos para la valoración inicial de la muestra completa, seguido de objetivos de 10-20 aumentos para la puntuación (si es necesario, se puede utilizar de 40 para confirmación). La tinción para PD-L1 se indica con un producto de reacción (3,3'-diaminobencidina, DAB) marrón.

Debe evaluarse la muestra completa. Todas las células tumorales viables del portaobjetos del paciente con tinción de PD-L1 deben evaluarse e incluirse en la evaluación de la puntuación de PD-L1. Debe haber presente un mínimo de 100 células tumorales viables en el portaobjetos del paciente con tinción de PD-L1 para determinar el porcentaje de células teñidas. Registre el porcentaje de células teñidas y si la muestra es positiva o negativa según el nivel de expresión de PD-L1. La muestra se considera positiva para PD-L1 si  $\geq 1\%$  de células del melanoma presentan tinción para PD-L1 de la membrana plasmática circunferencial completa o lineal parcial de las células tumorales con cualquier intensidad. La muestra se considera negativa para PD-L1 si  $< 1\%$  de células del melanoma presentan tinción para PD-L1 de la membrana plasmática circunferencial completa o lineal parcial de las células tumorales con cualquier intensidad.

La tinción citoplasmática, si la hay, no se considera a efectos de puntuación. También se pueden teñir inmunocitos y células benignas (p. ej., al infiltrar linfocitos o macrófagos) con PD-L1; sin embargo, no deben incluirse en la puntuación para la determinación de positividad para PD-L1.

**NOTA:** Cuando se interpretan muestras de paciente con melanoma, puede existir pigmentación de melanina marrón. La melanina debe excluirse al puntuar la tinción de la membrana plasmática; puede resultar útil la comparación con un portaobjetos secuencial teñido con NCR para identificar y excluir el contenido de melanina. Si una melanina muy elevada descarta la puntuación de la tinción de la membrana plasmática de células tumorales, puede excluirse la muestra de interpretación y considerarse indeterminada.

Para cada sesión de tinción, deben examinarse los portaobjetos del modo presentado en la Tabla 1 para determinar la validez de la sesión de tinción y permitir una evaluación de la tinción del tejido muestra.

Consulte el manual de interpretación de PD-L1 IHC 28-8 pharmDx para el cáncer de pulmón de células no pequeñas y no escamosas o para el melanoma si desea obtener instrucciones adicionales.

**Tabla 1: Orden recomendado para la evaluación de portaobjetos**

Muestras	Exposición de motivos	Requisitos
1. H&E (Suministrada por un laboratorio)	Se evalúa primero una tinción de hematoxilina y eosina (H&E) de la muestra de tejido para valorar la histología del tejido y la calidad de conservación.	La tinción con H&E y el ensayo PD-L1 IHC 28-8 pharmDx deben realizarse en secciones en serie del mismo bloque de parafina de la muestra. Las muestras tisulares deben estar intactas, bien conservadas y deben confirmar el tipo de tumor.
2. Portaobjetos Control Slide (Suministrado por Dako)	Un portaobjetos Control Slide teñido con el anticuerpo primario de PD-L1 de PD-L1 IHC 28-8 pharmDx debe examinarse para asegurarse de que todos los reactivos funcionen correctamente. El portaobjetos Control Slide contiene el sedimento de la línea celular positiva para PD-L1 y el sedimento de la línea celular negativa para PD-L1.	Debe teñirse un portaobjetos Control Slide con Primary Antibody de PD-L1 en cada sesión de tinción. <b>Criterios de aceptación para NCI-H226 (línea celular de control positiva para PD-L1):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tinción de la membrana plasmática de <math>\geq 80\%</math> de las células con intensidad media de la tinción <math>\geq 2+</math>.</li> <li>Tinción no específica con intensidad <math>&lt; 1+</math>.</li> </ul> <b>Criterios de aceptación para MCF-7 (línea celular de control negativa para PD-L1):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tinción no específica.</li> <li>Tinción no específica con intensidad <math>&lt; 1+</math>. Tenga en cuenta que en ocasiones puede observarse la tinción de unas pocas células en el sedimento celular MCF-7. Se aplican los siguientes criterios de aceptación: es aceptable la presencia de <math>\leq 10</math> células totales con tinción de la membrana plasmática definida, o con tinción citoplasmática con <math>\geq 1+</math> de intensidad dentro de los límites del sedimento celular MCF-7.</li> </ul> Si alguna de las líneas celulares de control no cumple estos criterios, todos los resultados de las muestras del paciente deberán considerarse no válidos.
3. Portaobjetos con tejido de control positivo (Suministrados por un laboratorio)	A continuación deben examinarse los portaobjetos con tejido de control positivo teñidos con anticuerpo primario de PD-L1 y Negative Control Reagent. Estos portaobjetos verifican que el método de fijación y el proceso de recuperación antigénica son efectivos. Los controles de tejido positivos conocidos solo deben utilizarse para la monitorización del rendimiento adecuado de los tejidos procesados y los reactivos del ensayo. NO como ayuda para realizar un diagnóstico específico de las muestras del paciente.	Los controles deben ser muestras procedentes de biopsia o quirúrgicos del mismo tipo de tumor que la muestra del paciente, fijados, procesados e incluidos tan rápido como sea posible de la misma forma que las muestras del paciente. Utilice muestras intactas para la interpretación de los resultados de tinción, puesto que las células necróticas o degeneradas a menudo muestran tinción no específica. Los tejidos seleccionados para uso como controles positivos de tejido deben dar una tinción positiva de débil a moderada cuando se tiñen con PD-L1 de forma que puedan detectarse cambios sutiles en la sensibilidad del ensayo. Deben incluirse dos portaobjetos de control de tejido positivo en cada sesión de tinción. <b>Portaobjetos teñido con PD-L1:</b> Debe observarse presencia de tinción marrón en la membrana plasmática. La tinción no específica debe ser $\leq 1+$ . <b>Portaobjetos teñido con Negative Control Reagent:</b> No hay tinción de la membrana. La tinción no específica debe ser $\leq 1+$ . Si los controles positivos de tejido no pueden demostrar una tinción positiva apropiada, los resultados de las muestras de la prueba deben considerarse no válidos.

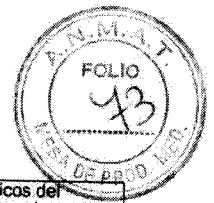
(placeholder)

PD4166ES\_02/SK00321-5/2016.01 p. 6/18

IF-2018-01663439-APN-DNPM#ANMAT

CARLOS E. G. BETT  
BIOPATÓLOGO  
S.N. 158





<p>4. Portaobjetos con tejido de control negativo (Suministrados por un laboratorio)</p>	<p>A continuación deben examinarse los portaobjetos con tejido de control negativo (conocidos por ser negativos para PD-L1) teñidos con anticuerpo primario de PD-L1 y Negative Control Reagent para verificar la especificidad del marcado del antígeno diana por el anticuerpo primario. De forma alternativa, las porciones negativas de tejido de control positivo pueden funcionar igual que el tejido de control positivo, aunque debe verificarlo el usuario.</p>	<p>Los controles deben ser muestras procedentes de biopsia o quirúrgicas del mismo tipo de tumor que la muestra del paciente, fijados, procesados e incluidos tan rápido como sea posible de la misma forma que las muestras del paciente.</p> <p>Deben incluirse dos portaobjetos de control de tejido negativo en cada sesión de tinción.</p> <p><b>Portaobjetos teñido con PD-L1:</b> No hay tinción de la membrana en células tumorales. La tinción no específica debe ser <math>\leq 1+</math>.</p> <p><b>Portaobjetos teñido con Negative Control Reagent:</b> No hay tinción de la membrana. La tinción no específica debe ser <math>\leq 1+</math>.</p> <p>Si se produce tinción específica de la membrana plasmática en los portaobjetos con tejido de control negativo, los resultados de la muestra del paciente deben considerarse no válidos.</p>
<p>5. Portaobjetos de tejido del paciente teñido utilizando Negative Control Reagent</p>	<p>Examine las muestras del paciente teñidas con Negative Control Reagent de PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Se utiliza Negative Control Reagent en lugar del anticuerpo primario y sirve de ayuda en la interpretación de la tinción específica en la zona del antígeno.</p>	<p>La ausencia de tinción de la membrana plasmática verifica el marcado específico del antígeno diana por parte del anticuerpo primario de PD-L1. La tinción no específica debe ser <math>\leq 1+</math>.</p>
<p>6. Portaobjetos con tejido de paciente teñido utilizando el anticuerpo primario PD-L1</p>	<p>Examine por último todo el portaobjetos de las muestras del paciente teñidas con el anticuerpo primario de PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Consulte los apartados Resumen y explicación, Limitaciones y Características de resultados para obtener información específica respecto a la inmunorreactividad de PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.</p>	<p>Debe evaluarse la intensidad de tinción positiva dentro del contexto de una tinción de fondo no específica observada en el portaobjetos del Negative Control Reagent en la misma sesión.</p> <p>Igual que con cualquier prueba inmunohistoquímica, un resultado negativo significa que el antígeno no se ha detectado, y no necesariamente que esté ausente de las células o el tejido sometido a ensayo.</p> <p>Todas las células tumorales viables del portaobjetos del paciente con tinción de PD-L1 deben evaluarse e incluirse en la evaluación de la puntuación de PD-L1. Debe haber presente un mínimo de 100 células tumorales viables en el portaobjetos del paciente con tinción de PD-L1 para determinar el porcentaje de células teñidas.</p>

**Limitaciones generales**

1. La inmunohistoquímica es un proceso de diagnóstico de varias etapas que requiere formación especializada en la selección de los reactivos apropiados; la selección, la fijación y el procesamiento de tejidos; la preparación del portaobjetos de inmunohistoquímica, y la interpretación de los resultados de la tinción.
2. El resultado de la tinción de tejidos depende de la manipulación y el procesamiento que se haga del tejido antes de su tinción. Los procedimientos incorrectos de fijación, congelación, descongelación, lavado, secado, calentamiento, corte o contaminación con otros tejidos o fluidos, pueden producir artefactos, el atrapamiento de anticuerpos o resultados falsos negativos. Los resultados incoherentes pueden deberse a variaciones en los métodos de fijación e inclusión, o a irregularidades inherentes al tejido.
3. Una contratinción excesiva o incompleta puede invalidar la interpretación correcta de los resultados.
4. La interpretación clínica de toda tinción positiva o de su ausencia debe evaluarse en el contexto de la presentación clínica, la morfología y otros criterios anatomopatológicos. La interpretación clínica de toda tinción, o de su ausencia, debe complementarse con estudios morfológicos y controles adecuados, así como con otras pruebas diagnósticas. Un anatomopatólogo certificado y familiarizado con los anticuerpos, reactivos y métodos utilizados, debe responsabilizarse de interpretar el portaobjetos teñido. La tinción debe realizarse en un laboratorio certificado y con licencia, bajo la supervisión de un anatomopatólogo responsable de la revisión de los portaobjetos teñidos y de garantizar la corrección de los controles positivos y negativos.
5. Es posible que los tejidos de las personas infectadas con el virus de la hepatitis B y con antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) muestren tinción no específica con peroxidasa de rábano picante (15).
6. La posibilidad de reacciones imprevisibles en tipos de tejido embodados no puede eliminarse por completo, debido a la variabilidad de la expresión del antígeno en neoplasias u otros tejidos patológicos. En caso de obtener resultados inesperados, póngase en contacto con el servicio de asistencia técnica de Dako.
7. Pueden observarse resultados falsos positivos debidos a una unión no inmunológica de las proteínas o de los productos de reacción del sustrato. También pueden estar provocados por la actividad de la pseudoperoxidasa (eritrocitos) y la actividad de la peroxidasa endógena (citocromo C) (14).
8. Los reactivos y las instrucciones suministradas con este sistema se han diseñado para obtener resultados óptimos. Una mayor dilución de los reactivos o la modificación de los tiempos de incubación o de las temperaturas pueden producir resultados erróneos o incoherentes.

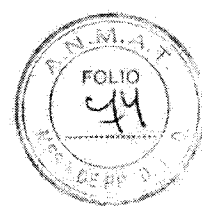
**Limitaciones específicas del producto**

1. Es posible que la degradación del antígeno en los tejidos provoque con el tiempo resultados falsos negativos. Los cortes de tejido, una vez montados en portaobjetos, deben estar protegidos de la luz a 2-8 °C, o a temperatura ambiente hasta 25 °C, y deben teñirse en un periodo de 4 meses tras ser cortados. Las condiciones de almacenamiento y manipulación de portaobjetos no deben superar los 25 °C en ningún momento tras el montaje para garantizar la integridad y antigenicidad del tejido.
2. Para obtener resultados óptimos y reproducibles, la proteína PD-L1 requiere pretratamiento para recuperación antigénica cuando los tejidos se fijan de manera estándar (formol tamponado neutro) y se incluyen en parafina.
3. No reemplace reactivos de números de lote distintos de este producto, o de kits de otros fabricantes. La única excepción es EnVision FLEX Target Retrieval Solution, Low pH 50x, que está disponible, si es necesario, con el n.º de catálogo K8005.
4. Las líneas celulares de control de tinción deben usarse solo para la validación de la sesión de tinción. No deben usarse para puntuar la reacción a la tinción en cortes de tejido.
5. El empleo de PD-L1 IHC 28-8 pharmDx en tejidos con fijadores diferentes al formol tamponado neutro al 10% no ha sido validado.
6. Las biopsias con aguja por escisión, incisión, en sacabocados o con aguja gruesa se consideraron tipos de muestras aceptables para los ensayos clínicos con PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Los aspirados con aguja fina u otras muestras citológicas eran insuficientes para análisis de biomarcadores y se excluyeron de los ensayos clínicos que utilizaban PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

(placeholder)

CARLOS E. S. BABBETT  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 1158

ANMAT  
RISTOS Mendota  
DIRECCIÓN  
25.027.811  
Aprobado



**Evaluación del rendimiento no clínico**

**Especificidad analítica para PD-L1 IHC 28-8 pharmDx**

El anticuerpo primario para PD-L1 IHC 28-8 pharmDx es un anticuerpo monoclonal de conejo contra la PD-L1 humana, clon 28-8. El inmunógeno utilizado para generación de anticuerpos es una PD-L1 humana recombinante purificada que contiene el dominio extracelular (Phe19-Thr239) de la PD-L1 humana. La tinción de IHC con el anticuerpo primario de PD-L1 no presentó reactividad cruzada para PD-L2 expresada de forma exógena en células de ovario de hámster chino (CHO).

PD-L1 IHC 28-8 pharmDx detecta específicamente la proteína de la membrana de PD-L1 en células tumorales de tejidos FFPE, que pueden desaparecer totalmente por la adición del antígeno de PD-L1. PD-L1 IHC 28-8 pharmDx no detecta la proteína de la membrana de PD-L1 en células tumorales inactivadas de PD-L1 en el que se elimina genéticamente el gen de PD-L1.

**Tejidos neoplásico y normal**

La Tabla 2 resume la inmunoreactividad de Monoclonal Rabbit Anti-Human PD-L1 en el panel recomendado para tejidos normales. La Tabla 3 resume la inmunorreactividad de Monoclonal Rabbit Anti-Human PD-L1 en tejidos neoplásicos en micromatrices de tejidos multitumorales. Todos los tejidos se fijaron con formal y se incluyeron en parafina, y se tiñeron con PD-L1 IHC 28-8 pharmDx, según estas instrucciones de uso. PD-L1 IHC 28-8 pharmDx detectó la proteína PD-L1 localizada en la membrana plasmática de tipos de células que se sabe que expresan el antígeno de PD-L1, como inmunocitos y células de origen epitelial, principalmente células tumorales.

**Tabla 2: Resumen de la reactividad de PD-L1 IHC 28-8 pharmDx en tejido normal**

Tipo de tejido (n.º analizado)	Tinción positiva de la membrana plasmática: Elementos tisulares	Tinción citoplasmática positiva: Elementos tisulares
Amígdala (3)	3/3 epitelio de la cripta 3/3 centro germinal (inmunocitos)	0/3
Bazo (3)	1/3 macrófagos 3/3 células lisoriales	0/3
Células mesoteliales (3)	0/3	0/3
Cerebelo (3)	0/3	0/3
Cerebro (3)	0/3	0/3
Colon (3)	2/3 macrófagos	0/3
Cuello uterino (3)	1/3 epitelio	1/3 epitelio
Esófago (3)	0/3	0/3
Estómago (3)	0/3	0/3
Glándula salivar (3)	0/3	0/3
Hígado (3)	2/3 inmunocitos	2/3 inmunocitos
Hipófisis (3)	1/3 adenohipófisis anterior	1/3 adenohipófisis anterior 3/3 neurohipófisis posterior
Intestino delgado (2)	0/2	0/2
Mama (3)	0/3	0/3
Médula ósea (3)	3/3 megacariocitos	3/3 megacariocitos
Músculo, cardíaco (3)	0/2	0/2
Músculo, esquelético (3)	0/2	0/2
Nervio, periférico (3)	0/3	0/3
Ovario (3)	0/3	0/3
Páncreas (3)	3/3 epitelio (principalmente células de los islotes)	3/3 epitelio (principalmente células de los islotes)
Paratiroides (3)	3/3 epitelio	0/3
Piel (3)	0/3	1/3 epitelio
Próstata (2)	0/2	0/2
Pulmón (3)	3/3 macrófagos alveolares	0/3
Riñón (3)	3/3 epitelio tubular	3/3 epitelio tubular
Suprarrenal (3)	3/3 células medulares	3/3 células medulares
Testículo (3)	0/3	1/3 células de Leydig
Timo (3)	3/3 epitelio medular	0/3
Tiroides (3)	0/3	0/3
Útero (3)	0/3	0/3

**Tabla 3: Resumen de la reactividad de PD-L1 IHC 28-8 pharmDx en tejido neoplásico**

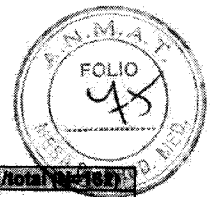
Tipo de tumor	Ubicación / Órgano	Positivo para PD-L1/total (N=162)
Adenocarcinoma	Apéndice	1/1
	Cabeza y cuello, bóveda del paladar	0/1
	Carcinoma broncoalveolar, pulmón	0/1
	Colon	2/5
	Colon, con metástasis en el hígado	1/1
	Colon, mucinoso	0/1
	Cuello uterino, tipo endocervical	0/1
	Esófago	1/1
	Estómago	1/6
	Estómago, mucinoso	0/1
Gastrointestinal, con metástasis en el pulmón	0/1	

(placeholder)

*[Handwritten signature]*  
 Apoderado

PO4163ES\_02/SK00521-5/2016.01 p. 8/18  
 IF 2018-07663439-APN-DNPM#ANMAT  
 CARLOS E. ROBBETT  
 DIRECTOR TECNICO  
 página 21 de 31





Tipo de tumor	Dirección : Origen	Positivo para PD-L (Nota: 0-100)	
	Glándula parótida/saliva	0/2	
	Intestino delgado	0/2	
	Mama, DCIS	0/2	
	Mama, ductal invasivo	3/7	
	Mama, ductal invasivo con metástasis en el ganglio linfático	1/1	
	Ovario, endometriode	0/1	
	Ovario, mucinoso	0/1	
	Ovario, seroso	0/1	
	Ovarios	0/1	
	Páncreas	1/2	
	Páncreas, ductal	0/3	
	Próstata	2/4	
	Pulmón	2/5	
	Recto	2/4	
	Tiroides, folicular	0/1	
	Tiroides, folicular papilar	0/1	
	Tiroides, papilar	0/3	
	Útero, célula clara	1/1	
	Útero, endometrio	1/3	
	Vesícula biliar	2/4	
Astrocitoma	Cerebro	0/3	
Carcinoma	Nasofaríngeo, NPC	0/1	
Carcinoma corticosuprarrenal	Suprarrenal	0/1	
Carcinoma de células basales	Piel	0/1	
Carcinoma de células en anillo de sello	Carcinoma de células en anillo de sello de colon con metástasis en el ovario	0/1	
	Colon	0/1	
Carcinoma de células escamosas	Cabeza y cuello	0/2	
	Carcinoma de células escamosas de esófago con metástasis en el ganglio linfático	1/1	
	Cuello uterino	2/4	
	Esófago	4/7	
	Piel	1/2	
	Pulmón	1/3	
	Útero	1/1	
Carcinoma de células grandes	Pulmón	1/1	
Carcinoma de células pequeñas	Pulmón	1/2	
Carcinoma de células renales			
	Célula clara	Riñón	0/6
	Papilar	Riñón	0/1
Carcinoma de células transicionales	Riñón	0/1	
	Vejiga	3/6	
Carcinoma embrionario	Testículo	0/1	
Carcinoma hepatocelular	Hígado	1/5	
Carcinoma medular	Tiroides	0/1	
Cordoma	Cavidad pélvica	0/1	
Ependimoma	Cerebro	0/1	
Espematocitoma	Testículo	0/2	
Glioblastoma	Cerebro	0/1	
Hepatoblastoma	Hígado	0/1	
Insulinoma	Páncreas	0/1	
Linfoma			
	Anaplásico de células grandes	Ganglio linfático	1/1
	Difuso de células B	Ganglio linfático	2/4
	Hodgkin	Ganglio linfático	2/2
	No Hodgkin	Ganglio linfático	1/1
Liposarcoma	Cavidad abdominal, mucinosa	0/1	
Meduloblastoma	Cerebro	0/1	
Melanoma	Cavidad nasal	0/1	
	Recto	0/1	
Meningioma	Cerebro	0/2	
Mesotelioma	Peritoneo	0/1	
Neuroblastoma	Retroperitoneo	0/1	
Neuroectodérmico primitivo	Retroperitoneo	0/1	
Neurofibroma	Tejido blando, región lumbar	0/1	
Sarcoma			
	Célula clara	Pared abdominal	0/1
	Condrosarcoma	Hueso	0/1
	Leiomiomasarcoma	Tejido blando, pared torácica	0/1
		Vejiga	0/1

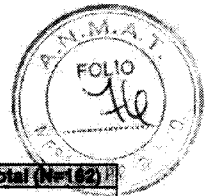
(placeholder)

P04162ES\_02/SK00521-5/2016.01 p. 9/18

CARLOS JOBBETT  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 11458

*[Handwritten signature]*  
M. N. 11458

2018-07663439-APN-DNPM#ANMAT



Tipo de tumor	Distribución / Órgano	Positivo para PD-L1/total (N=162)
Liposarcoma	Cavidad abdominal, mucinosa	0/1
Osteosarcoma	Hueso	0/2
Rabdomiosarcoma	Próstata	0/1
	Retroperitoneo	0/1
	Tejido blando, embrionario	0/1
Sarcoma sinovial	Cavidad pélvica	0/1
Seminoma	Testículo	0/2
Timoma	Mediastino	1/1
Tumor intersticial	Colon	0/1
	Intestino delgado	0/1
	Recto	0/1

**Sensibilidad analítica: NSCLC no escamosas -**

La sensibilidad analítica de PD-L1 IHC 28-8 pharmDx se analizó en 112 casos únicos de muestras FFPE de NSCLC no escamosas en los estadios del I a IV con un lote de producción fabricado. La evaluación de la expresión de PD-L1 mostró tinción en un rango de 0-100% de células tumorales positivas y de 0-3 de intensidad de la tinción.

**Repetibilidad/Reproducibilidad externa: NSCLC no escamosas**

La repetibilidad y reproducibilidad externa de PD-L1 IHC 28-8 pharmDx se evaluó en Dako y tres centros de análisis externos respectivamente. Los datos de rendimiento se proporcionan en la Tabla 4 y la Tabla 5. Se determinó el porcentaje de concordancia negativa (NPA), el porcentaje de concordancia positiva (PPA) y el porcentaje de concordancia general (OA) de una comparación independiente por pares de las pruebas para cada nivel de expresión de PD-L1 evaluado. Se aplicó la observación de mayor frecuencia como referencia para calcular el NPA, PPA, OA y los correspondientes intervalos de confianza de la puntuación Wilson al 95%; por tanto, se excluyó de las comparaciones por pares uno de los resultados con esta observación.

**Tabla 4: Repetibilidad de PD-L1 IHC 28-8 pharmDx - NSCLC no escamosas**

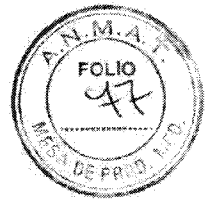
Repetibilidad	Método	% de concordancia (IC del 95%)		
		Nivel de expresión ≥1%	Nivel de expresión ≥5%	Nivel de expresión ≥10%
Interinstrumento	Se analizó cada una de las 10 muestras de NSCLC no escamosas con un intervalo de expresión IHC de PD-L1 con tres repeticiones en cada uno de los tres instrumentos Autostainer Link 48. Se realizó un total de 60 comparaciones independientes por pares.	NPA 100 (82.4; 100) PPA 100 (91.6; 100) OA 100 (94.0; 100)	NPA 100 (86.2; 100) PPA 100 (90.4; 100) OA 100 (94.0; 100)	NPA 100 (91.6; 100) PPA 100 (82.4; 100) OA 100 (94.0; 100)
Interanalista	Se analizó cada una de las 12 muestras de NSCLC no escamosas con un intervalo de expresión IHC de PD-L1 con tres repeticiones por tres distintos analistas en un instrumento Autostainer Link 48. Se realizó un total de 72 comparaciones independientes por pares.	NPA 100 (86.2; 100) PPA 100 (92.6; 100) OA 100 (94.9; 100)	NPA 100 (91.6; 100) PPA 100 (88.6; 100) OA 100 (94.9; 100)	NPA 100 (93.4; 100) PPA 100 (82.4; 100) OA 100 (94.9; 100)
Interdía	Se analizó cada una de las 10 muestras de NSCLC no escamosas con un intervalo de expresión IHC de PD-L1 con tres repeticiones en cinco días no consecutivos en el instrumento Autostainer Link 48. Se realizó un total de 80 comparaciones independientes por pares.	NPA 100 (86.2; 100) PPA 100 (93.6; 100) OA 100 (95.4; 100)	NPA 100 (89.3; 100) PPA 100 (92.6; 100) OA 100 (95.4; 100)	NPA 98.2 (90.6; 99.7) PPA 100 (86.2; 100) OA 98.8 (93.3; 99.8)
Interiote	Se analizó cada una de las 20 muestras de NSCLC no escamosas con un intervalo de expresión IHC de PD-L1 con dos repeticiones con cada uno de los cinco lotes de reactivos en el instrumento Autostainer Link 48. Se realizó un total de 160 comparaciones independientes por pares.	NPA 100 (94.3; 100) PPA 100 (96.2; 100) OA 100 (97.7; 100)	NPA 100 (95.4; 100) PPA 100 (95.4; 100) OA 100 (97.7; 100)	NPA 100 (96.4; 100) PPA 100 (93.6; 100) OA 100 (97.7; 100)
Intrasesión	Se analizó cada una de las 10 muestras de NSCLC no escamosas con un intervalo de expresión IHC de PD-L1 con ocho repeticiones en una sesión en el instrumento Autostainer Link 48. Se realizó un total de 70 comparaciones independientes por pares.	NPA 100 (84.5; 100) PPA 100 (92.7; 100) OA 100 (94.8; 100)	NPA 100 (87.9; 100) PPA 100 (91.8; 100) OA 100 (94.8; 100)	NPA 100 (92.7; 100) PPA 100 (84.5; 100) OA 100 (94.8; 100)

(placeholder)

*[Handwritten signature]*  
 Director Técnico  
 Apoderado

PS4163ES\_02/SK00521-5/2016.01 p. 10/18

IF-2018-07663439-APN-DNPM#ANMAT  
 CARLOS ROBBETT  
 DIRECTOR TÉCNICO



**Tabla 5: Reproducibilidad de PD-L1 IHC 28-8 pharmDx - NSCLC no escamosas, analizado en tres centros externos**

Reproducibilidad	Método	% de concordancia (IC del 95%)	
		Nivel de expresión ≥1%	Nivel de expresión ≥5%
Análisis intercentro (tres centros)	Se analizó cada una de las 10 muestras de NSCLC no escamosas con un intervalo de expresión IHC de PD-L1 en cinco días no consecutivos. Se realizaron análisis intercentro entre tres centros en un total de 140 comparaciones independientes por pares.	NPA 100 (93,6; 100) PPA 98,8 (93,6; 99,8) OA 99,3 (96,1; 99,9)	NPA 91,4 (82,5; 96,0) PPA 97,1 (90,2; 99,2) OA 94,3 (89,1; 97,1)
Análisis intracentro	Se analizó cada una de las 10 muestras de NSCLC no escamosas con un intervalo de expresión IHC de PD-L1 en cinco días no consecutivos en cada uno de los tres centros de estudio. Se realizaron análisis intracentro en tres centros en un total de 120 comparaciones independientes por pares.	NPA 100 (92,6; 100) PPA 98,6 (92,5; 99,8) OA 99,2 (95,4; 99,9)	NPA 96,4 (87,9; 99,0) PPA 95,3 (87,1; 98,4) OA 95,8 (90,6; 98,2)
Interobservador (un observador en cada uno de los tres centros)	La puntuación de 15 muestras de NSCLC no escamosas con un intervalo de expresión IHC de PD-L1, teñidas con PD-L1 IHC 28-8 pharmDx, fue realizada por tres histopatólogos, uno en cada uno de los tres centros de estudio, en tres días no consecutivos. Se realizaron análisis interobservador entre tres centros en un total de 120 comparaciones independientes por pares.	NPA 98,9 (89,3; 99,1) PPA 100 (93,6; 100) OA 98,3 (94,1; 99,5)	NPA 100 (94,3; 100) PPA 89,3 (78,5; 95,0) OA 95,0 (89,5; 97,7)
Intraobservador (un observador en cada uno de los tres centros)	La puntuación de 15 muestras de NSCLC no escamosas con un intervalo de expresión IHC de PD-L1, teñidas con PD-L1 IHC 28-8 pharmDx, fue realizada por tres histopatólogos, uno en cada uno de los tres centros de estudio, en tres días no consecutivos. Se realizaron análisis intraobservador en tres centros en un total de 90 comparaciones independientes por pares.	NPA 95,8 (86,0; 98,8) PPA 100 (91,6; 100) OA 97,8 (92,3; 99,4)	NPA 100 (93,1; 100) PPA 100 (90,8; 100) OA 100 (95,9; 100)

**Evaluación del rendimiento clínico: NSCLC no escamosas**

La utilidad clínica de PD-L1 IHC 28-8 pharmDx se evaluó en CA209057, un estudio abierto, aleatorizado, en fase 3 de nivolumab frente a docetaxel en sujetos adultos (≥18 años) con NSCLC de células no escamosas metastásico o avanzado tras el fracaso previo de la biquimioterapia antineoplásica con derivado del platino. Se aleatorizaron un total de 582 sujetos en 112 centros de 22 países (Argentina, Australia, Austria, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Francia, Alemania, Hong Kong, Hungría, Italia, México, Noruega, Perú, Polonia, Rumanía, Federación Rusa, Singapur, España, Suiza y Estados Unidos). Los sujetos se aleatorizaron con proporción 1:1 y se estratificaron según 1) uso anterior de terapia de mantenimiento frente a su no uso y 2) terapia de segunda línea frente a terapia de tercera línea. Se recogieron muestras de tejido tumoral para el estudio previo (de referencia) antes de la aleatorización y antes del primer tratamiento para realizar análisis de eficacia planificados previamente de acuerdo con los niveles de expresión de PD-L1 iniciales (objetivo secundario). El criterio principal de valoración fue la supervivencia global (SG). Otros criterios de valoración secundarios fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR), la supervivencia sin progresión (SSP) y la mejora de los síntomas relacionada con la enfermedad en 12 semanas, según la medición de la LCSS (escala de síntomas del cáncer de pulmón).

Las características iniciales demográficas y de la enfermedad se equilibraron en general entre los sujetos aleatorizados en los grupos de nivolumab y docetaxel. La edad media era de 62 años (intervalo: de 21 a 85) con un 34% ≥65 años de edad y un 7% ≥75 años de edad. La mayoría de pacientes era de piel blanca (92%) y varones (55%); el estado inicial de rendimiento ECOG era 0 (31%) o 1 (69%). El setenta y nueve por ciento de los pacientes eran fumadores o lo habían sido. Las muestras tumorales fueron recogidas a partir de tumores de NSCLC no escamosas, de acuerdo con los criterios de inclusión para el estudio. En la Tabla 6 se presentan las frecuencias de la expresión de PD-L1 en cada uno de los niveles de expresión iniciales predefinidos en todos los sujetos aleatorizados en CA209057.

**Tabla 6: Frecuencia de la expresión de PD-L1 del estudio previo en todos los sujetos aleatorizados con NSCLC no escamosas - CA209057**

Categoría de expresión de PD-L1 en la población	Nivolumab 3 mg/kg (N = 292)	Docetaxel (N = 290)	Total (N = 582)
Global	292	290	582
PD-L1 cuantificable al inicio (N(%))	231 (79,1)	224 (77,2)	455 (78,2)
Expresión de PD-L1 ≥1%	123/231 (53,2)	123/224 (54,9)	246/455 (54,1)
Expresión de PD-L1 inicial <1%	108/231 (46,8)	101/224 (45,1)	209/455 (45,9)
Expresión de PD-L1 inicial ≥5%	95/231 (41,1)	86/224 (38,4)	181/455 (39,8)
Expresión de PD-L1 inicial <5%	136/231 (58,9)	138/224 (61,6)	274/455 (60,2)
Expresión de PD-L1 inicial ≥10%	86/231 (37,2)	79/224 (35,3)	165/455 (36,3)
Expresión de PD-L1 inicial <10%	145/231 (62,8)	145/224 (64,7)	290/455 (63,7)
PD-L1 no cuantificable (N(%))	61 (20,9)	66 (22,8)	127 (21,8)

(placeholder)

CARLO ERIC GIBBETT  
DIRECTOR CLÍNICO  
M.N. 1158

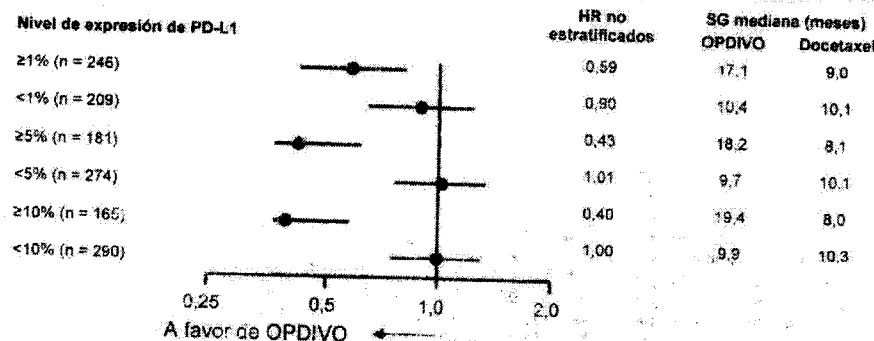
PG4163ES\_02/SK0052-5/2016.01 p. 11/18

IP 2018-07663439-APN-DNPM#ANMAT



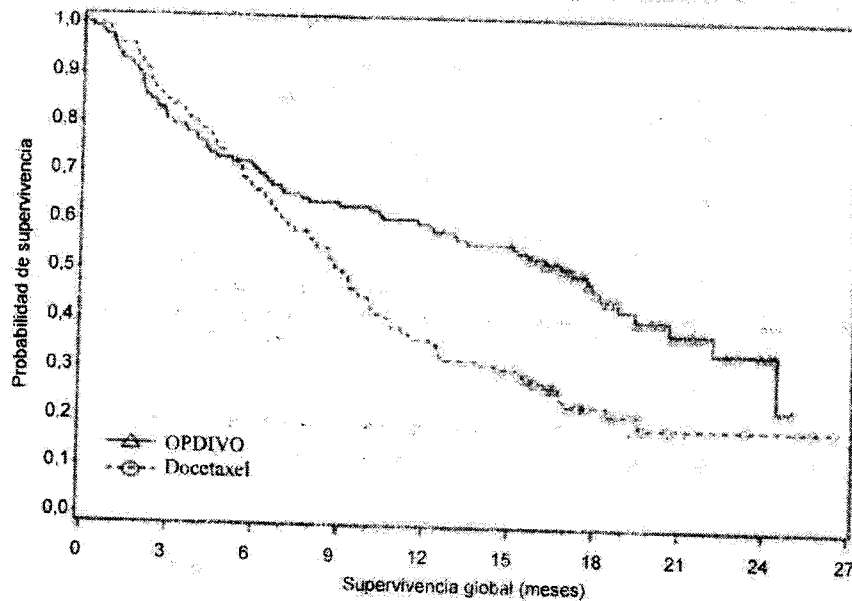
Se asoció a los pacientes con expresión de PD-L1 en todos los niveles de expresión predefinidos en el grupo con OPDIVO® a una mayor supervivencia en comparación con el de docetaxel, mientras que la supervivencia fue similar a docetaxel en pacientes sin expresión de PD-L1. Se observaron diferencias significativas en la SG mediana en nivolumab con respecto a los subgrupos con docetaxel cuando se analizó el nivel de expresión de PD-L1. La SG mediana fue de 17,1, 19,2 y 19,4 meses para sujetos con docetaxel en comparación con 9,0, 8,1 y 8,0 meses para sujetos con docetaxel con niveles de expresión de  $\geq 1\%$ ,  $\geq 5\%$  y  $\geq 10\%$  respectivamente. No hubo diferencias en la SG entre los grupos de tratamiento en sujetos con niveles de expresión  $< 1\%$ ,  $< 5\%$  y  $< 10\%$ , con intervalos de SG mediana de 9,7 a 10,4 meses para nivolumab y de 10,1 a 10,3 meses para docetaxel. Los índices de riesgo (HR) no estratificados y la supervivencia global (SG) se presentan en la Figura 1. En la Figura 2 y en la Figura 3 se muestra el gráfico de Kaplan-Meier para subgrupos por nivel de expresión de PD-L1.

Figura 1: Diagrama de bosque: SG basada en la expresión de PD-L1 en pacientes con NSCLC no escamosas - CA209057



Nota: Se estimó el índice de riesgo no estratificado y el correspondiente IC del 95% en un modelo de Cox de riesgos proporcionales con el grupo aleatorizado como única covarianza.

Figura 2. Supervivencia global: Pacientes con expresión de PD-L1  $\geq 1\%$  - CA209057



Número de riesgo	OPDIVO	Docetaxel
OPDIVO	123	98
Docetaxel	123	102

UG

*[Handwritten signature]*  
 Fuente: *[illegible]*  
 Apoderado

*[Handwritten signature]*  
 CARLOS E. ROBBETT  
 MÉDICO

(placeholder)

P04183ES\_02/SK00521-5/2016.01 p. 12/18

IF-2018-07663439-APN-DNPM#ANMAT

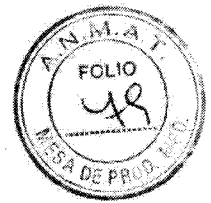
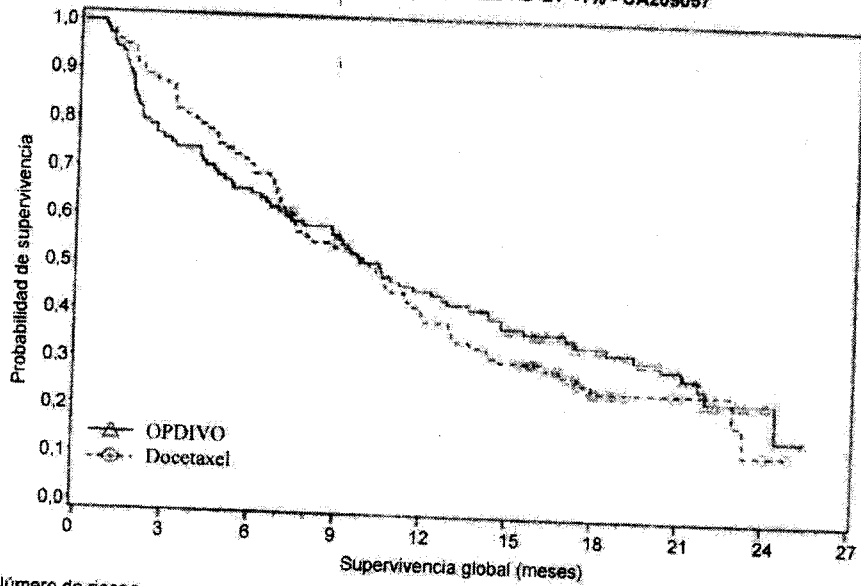


Figura 3. Supervivencia global: Pacientes con expresión de PD-L1 <1% - CA209057



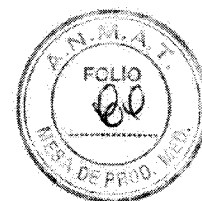
Número de riesgo											
OPDIVO											
Docetaxel	108	88	70	60	48	39	26	17	4	0	
OPDIVO	101	87	69	53	38	30	13	5	2	0	

*[Handwritten signature]*  
 S.A.  
 S.A.  
 S.A.  
 S.A.

*[Handwritten signature]*  
 CARLOS E. ROBETT  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 M.N. 1.158

*[Handwritten initials]*

(placeholder)



**Sensibilidad analítica: Melanoma**

La sensibilidad analítica de PD-L1 IHC 28-8 pharmDx se analizó en 104 casos únicos de muestras FFPE de melanoma en los estadios del I a IV. La evaluación de la expresión de PD-L1 mostró tinción en un rango de 0-100% de células tumorales positivas y de 0-3 de intensidad de la tinción.

**Repetibilidad/Reproducibilidad externa: Melanoma**

La repetibilidad/reproducibilidad externa de PD-L1 IHC 28-8 pharmDx se evaluó en Dako y tres centros de análisis externos. Los datos de rendimiento se proporcionan en la Tabla 7 y la Tabla 8. Se determinó el porcentaje promedio de concordancia negativa (ANA), el porcentaje promedio de concordancia positiva (APA) y el porcentaje de concordancia general (OA) de una comparación no redundante por pares de las pruebas para cada nivel de expresión de PD-L1 evaluado.

**Tabla 7: Repetibilidad de PD-L1 IHC 28-8 pharmDx - melanoma**

Repetibilidad	Método	% de concordancia (IC del 95%)
		Nivel de expresión ≥1%
Interinstrumento	Se analizó cada una de las 16 muestras de melanoma con un intervalo de expresión IHC de PD-L1 con tres repeticiones en cada uno de los tres instrumentos Autostainer Link 48. Se realizó un total de 160 comparaciones por pares.	ANA 89,5% (83,2; 93,8%) APA 90,5% (84,8; 94,2%) OA 90,0% (86,0; 92,9%)
Interanalista	Se analizó cada una de las 16 muestras de melanoma con un intervalo de expresión IHC de PD-L1 con tres repeticiones por tres distintos analistas en un instrumento Autostainer Link 48. Se realizó un total de 240 comparaciones por pares.	ANA 96,4% (92,9; 98,2%) APA 96,8% (93,8; 98,4%) OA 96,6% (94,5; 97,9%)
Interdía	Se analizó cada una de las 16 muestras de melanoma con un intervalo de expresión IHC de PD-L1 con tres repeticiones en cinco días no consecutivos en el instrumento Autostainer Link 48. Se realizó un total de 160 comparaciones por pares.	ANA 95,5% (90,3; 97,9%) APA 96,8% (93,1; 98,6%) OA 96,3% (93,5; 97,9%)
Interlote	Se analizó cada una de las 16 muestras de melanoma con un intervalo de expresión IHC de PD-L1 con dos repeticiones en cada uno de los tres lotes de reactivos en el instrumento Autostainer Link 48. Se realizó un total de 640 comparaciones por pares.	ANA 98,6% (97,3; 99,3%) APA 98,8% (97,8; 99,4%) OA 98,7% (98,0; 99,2%)
Intrasesión	Se analizó cada una de las 16 muestras de melanoma con un intervalo de expresión IHC de PD-L1 con ocho repeticiones en una sesión en el instrumento Autostainer Link 48. Se realizó un total de 160 comparaciones por pares.	ANA 97,1% (92,6; 98,9%) APA 97,7% (94,1; 99,1%) OA 97,4% (94,9; 98,7%)

**Tabla 8: Reproducibilidad de PD-L1 IHC 28-8 pharmDx - melanoma, analizado en tres centros externos**

Reproducibilidad	Método	% de concordancia (IC del 95%)
		Nivel de expresión ≥1%
Análisis intercentro (tres centros)	Se analizó cada una de las 18 muestras de melanoma con un intervalo de expresión IHC de PD-L1 en cinco días no consecutivos. Se realizaron análisis intercentro entre tres centros en un total de 1350 comparaciones por pares.	ANA 99,3% (98,8; 99,7%) APA 99,3% (98,8; 99,7%) OA 99,3% (98,7; 99,7%)
Análisis intracentro	Se analizó cada una de las 18 muestras de melanoma con un intervalo de expresión IHC de PD-L1 en cinco días no consecutivos en cada uno de los tres centros de estudio. Se realizaron análisis intracentro en tres centros en un total de 540 comparaciones por pares.	ANA 99,3% (98,4; 99,8%) APA 99,3% (98,5; 99,8%) OA 99,3% (98,5; 99,8%)
Interobservador (un observador en cada uno de los tres centros)	La puntuación de 30 muestras de melanoma con un intervalo de expresión IHC de PD-L1, teñidas con PD-L1 IHC 28-8 pharmDx, fue realizada por tres anatomopatólogos, uno en cada uno de los tres centros de estudio, en tres días no consecutivos. Se realizaron análisis interobservador entre tres centros en un total de 810 comparaciones por pares.	ANA 90,4% (88,1; 92,5%) APA 91,7% (89,7; 93,6%) OA 91,1% (89,1; 93,1%)
Intraobservador (un observador en cada uno de los tres centros)	La puntuación de 30 muestras de melanoma con un intervalo de expresión IHC de PD-L1, teñidas con PD-L1 IHC 28-8 pharmDx, fue realizada por tres anatomopatólogos, uno en cada uno de los tres centros de estudio, en tres días no consecutivos. Se realizaron análisis intraobservador en tres centros en un total de 270 comparaciones por pares.	ANA 99,2% (97,9; 100%) APA 99,3% (98,2; 100%) OA 99,3% (98,1; 100%)

CB

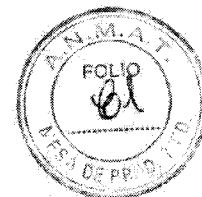
*[Handwritten signature]*  
 FARMACIA S.A.  
 Farmacéutica Juan Mendonça  
 C.N.I. 25.007.811  
 Apoderado

*[Handwritten signature]*  
 CARLOS F. ROBBETT  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 M.N. 1158

(placeholder)

P04163ES\_02/SK00521-5/2016.01 p. 14/18

IF-2018-07663439-APN-DNPM#ANMAT



**Evaluación del rendimiento clínico: Melanoma**

PD-L1 IHC 28-8 pharmDx se evaluó con muestras de pacientes inscritos en el ensayo clínico CA209067, un estudio con enmascaramiento doble, aleatorizado, en fase 3 de nivolumab en monoterapia o de nivolumab en combinación con ipilimumab frente a ipilimumab en monoterapia en pacientes con melanoma metastásico no tratado previamente. Se inscribieron un total 1296 pacientes en 137 centros en 21 países (Australia, Austria, Bélgica, Canadá, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Irlanda, Israel, Italia, Países Bajos, Nueva Zelanda, Noruega, Polonia, España, Suecia, Suiza, Reino Unido y Estados Unidos). De los 1296 pacientes inscritos, 945 fueron aleatorizados en uno de los tres grupos de tratamiento en una proporción de 1:1:1 y estratificados por estado de PD-L1 ( $\geq 5\%$  por ensayo clínico), estado de BRAF y estado M según el AJCC. Las características iniciales demográficas y de la enfermedad se equilibraron en general entre los pacientes aleatorizados en los grupos de tratamiento. La mediana de edad era de 60 años (intervalo: de 18 a 90) con un 40%  $\geq 65$  años de edad y un 13%  $\geq 75$  años de edad. La mayoría de pacientes eran blancos (97%) y varones (65%).

Se recogieron muestras tumorales para el estudio previo (de referencia) provenientes de pacientes con melanoma, el 86% de zonas metastásicas. De los 945 pacientes del estudio aleatorizados, se realizó un análisis retrospectivo del tejido tumoral archivado con el ensayo PD-L1 IHC 28-8 pharmDx para 915 (97%) pacientes. Para 55 (6%) pacientes del estudio la melanina descartaba la evaluación del estado de la expresión de PD-L1 y era desconocido el estado de la expresión de PD-L1 para 47 (5%) pacientes debido a la retirada del consentimiento o a la falta de muestras. Así, se garantizaba el estado de la expresión de PD-L1 para 843 (89%) pacientes del estudio. La proporción de pacientes con expresión de PD-L1 tumoral en niveles  $\geq 1\%$  y  $< 1\%$  se equilibró entre los grupos de tratamiento. En la Tabla 9 se presenta el estado de la expresión de PD-L1 para pacientes del estudio con resultados de la prueba PD-L1 IHC pharmDx en CA209067.

**Tabla 9: Frecuencia de la expresión de PD-L1 en todos los sujetos aleatorizados con melanoma - CA209067**

	Número de sujetos, n (%)		
	Nivolumab	Nivolumab + ipilimumab	Ipilimumab
Sujetos cuantificables con PD-L1 <sup>1</sup>	288	278	277
Nivel de expresión de PD-L1:			
$\geq 1\%$	171 (59,4)	155 (55,8)	164 (59,2)
$< 1\%$	117 (40,6)	123 (44,2)	113 (30,8)

<sup>1</sup> Solo número de resultados de PD-L1 cuantificables; no incluye el número de resultados de PD-L1 indeterminados

Se realizó un análisis retrospectivo planificado con anterioridad de la eficacia basado en la expresión de PD-L1 (objetivo secundario). Se evaluó el criterio co-principal de valoración de la supervivencia sin progresión (SSP) en los subgrupos de PD-L1 definidos como  $< 1\%$  y  $> 1\%$  en los tres grupos del estudio. En la Tabla 10 se presentan los índices de riesgo (HR) y la media de la SSP por nivel de expresión de PD-L1. En la Figura 4 y en la Figura 5 se muestra el gráfico de Kaplan-Meier para subgrupos por nivel de expresión de PD-L1 en niveles del  $\geq 1\%$  y  $< 1\%$ .

**Tabla 10: Resumen de la supervivencia sin progresión por nivel de PD-L1 y grupo de tratamiento - Todos los sujetos aleatorizados con melanoma - CA209067**

Nivel de expresión de PD-L1	Nivolumab	Ipilimumab	Índice de riesgo (IC del 95%) <sup>1</sup>
	Mediana de la SSP (IC del 95%)	Mediana de la SSP (IC del 95%)	
$\geq 1\%$	12,39 (8,11; NA)	3,91 (2,83; 4,17)	0,46 (0,35; 0,62)
$< 1\%$	2,83 (2,76; 5,13)	2,79 (2,66; 2,96)	0,65 (0,48; 0,89)
	Nivolumab + Ipilimumab	Ipilimumab	Índice de riesgo (IC del 95%) <sup>1</sup>
	Mediana de la SSP (IC del 95%)	Mediana de la SSP (IC del 95%)	
$\geq 1\%$	12,35 (8,51; NA)	3,91 (2,83; 4,17)	0,44 (0,33; 0,60)
$< 1\%$	11,17 (6,93; NA)	2,79 (2,66; 2,96)	0,36 (0,26; 0,51)

<sup>1</sup> Índice de riesgo para el efecto del tratamiento según el modelo de Cox de riesgos proporcionales con tratamiento, estado de PD-L1 y tratamiento por interacción con el estado de PD-L1

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza, NA = no alcanzado, SSP = supervivencia sin progresión

*CS*

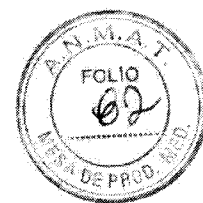
CARLOS E. BOBBETT  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 1138

ANMAT S.A.  
Fernando Meléndez Mendonça  
D.N.I. 1.037.871  
Acedorado

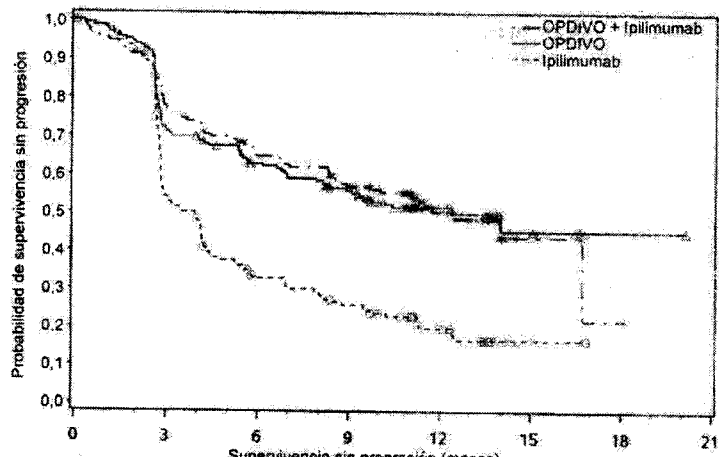
(placeholder)

P04163ES\_02/SK00521-5/2016.01 p. 15/18

IF-2018-07663439-APN-DNPM#ANMAT

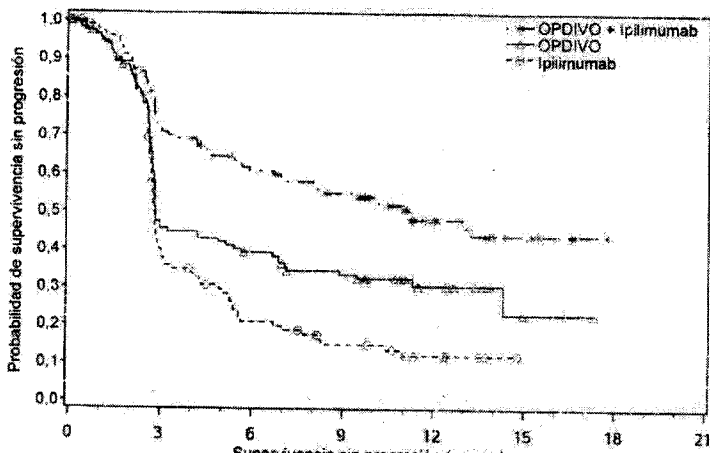


**Figura 4: Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión de pacientes con melanoma - Todos los sujetos aleatorizados con expresión de PD-L1 ≥1% al inicio - CA209067**



Número de sujetos en riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21
OPDIVO + Ipilimumab	155	113	91	78	32	4	1	0
OPDIVO	171	115	97	83	34	7	1	0
Ipilimumab	164	83	47	36	16	3	0	0

**Figura 5: Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión de pacientes con melanoma - Todos los sujetos aleatorizados con expresión de PD-L1 <1% al inicio - CA209067**



Número de sujetos en riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21
OPDIVO + Ipilimumab	123	82	65	57	26	6	0	0
OPDIVO	117	50	42	34	13	2	0	0
Ipilimumab	113	39	19	12	5	0	0	0

El uso del valor de corte del 1% tuvo el apoyo adicional de un análisis retrospectivo de los resultados según la expresión de PD-L1 en 2 subgrupos adicionales de niveles de expresión de PD-L1 de 1-5% y >5%. Los resultados en los subgrupos de PD-L1 entre 1-5% y de PD-L1 >5% eran comparables a los del valor de corte de >1%. Consulte la Figura 6. PD-L1 IHC 28-8 pharmDx no ha sido validado para discriminar los niveles de expresión de PD-L1 entre 1 y 5%.

CS

*[Handwritten signature]*  
 FERNANDA MARIA MENDONÇA  
 N.º 25.089.811  
 Apoderado

(placeholder)

CARLOS E. ROBBETT  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 M.N. 1158

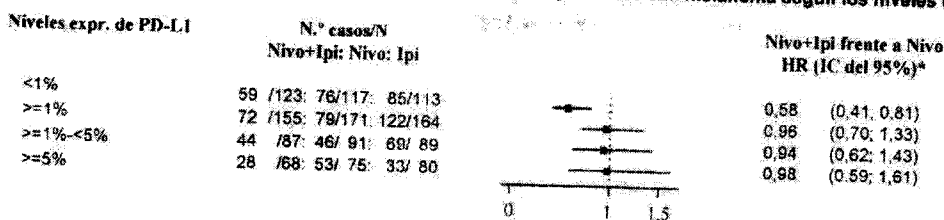
P04163ES\_02/SK00521-5/2016.01 p. 16/18

IF-2018-07663439-APN-DNPM#ANMAT





Figura 6: Diagramas de bosque de resultados de eficacia para pacientes con melanoma según los niveles de expresión de PD-L1



\*Índice de riesgo no estandarizado

Tabla 12: Solución de problemas

Problema	Causa probable	Acción recomendada
1. No se produce tinción de los portaobjetos de control o con muestras.	1a. Error de programación.	1a. Compruebe que se ha seleccionado el programa SK005 PD-L1 IHC 28-8 pharmDx para programar los portaobjetos.
	1b. Falta de reacción con DAB+ Substrate-Chromogen Solution (DAB).	1b. Compruebe que se ha preparado adecuadamente DAB+ Substrate-Chromogen Solution.
	1c. Azida de sodio en el tampón de lavado.	1c. Use solo Dako Wash Buffer, n.º de catálogo K8007.
	1d. Degradación del portaobjetos de control.	1d. Compruebe la fecha de caducidad y las condiciones de almacenamiento del kit impresas en la parte exterior del envase.
2a. Los portaobjetos con muestras se han teñido débilmente.	2a. Método de fijación no apropiado.	2a. Asegúrese de utilizar solo fijadores y métodos de fijación aprobados.
2b. Los portaobjetos con muestras o las líneas celulares positivas de la Control Slide suministrada por Dako se han teñido débilmente.	2b. Recuperación antigénica inadecuada.	2b. Compruebe que el procedimiento de pretratamiento 3 en 1 se ha realizado correctamente.
3. Tinción excesiva de fondo de los portaobjetos.	3a. No se ha retirado por completo la parafina.	3a. Compruebe que el procedimiento de pretratamiento 3 en 1 se ha realizado correctamente.
	3b. Los portaobjetos se han secado durante la carga en Autostainer Link 48.	3b. Asegúrese de que los portaobjetos permanezcan húmedos durante la carga, y antes de empezar la sesión.
	3c. Unión inespecífica de los reactivos al corte de tejido.	3c. Compruebe que se ha fijado bien la muestra y/o la presencia de necrosis.
4. El tejido se ha desprendido de los portaobjetos.	4a. Se han utilizado los portaobjetos incorrectos.	4a. Utilice Dako FLEX IHC Microscope Slides (n.º de catálogo K8020) o portaobjetos cargados (como Fisherbrand Superfrost Plus).
	4b. Preparación inadecuada de muestras.	4b. Los cortes deben colocarse en un horno a 58 ± 2 °C durante 1 hora antes de proceder a la tinción.
5. La tinción específica es excesivamente intensa.	5a. Método de fijación no apropiado.	5a. Asegúrese de utilizar solo fijadores y métodos de fijación aprobados.
	5b. Tampón de lavado no apropiado.	5b. Use solo Dako Wash Buffer, n.º de catálogo K8007.
6. Target Retrieval Solution adquiere un aspecto turbio cuando se calienta.	6. Cuando se calienta Target Retrieval Solution adquiere un aspecto turbio.	6. Esto es normal y no influye en la tinción.

NOTA: Si no se puede atribuir el problema a ninguna de las circunstancias anteriores o si la acción correctiva sugerida no lo soluciona, póngase en contacto con el servicio de asistencia técnica de Dako para solicitar más ayuda. Encontrará información adicional sobre técnicas de tinción y preparación de muestras en Dako Education Guide: Immunohistochemical Staining Methods (15) (disponible en Dako).

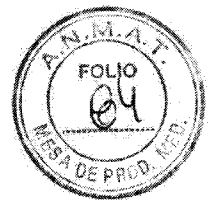
CARLOS E. G. OBETT  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
TEL: 011 4383 1155

Para: Carlos E. G. Obett  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
TEL: 011 4383 1155  
Aprobado

(placeholder)

P04163ES\_02/SK00521-5/2016.01 p. 17/18

IF-2018-07663439-APN-DNPM#ANMAT



**Referencias**

1. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol* 2012;24(2):207-212.
2. Wang C, Thudium KB, Han M, et al. In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. *Cancer Immunol Res* 2014;2(9):846-56.
3. OPDIVO® package insert.
4. YERVOY® package insert.
5. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 10.1056/NEJMoa1507643.
6. Phillips T, Simmons P, Inzunza HD, et al. Development of an automated PD-L1 immunohistochemistry (IHC) assay for non-small cell lung cancer. *Appl Immuno Molec Morph* 2015; 23(8):541-9.
7. R. Phelps, et al., *Journal of Cellular Biochemistry Supplement* (1996) 24:32-91.
8. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 375-84.
9. Postow M, Chesney J, Pavlick A, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;372(21):2006-17.
10. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23-34.
11. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et. al. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. *New Eng. J. Med.* 2012; 366:2443-2454.
12. Department of Health, Education and Welfare, National Institutes for Occupational Safety and Health, Rockville, MD. "Procedures for the decontamination of plumbing systems containing copper and/or lead azides." DHHS (NIOSH) Publ. No. 78-127, Current 13. August 16, 1976.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline – Fourth Edition. CLSI document M29-A4 [ISBN 1-56238-982-9]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087 – 1898 USA, 2014.
14. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCCLS). Quality assurance for Design Control and Implementation of Immunohistochemistry Assays; Approved guideline. CLSI document I/LA28-A2; Vol. 31 No. 4 (ISBN 1-56238-745-6) CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087 USA; 2011.
15. Taylor CR and Rudbeck L. Education Guide: Immunohistochemical Staining Methods. Sixth Edition. Dako, Carpinteria, California; 2013.

REF	Número catálogo	TEMP	Límite de temperatura	IND	Producto apto para diagnóstico in vitro
FAB	Fabricante	LOT	Código de lote	SIG	Contenido suficiente para <-> análisis
EXP	Fecha de caducidad	I1	Consulte las instrucciones de uso	EC REP	Representante autorizado en la Comunidad Europea.

Dako North America, Inc.  
 6352 Via Real  
 Carpinteria, California 93013 USA  
 Tel: 805 596 0055  
 Fax: 805 598 0086  
 Technical Support 800 424 0021  
 Customer Service 800 236 5783

**EC REP**  
 Dako Denmark A/S  
 Produktionsvej 42  
 DK-2800 (Roskilde) Denmark  
 Tel: +45 4485 9000  
 Fax: +45 4465 9995  
 www.dako.com

Edición 01/16

CARLOS E. DIBBETT  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 M.N. 11/58

Fernando Mendonça  
 D.N.I. 25007811  
 Apoderado

199

(placeholder)

P04163ES\_02/SK00521-5/2016.01 p. 18/18

IF-2018-07663439-APN-DNPM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-07663439-APN-DNPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 20 de Febrero de 2018

**Referencia:** 1-47-3110-2442-16-2

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 31 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.02.20 13:28:56 -03'00'

Mariano Pablo Manenti  
Jefe I  
Dirección Nacional de Productos Médicos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.02.20 13:28:59 -03'00'



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN DE VENTA DE  
PRODUCTOS PARA DIAGNOSTICO DE USO IN VITRO

Expediente nº 1-47-3110-2442/16-2

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo con lo solicitado por la firma ROCHEM BIOCARE ARGENTINA S.A. se autoriza la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM), de un nuevo producto para diagnóstico de uso in vitro con los siguientes datos característicos:

Nombre comercial: **PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.**

Indicación de uso: Ensayo inmunohistoquímico cualitativo que utiliza Monoclonal Rabbit Anti-PD-L1, Clone 28-8, indicado para el uso en la detección de la proteína PD-L1 en tejidos de melanoma y cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas, fijados con formol e incluidos en parafina mediante el sistema de visualización EnVisión FLEX en Autostainer Link 48.

Forma de presentación: Envases por 50 determinaciones, conteniendo: Peroxidase-Blocking Reagent (1 x 34.5 ml), Monoclonal Rabbit Anti-PD-L1 Clone 28-8 (1 x 19.5 ml), Negative Control Reagent (1 x 15 ml), LINKER Anti-Rabbit (1 x 34.5 ml), Visualization Reagent-HRP (1 x 34.5 ml), DAB+ Substrate Buffer (15 x 7.2 ml), DAB+ Chromogen (1 x 5 ml), DAB Enhacer (1 x 34.5 ml), EnVision FLEX Target Retrieval Solution Low pH 50x (6 x 30 ml) y Control Slides (15 portaobjetos).

A

Período de vida útil y condición de conservación: 14 (CATORCE) meses, desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8 °C.

Condición de venta: venta a Laboratorios de análisis clínicos. USO PROFESIONAL EXCLUSIVO.

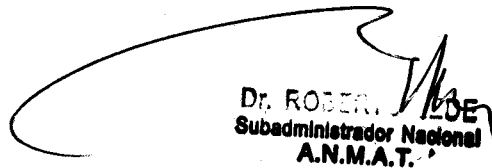
Nombre y dirección del fabricante: DAKO NORTH AMERICA, INC., 6392 Via Real Carpinteria, CA 93013 (USA).

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO USO IN VITRO PM-1667-40.

Disposición N°

**3080**

**28 MAR. 2018**

  
Dr. ROBERT L. DE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.