



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:** DI-2019-2091-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Sábado 9 de Marzo de 2019

**Referencia:** 1-47-3110-8057/17-3

---

VISTO el expediente N° 1-47-3110-8057/17-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

**CONSIDERANDO:**

Que por los presentes actuados la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica) solicita autorización de modificación del registro de los Productos para diagnóstico de uso "in vitro" denominados: 1) VENTANA PD-L1 (SP263) Rabbit Monoclonal Primary Antibody; 2) VENTANA PD-L1 (SP142) IHC Assay; y 3) VENTANA PD-L1 (SP263) Assay CE IVD.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición ANMAT N° 2674/99 y que la documentación aportada ha satisfecho los requisitos de la normativa aplicable.

Que en el expediente de referencia consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que se autoriza la modificación solicitada.

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

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

**DISPONE:**

ARTÍCULO 1º.- Autorícese la modificación del Certificado N° PM 740-565 de los productos para diagnóstico de uso in vitro denominados: 1) VENTANA PD-L1 (SP263) Rabbit Monoclonal Primary Antibody; 2) VENTANA PD-L1 (SP142) IHC Assay; y 3) VENTANA PD-L1 (SP263) Assay CE IVD.

ARTICULO 2º.- Acéptese la modificación en el uso previsto para el producto 3) VENTANA PD-L1 (SP263) Assay CE IVD, que en lo sucesivo será: ENSAYO INMUNOHISTOQUÍMICO PREVISTO PARA LA DETECCIÓN CUALITATIVA DE LA PROTEÍNA (PD-L1) DEL LIGANDO 1 DE MUERTE PROGRAMADA EN EL CARCINOMA PULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS (NSCLC) (FFPE) FIJADO CON FORMOL Y EMBEBIDO EN PARAFINA, CARCINOMA UROTELIAL (CU) Y OTROS TEJIDOS TUMORALES TEÑIDOS CON OptiView DAB IHC DETECTION KIT EN UN INSTRUMENTO BENCHMARK IHC/ISH.

ARTICULO 3º.- Autorízase los textos de los proyectos de instrucciones de uso que obran en documento N° IF-2019-05979065-APN-DNPM#ANMAT.

ARTICULO 4º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado de Inscripción N° PM 740-565 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

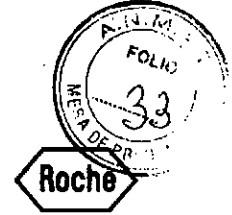
ARTÍCULO 5º.- Regístrese. Por el Departamento de Mesa de Entrada, notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, conjuntamente con instrucciones de uso autorizadas. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-3110-8057/17-3

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2019.03.09 09:33:18 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,  
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT.30715117554  
Date: 2019.03.09 09:33:18 -03'00'



**VENTANA PD-L1 (SP263) Assay**

**REF** 741-4905  
07419821001

**IVD** 50

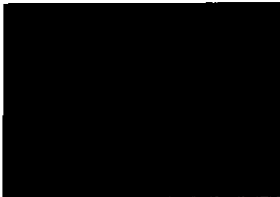


Figura 1. Carcinoma pulmonar de células no pequeñas teñido con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

**USO PREVISTO**

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay está previsto para la detección cualitativa de la proteína (PD-L1) del ligando 1 de muerte programada en el carcinoma pulmonar de células no pequeñas (NSCLC) (FFPE) fijado con formol y embebido en parafina, carcinoma urotelial (CU) y otros tejidos tumorales teñidos con OptiView DAB IHC Detection Kit en un instrumento BenchMark IHC/ISH.

**NSCLC:**

La expresión de PD-L1 en la membrana de células tumorales (TC), tal como detectó VENTANA PD-L1 (SP263) Assay en NSCLC, está indicado como ayuda para la identificación de pacientes elegibles para el tratamiento con KEYTRUDA® (pembrolizumab).

La expresión de PD-L1 en la membrana de células tumorales (TC), tal como detectó VENTANA PD-L1 (SP263) Assay en NSCLC, puede asociarse a una mayor supervivencia de OPDIVO® (nivolumab).

**Carcinoma urotelial:**

El estado alto de PD-L1, determinado por VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, se asoció con un aumento de la tasa de respuesta objetiva (ORR) en un estudio de brazo único de IMFINZI™ (durvatumab). El estado de PD-L1 se determina por el porcentaje de células tumorales con cualquier tinción de membrana sobre el fondo o por el porcentaje de células inmunes asociadas al tumor con tinción (IC+) a cualquier intensidad por encima del fondo. El porcentaje de área tumoral ocupada por cualesquiera células inmunes asociadas al tumor (células inmunes presentes, ICP) se usa para determinar IC+, que es el área porcentual de ICP que muestra la tinción celular inmune positiva a PD-L1.

Este producto debe ser interpretado por un anatómopatólogo cualificado junto con un examen histológico, la información clínica pertinente y los controles adecuados.

Este producto es para uso diagnóstico *in vitro* (IVD).

El ensayo está destinado a identificar a pacientes que puedan beneficiarse de la terapia, tal como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Terapia e indicación asociada.

NSCLC	KEYTRUDA®	≥ 50% TC – Primera línea ≥ 1% TC – Segunda línea
	OPDIVO®	≥ 1%, ≥ 5% y ≥ 10% TC – Segunda línea
CU	IMFINZI™	El estado de PD-L1 se considera Alto si se cumplen los siguientes requisitos: • ≥ 25% tinción de membrana de TC; o, • ICP > 1% e IC+ ≥ 25%; o, • ICP = 1% e IC+ = 100%. – Segunda línea

**RESUMEN Y EXPLICACIÓN**

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay es un ensayo inmunohistoquímico que utiliza un monoclonal primary antibody de conejo anti-PD-L1 (anticuerpo VENTANA PD-L1 (SP263)) para reconocer el programmed death-1 (PD-L1), también conocido como homólogo 1 (B7-H1) o CD274.

PD-L1 es una proteína transmembrana que regula por disminución las respuestas inmunes a través de la unión a sus dos receptores programados de muerte-1 (PD-1) y B7-1 (CD80).<sup>1</sup> PD-1 es un receptor inhibitorio expresado en células T tras la activación de las células T que se mantiene en estados de estimulación crónica, como infección crónica o cáncer.<sup>2</sup> La unión de PD-L1 con PD-1 inhibe la proliferación de células T, la producción de citoquinas y la actividad citotóxica, dando lugar a la inactivación funcional o al agotamiento de las células T.<sup>2</sup> CD80 es una molécula expresada en células presentadoras de antígeno y células T activadas. La unión de PD-L1 a CD80 sobre células T y células presentadoras de antígeno puede mediar la regulación por disminución de respuestas inmunes, incluyendo la inhibición de la activación de células T y la producción de citoquinas.<sup>3</sup> La expresión de PD-L1 se ha observado en células inmunes y en células tumorales.<sup>4,5</sup> Se ha notificado que la expresión aberrante de PD-L1 en células tumorales impide la inmunidad antitumoral, dando como resultado una evasión inmune.<sup>2,5</sup> Por lo tanto, la interrupción de la vía PD-L1/PD-1 representa una estrategia atractiva para reactivar la inmunidad de las células T específicas de tumor suprimida por la expresión de PD-L1 en el microentorno tumoral.

PD-L1 se expresa en una amplia variedad de cánceres, incluyendo pulmón, melanoma, urotelial, ovárico y colorrectal. Se ha informado de la prevalencia de la expresión de PD-L1 del 12% al 100% dependiendo del tipo de tumor, del clon anti-PD-L1 y del corte para la positividad.<sup>6</sup>

**PRINCIPIO DEL PROCEDIMIENTO**

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay utiliza un monoclonal primary antibody de conejo, que se une a PD-L1 en cortes de tejido embebidos en parafina. El anticuerpo específico puede visualizarse utilizando OptiView DAB IHC Detection Kit (N.º cat. 760-700 / 06396590001). Consulte los prospectos correspondientes OptiView DAB IHC Detection Kit para obtener más información.

**REACTIVO SUMINISTRADO**

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay contiene reactivo suficiente para 50 pruebas. Un dispensador de 5 ml de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay contiene aproximadamente 8,05 µg de un anticuerpo monoclonal de conejo.

El anticuerpo se diluye en Tris-HCl 0,05 M con una proteína transportadora al 1% y ProCin 300 al 0,10 % como conservante.

La concentración de proteína total del reactivo es de aproximadamente 10 mg/ml. La concentración del anticuerpo específico es aproximadamente de 1,61 µg/ml. No se ha observado ninguna reactividad del anticuerpo no específica conocida con este producto.

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay es un anticuerpo monoclonal recombinante de conejo producido como sobrenadante de un cultivo celular purificado.

Consulte en el prospecto correspondiente del kit de detección de VENTANA las descripciones detalladas de: (1) Principios del procedimiento, (2) Materiales y reactivos necesarios pero no suministrados, (3) Recopilación y preparación de muestras para el análisis, (4) Procedimientos de control de calidad, (5) Resolución de problemas, (6) Interpretación de los resultados, y (7) Limitaciones generales.

**MATERIALES NECESARIOS, PERO NO SUMINISTRADOS**

No se suministran reactivos de tinción como los kits de detección de VENTANA ni componentes auxiliares, incluidos los portaobjetos de control tisular negativos y positivos. No se incluyen los reactivos y materiales siguientes, pero pueden ser necesarios para la tinción:

1. Rabbit Monoclonal Negative Control Ig (N.º cat. 790-4795 / 06683380001)
2. Portaobjetos para microscopio con carga positiva
3. Etiquetas de código de barras
4. Xileno (calidad histológica)
5. Etanol o alcohol adecuado como reactivo (calidad histológica)
  - Solución al 100 %: etanol o alcohol reactivo sin diluir
  - Solución al 95 %: mezclar 95 partes de etanol o alcohol reactivo con 5 partes de agua desionizada



- Solución al 80%: mezclar 80 partes de etanol o alcohol reactivo con 20 partes de agua desionizada
- 6. Agua desionizada o destilada
- 7. OptiView DAB IHC Detection Kit (N.º cat. 760-700 / 06396500001)
- 8. EZ Prep Concentrate (10X) (N.º cat. 950-102 / 05279771001)
- 9. Reaction Buffer Concentrate (10X) (N.º cat. 950-300 / 05353955001)
- 10. ULTRA LCS (Predilute) (N.º cat. 650-210 / 05424534001)
- 11. LCS (Predilute) (N.º cat. 650-010 / 05264839001)
- 12. ULTRA Cell Conditioning Solution (ULTRA CC1) (N.º cat. 950-224 / 05424569001)
- 13. Cell Conditioning Solution (CC1) (N.º cat. 950-124 / 05279801001)
- 14. Hematoxylin II counterstain (N.º cat. 790-2208 / 05277965001)
- 15. Bluing Reagent (N.º cat. 760-2037 / 05266769001)
- 16. Medio de montaje permanente (Paramount Fisher N.º cat. SP15-500 o equivalente)
- 17. Cubreobjetos de cristal (suficiente para cubrir el tejido, como VWR N.º cat. 48393-060)
- 18. Montador de portaobjetos automatizado (como el Tissue-Tek SCA Automated Coverslipper)
- 19. Microscopio óptico
- 20. Toallitas absorbentes.

No todos los productos enumerados en el prospecto están disponibles en todos los lugares. Consulte al representante local.

**CONSERVACIÓN**

Tras la recepción, y cuando no se utilice, se debe almacenar entre 2 y 8 °C. No congelar. Para garantizar una dispensación adecuada del reactivo y la estabilidad del anticuerpo, vuelva a poner el tapón del dispensador después de cada uso y almacene inmediatamente el dispensador en la nevera, en posición vertical.

Todos los dispensadores de anticuerpo tienen una fecha de caducidad. Si se conserva correctamente, este reactivo es estable hasta la fecha indicada en la etiqueta. No usar el reactivo después de la fecha de caducidad.

**PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS**

Cuando se utiliza el procedimiento habitual, los tejidos fijados en formol y embebidos en parafina resultan adecuados para el uso con este anticuerpo primario cuando se utiliza con OptiView DAB IHC Detection Kit y los instrumentos BenchMark IHC/ISH. Basándose en las pruebas de los tejidos de placenta y amígdalas que expresan PD-L1, el fijador tisular recomendado es formol tamponado neutro al 10% (NBF) durante un período de al menos 6 horas hasta 72 horas. Los fijadores aceptables para su uso con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay son la formalina de zinc y los fijadores Z-5 cuando se utilizan con un tiempo de fijación de 6 horas como mínimo. Otros fijadores, entre los que se incluyen el alcohol al 95 %, AFA y fijador PREFER, no son aceptables para el uso con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. La cantidad usada de fijador es de entre 15 y 20 veces el volumen de tejido. La fijación se puede realizar a temperatura ambiente (de 15 a 25 °C).<sup>7</sup> Véase la guía de interpretación (PIN 1015317ES para NSCLC y 101582ES para CU) para obtener más información relativa al impacto de la preparación de las muestras en la tinción de PD-L1 con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Se deben realizar cortes de 4-5 µm de grosor y colocarse en portaobjetos de vidrio cargados positivamente. Los portaobjetos deben teñirse dentro de la duración de conservación máxima, tal como se estipula en la Tabla 2. La antigenicidad de las secciones de tejido cortado puede disminuir con el tiempo y puede verse comprometida después del corte del bloque de parafina.

Tabla 2. Estabilidad de las secciones de tejido cortado.

NSCLC	12 meses
Carcinoma urotelial	6 meses
Muestras de placenta	9 meses

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 1. Para uso diagnóstico *in vitro*.
- 2. Solo para uso profesional.

- 3. La solución ProCin 300 se utiliza como conservante en este reactivo. Está clasificada como irritante y puede ocasionar sensibilización por contacto con la piel. Adopte precauciones razonables cuando la manipule. Evite el contacto de reactivos con los ojos, la piel y las membranas mucosas. Utilice ropa protectora y guantes.
- 4. Los materiales de origen animal o humano deben manejarse como materiales peligrosos para el medio ambiente y eliminarse con las precauciones adecuadas.
- 5. Evite el contacto de los reactivos con los ojos y las membranas mucosas. Si los reactivos entran en contacto con zonas sensibles, lávelas con agua abundante.
- 6. Evite la contaminación microbiana de los reactivos, dado que podría dar lugar a resultados incorrectos.
- 7. Consulte con las autoridades locales o nacionales el método de eliminación recomendado.
- 8. Para obtener información de seguridad complementaria, consulte la hoja de datos de seguridad del producto y la guía de símbolos y riesgos que encontrará en [www.ventana.com](http://www.ventana.com).
- 9. Las terapias KEYTRUDA®, OPDIVO® o IMFINZI™ pueden no estar disponibles en todas las zonas geográficas.

**PROCEDIMIENTO DE TINCIÓN**

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay se ha desarrollado para su uso en Instrumentos BenchMark IHC/ISH junto con los kits de detección y accesorios de VENTANA. Consulte la tabla 3 para ver los protocolos de tinción recomendados.

Este anticuerpo se ha optimizado para periodos de incubación específicos, pero el usuario debe validar los resultados obtenidos con este reactivo.

Los parámetros para los procedimientos automatizados se pueden mostrar, imprimir y editar según el procedimiento descrito en el Manual del usuario del equipo. Consulte el prospecto correspondiente del kit de detección de VENTANA para más detalles sobre los procedimientos de tinción de inmunohistoquímica.

Tabla 3. Protocolo de tinción recomendado para VENTANA PD-L1 (SP263) Assay con OptiView DAB IHC Detection Kit e instrumentos BenchMark IHC/ISH.

	Horneado	Opcional
Anticuerpo (primario)		VENTANA PD-L1 (SP263) Seleccionado o Negativo Control Seleccionado
Contratinción		Hematoxylin II, 4 a 8 minutos

**PROCEDIMIENTOS DE CONTROL DE CALIDAD**

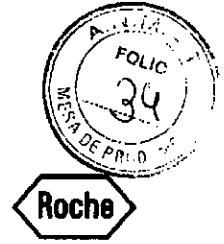
**Control de reactivo negativo**

Se debe utilizar el correspondiente portaobjetos de control de reactivo negativo en cada muestra como ayuda para la Interpretación de los resultados. Rabbit Monoclonal Negative Control Ig es un anticuerpo de control de reactivo negativo para este ensayo y se utiliza en lugar del anticuerpo primario para evaluar la tinción no específica. El procedimiento de tinción del control de reactivo negativo debe ser idéntico al anticuerpo primario. El uso de un reactivo de control negativo diferente o el hecho de no utilizar al reactivo de control negativo recomendado puede dar lugar a una interpretación errónea del portaobjetos teñido del ensayo.

**Control de tejido**

Se debe incluir un control de tejido con cada tinción. Los tejidos de control se deben fijar tan pronto como sea posible y procesarse de forma idéntica a los tejidos del paciente. Este tejido puede servir de control en todos los pasos del análisis, desde la preparación del tejido hasta su tinción. Los cortes de tejido fijados o procesados de forma diferente a los tejidos del paciente se pueden utilizar como control de los reactivos y tinción, pero no para la fijación o la preparación del tejido.

Puede usarse tejido placentario humano, normal y adecuado como un control tisular para VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. El tejido placentario contiene elementos de tinción positivos y negativos para la proteína PD-L1 y, por tanto, es adecuado para uso como control de tejido. La tinción adecuada de los componentes del tejido placentario se



describe en la Tabla 4 y en la guía de interpretación (P/N 1015317ES para NSCLC y 1015882ES para CU).

Además, un tejido de NSCLC o CU que muestra una intensidad de tinción heterogénea con expresión de PD-L1 moderada y global también puede usarse como un control tisular para VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Si los controles de tejidos no muestran una tinción apropiada o muestran un cambio en la interpretación, los resultados con las muestras del ensayo deben considerarse no evaluables y debe repetirse la tinción.

**INTERPRETACIÓN DE LAS TINCIONES / RESULTADOS ESPERADOS**

El procedimiento de inmunotinción automatizado de VENTANA hace que el producto de reacción de color marrón (DAB) se precipite en los puntos del antígeno localizados por VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Los portaobjetos teñidos son interpretados por un anatomopatólogo cualificado mediante microscopía óptica. Un anatomopatólogo cualificado con experiencia en procedimientos de inmunohistoquímica debe evaluar los controles de tejido y calificar el producto teñido antes de interpretar los resultados. Consultar la guía de interpretación de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay para NSCLC (P/N 1015317ES) y CU (1015882ES) para detalles e imágenes.

**Control de tejido placentario**

El tejido placentario teñido con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay muestra una tinción uniforme de moderada a fuerte de la membrana y una tinción uniforme de débil a fuerte del citoplasma de las células de linaje trofoblástico. La vasculatura y el tejido estromático placentario pueden utilizarse para evaluar cualquier tinción de fondo (Tabla 4).

**Tabla 4.** Criterios de evaluación del control del tejido placentario para VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Acceptable	Tinción uniforme de moderada a fuerte de la membrana de células de linaje trofoblástico, estroma placentario y vasculatura sin tinción.
No acceptable	No a la tinción uniforme y débil de la membrana de células de linaje trofoblástico y/o tinción específica dentro del estroma placentario y del tejido vascular.

**Control de reactivo negativo**

La tinción no específica, si está presente, puede tener un aspecto difuso y se puede evaluar utilizando el portaobjetos de control de reactivos negativos teñidos con Rabbit Monoclonal Negative Control Ig. Para la interpretación de la tinción, deben usarse las células intactas, ya que las células necróticas o degeneradas se tienen de forma no específica. Si la tinción de fondo es excesiva, los resultados de las muestras en estudio se deben considerar como no válidos.

**Tejido del paciente**

El patrón de tinción celular para VENTANA PD-L1 (SP263) Assay es la tinción citoplasmática y/o membranosa de células tumorales. Las células inmunitarias manifiestan tinción membranaria lineal, citoplasmática difusa, y/o puntada. La tinción citoplasmática de células tumorales, si está presente, no se considera positiva a efectos de puntuación.

Las células tumorales (TC) se califican como el porcentaje de células tumorales con tinción de membrana de PD-L1 a cualquier intensidad sobre la tinción de fondo, como se indica en el correspondiente control negativo.

Las células inmunes (CI) se califican como el porcentaje de células inmunes asociadas a tumores (IC+) a cualquier intensidad sobre la tinción de fondo, como se indica en el correspondiente control negativo.

El tejido del paciente debe evaluarse según el algoritmo de puntuaciones de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay específico de la indicación.

**Algoritmo de puntuaciones - NSCLC**

El tejido del NSCLC debe evaluarse de acuerdo con el algoritmo de puntuaciones de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay para NSCLC (Tabla 5) y los criterios no específicos de puntuación de fondo (Tabla 6). Consultar la guía de interpretación (P/N 1015317ES) para obtener instrucciones adicionales e imágenes representativas.

**Tabla 5.** Algoritmo de puntuaciones VENTANA PD-L1 (SP263) Assay para NSCLC.

≥ 1%	≥ 1% de células tumorales con positividad de membrana para PD-L1 a cualquier intensidad sobre la tinción de fondo, como se indica en el correspondiente control negativo.
< 1%	< 1% de células tumorales con positividad de membrana para PD-L1 a cualquier intensidad sobre la tinción de fondo, como se indica en el correspondiente control negativo.
≥ 5%	≥ 5% de células tumorales con positividad de membrana para PD-L1 a cualquier intensidad sobre la tinción de fondo, como se indica en el correspondiente control negativo.
< 5%	< 5% de células tumorales con positividad de membrana para PD-L1 a cualquier intensidad sobre la tinción de fondo, como se indica en el correspondiente control negativo.
≥ 10%	≥ 10% de células tumorales con positividad de membrana para PD-L1 a cualquier intensidad sobre la tinción de fondo, como se indica en el correspondiente control negativo.
< 10%	< 10% de células tumorales con positividad de membrana para PD-L1 a cualquier intensidad sobre la tinción de fondo, como se indica en el correspondiente control negativo.
≥ 50%	≥ 50% de células tumorales con positividad de membrana para PD-L1 a cualquier intensidad sobre la tinción de fondo, como se indica en el correspondiente control negativo.
< 50%	< 50% de células tumorales con positividad de membrana para PD-L1 a cualquier intensidad sobre la tinción de fondo, como se indica en el correspondiente control negativo.

**Tabla 6.** Criterios no específicos de puntuación de fondo para VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Acceptable	El fondo no interfiere en la interpretación del nivel de expresión de PD-L1.
Inacceptable	El fondo interfiere en la interpretación del nivel de expresión de PD-L1.

**Algoritmo de puntuaciones - Carcinoma urotelial**

El tejido del CU debe evaluarse de acuerdo con el algoritmo de puntuaciones de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay para carcinoma urotelial (Tabla 7) y los criterios no específicos de puntuación de fondo (Tabla 6). Consultar la guía de interpretación (P/N 1015882ES) para obtener instrucciones adicionales e imágenes representativas.

**Tabla 7.** Algoritmo de puntuaciones VENTANA PD-L1 (SP263) Assay para carcinoma urotelial.

El estado de PD-L1 se determina por el porcentaje de células tumorales con cualquier tinción de membrana sobre el fondo o por el porcentaje de células inmunes asociadas al tumor con tinción (IC+) a cualquier intensidad por encima del fondo. También se evalúa el porcentaje de área tumoral ocupada por cualesquiera células inmunes asociadas al tumor (células inmunes presentes, ICP) para determinar IC+, que es el área porcentual de ICP que muestra la tinción celular inmune positiva a PD-L1.	
Alto	El estado de PD-L1 se considera Alto si se cumplen los siguientes requisitos: • ≥ 25% de las células tumorales muestran tinción de membrana; o, • ICP > 1% e IC+ ≥ 25%; o, • ICP = 1% e IC+ = 100%.
Bajo/negativo	El estado de PD-L1 se considera bajo/negativo si: • No se cumple ninguno de los criterios para el estado alto de PD-L1.



**LIMITACIONES ESPECÍFICAS - GENERAL**

1. VENTANA PD-L1 (SP263) Assay ha sido desarrollado únicamente para instrumentos de tinción automatizada de la serie BenchMark con el OptView DAB IHC Detection Kit y no se ha aprobado con otra detección o instrumentos.
2. Se debe teñir un portabojas de muestras del paciente con Rabbit Monoclonal Negative Control Ig. Otros reactivos de control negativos no son adecuados para este ensayo.
3. Este ensayo no se ha validado para el uso con muestras de citología o muestras de huesos descalcificados.
4. La prueba de isquemia fría de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay que utilizó un modelo de tejido de xenoinjerto no estableció condiciones de cero a 24 horas que no fueran favorables para el ensayo.

**LIMITACIONES ESPECÍFICAS - CARCINOMA UROTELIAL**

1. Las asociaciones clínicas entre VENTANA PD-L1 (SP263) Assay y la tasa de respuesta objetiva se han evaluado en un estudio de un solo brazo de IMFINZI™ (durvalumab) en el que todos los pacientes fueron tratados con durvalumab. Las asociaciones observadas entre el estado de PD-L1 y ORR pueden ser predictivas o pronósticas.
2. Existen muestras clínicas extremadamente limitadas que contenían ICP = 1% y tenían un 100% de la tinción del área ICP sobre el fondo. No había muestras analíticas que contuvieran este criterio. Por tanto, existen datos clínicos o analíticos limitados para apoyar la calificación de las células inmunes cuando ICP = 1%.

**CARACTERÍSTICAS DE COMPORTAMIENTO - GENERAL**

**Especificidad - General**

Las matrices que contenían una variedad de tejidos normales se tiñeron con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay y se evaluaron para detectar la presencia de tinción membranosa de PD-L1, como se indica en la Tabla 8. También se observa tinción adicional, como tinción de células inmunes o citoplasmáticas (véase la nota al pie de la Tabla 8)

Tabla 8. La especificidad de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay se determinó analizando tejidos normales fijados con formol y embebidos en parafina.

Organismo	ICP*	Tiempo	ICP*
Glándula suprarrenal	0/3*	Mesotelio	0/3†
Vejiga	0/3	Mieloide (médula ósea)	0/4*†
Mama	0/3	Nervio (disperso)	0/3
Cerebelo	0/3	Ovario	0/3
Cerebro	0/3	Páncreas	0/3*
Útero	0/3	Glándula paratiroides	0/4
Colon	0/3†	Próstata	0/3
Endometrio	0/3	Glándula salival	0/3†
Esófago	1/3*†	Músculo esquelético	0/3
Corazón	0/3	Piel	0/4‡
Hipófisis	0/3*†	Bazo	0/3†
Intestino, delgado	0/3†	Estómago	0/3*†
Riñón	0/3†	Testículo	0/3
Laringe	0/3†	Glándula tino	0/3†
Higado	0/3	Tiroides	0/3*†

Organismo	ICP*	Tiempo	ICP*
Pulmón	0/3†	Amígdala	3/3†
Ganglio linfático	0/3†		

Tinción adicional observada: \* Tinción citoplasmática, † Tinción de células inmunes, ‡ Tinción de melanocitos.

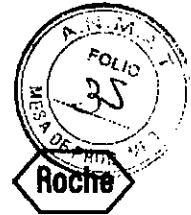
El porcentaje de IC presente sobre el fondo no puede evaluarse en este estudio porque no existe área tumoral para la que calificar las células inmunes que se infiltran en el tumor.

**Sensibilidad - General**

Se evaluó una matriz de tejidos neoplásicos para la tinción de células inmunes y células tumorales con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, tal como se describe en la Tabla 9.

Tabla 9. La sensibilidad de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay se determinó analizando una variedad de tejidos neoplásicos fijados con formol y embebidos en parafina para cualquier tinción de células inmunes o células tumorales.

Organismo	Tumor	ICP*	ICP*
Cerebro	Glioblastoma	0/1	1/1
Cerebro	Meningioma atípico	0/1	0/1
Cerebro	Ependimoma maligno	0/1	1/1
Cerebro	Oligodendroglioma	0/1	0/1
Ovario	Adenocarcinoma seroso	0/1	1/1
Ovario	Adenocarcinoma	0/1	0/1
Páncreas	Carcinoma de células de los islotes	1/1	0/1
Páncreas	Adenocarcinoma	0/1	1/1
Testículo	Seminoma	0/1	0/1
Testículo	Carcinoma embrionario	0/1	0/1
Tiroides	Carcinoma medular	0/1	0/1
Tiroides	Carcinoma papilar	1/1	0/1
Mama	Carcinoma intraductal	0/1	1/1
Mama	Carcinoma ductal invasivo	0/2	0/2
Bazo	Linfoma difuso de células B	0/1	1/1
Pulmón	Carcinoma no diferenciado de células pequeñas	1/1	1/1
Pulmón	Carcinoma de células escamosas	1/1	1/1
Pulmón	Adenocarcinoma	0/1	0/1
Esófago	Carcinoma neuroendocrino	0/1	0/1
Esófago	Adenocarcinoma	0/1	0/1
Estómago	Carcinoma de células en anillo de sello	0/1	0/1



Intestino	Adenocarcinoma	0/1	0/1
Intestino	Sarcoma de estroma	0/1	0/1
Colon	Adenocarcinoma	0/1	1/1
Colon	Intesticialoma	0/1	0/1
Recto	Adenocarcinoma	0/1	0/1
Recto	Intestiblastoma maligno moderado	0/1	0/1
Higado	Carcinoma hepatocelular	0/1	0/1
Higado	Hepatoblastoma	0/1	0/1
Riñón	Carcinoma de células claras	0/1	0/1
Próstata	Adenocarcinoma	0/2	0/2
Útero	Leiomioma	0/1	0/1
Útero	Adenocarcinoma	0/1	0/1
Útero	Carcinoma de células claras endometriales	0/1	0/1
Cuello del útero	Carcinoma de células escamosas	0/2	2/2
Músculo estriado	Rabdomiosarcoma embrionario	0/1	0/1
Recto	Melanoma maligno	0/1	0/1
Piel	Carcinoma de células basales	0/1	0/1
Piel	Carcinoma de células escamosas	0/1	0/1
Atrás	Neurofibroma	0/1	1/1
Retropertoneal	Neuroblastoma	0/1	0/1
Cavidad abdominal	Mesotelioma maligno	0/1	0/1
Mediastino	Linfoma difuso de células B	1/1	1/1
Ganglio linfático	Linfoma de Hodgkin	1/1	1/1
Ganglio linfático	Linfoma difuso de células B	1/1	1/1
Cavidad pélvica	Linfoma anaplásico de células grandes	1/1	1/1
Vejiga	Leiomiomasarcoma maligno de grado bajo	0/1	0/1
Hueso	Osteosarcoma	0/1	1/1
Retropertoneo	Rabdomiosarcoma de células fusiformes	0/1	0/1

Músculo liso	Leiomiomasarcoma maligno moderado	0/1	0/1
Vejiga	Carcinoma de células transicionales (vejiga)	1/1	1/1

**Repetibilidad y precisión intermedia - Control de tejido placentario**

La repetibilidad y la precisión intermedia de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay para el tejido placentario humano se evaluó en el instrumento BenchMark ULTRA en combinación con OpView DAB IHC Detection Kit.

Para repetibilidad intradía - se fueron 5 portaobjetos duplicados de cada una de las 8 muestras únicas de placenta con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay en un mismo instrumento BenchMark ULTRA.

Precisión inter día - se fueron 2 portaobjetos duplicados de cada una de las 8 muestras con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay en un único instrumento BenchMark ULTRA a lo largo de 5 días no consecutivos en un lapso de al menos veinte días.

Para precisión entre instrumentos - cada una de las 12 muestras únicas de placenta se usó con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay a través de tres instrumentos BenchMark ULTRA.

Todos los portaobjetos se evaluaron utilizando la guía de puntuaciones VENTANA PD-L1 (SP263) Assay para el control de tejido placentario (facilitado en la Tabla 4).

La concordancia porcentual global para reproducibilidad intradía, inter día y entre instrumentos fue 100%, 100% y 98,8%, respectivamente.

**Reproducibilidad entre lotes - Control de tejido placentario**

La reproducibilidad entre lotes de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay para tejido de control se evaluó en 12 muestras de tejido placentario humano único utilizando tres lotes de anticuerpos VENTANA PD-L1 (SP263). El tipo de concordancia porcentual global para el lote intra-anticuerpos fue del 98,8%.

**CARACTERÍSTICAS DE COMPORTAMIENTO - NSCLC**

**Sensibilidad - NSCLC**

Se evaluó la sensibilidad de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay en 245 casos únicos de muestras FFPE de NSCLC utilizando lotes de producción manufacturados de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. La evaluación de la expresión de PD-L1 mostró tinción en un rango de tinción de células tumorales positivas de 0-100%.

**Estudios de repetibilidad y precisión intermedia - NSCLC**

La repetibilidad y la precisión intermedia de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay se evaluó en el instrumento BenchMark ULTRA junto con OpView DAB IHC Detection Kit al tener 24 casos únicos de NSCLC humano.

Para repetibilidad intradía - se fueron 5 portaobjetos duplicados de cada una de las muestras de NSCLC en un mismo instrumento BenchMark ULTRA.

Precisión inter día - se fueron 2 portaobjetos duplicados de cada una de las muestras de NSCLC con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay en un único instrumento BenchMark ULTRA a lo largo de 5 días no consecutivos en un lapso de al menos veinte días.

Para pruebas de precisión entre instrumentos - cada una de las muestras de NSCLC se usó con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay a través de tres instrumentos BenchMark ULTRA. Todos los portaobjetos se pegaron, aleatorizaron y evaluaron utilizando el algoritmo de puntuaciones de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay (facilitado en la Tabla 5). En la Tabla 10 se resumen los resultados.



**Tabla 10.** Estudio de repetibilidad y precisión intermedia de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay en muestras individuales de NSCLC.

Repetibilidad Intradía (en un solo día)	100,0% (96,9-100,0)*	99,2% (95,4-99,9)**	98,3% (94,1-99,5)*	100,0% (96,9-100,0)*
Precisión Intermedia (5 días no consecutivos)	100,0% (98,4-100,0)*	97,9% (95,2-99,1)*	98,8% (96,4-99,6)*	100,0% (98,4-100)*
Precisión entre instrumentos (en 3 instrumentos)	100% (99,4-100,0)*	96,5% (94,7-97,6)*	95,2% (93,3-96,6)*	97,2% (94,6-99,2)**

\* Los intervalos de confianza se calcularon utilizando el método de puntuación de Wilson.

\*\* Los intervalos de confianza se calcularon utilizando el método bootstrap percentil de 2.000 muestras bootstrap.

**Reproducibilidad entre lotes - NSCLC**

La reproducibilidad entre lotes de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay se determinó probando tres lotes de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay en 24 casos únicos de NSCLC en instrumentos BenchMark ULTRA utilizando OptiView DAB IHC Detection Kit. Todos los casos se tiñeron con cada uno de los tres lotes de anticuerpos VENTANA PD-L1 (SP263). Los portaobjetos se cegaron y se aleatorizaron antes de la evaluación de la expresión de PD-L1, según se determinó mediante el algoritmo de puntuaciones de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay (facilitado en la Tabla 5). Los resultados se presentan en la Tabla 11 como tipos de concordancia porcentual global, concordancia porcentual positiva y concordancia porcentual negativa para cada nivel de expresión.

**Tabla 11.** Tipos de concordancia de reproducibilidad entre lotes en muestras de tejido de NSCLC.

Promedio de las tres comparaciones entre lotes $\geq 1\%$ Expresión	100% (99,0-100,0)*	100% (98,6-100,0)*	100% (99,4-100,0)*
Promedio de las tres comparaciones entre lotes $\geq 5\%$ Expresión	94,4% (91,4-96,5)*	98,5% (96,4-99,3)*	96,5% (94,7-97,6)*
Promedio de las tres comparaciones entre lotes $\geq 10\%$ Expresión	97,5% (94,7-98,9)*	93,8% (91,0-95,8)*	95,2% (93,3-96,6)*
Promedio de las tres comparaciones entre lotes $\geq 50\%$ Expresión	96,9% (91,9-99,7)**	97,5% (94,9-99,5)**	97,2% (94,4-99,1)**

\* Los intervalos de confianza se calcularon utilizando el método de puntuación de Wilson.

\*\* Los intervalos de confianza se calcularon utilizando el método bootstrap percentil de 2.000 muestras bootstrap.

**Estudios de precisión intralector e interlectores- NSCLC**

Para evaluar la precisión intralector e interlectores, tres patólogos evaluaron un total de 114 casos únicos. Los casos se cegaron y aleatorizaron antes de la evaluación para tinción de PD-L1 IHC por el algoritmo de puntuaciones de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay proporcionado en la Tabla 5. Los resultados facilitados en la Tabla 12 reflejan los tipos de precisión intralector e interlectores para casos únicos de la cohorte de estudio.

**Tabla 12.** Resumen del estudio de precisión intralector e interlectores.

Promedio de precisión interlectores entre los tres lectores $\geq 1\%$ Expresión	94,3% (90,5-97,4)	92,6% (87,8-96,5)	93,5% (89,9-97,1)
Promedio de precisión interlectores entre los tres lectores $\geq 5\%$ Expresión	94,7% (90,7-97,8)	94,7% (90,6-97,7)	94,7% (91,1-97,7)
Promedio de precisión interlectores entre los tres lectores $\geq 10\%$ Expresión	93,0% (88,4-96,6)	94,0% (90,0-97,1)	93,5% (89,5-97,0)
Promedio de precisión interlectores entre los tres lectores $\geq 50\%$ Expresión	94,6% (90,6-97,8)	95,0% (91,1-97,9)	94,8% (91,2-97,8)
Promedio de precisión intralector entre los tres lectores $\geq 1\%$ Expresión	96,7% (94,7-98,3)	95,6% (92,9-97,8)	96,2% (94,1-98,0)
Promedio de precisión intralector entre los tres lectores $\geq 5\%$ Expresión	95,8% (92,7-98,2)	96,0% (93,2-98,3)	95,5% (93,3-98,2)
Promedio de precisión intralector entre los tres lectores $\geq 10\%$ Expresión	97,7% (95,9-99,2)	98,1% (96,4-99,4)	97,9% (96,2-99,4)
Promedio de precisión intralector entre los tres lectores $\geq 50\%$ Expresión	97,2% (95,2-98,8)	97,3% (95,2-98,9)	97,2% (95,4-98,8)

\* Los intervalos de confianza se calcularon utilizando el método bootstrap percentil de 2.000 muestras bootstrap. Los IC para una concordancia media de 100% se calcularon utilizando el método Clopper-Pearson.

**Estudio de reproducibilidad entre laboratorios - NSCLC**

Se realizó un estudio de reproducibilidad entre laboratorios para VENTANA PD-L1 (SP263) Assay con el fin de demostrar la reproducibilidad del ensayo para determinar la expresión de PD-L1 en casos de NSCLC, utilizando 28 muestras de tejido a lo largo de 5 días no consecutivos durante un período de 20 días en tres laboratorios externos. Las muestras se cegaron, aleatorizaron y evaluaron por un total de 6 lectores (2 lectores/sitio). Véase la Tabla 13 para resultados.

**Tabla 13.** Reproducibilidad entre laboratorios: tipos de concordancia para VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

En todos los casos $\geq 1\%$ Expresión	94,0% (91,3-95,9)*	89,8% (85,5-92,9)*	92,4% (90,1-94,1)*
En todos los casos $\geq 5\%$ Expresión	94,7% (91,9-96,6)*	94,9% (92,1-96,8)*	94,8% (92,9-96,2)*
En todos los casos $\geq 10\%$ Expresión	95,4% (92,6-97,2)*	96,8% (94,8-98,1)*	96,2% (94,6-97,4)*
En todos los casos $\geq 50\%$ Expresión	96,1% (91,3-99,6)**	93,8% (88,5-98,5)**	95,0% (91,6-97,9)**

\* Los intervalos de confianza se calcularon utilizando el método de puntuación de Wilson.

\*\* Los IC del 95% se calculan utilizando el método bootstrap percentil de 2.000 muestras bootstrap.





**Estudio comparativo de métodos - NSCLC**

Para la marca CE, Ventana se basó en un estudio de comparación de métodos realizado por AstraZeneca, que compara los datos de los ensayos de PD-L1 actualmente disponibles, PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (utilizado en los estudios clínicos de KEYTRUDA), PD-L1 IHC 28-8 pharmDx (utilizado en los estudios clínicos de OPDIVO), y VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.<sup>8</sup>

Un estudio de comparación de métodos que utilizó aproximadamente 500 muestras de biopsia de NSCLC adquiridas comercialmente que se habían desidentificado y desvinculado de la información del paciente comparó el rendimiento de tinción de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay en los instrumentos BenchMark ULTRA con el de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx y PD-L1 IHC 28-8 pharmDx en Autostainer Link 48. El estudio incluyó casos de NSCLC que representan un rango dinámico de la expresión de PD-L1. Un único laboratorio central fijó todos los casos utilizando cada método. Los portaobjetos teñidos se evaluaron y se les asignó el nivel de expresión de PD-L1 por un patólogo cualificado para los ensayos de PD-L1 Ventana y Dako. Un patólogo participó en el estudio.

El criterio de valoración primario fue una estimación puntual del 85% o más para la concordancia porcentual positiva (PPA), la concordancia porcentual negativa (NPA) y la concordancia porcentual global (OPA) utilizando el ensayo Dako como comparador. Véanse las Tablas 14 y 15 para resultados.

Tabla 14. Comparación de métodos: tipos de concordancia para VENTANA PD-L1 (SP263) Assay vs. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx.

	Positivo	Negativo	Gesamt
Positivo	256	21	277
Negativo	24	199	223
Gesamt	280	220	500
	n/N	% (IC del 95%)	
Concordancia porcentual positiva	256/280	91,4 (87,6-94,2)	
Concordancia porcentual negativa	199/220	90,5 (85,8-93,7)	
Concordancia porcentual global	455/500	91,0 (88,2-93,2)	

	Positivo	Negativo	Gesamt
Positivo	111	22	133
Negativo	10	357	367
Gesamt	121	379	500
	n/N	% (IC del 95%)	
Concordancia porcentual positiva	111/121	91,7 (85,5-95,4)	
Concordancia porcentual negativa	357/379	94,2 (91,4-96,1)	
Concordancia porcentual global	468/500	93,6 (91,1-95,4)	

Tabla 15. Comparación de métodos: tipos de concordancia para VENTANA PD-L1 (SP263) Assay vs. PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

	Positivo	Negativo	Gesamt
Positivo	264	13	277
Negativo	29	194	223
Gesamt	293	207	500
	n/N	% (IC del 95%)	
Concordancia porcentual positiva	264/293	90,1 (86,1-93,0)	
Concordancia porcentual negativa	194/207	93,7 (89,6-96,3)	
Concordancia porcentual global	458/500	91,6 (88,8-93,7)	

	Positivo	Negativo	Gesamt
Positivo	225	9	234
Negativo	21	245	266
Gesamt	246	254	500
	n/N	% (IC del 95%)	
Concordancia porcentual positiva	225/246	91,5 (87,3-94,3)	
Concordancia porcentual negativa	245/254	96,5 (93,4-98,1)	
Concordancia porcentual global	470/500	94,0 (91,6-95,8)	

	Positivo	Negativo	Gesamt
Positivo	192	17	209
Negativo	19	272	291
Gesamt	211	289	500
	n/N	% (IC del 95%)	
Concordancia porcentual positiva	192/211	91,0 (86,4-94,2)	
Concordancia porcentual negativa	272/289	94,1 (90,8-96,3)	
Concordancia porcentual global	464/500	92,8 (90,2-94,8)	

**ESTUDIOS DE RESULTADOS CLÍNICOS - NSCLC**

**KEYTRUDA**

**KEYNOTE-024: Ensayo controlado de pacientes con NSCLC que no han recibido tratamiento**

La seguridad y la eficacia del pembrolizumab se investigaron en el estudio controlado, multicéntrico KEYNOTE-024 para el tratamiento de NSCLC metastásico previamente no tratado. Los pacientes tuvieron una expresión de PD-L1 con una puntuación de proporción de tumores (TPS)  $\geq$  50% basada en PD-L1 IHC 22C3 pharmDx.<sup>9</sup> Los pacientes se aleatorizaron (1:1) para recibir pembrolizumab en una dosis de 200 mg cada 3 semanas (n=154) o quimioterapia con platino a elección del investigador (n=151), incluyendo pemetrexed+carboplatino, pemetrexed+cisplatino, gemcitabina+cisplatino, gemcitabina+carboplatino o paclitaxel+carboplatino. Los pacientes no escamosos podrían recibir mantenimiento de pemetrexed). Los pacientes fueron tratados con pembrolizumab hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. El tratamiento podría continuar más allá de la progresión de la enfermedad si el paciente estaba clínicamente estable y se consideraba que el beneficio clínico derivaba del investigador. El estudio excluyó a los pacientes con aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK; enfermedad autoinmune que requirió terapia sistémica durante los 2 años posteriores al tratamiento; una afección médica que requiriera inmunosupresión o que hubieran recibido más de 30 Gy de radiación torácica en las primeras 26 semanas. Se realizó una evaluación del estado del tumor cada 9 semanas. Los pacientes en quimioterapia que experimentaron una progresión de la enfermedad independientemente verificada fueron capaces de cambiar y recibir pembrolizumab.

Entre los 305 pacientes en KEYNOTE-024, las características iniciales fueron: edad media 65 años (54% de 65 años o más); 61% varones; 82% blancos y 15% asiáticos; y estado de rendimiento ECOG de 0 y 1 en 35% y 65% respectivamente. Las características de la enfermedad fueron escamosas (18%) y no escamosas (82%); M1 (99%) y metástasis cerebral (9%).

La medida primaria de resultado de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP), según se evaluó mediante la Revisión Central, Independiente y Ciega (BICR) utilizando la Versión 1.1 de los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1). Las medidas secundarias de resultado de eficacia fueron la supervivencia global (OS) y la tasa de respuesta objetiva (ORR) evaluadas por BICR usando RECIST 1.1. La Tabla 16 resume las principales medidas de eficacia para toda la población con intención de tratar (ITT). Se proporciona la Curva de Kaplan-Meier de supervivencia general en la imagen 2.



Tabla 16. Resultados de eficacia en KEYNOTE-024.

SLP*		
Número (%) de pacientes con evento	73 (47%)	116 (77%)
Cociente de riesgo† (IC del 95%)	0,50 (0,37, 0,68)	—
Valor p ‡	<0,001	—
Mediana en meses (IC del 95%)	10,3 (6,7, NA)	6,0 (4,2, 6,2)
OS		
Número (%) de pacientes con evento	44 (29%)	64 (42%)
Cociente de riesgo† (IC del 95%)	0,60 (0,41, 0,89)	—
Valor p‡	0,005†	—
Mediana en meses (IC del 95%)	No alcanzado (NA, NA)	No alcanzado (9,4, NR)
Tasa de respuesta objetiva*		
ORR% (IC del 95%)	45% (37, 53)	28% (21, 35)
Respuesta completa %	4%	1%
Respuesta parcial %	41%	27%
Duración de la respuesta‡		
Mediana en meses (rango)	No alcanzado (1,9+, 14,5+)	6,3 (2,1+, 12,6+)
% con duración > 6 meses	88%‡	58%#

\* Evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1

† Cociente de riesgo (KEYTRUDA comparado con la quimioterapia) basado en el modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox

‡ Basado en la prueba de log-rank estratificada

§ Basado en pacientes con una mejor respuesta global como respuesta confirmada completa o parcial

¶ Basado en las estimaciones de Kaplan-Meier; Incluye 43 pacientes con respuesta de 6 meses o más

# Basado en las estimaciones de Kaplan-Meier; Incluye 16 pacientes con respuesta de 6 meses o más

NA = no disponible

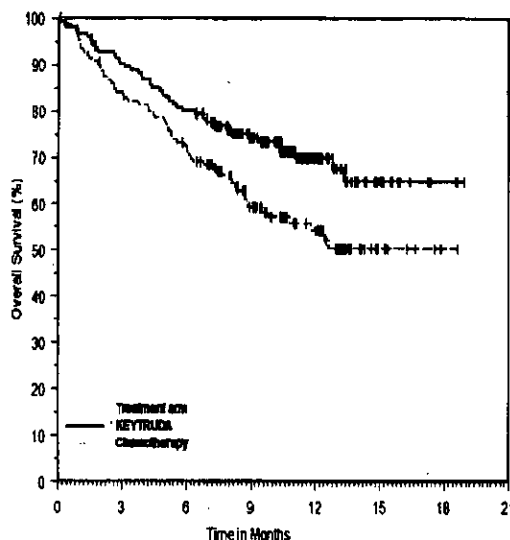


Figura 2. Kaplan-Meier Curva de supervivencia general en KEYNOTE-024.

**KEYNOTE-010: Ensayo controlado de pacientes con NSCLC previamente tratados con quimioterapia**

Se investigó el beneficio clínico de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx en KEYNOTE-010, un estudio clínico multicéntrico, abierto y aleatorio realizado para evaluar la seguridad y la eficacia de KEYTRUDA en pacientes con NSCLC avanzado previamente tratados con quimioterapia con platino.<sup>10</sup> Los pacientes tuvieron una expresión de PD-L1 con una TPS  $\geq 1\%$  basada en una versión de ensayo clínico (CTA) de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Los pacientes con una mutación de activación del EGFR o traslocación de ALK también experimentaron una progresión de la enfermedad en terapia aprobada para estas mutaciones antes de recibir pembrolizumab. Los pacientes se aleatorizaron (1:1:1) para recibir pembrolizumab en una dosis de 2 (n=344) o 10 mg/kg (n=346) cada 3 semanas o docetaxel en una dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas (n=343) hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El ensayo excluyó a los pacientes con enfermedad autoinmune; una afección médica que requiriera inmunosupresión o que hubieran recibido más de 30 Gy de radiación torácica en las primeras 26 semanas. Se realizó una evaluación del estado del tumor cada 9 semanas. Las medidas primarias de resultado de eficacia fueron la OS y la SLP evaluadas por BICR usando RECIST 1.1.

Basándose en el CTA, se aleatorizó un total de 1.033 pacientes con NSCLC en el estudio. Para evaluar la utilidad clínica de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, las muestras de estudio clínico archivadas se analizaron retrospectivamente en un laboratorio de referencia con base en EE.UU. con PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. De los 1.033 pacientes, el tejido tumoral de 529 pacientes fue examinado retrospectivamente con la prueba PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Las muestras de 413 pacientes tuvieron expresión de PD-L1 ( $\geq 1\%$  de células tumorales viables que presentaban tinción de membrana a cualquier intensidad) y las muestras de 94 pacientes no tenían expresión de PD-L1 ( $<1\%$  de células tumorales viables que presentaban tinción de membrana a cualquier intensidad). De entre estos 413 pacientes con expresión de PD-L1, las muestras de 163 pacientes tuvieron una alta expresión de PD-L1 ( $\geq 50\%$  de células tumorales viables que presentaban tinción de membrana a cualquier intensidad).

En la Tabla 17 se muestra el nivel de concordancia alcanzado entre el CTA y PD-L1 IHC 22C3 pharmDx.



**Tabla 17. Resultados de eficacia del subgrupo de pacientes con TPS ≥ 50% en KEYNOTE-010.**

CTA vs. PD-L1 IHC 22C3	TPS ≥ 1%	94,5% (91,4%-96,5%)	80,0% (76,9%-82,8%)
	TPS ≥ 50%	98,3% (97,1%-99,0%)	73,2% (67,9%-77,9%)

Entre los pacientes aleatorizados que tenían expresión de PD-L1 por PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, las características demográficas y otras características basales estaban bien equilibradas entre los grupos de tratamiento. La edad media fue de 63 años (44% de 65 años o más). La mayoría de los pacientes eran blancos (77 %) y varones (58%); el estado de rendimiento inicial ECOG fue de 0 (29%) o 1 (71%). El setenta y ocho por ciento (78%) de los pacientes eran antiguos fumadores o fumadores actuales. El veintidós por ciento (22%) de los pacientes tenían histología escamosa y 69% tenían histología no escamosa. Las características demográficas basales estuvieron igualmente bien equilibradas entre los grupos de pembrolizumab y docetaxel en el estudio general.

Los resultados de eficacia se resumen en las Tablas 18 y 19. KEYTRUDA mostró beneficios clínicos duraderos en pacientes con NSCLC con expresión de PD-L1 (TPS ≥ 1%), que se incrementó en pacientes con una expresión alta de PD-L1 (TPS ≥ 50%), tal como determinó PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. El alcance del beneficio fue comparable al del ensayo clínico global. Las siguientes tablas resumen las principales medidas de eficacia en la población general con expresión de PD-L1 (TPS ≥ 1%) y en el subconjunto de expresión de PD-L1 (TPS ≥ 50%) para el estudio clínico global (TPS ≥ 1% por CTA) y en la población con expresión de PD-L1 por PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. La curva Kaplan-Meier para OS (TPS ≥ 1%), determinada por PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, se muestra en la Imagen 3. Los resultados de eficacia fueron similares para los grupos KEYTRUDA de 2 mg/kg y 10 mg/kg.

**Tabla 18. Respuesta a KEYTRUDA en pacientes con NSCLC previamente tratados: Estudio clínico general y pacientes positivos PD-L1 IHC 22C3 pharmDx: PD-L1 TPS ≥ 1%.**

	Ensayo clínico	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx	Ensayo clínico	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx	Ensayo clínico	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx
Número de pacientes	344	140	346	142	343	131
<b>OS</b>						
Muertes (%)	172 (50%)	59 (42%)	156 (45%)	59 (42%)	193 (56%)	67 (51%)
Cociente de riesgo* (IC del 95%)	0,71 (0,58, 0,88)	0,54 (0,37, 0,78)	0,61 (0,49, 0,75)	0,57 (0,38, 0,82)	—	—
Valor p†	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,00115	—	—
Mediana en meses (IC del 95%)	10,4 (9,4, 11,9)	11,8 (9,6, NA)	12,7 (10,0, 17,3)	12,0 (8,7, NA)	8,5 (7,5, 9,8)	7,5 (6,3, 9,9)
<b>SLP‡</b>						
Eventos (%)	266 (77%)	97 (63%)	255 (74%)	103 (73%)	257 (75%)	94 (72%)
Cociente de riesgo* (IC del 95%)	0,88 (0,73, 1,04)	0,68 (0,50, 0,92)	0,79 (0,66, 0,94)	0,79 (0,59, 1,06)	—	—
Valor p†	0,068	0,00578	0,005	0,05767	—	—
Mediana en meses (IC del 95%)	3,9 (3,1, 4,1)	4,9 (4,1, 6,2)	4,0 (2,6, 4,3)	4,0 (2,2, 4,6)	4,0 (3,1, 4,2)	3,8 (2,2, 4,2)
<b>Tasa general de respuesta‡</b>						
ORR § (IC del 95%)	18% (14, 23)	24% (17, 32)	18% (15, 23)	20% (14, 28)	9% (7, 13)	5% (2, 11)

\* Cociente de riesgo (KEYTRUDA comparado con docetaxel) basado en el modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox

† Basado en la prueba de log-rank estratificada

‡ Evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1

§ Todas las respuestas fueron respuestas parciales



Tabla 19. Respuesta a KEYTRUDA en pacientes previamente tratados: Estudio clínico general y pacientes positivos PD-L1 IHC 22C3 pharmDx: PD-L1 ≥ 50%.

	Ensayo clínico	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx	Ensayo clínico	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx	Ensayo clínico	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx
Número de pacientes	139	58	151	80	152	47
<b>OS</b>						
Muertes (%)	58 (42%)	18 (32%)	60 (40%)	19 (32%)	86 (57%)	75 (53%)
Cociente de riesgo* (IC del 95%)	0,54 (0,38, 0,77)	0,45 (0,24, 0,84)	0,50 (0,26, 0,70)	0,29 (0,15, 0,56)	—	—
Valor p†	< 0,001	0,0054‡	< 0,001	< 0,001	—	—
Mediana en meses (IC del 95%)	14,9 (10,4, NA)	No alcanzado (5,3, NA)	17,3 (11,8, NA)	No alcanzado (8,3, NA)	8,2 (6,4, 10,7)	7,2 (4,4, 8,3)
<b>SLP‡</b>						
Eventos (%)	89 (64%)	33 (59%)	97 (64%)	34 (57%)	118 (78%)	33 (70%)
Cociente de riesgo* (IC del 95%)	0,58 (0,43, 0,77)	0,47 (0,26, 0,80)	0,59 (0,45, 0,78)	0,41 (0,24, 0,70)	—	—
Valor p*	< 0,001	0,0022‡	< 0,001	< 0,001	—	—
Mediana en meses (IC del 95%)	5,2 (4,0, 5,5)	5,9 (4,2, 9,0)	5,2 (4,1, 8,1)	4,8 (2,8, NA)	4,1 (3,5, 4,3)	3,9 (2,0, 4,3)
<b>Tasa general de respuesta‡</b>						
ORR %§ (IC del 95%)	30% (23, 39)	37% (25, 52)	29% (22, 37)	28% (18, 41)	8% (4, 13)	4% (1, 15)

\* Cociente de riesgo (KEYTRUDA comparado con docetaxel) basado en el modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox

† Basado en la prueba de log-rank estratificada

‡ Evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1

§ Todas las respuestas fueron respuestas parciales

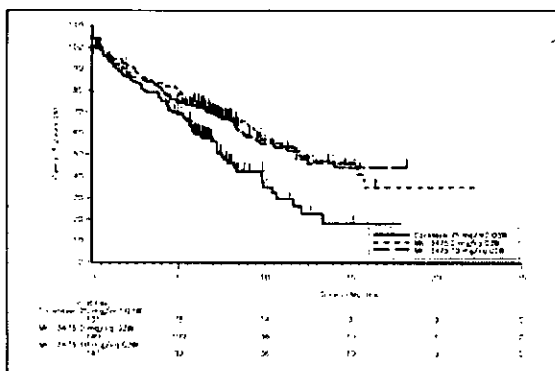


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia general en todos los pacientes aleatorios en KEYNOTE-010.

Se realizaron análisis de robustez adicionales para considerar el impacto potencial de la ausencia de datos de pacientes con expresión de PD-L1 (TPS ≥ 1%) por PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, pero que pudieron no haber tenido expresión de PD-L1 (TPS <1%) por el CTA. Los pacientes con estos resultados forman parte de la población con intención de diagnosticar (ITD) de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx; sin embargo, se excluyeron del ensayo clínico al no presentar ninguna expresión de PD-L1 tras el cribado del CTA. Para explicar estos datos ausentes, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad para entender el rango plausible del cociente de riesgo (HR) estimado basándose en PD-L1 IHC 22C3 pharmDx en las subpoblaciones de TPS ≥ 1% y TPS ≥ 50% con arreglo a un marco ITD para verificar la consistencia con CRC observada basada en la participación en el CTA. Los resultados del análisis de sensibilidad del HR mostraron que las estimaciones del HR son sólidas para cualquier supuesta atenuación del efecto del tratamiento bajo el marco de ITD.

**OPDIVO**

**Estudio CA209057 de fase 3 en pacientes con NSCLC avanzado o metastásico de células no escamosas**

La utilidad clínica se evaluó en CA209057, un estudio de fase 3, abierto y aleatorio de nivolumab vs docetaxel en sujetos adultos (≥ 18 años) con NSCLC avanzado o metastásico de células no escamosas después del fracaso de la quimioterapia previa basada en doblete de platino.<sup>11</sup> Los sujetos se aleatorizaron 1:1 y estratificaron de acuerdo con 1) el uso previo de la terapia de mantenimiento vs la ausencia de terapia de mantenimiento y 2) la terapia de segunda línea vs la terapia de tercera línea. Las muestras del tejido tumoral (basales) del estudio previo se recogieron antes de la aleatorización y antes del primer tratamiento con el fin de llevar a cabo análisis de eficacia planificados previamente de acuerdo con los niveles de expresión basales de PD-L1 (objetivo secundario). El criterio de valoración primario fue la supervivencia global (OS). Otros criterios de valoración secundarios fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad en 12 semanas, medidos por la Escala de Síntomas del Cáncer de Pulmón (LCS).

Las características basales en cuanto a demografía y enfermedades se equilibraron generalmente entre los sujetos asignados al azar en los grupos de nivolumab y docetaxel. La edad media fue de 62 años (rango: de 21 a 65) con 34% ≥ 65 años y 7% ≥ 75 años. La mayoría de los pacientes eran blancos (92%) y varones (53%); el estado de rendimiento inicial ECOG fue de 0 (31%) o 1 (69%). El setenta y nueve por ciento de los pacientes eran antiguos fumadores o fumadores actuales.

Los pacientes con expresión de PD-L1 determinada por Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx por todos los niveles de expresión predefinidos en el grupo OPDIVO se vincularon a una mejor supervivencia en comparación con docetaxel, mientras que la supervivencia fue similar a docetaxel en pacientes sin expresión de PD-L1. Se observaron diferencias significativas en la OS media en los subgrupos de nivolumab sobre los de docetaxel cuando se analizaron por el nivel de expresión de PD-L1. La OS media fue de 17,1, 18,2, y 19,4 meses para los sujetos con nivolumab en comparación con 9,0, 8,1, y 8,0 meses para los sujetos con docetaxel con niveles de expresión ≥ 1%, ≥ 5% y ≥ 10% PD-L1, respectivamente. No hubo diferencias en la OS entre los grupos de tratamiento en sujetos con niveles de expresión <1%, <5% y <10%, con rangos de OS media de 9,7 a 10,4 meses para nivolumab y de 10,1 a 10,3 meses para docetaxel. Los cocientes de riesgo no estratificados (HR) y la supervivencia global media (OS) se presentan en la Imagen 4. El gráfico Kaplan-Meier para subgrupos por nivel de expresión de PD-L1 se muestra en la Imagen 5 y Imagen 6.

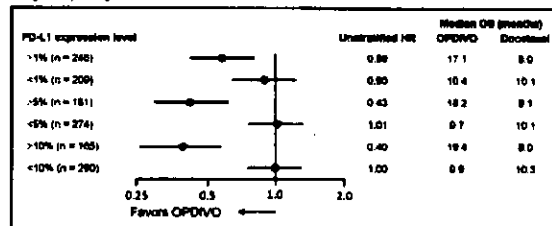


Figura 4. Diagrama de árbol - OS basada en la expresión de PD-L1 en pacientes con NSCLC no escamoso - CA209057.



Nota: El cociente de riesgo no estratificado y el correspondiente IC del 95% se calcularon en un modelo de riesgos proporcionales de Cox utilizando el grupo aleatorio como una única covariable.

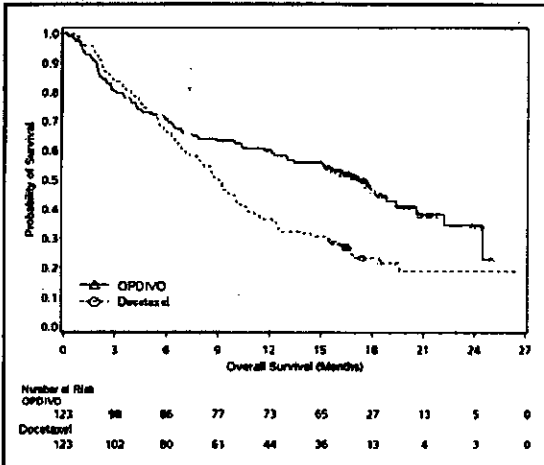


Figura 5. Supervivencia general - Pacientes con expresión de PD-L1 ≥ 1% - CA209057.

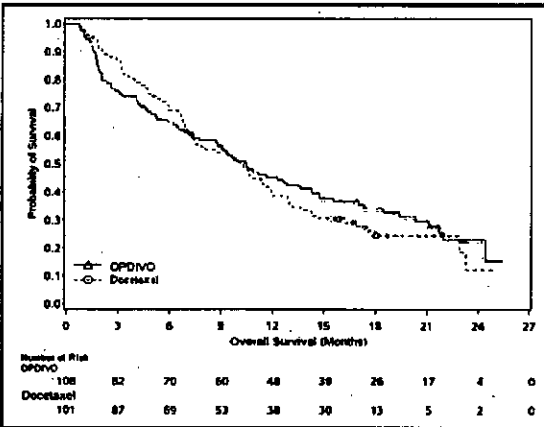


Figura 6. Supervivencia general - Pacientes con NSCLC no escamoso con expresión de PD-L1 < 1% - CA209057.

**CARACTERÍSTICAS DE COMPORTAMIENTO - CARCINOMA UROTELIAL**

**Sensibilidad - Carcinoma urotelial**

Se analizó la sensibilidad de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay en 211 casos únicos de muestras FFPE de carcinoma urotelial utilizando lotes de producción manufacturados de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. 169/211 tejidos se clasificaron como PD-L1 Alto utilizando los criterios de puntuación VENTANA PD-L1 (SP263) Assay para carcinoma urotelial

**Repetibilidad y precisión Intermedia - Carcinoma urotelial**

La repetibilidad y la precisión intermedia de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay para el carcinoma urotelial se evaluó en los instrumentos BenchMark ULTRA utilizando OptView DAB IHC Detection Kit.

Para repetibilidad intradía - se fueron 5 portaobjetos duplicados de cada una de las 13 muestras únicas de carcinoma urotelial en un mismo instrumento BenchMark ULTRA.

Precisión interdía - se fueron 2 portaobjetos duplicados de cada una de las 13 muestras de carcinoma urotelial con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay en un único instrumento BenchMark ULTRA a lo largo de 5 días no consecutivos en un lapso de al menos veinte días.

Para pruebas de precisión entre instrumentos - 22 muestras únicas de carcinoma urotelial se fueron con VENTANA PD-L1 (SP263) Assay a través de tres instrumentos BenchMark ULTRA. Todos los portaobjetos se cegaron, aleatorizaron y evaluaron utilizando el algoritmo de puntuaciones de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay (facilitado en la Tabla 7). En la Tabla 20 se resumen los resultados.

Tabla 20. Repetibilidad y precisión intermedia de tinción de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay en muestras de carcinoma urotelial.

Repetibilidad intradía (en un solo día)	98,5% (91,8 - 99,7%)
Precisión interdía (5 días no consecutivos)	100,0% (97,1 - 100,0%)
Precisión entre instrumentos (en 3 instrumentos)	98,8% (97,6 - 99,4%)

\* Los intervalos de confianza se calcularon utilizando el método de puntuación de Wilson.

**Reproducibilidad entre lotes - Carcinoma urotelial**

La reproducibilidad entre lotes de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay se determinó probando tres lotes de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay en 22 casos únicos de carcinoma urotelial en instrumentos ULTRA utilizando OptView DAB IHC Detection Kit. Todos los casos se fueron con cada uno de los tres lotes de anticuerpos primarios. Los portaobjetos se cegaron y se aleatorizaron antes de la evaluación de la expresión de PD-L1, según se determinó mediante el algoritmo de puntuaciones de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay (facilitado en la Tabla 7). Los tipos de concordancia porcentual global, concordancia porcentual positiva y concordancia porcentual negativa se resumen en la Tabla 21.

Tabla 21. Reproducibilidad entre lotes de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay en muestras de carcinoma urotelial.

Promedio de las tres comparaciones entre lotes	99,4 % (97,9 - 99,8)	98,8% (96,5 - 99,6)	99,2% (98,0 - 99,6)
------------------------------------------------	----------------------	---------------------	---------------------

\* Los intervalos de confianza se calcularon utilizando el método de puntuación de Wilson.

**Estudios de precisión Intralector e interlectores - Carcinoma urotelial**

Para evaluar la precisión intralector e interlectores, tres patólogos cualificados evaluaron un subconjunto superpuesto de aproximadamente 50 muestras únicas de carcinoma urotelial que representan el nivel de expresión de PD-L1 del rango dinámico. Los casos fueron cegados y aleatorizados antes de su evaluación para la tinción de PD-L1 por el algoritmo de puntuaciones de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay facilitado en la Tabla 7. Los lectores calificaron todas las muestras dos veces, con un mínimo de dos semanas entre lecturas. Los tipos de concordancia se resumen en la Tabla 22.



**Tabla 22.** Precisión intralector e Interlectores de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay en muestras de carcinoma urotelial.

Precisión Interlectores (promedio de comparación por pares de los tres lectores para la primera lectura)	92,8% (85,5-98,3%)	93,2% (86,5-98,5%)	93,0% (87,1-98,6%)
Precisión intralector (media de los tipos de concordancia de los tres lectores entre la primera y segunda lectura)	92,1% (85,4-96,7%)	92,7% (87,1-96,8%)	92,4% (87,2-96,6%)

\* Los intervalos de confianza bootstrap percentil se elaboraron a partir de los percentiles 2,5° y 97,5° utilizando 2.000 repeticiones cuando se tomaron muestras del caso.

**Estudio de reproducibilidad entre laboratorios - Carcinoma urotelial**

Se realizó un estudio de reproducibilidad entre laboratorios para VENTANA PD-L1 (SP263) Assay con el fin de demostrar la reproducibilidad del ensayo para determinar la expresión de PD-L1 en casos de carcinoma urotelial, utilizando 26 muestras de tejido a lo largo de 5 días no consecutivos durante un periodo de 20 días en tres laboratorios externos. Las muestras se congelaron, descongelaron y evaluaron por un total de 6 lectores (2 lectores/sitio). Los resultados se resumen en la Tabla 23.

**Tabla 23.** Reproducibilidad entre laboratorios de tinción de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay en muestras de carcinoma urotelial.

En todos los casos	95,2% (93,0-96,7%)	85,8% (80,9-89,7%)	92,3% (90,2-94,0%)

\* Los intervalos de confianza se calcularon utilizando el método de puntuación de Wilson.

**ESTUDIO DE RESULTADOS CLÍNICOS – CARCINOMA UROTELIAL**

**IMFINZI**

Se evaluó el rendimiento clínico de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay en el Estudio 1, un ensayo clínico de un solo brazo, abierto y multicéntrico de IMFINZI (durvalumab) en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico. Las muestras de tumores de 332 pacientes se evaluaron prospectivamente para la expresión de PD-L1 en un laboratorio central utilizando el VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. El estado de PD-L1 no fue evaluable en 31 pacientes debido a células tumorales insuficientes presentes en la muestra (n=25), tejido presentado inadecuado (n=3), plegado del tejido (n=1), captura del tinte (n=1) o lavado del tejido del portaobjetos (n=3). No hubo casos en los que no pudiera evaluarse el estado de PD-L1 de una muestra debido a un fallo del ensayo.

En el Estudio 1 participaron 182 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico. Los pacientes que participaron habían progresado durante o después de una terapia basada en platino, incluyendo aquellos que progresaron dentro de los 12 meses posteriores a la terapia en un entorno neoadyuvante o adyuvante. Estos pacientes habían iniciado la terapia de durvalumab al menos 13 semanas antes de la fecha de corte de los datos. El ensayo excluyó a pacientes con antecedentes de inmunodeficiencia; afecciones que requirieron inmunosupresión sistémica (no exceder 10 mg/día de prednisona o equivalente); antecedentes de enfermedad autoinmune grave; metástasis del SNC no tratadas; VIH; tuberculosis activa o infección por hepatitis B o C. Todos los pacientes recibieron 10 mg/kg de IMFINZI vía infusión intravenosa cada 2 semanas durante hasta 12 meses o hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Las evaluaciones de los tumores se llevaron a cabo en las semanas 6, 12 y 16, luego cada 8 semanas durante el primer año y cada 12 semanas a partir de entonces. Las principales medidas de resultado de eficacia se confirmaron Tasa de Respuesta Objetiva (ORR), según el RECIST v1.1, evaluado por la Revisión Central, Independiente y Ciega (BICR) y la duración de la respuesta (DoR).

En el Estudio 1, la edad media fue de 67 años (rango: 34 a 88), 72% fueron varones, 64% fueron caucásicos. El sesenta y seis por ciento (66%) tenía metástasis visceral (hueso, hígado o pulmón), incluyendo un 34% con metástasis hepática. Solo el 13% de los pacientes presentaba metástasis de los nódulos linfáticos. El sesenta y seis por ciento (66%) de los pacientes tenía una puntuación ECOG de 1 y el 41% de los pacientes tenía una depuración basal de creatinina <60 ml/min. La escala de riesgo de Bellmunt (que incluye la puntuación ECOG, la hemoglobina basal y las metástasis hepáticas) fue de 0 en 23%, 1 en 38%, 2 en 29% y 3 en 9% de los pacientes. El veinte por ciento (20%) de los pacientes presentaban progresión de la enfermedad tras la quimioterapia adyuvante o neoadyuvante basado en platino como su única línea previa de terapia. El sesenta por ciento (70%) de los pacientes recibieron cisplatino previo, 30% carboplatino previo y 35% recibieron ≥2 líneas previas de terapia sistémica. El seguimiento medio fue de 5,6 meses. Se observó una respuesta parcial o completa en 31/182 pacientes (17,0%; IC del 95 % = 11,9 – 23,3%) tras el tratamiento con IMFINZI.

De los 182 pacientes que participaron en el Estudio 1, 128 participaron sin tener en cuenta el estado de PD-L1 y después de que finalizara el algoritmo de puntuaciones de VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. De estos 128 pacientes, 58 se clasificaron como PD-L1 Alto, 56 como PD-L1 Bajo/negativo y las muestras de 14 pacientes fueron no evaluables. En la Tabla 24 se resumen los resultados. El tiempo medio de seguimiento para estos pacientes fue de 4,9 meses.

**Tabla 24.** Resultados de eficacia para un subconjunto de 128 pacientes del Estudio 1; expresión de PD-L1 en pacientes con carcinoma urotelial.

Número de respondedores confirmados por BICR	11	2	3
Tasa de respuesta objetiva (IC del 95%)	19,0% (9,9% - 31,4%)	3,6% (0,4% - 12,3%)	21,4% (4,7% - 50,8%)
CR, n (%)	2 (3,4%)	0	1 (7,1%)
PR, n (%)	9 (15,5%)	2 (3,6%)	2 (14,3%)
Mediana (DoR), meses, (rango)	4,24 (0,9+ - 4,2)	NR (1,9+ - 4,2+)	NR (2,3+ - 2,6+)

\* Tasa de respuesta objetiva y duración de la respuesta determinada por RECIST v1.1

BICR=Revisión Central, Independiente y Ciega

CR=Respuesta completa

CI=Intervalo de confianza

DoR=Duración de respuesta

NR= No alcanzado

PR=Respuesta parcial

**RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS**

Se facilita una guía de resolución de problemas en la Tabla 25. Si no se puede atribuir un problema a ninguna de estas causas, o si la acción correctiva sugerida no logra resolver el problema, consulte a su representante de soporte local.

**Tabla 25.** Guía de resolución de problemas para VENTANA PD-L1 (SP263) Assay.

Tinción ligera o nula de los portaobjetos	Protocolo de tinción seleccionado incorrecto	Verificar que se usó el procedimiento de tinción recomendado.
		Verificar que VENTANA PD-L1 (SP263) se seleccionó para Anticuerpo Primario.
	Degradación del tejido	Verificar que el tejido se tiñó dentro del marco temporal recomendado después del corte.



	Mal funcionamiento del dispensador	Verificar que el tapón de la boquilla está quitado.
		Asegurarse de que el dispensador está cebado.
		Revisar la cámara de cebado para ver si hay partículas o cuerpos extraños, tales como fibras o precipitados.
		Consulte el prospecto del dispensador en línea asociado con P/N 741-4905 en <a href="http://www.ventana.com">www.ventana.com</a> .
		Asegurarse de que solo se usan los fijadores y tiempos de fijación recomendados.
	Reactivo de fluidos incorrecto o ausente	Asegurarse de que los reactivos de fluidos están correctamente llenos.
Tinción de fondo excesiva de los portaobjetos	Protocolo de tinción seleccionado incorrecto	Verificar que se usó el procedimiento de tinción recomendado.
	Reactivo de fluidos incorrecto o ausente	Asegurarse de que los reactivos de fluidos están correctamente llenos.
	Método de fijación usado inapropiado	Asegurarse de que solo se usan los fijadores y tiempos de fijación recomendados.
Tejido desprendido del portaobjetos	Uso de portaobjetos de microscopio incorrectos	Asegurarse de que se utilizan portaobjetos para microscopio con carga positiva.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2008; 26:677-704.
2. Blank C, Mackensen A. Contribution of the PD-L1/PD-1 pathway to T-cell exhaustion: an update on implications for chronic infections and tumor evasion. *Cancer Immunol Immunother*. 2007; 56(5):739-745.
3. Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB, et al. Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T-cell responses. *Immunity* 2007; 27(1):111-122.
4. Dong H, Zhu G, Tamada K, Chen L. B7-H1, a third member of the B7 family, costimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat Med*. 1999;5(12):1365-1369
5. Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and efficacy of durvalumab (MED4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2016; 34(26):3119-3125.
6. Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Mol Cancer Ther*. 2015, 14(4) 847-856.
7. Carson F, Hladik C. *Histotechnology: A Self Instructional Text*, 3rd edition. Hong Kong: American Society for Clinical Pathology Press; 2009.
8. Ratcliffe MJ, Sharpe A, Midha A, et al. Agreement Between Programmed Cell Death Ligand-1 Diagnostic Assays Across Multiple Protein Expression Cut-offs in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017 Jan 10. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2375.
9. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *The N Engl J Med*. 2016; 375(19):1823-1833.
10. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1 positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomized controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540-1550.
11. Borghesi H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced, Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627-1639.

**PROPIEDAD INTELECTUAL**

VENTANA, BENCHMARK, OPTVIEW y el logotipo de VENTANA son marcas comerciales de Roche.

Cualquier otra marca comercial es propiedad de sus respectivos propietarios.

© 2017 Ventana Medical Systems, Inc.

**INFORMACIÓN DE CONTACTO**

  
 Roche Diagnostics GmbH  
 Sandhofer Strasse 116  
 D-68305 Mannheim  
 Germany  
 [www.ventana.com](http://www.ventana.com)

CE



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

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

**Número:** IF-2019-05979065-APN-DNPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 30 de Enero de 2019

**Referencia:** 1-47-3110-8057-17-3

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117504  
Date: 2019.01.30 14:42:34 -0300'

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, o=AR,  
ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117504  
Date: 2019.01.30 14:42:35 -0300'