



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-43474740-APN-DGA#ANMAT

VISTO el expediente N° EX-2020-43474740-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma TECNOLAB S.A. solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto Médico para diagnóstico de uso “in vitro” denominado: **Monoclonal Mouse Anti-Human PD-L1, Clone 22C3 (M3653)**.

Que en el mencionado expediente consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que el producto reúne las condiciones de aptitud requeridas para su autorización.

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

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 presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- 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: **Monoclonal Mouse Anti-Human PD-L1, Clone 22C3 (M3653)**, con los Datos Característicos que figuran al pie de la presente, de acuerdo con lo solicitado por la firma TECNOLAB S.A.

ARTICULO 2°.- Autorícense los textos de los proyectos de rótulos y Manual de Instrucciones que obran en el documento N° IF-2020-43469019-APN-DGA#ANMAT y IF-2020-43467468-APN-DGA#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda “Autorizado por la ANMAT PM **1252-191**”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la normativa vigente.

ARTICULO 4°.- Extiéndase el Certificado de Autorización e Inscripción en el RPPTM con los datos característicos mencionados en esta disposición.

ARTÍCULO 5°.- Regístrese. Inscríbese 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 4°. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.-

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS

LABORATORIO: TECNOLAB S.A.

NOMBRE COMERCIAL: Monoclonal Mouse Anti-Human PD-L1, Clone 22C3 (M3653).

INDICACIÓN DE USO: El anticuerpo monoclonal de ratón anti-PDL1 humana, clone 22C3, está indicado para su uso en inmunohistoquímica (IHQ). Este anticuerpo marca PD-L1 en tejido normal y neoplásico.

FORMA DE PRESENTACIÓN: Envases conteniendo 1 vial x 0.2 ml.

PERIODO DE VIDA ÚTIL Y CONDICIONES DE CONSERVACIÓN: 26 (VEINTISEIS) meses desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8 °C.

NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL FABRICANTE: Dako North America, Inc. (6392 Via Real, Carpintería, California 93013. (USA).

EX-2020-43474740-APN-DGA#ANMAT

fd

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.10.16 12:42:47 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.10.16 12:42:49 -03:00



PROYECTO DE RÓTULOS EXTERNOS

M365329-2 Secondary v1

CE

2018-04-27

Monoclonal Mouse
Anti-Human PD-L1
Clone 22C3

REF M3653

LOT 12345678

0.2 mL

2°C - 8°C

IVD

Dako North America, Inc.
6392 Via Real
Carpinteria, CA 93013 USA

(01)05700571 108666(17)180427(10)12345678

IMPORTADOR: TECNOLAB S.A. Estomba Nº 964 - c1427cco. C.A.B.A. Argentina. Teléfono: 54-11- 4-555-0010.

DIRECTOR TECNICO: Bioq. Marisol Masino.

ORIGEN DE ELABORACION: Dako North America, Inc., 6392 Via Real, carpintería, CA 93013, USA.


APROBADO POR A.N.M.A.T. CON PM-1252-191

MARISOL MASINO
BIOQUIMICA - M.N. 9483
DT - TECNOLAB S.A.

Director Técnico
Firma y Sello





PROYECTO DE RÓTULOS INTERNOS


 **Dako**

Monoclonal Mouse
Anti-Human PD-L1
Clone 22C3

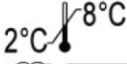
Prompt1 mg/L



 2018-04-27


 REF M3653

 LOT 12345678

0.2 mL

 2°C 8°C

 IVD 

(01)05700571108666
(17)180427(10)12345678 

INT00353 Primary v1


MARISOL MASINO
BIOQUIMICA - M.N. 9483
DT - TECNOLAB S.A.
Director Técnico
Firma y Sello



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROYECTO DE RÓTULOS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.07 16:43:58 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.07 16:42:45 -03:00

Monoclonal Mouse
Anti-Human PD-L1
Clone 22C3

N.º de catálogo M3653

Uso previsto	Para uso diagnóstico in vitro. Monoclonal Mouse Anti-Human PD-L1, Clone 22C3, está indicado para su uso en inmunohistoquímica. Este anticuerpo marca PD-L1 en tejido normal y neoplásico. La interpretación clínica de los resultados de cualquier tinción, o su ausencia, debe complementarse con estudios morfológicos mediante los controles adecuados y debe evaluarla un anatomopatólogo cualificado en el contexto de la historia clínica del paciente y de otras pruebas diagnósticas. Este anticuerpo está indicado para su uso después de realizar el diagnóstico primario del tumor mediante histopatología convencional con tinciones histoquímicas no inmunológicas.
Sinónimos del antígeno	Ligando 1 de muerte celular programada (1).
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 (2). 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 (3). El bloqueo de la interacción de PD-1 con PD-L1 y PD-L2 libera la inhibición mediada por la ruta de PD-1 de la respuesta inmunitaria, incluida la respuesta inmunitaria antitumoral (4). Consulte las <u>Instrucciones generales para la tinción inmunohistoquímica</u> de Dako o las instrucciones del sistema de detección de los procedimientos de IHC.
Reactivo suministrado	Anticuerpo monoclonal de ratón suministrado en forma líquida en Tris-HCl a 0,05 mol/l, azida sódica a 0,015 mol/l y albúmina de suero bovino al 1% y con un pH de 7,2. <u>Clon:</u> 22C3 (5). <u>Isotipo:</u> IgG1. <u>Concentración de IgG de ratón en mg/l:</u> Ver la etiqueta del vial. La concentración de proteína puede variar de un lote a otro, pero este cambio no afecta a la dilución óptima de uso. El título de cada lote se compara y ajusta mediante un lote de referencia para asegurar que el resultado de la tinción inmunohistoquímica sea consistente entre los distintos lotes.
Inmunógeno	Dominio extracelular humano de PD-L1 (Phe19-Thr239) unido a un fragmento de IgG1 humana (Catálogo de R&D Systems n.º 156-B7-100)
Especificidad	En las pruebas de inmunoelectrotransferencia (Western blot) de proteína PD-L1 humana recombinante, Monoclonal Mouse Anti-Human PD-L1, Clone 22C3 marca una banda que corresponde a ~40 kDa.
Precauciones	1. Para usuarios profesionales. 2. Este producto contiene azida sódica (NaN ₃), un compuesto químico altamente tóxico en su forma pura. A las concentraciones en las que está presente en el producto, aunque no se clasifican como peligrosas, la azida sódica puede reaccionar con las cañerías de plomo y cobre, lo que formará acumulaciones de azidas metálicas muy explosivas. Tras desechar el producto, abra el grifo y deje que salga abundante agua para despejar las cañerías de cualquier acumulación de azidas. 3. Como con cualquier producto derivado de fuentes biológicas, deben utilizarse los procedimientos de manipulación apropiados. 4. Utilice el equipo de protección personal adecuado para evitar el contacto con los ojos y la piel. 5. La solución no utilizada debe desecharse de acuerdo a las normativas locales, nacionales y de la UE.
Almacenamiento	Almacénelo a una temperatura de 2-8 °C. No lo utilice después de la fecha de caducidad impresa en el vial. Si los reactivos se almacenan en condiciones diferentes a las especificadas, el usuario debe comprobarlas. No existen signos evidentes que indiquen inestabilidad en este producto. Por lo tanto, los controles positivo y negativo deberán realizarse de manera simultánea con las muestras del paciente. Si observa tinciones inesperadas que no puedan atribuirse a las variaciones en los procedimientos de laboratorio y se sospecha que existe un problema con el anticuerpo, póngase en contacto con el servicio de asistencia técnica de Dako.
Preparación de las muestras	<u>Cortes de parafina:</u> El anticuerpo se puede utilizar para la marcación de cortes de tejido fijados con formol e incluidos en parafina. Las muestras de tejido deben cortarse en secciones de aproximadamente 4 µm. <u>Pretratamiento:</u> Consulte EnVision™ FLEX Target Retrieval Solution, Low pH (50x) (n.º de catálogo K8005) para obtener instrucciones sobre cómo realizar el pretratamiento de los portaobjetos.

Procedimiento de tinción

Estas solo son pautas orientativas. Las condiciones óptimas pueden variar en función del tipo de muestra y del método de preparación y deberán ser validadas individualmente en cada laboratorio. El rendimiento de este anticuerpo debe ser establecido por parte del usuario si se utiliza con otros sistemas de tinción manual o plataformas automatizadas.

Dilución: La dilución recomendada de Monoclonal Mouse Anti-Human PD-L1, Clone 22C3, n.º de catálogo M3653, es de 1:50. Diluya el anticuerpo en Dako Antibody Diluent with Background-Reducing Components (n.º de catálogo S3022). Incube los cortes de tejido pretratados durante 30 minutos a temperatura ambiente.

Control negativo: El reactivo de control negativo recomendado es Dako Negative Control, Mouse IgG1 (n.º de catálogo X0931), diluido en la misma concentración de IgG1 que el anticuerpo primario. A menos que se haya establecido la estabilidad del anticuerpo y del control negativo diluidos en el procedimiento de tinción actual, diluya estos reactivos inmediatamente antes de su uso. Los controles positivo y negativo deberán realizarse de manera simultánea con las muestras de pacientes.

Visualización: El sistema de visualización HRP recomendado EnVision™ FLEX usa 30 minutos de incubación a temperatura ambiente. El tiempo de incubación para EnVision™ FLEX+ Mouse (LINKER) (n.º de catálogo K8021/K8022) es de 30 minutos a temperatura ambiente. Siga el procedimiento correspondiente al sistema o sistemas de visualización seleccionados.

Nota: Utilice EnVision™ FLEX Target Retrieval Solution, **Low pH** (50x) (n.º de catálogo K8005) para HIER. El tiempo de incubación para DAB Enhancer (S196131-2) es de 5 minutos a temperatura ambiente.

Contratinción: La contratinción recomendada es EnVision™ FLEX Hematoxylin (n.º de catálogo K8008/K8018). Para obtener resultados óptimos, se recomienda un medio de montaje no acuoso permanente.

Controles: Los tejidos de control positivo y negativo deberán realizarse de manera simultánea empleando el mismo protocolo que para las muestras del paciente. El tejido de control positivo debe incluir la amígdala y las células/estructuras deben mostrar patrones de reacción como se describe para este tejido en la sección "Características de resultados".

Interpretación de la tinción

El patrón de tinción celular es membranoso.

Características de resultados

Tejidos normales:

Se observó tinción de la membrana plasmática en células inmunitarias y células de origen epitelial. Se observó tinción citoplasmática en algunos tipos de células pero no se registró como tinción positiva. En la Tabla 1 aparece un resumen de la inmunorreactividad de PD-L1 junto con el panel recomendado de tejidos normales. Todos los tejidos se fijaron con formol y se incluyeron en parafina, y se tiñeron con Monoclonal Mouse Anti-PD-L1, Clone 22C3 según estas instrucciones de uso. No se observaron resultados inesperados en los tipos de células o los tipos de tejidos analizados. La tinción observada coincidió con la encontrada en la literatura para la expresión IHC de PD-L1 en tejidos normales (1, 2).

Tabla 1: Resumen de la reactividad en tejido normal de Monoclonal Mouse Anti-PD-L1, Clone 22C3

Tipo de tejido (n.º analizado)	Elementos tisulares positivos	Tipo de tejido (n.º analizado)	Elementos tisulares positivos
Amígdala (3)	3/3 epitelio de la cripta	Mama (3)	0/3
	2/3 macrófagos	Médula ósea (3)	3/3 megacariocito
Bazo (3)	2/3 macrófagos	Músculo, cardíaco (3)	0/3
Células mesoteliales (2)	0/2	Músculo, esquelético (3)	0/3
Cerebelo (3)	0/3	Nervio, periférico (3)	0/3
Cerebro (3)	0/3	Ovario (3)	0/3
Colon (3)	1/3 linfocitos	Páncreas (3)	0/3
	1/3 macrófagos	Paratiroides (3)	1/3 epitelio glandular
Cuello uterino (3)	1/3 células epiteliales	Piel (3)	0/3
Esófago (3)	0/3	Próstata (2)	2/2 epitelio
Estómago (3)	2/3 linfocitos	Pulmón (3)	3/3 macrófagos
	1/3 glándulas gástricas	Riñón (3)	1/3 epitelio tubular
Glándula salivar (3)	0/3	Suprarrenal (3)	0/3
Hígado (3)	1/3 macrófagos	Testículo (3)	0/3
	1/3 hepatocitos	Timo (3)	3/3 médula
Hipófisis (3)	1/3 hipófisis anterior	Tiroides (3)	0/3
	1/3 hipófisis posterior	Útero (3)	0/3
Intestino delgado (3)	0/3		

Tejidos anómalos:

Se observó tinción de la membrana plasmática en células inmunitarias y células de origen epitelial. Se observó tinción citoplasmática en algunos tipos de células pero no se registró como tinción positiva. En la Tabla 2 aparece un resumen de la inmunorreactividad de PD-L1 junto con el panel de tejidos neoplásicos. Todos los tejidos se fijaron con formol y se incluyeron en parafina, y se tiñeron con Monoclonal Mouse Anti-PD-L1, Clon 22C3 según estas instrucciones de uso. No se observaron resultados inesperados en las muestras de tumores analizadas. La tinción observada coincidió con la encontrada en la literatura para la expresión IHC de PD-L1 en tejidos neoplásicos (1-4).









Tabla 2: Resumen de la reactividad en tejido neoplásico de Monoclonal Mouse Anti-PD-L1, Clon 22C3

Tipo de tumor	Ubicación	Positivo para PD-L1/total N=159
Adenocarcinoma	Apéndice	0/1
	Cabeza y cuello, bóveda del paladar	0/1
	Colon	0/5
	Colon, con metástasis en el hígado	0/1
	Colon, mucinoso	0/1
	Cuello uterino, tipo endocervical	0/1
	Esófago	0/1
	Estómago	0/6
	Estómago, mucinoso	0/1
	Gastrointestinal, con metástasis en el pulmón	0/1
	Glándula parótida/salival	0/2
	Intestino delgado	0/2
	Mama, DCIS	0/2
	Mama, ductal invasivo	0/7
	Mama, ductal invasivo con metástasis en el ganglio linfático	0/1
	Ovario, endometriode	0/1
	Ovario, mucinoso	0/1
	Ovario, seroso	0/1
	Ovarios	0/1
	Páncreas	0/2
	Páncreas, ductal	0/3
	Próstata	0/5
	Pulmón	1/4
	Recto	0/4
	Tiroides, folicular	0/1
	Tiroides, folicular papilar	0/1
	Tiroides, papilar	0/3
	Útero, célula clara	0/1
Útero, endometrio	0/3	
Vesícula biliar	1/5	
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	0/1
	Cuello uterino	2/5
	Esófago	0/7
	Piel	0/2
	Pulmón	1/2
	Útero	0/1
Carcinoma de células pequeñas	Pulmón	0/1
Carcinoma de células renales		
Célula clara	Riñón	0/6
Papilar	Riñón	0/1
Carcinoma de células transicionales	Riñón	0/1
	Vejiga	0/6
Carcinoma embrionario	Testículo	0/1
Carcinoma hepatocelular	Hígado	0/5
Carcinoma medular	Tiroides	0/1
Condrosarcoma	Hueso	0/1
Cordoma	Cavidad pélvica	0/1
Ependimoma	Cerebro	0/1
Espmatocitoma	Testículo	0/2
Feocromocitoma	Suprarrenal	0/1
Glioblastoma	Cerebro	0/1
Hepatoblastoma	Hígado	0/1
Leiomiomasarcoma	Tejido blando, pared torácica	0/1
	Vejiga	0/1
Linfoma		
Anaplásico de células grandes	Ganglio linfático	0/1
Difuso de células B	Ganglio linfático	0/4
Hodgkin	Ganglio linfático	2/2
No Hodgkin	Ganglio linfático	1/1
Meduloblastoma	Cerebro	0/1
Melanoma	Cavidad nasal	0/1
	Recto	0/1
Meningioma	Cerebro	0/2
Mesotelioma	Peritoneo	0/1
Neuroblastoma	Retroperitoneo	0/1
Neurofibroma	Tejido blando, región lumbar	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 de células de islotes	Páncreas	0/1
Tumor intersticial	Colon	0/1
	Intestino delgado	0/1
	Recto	0/1
Tumor neuroectodérmico primitivo (PNET)	Retroperitoneo	0/1

Referencias

1. Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. International Immunol 2007(19); 7:813.
2. Brown JA, Dorfman DM, Ma F-R, Sullivan EL, Munoz O, Wood CR, et al. Blockade of Programmed Death-1 Ligands on Dendritic Cells Enhances T Cell Activation and Cytokine Production. J Immunol 2003;170:1257.
3. Cooper WA, Tran T, Vilain RE, Madore J, Seliger CI, Kohonen-Cornish M, et al. PD-L1 expression is a favorable prognostic factor in early stage non-small cell carcinoma. Lung Cancer 2015; 89:181.
4. Chen B, Chapuy B, Ouyang J et al. PD-L1 Expression Is Characteristic of a Subset of Aggressive B-cell Lymphomas and Virus-Associated Malignancies. Clin Cancer Res 2013; 19:3462-3473.

 REF Número de catálogo	 Límite de temperatura	 Consulte las instrucciones de uso
 Fabricante	 LOT Código de lote	 Fecha de caducidad
 EC REP Representante autorizado en la Comunidad Europea		 IVD Producto sanitario para diagnóstico in vitro



Dako North America, Inc.
6392 Via Real
Carpinteria, California 93013 USA

Tel 805 566 6655
Fax 805 566 6688
Technical Support 800 424 0021
Customer Service 800 235 5763

 **EC REP**

Dako Denmark A/S
Produktionsvej 42
DK-2600 Glostrup Denmark

Tel +45 4485 9500
Fax +45 4485 9595

www.dako.com

PT0039/Rev C

Edición 04/17



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: MANUAL DE INSTRUCCIONES

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.07 16:38:55 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.07 16:40:09 -03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Certificado - Redacción libre

Número:

Referencia: EX-2020-43474740-APN-DGA#ANMAT

CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN E INSCRIPCIÓN

PRODUCTOS PARA DIAGNÓSTICO DE USO IN VITRO

Nº EX-2020-43474740-APN-DGA#ANMAT

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

NOMBRE COMERCIAL: Monoclonal Mouse Anti-Human PD-L1, Clone 22C3 (M3653).-----

INDICACIÓN DE USO: El anticuerpo monoclonal de ratón anti-PDL1 humana, clone 22C3, está indicado para su uso en inmunohistoquímica (IHQ). Este anticuerpo marca PD-L1 en tejido normal y neoplásico.-----

FORMA DE PRESENTACIÓN: Envases conteniendo 1 vial x 0.2 ml.-----

PERIODO DE VIDA ÚTIL Y CONDICIONES DE CONSERVACIÓN: 26 (VEINTISEIS) meses desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8 °C.

NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL FABRICANTE: Dako North America, Inc. (6392 Via Real, Carpintería, California 93013. (USA).-----

CONDICIÓN DE VENTA/CATEGORÍA: Venta a Laboratorios de análisis clínicos. USO

PROFESIONAL EXCLUSIVO-----

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO USO

IN VITRO PM N° 1252-191. -----

EX-2020-43474740-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.10.16 12:43:06 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.10.16 12:43:07 -03:00