



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

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-3110-84-18-7

VISTO el expediente N° 1-47-3110-84-18-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma BIOARS S.A. solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos del Productos para diagnóstico de uso in vitro denominado: Idylla EGFR Mutation Test.

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

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

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

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

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

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) del producto médico para diagnóstico de uso in vitro: Idylla EGFR Mutation Test, de acuerdo con lo solicitado por BIOARS S.A., con los Datos Característicos que figuran al pie de la presente.

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de instrucciones de uso que obran en documento N° IF-2019-90598982-APN-DNPM#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda “Autorizado por la ANMAT PM-1127-289”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la normativa vigente.

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

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

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS

Nombre comercial: Idylla EGFR Mutation Test

Indicación de uso: Test para la detección cualitativa de mutaciones de exón 18, exón 21 y exón 20, supresiones de exón 19 e inserciones de exón 20 del oncogén EGFR por PCR en tiempo real en muestras de tejido fijado con formol e incluido en parafina, en el Sistema Idylla de Biocartis NV.

Forma de presentación: envases por 6 determinaciones, conteniendo 6 cartuchos envasados individualmente.

Período de vida útil y condición de conservación: 12 (DOCE) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 y 30°C.

Nombre y dirección del fabricante: Biocartis NV, Generaal De Wittelaan 11 B3, B-2800 Mechelen (BELGICA).

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

Expediente N° 1-47-3110-84-18-7

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.11.29 14:41:59 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.29 14:42:01 -03:00

PROYECTO DE RÓTULOS EXTERNOS

Idylla EGFR Mutation Test

Etiqueta de la caja



Establecimiento Elaborador: Biocartis NV Generaal de Wittelaan 11 B3 B-2800 Mechelen, Bélgica
Establecimiento Importador BIOARS S.A. – Estomba 961/965 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Director Técnico: Dra. Claudia E. Etchevés - Bioquímica- Matrícula Nacional N° 7028
Uso Profesional Exclusivo. Autorizado por la A.N.M.A.T. PM-1127-289

Idylla EGFR Mutation Test, Biocartis

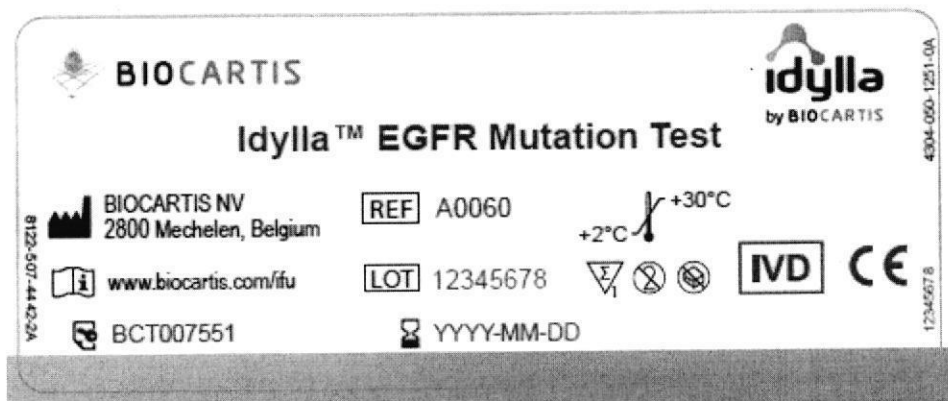
Claudia E. Etchevés
BIOARS S.A.
BIOQ. CLAUDIA ETCHÉVÉS
DIRECTOR TÉCNICO

F

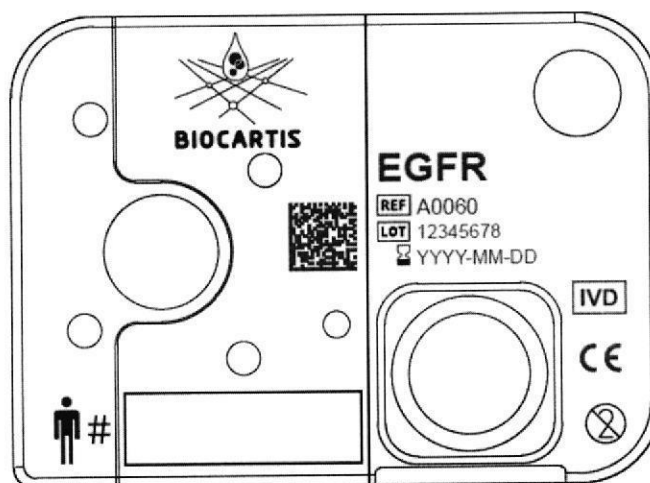
PROYECTO DE RÓTULOS INTERNOS

Idylla EGFR Mutation Test

Rótulo del envase del cartucho



Rótulo del cartucho



Establecimiento Elaborador: Biocartis NV Generaal de Wittelaan 11 B3 B-2800 Mechelen, Bélgica
Establecimiento Importador BIOARS S.A. – Estomba 961/965 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Director Técnico: Dra. Claudia E. Etchevés - Bioquímica- Matrícula Nacional N° 7028
Uso Profesional Exclusivo. Autorizado por la A.N.M.A.T. PM-1127-289

Idylla EGFR Mutation Test, Biocartis

Claudia E. Etchevés
BIOARS S.A.
BIOQ. CLAUDIA ETCHÉVÉS
DIRECTOR TÉCNICO

Instrucciones de uso

Idylla™ EGFR Mutation Test

es



Biocartis NV
Generaal de Wittelaan 11 B3
2800 Mechelen, Bélgica
www.biocartis.com



BCT007551

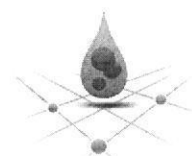


A0060/6



Para uso diagnóstico *in vitro*

06/2017



BIOCARTIS

Claudia Etcheverri
BIOARS S.A.
BIOQ. CLAUDIA ETCHEVERRI
DIRECTOR TÉCNICO

Contenidos

1 Idylla™ EGFR Mutation Test	5
1.1 Nombre	5
2 Uso previsto / Indicaciones de uso	5
2.1 Uso previsto	5
2.2 Indicaciones de uso	5
3 Antecedentes	6
4 Resumen y explicación del Test	7
4.1 Principios del procedimiento	7
4.2 Principios del software específico del Test	10
5 Contenido del producto	11
5.1 Materiales suministrados	11
5.2 Materiales requeridos pero no suministrados	12
6 Advertencias y precauciones	13
7 Almacenamiento y manipulación de los Cartuchos	14
8 Tipo de muestra, almacenamiento y preparación	15
8.1 Requisitos relacionados con las muestras	15
8.2 Almacenamiento	16
8.3 Preparación de la muestra	16
8.3.1 Cortes FFPE	16
8.3.2 Cortes de tejido FFPE montados sobre vidrio	16
9 Realizar un Test	17
9.1 Procedimiento del Test	17
9.2 Control de calidad	18
10 Interpretación de los resultados	19
10.1 Cartucho válido	19
10.1.1 Mutación detectada en EGFR	20
10.1.2 Sin mutación en EGFR	23
10.1.3 Resultado no válido	23
10.1.4 Cq del control EGFR	24
10.2 Cartucho no válido	25
11 Limitaciones	26
12 Rendimiento	27



12.1 Sensibilidad analítica	27
12.2 Especificidad e inclusividad analíticas	29
12.3 Reproducibilidad	30
12.3.1 Reproducibilidad entre laboratorios	31
12.3.2 Reproducibilidad entre lotes	31
12.4 Precisión: rendimiento del Idylla™ EGFR Mutation Test en comparación con un método de referencia	32
12.5 Sustancias de interferencia	34
12.6 Conmutabilidad	35
13 Referencias	36
14 Símbolos de uso habitual	37
15 Datos de contacto	39

[Firma manuscrita]
 BIOQ. CLAUDIA ETCHEVE
 DIRECTORA TÉCNICA

1 Idylla™ EGFR Mutation Test

1.1 Nombre

Nombre: Idylla™ EGFR Mutation Test

Nombre corto: EGFR

2 Uso previsto / Indicaciones de uso

2.1 Uso previsto


Para uso diagnóstico *in vitro*.

Para uso en el Sistema Idylla™ de Biocartis.

El Biocartis Idylla™ EGFR Mutation Test, realizado en el Sistema Idylla™ de Biocartis es un test de diagnóstico *in vitro* para la detección cualitativa de mutaciones de exón 18 (G719A/C/S), exón 21 (L858R, L861Q) y exón 20 (T790M, S768I), supresiones de exón 19 e inserciones de exón 20 del oncogén *EGFR*. El Idylla™ EGFR Mutation Test utiliza muestras de tejido fijado con formol e incluido en parafina (FFPE) de tejido de cáncer de pulmón no microcítico avanzado (CPNM) humano. El Idylla™ EGFR Mutation Test cubre el proceso completo desde la muestra FFPE hasta el resultado, incluyendo una preparación de la muestra completamente integrada, la liberación de los ácidos nucleicos, la amplificación de la PCR en tiempo real y la detección y el análisis de los datos.

2.2 Indicaciones de uso

El Idylla™ EGFR Mutation Test tiene como objetivo determinar el estado de la mutación de EGFR del tumor en pacientes con CPNM metastásico en el diagnóstico de su enfermedad avanzada y facilitar decisiones estratégicas sobre el tratamiento en un equipo multidisciplinar. El Idylla™ EGFR Mutation Test no está diseñado para diagnosticar CPNM.


BIOARS S.A.
BIOQ. CLAUDIA ETCHÉVER
DIRECTORA DE CALIDAD



3 Antecedentes

El cáncer de pulmón se compone de dos subtipos histológicos principales: cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) y cáncer del pulmón de células pequeñas (CPCP). Durante la última década, se ha hecho evidente que los subgrupos de CPNM se pueden definir más a nivel molecular a partir de las alteraciones "driver" recurrentes que ocurren en diversos oncogenes, entre los que se incluyen AKT1, ALK, BRAF, EGFR, HER2, KRAS, MEK1, MET, NRAS, PIK3CA, RET y ROS1. Estas mutaciones rara vez se encuentran de manera simultánea en el mismo tumor. Las mutaciones se pueden encontrar en todas las histologías de CPNM (incluyendo el adenocarcinoma, el carcinoma de células escamosas y el carcinoma de células grandes) y en fumadores, exfumadores y personas que no han fumado nunca. Las personas que no han fumado nunca son las que presentan mayor incidencia de alteraciones en EGFR, HER2, ALK, RET y ROS1. Como factor importante, ahora están disponibles o se están desarrollando inhibidores de moléculas pequeñas objetivo para subgrupos específicos definidos a nivel molecular para pacientes de cáncer de pulmón. La presencia de la supresión de exón 19 EGFR (48 %) y la mutación L858R de exón 21 (43 %) predice un beneficio del tratamiento con la terapia del inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) de EGFR. Por este motivo a estas mutaciones se las denomina mutaciones de EGFR sensibilizantes. Los datos muestran que los pacientes con mutaciones de EGFR sensibilizantes tratados con TKI de EGFR como tratamiento sistémico de primera línea (erlotinib o gefitinib), antes la quimioterapia estándar de primera línea, han registrado una mejor supervivencia sin progresión. Sin embargo, la presencia de estas mutaciones no es un pronóstico de supervivencia general de estos pacientes con CPNM, con independencia del tratamiento. Las mutaciones de EGFR se encuentran en aproximadamente el 10 % de los pacientes con CPNM caucásicos y hasta el 50 % de los pacientes asiáticos. (Ref. n.º 1)

Claudia Etcheves
BIOARK S.A.
BIOO CLAUDIA ETCHEVES
DIRECTOR TECNICO



4 Resumen y explicación del Test

4.1 Principios del procedimiento

El Sistema Idylla™ de Biocartis cubre el proceso completo desde la muestra hasta el resultado con una preparación de la muestra completamente integrada seguida de una amplificación de la PCR en tiempo real y detección de las secuencias objetivo. El Sistema Idylla™ consta de la Consola Idylla™ conectada a uno o más Instrumentos Idylla™. Los Cartuchos Idylla™, diseñados para aplicaciones específicas, se pueden procesar en el Sistema Idylla™ utilizando software específico para EGFR (Paquete de Tipo Test, EGFR TTP).

El software específico para EGFR Idylla™ (EGFR TTP) analiza automáticamente los datos de PCR obtenidos. Se han validado el procedimiento del Test y los análisis de datos para su utilización con muestras FFPE.

INFORMACIÓN

Para obtener una descripción completa del Sistema Idylla™, consulte el Manual del Operador de Idylla™.

El Idylla™ EGFR Mutation Test detecta mutaciones de exón 18 (G719A/C/S), exón 20 (T790M, S768I) y exón 21 (L858R, L861Q), supresiones de exón 19 e inserciones de exón 20 del gen *EGFR*.

Los Cartuchos del EGFR Test están listos para usarse y contienen los reactivos necesarios para llevar a cabo la preparación de la muestra, la amplificación mediante PCR y la detección en tiempo real, comenzando a partir de la inserción de secciones de tejido FFPE.

Los pasos del proceso del Idylla™ EGFR Mutation Test son los siguientes:

- **Licucción y lisis celular de FFPE:**

Tras la inserción de la sección de tejido FFPE en el Cartucho, una combinación de reactivos químicos, enzimas, calor y ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU) induce la desaparafinación, el trastorno del tejido y la lisis de células. Se liberan los ácidos nucleicos y están listos para la posterior amplificación de la PCR.

- **PCR en tiempo real que usa los cebadores específicos para un alelo:**

Se amplifica el ADN, y las secuencias de destino se detectan mediante fluorescencia. Todos los reactivos PCR necesarios están presentes en una fórmula estable y se utilizan para detectar mutaciones de exón 18 (G719A/C/S), exón 21 (L858R, L861Q) y exón 20 (T790M, S768I), supresiones de exón 19 e inserciones de exón 20 del gen *EGFR*.

La detección de estos objetivos específicos se realiza con sondas de etiquetado fluorescente. Durante la amplificación y detección específicas se generan unas señales fluorescentes que son analizadas por el software específico para EGFR (TTP) y se traducen a llamadas genéticas.

Al final de la ejecución, se muestra en la pantalla de la Consola un resultado que indica la presencia, ausencia o no validez de cada mutación o grupo de mutaciones en el gen *EGFR* en la muestra analizada. En la siguiente tabla se recogen las mutaciones detectadas por el Idylla™ EGFR Mutation Test.

Claudia Etcheves
BIOARS S.A.
BIOO CLAUDIA ETCHEVES
DIRECTOR TECNICO



Tabla 1. Nomenclatura de las mutaciones EGFR detectadas por el Idylla™ EGFR Mutation Test.

GEN	EXÓN	MUTACIÓN	CAMBIO PROTEICO	CAMBIO NUCLEOTÍDICO	LLAMADA DEL GENOTIPO
EGFR	18	G719A	p.Gly719Ala	c.2156G>C	G719A/C/S
		G719C	p.Gly719Cys	c.2155G>T	
		G719C2	p.Gly719Cys(2)	c.2154_2155delinsTT	
		G719S	p.Gly719Ser	c.2155G>A	
	19	Supresión 9	p.Leu747_Ala750delinsPro	c.2238_2248delinsGC	Supresión de exón 19
				c.2239_2248delinsC	
			p.Leu747_Ala750delinsSer	c.2240_2248del	
		Supresión 12	p.Leu747_Thr751delinsPro	c.2239_2247del	
				c.2239_2251delinsC	
		Supresión 15	p.Leu747_Thr751delinsSer	c.2240_2251del	
				c.2235_2249del	
			p.Leu747_Thr751del	c.2236_2250del	
				c.2239_2253del	
				c.2240_2254del	
			p.Glu746_Thr751delinsAla	c.2238_2252del	
				c.2237_2251del	
				c.2235_2252delinsAAT	
			p.Glu746_Thr751delinsVal	c.2237_2252delinsT	
				c.2234_2248del	
				c.2236_2253delinsCTA	
			p.Glu746_Thr751delinsVal	c.2237_2253delinsTA	
				c.2235_2251delinsAG	
				c.2236_2253delinsCAA	
			p.Ile744_Ala750delinsValLys	c.2230_2249delinsGTCAA	
		Supresión 18	p.Leu747_Pro753delinsSer	c.2240_2257del	
				c.2237_2255delinsT	
			p.Glu746_Ser752delinsVal	c.2239_2256del	
				c.2236_2253del	
				c.2239_2258delinsCA	

[Firma]
 BIOARS S.A.
 BIOO CLAUDIA ETCHEVES
 RESPONSABLE TÉCNICO

4.1 Principios del procedimiento



GEN	EXÓN	MUTACIÓN	CAMBIO PROTEICO	CAMBIO NUCLEOTÍDICO	LLAMADA DEL GENOTIPO
EGFR			p.Glu746_Ser752delinsAla	c.2237_2254del	
			p.Glu746_Ser752delinsAsp	c.2238_2255del	
			p.Glu746_Pro753delinsValSer	c.2237_2257delinsTCT	
			p.Glu746_Ser752delinsIle	c.2236_2255delinsAT	
				c.2236_2256delinsATC	
			p.Glu746_Ser752delinsVal	c.2237_2256delinsTT	
				c.2237_2256delinsTC	
				c.2235_2255delinsGGT	
		Supresión 21	p.Leu747_Pro753del	c.2238_2258del	
			p.Glu746_Ser752del	c.2236_2256del	
		Supresión 24	p.Ser752_Ile759del	c.2253_2276del	
	20	T790M	p.Thr790Met	c.2369C>T	T790M
		S768I	p.Ser768Ile	c.2303G>T	S768I
		InsG	p.Asp770_Asn771insGly	c.2310_2311insGGT	Inserción de exón 20
		InsASV(9)	p.Val769_Asp770insAlaSerVal	c.2307_2308insGCCAGCGTG	
		InsASV(11)	p.Val769_Asp770insAlaSerVal	c.2309_2310delinsCCAGCGTGGAT	
		InsSVD	p.Asp770_Asn771insSerValAsp	c.2311_2312insGCGTGGACA	
		InsH	p.His773_Val774insHis	c.2319_2320insCAC	
	21	L858R	p.Leu858Arg	c.2573T>G	L858R
				c.2573_2574delinsGT	
				c.2573_2574delinsGA	
		L861Q	p.Leu861Gln	c.2582T>A	L861Q

Claudia Etcheves
 BIOMED S.A.
 BIOQ. CLAUDIA ETCHEVES
 DIRECTOR TÉCNICO



4.2 Principios del software específico del Test

El TTP específico para EGFR analiza automáticamente las señales fluorescentes recopiladas. Las señales fluorescentes obtenidas se evalúan con respecto a la validez de las curvas PCR. Se calcula un valor de ciclo de cuantificación (Cq) para cada curva válida.

Simultáneamente, se amplifica un fragmento conservado en la región de la transmembrana del gen EGFR. Esta reacción PCR de EGFR total sirve como control de procesamiento de la muestra (SPC), que comprueba la ejecución adecuada del proceso completo desde la muestra hasta el resultado, y está presente en cada una de las cinco reacciones multiplexadas. Además, esta reacción de control de EGFR es una medida de la cantidad de ADN amplificable en la muestra y se utiliza en el análisis del estado de mutación de la muestra.

La presencia de un genotipo mutante se determina calculando la diferencia entre el Cq del control EGFR y el Cq obtenido para las señales mutantes. Esta diferencia entre la señal de control EGFR y la señal mutante se define como ΔCq .

La señal mutante se considera válida si el valor ΔCq se encuentra dentro de un intervalo validado predefinido. En el caso de que no se detecte ninguna señal de control EGFR en una reacción PCR, no se podrá determinar el resultado mutante y el resultado de la reacción PCR se considerará no válido.

En el informe se incluirán los resultados de siete llamadas del genotipo (véase la tabla anterior) para la muestra. Una llamada del genotipo en la que se detecta una señal mutante válida se incluye en el informe como positiva (Mutación detectada). Una llamada del genotipo en la que no se detecta una señal mutante válida se incluye en el informe como negativa (Sin mutación).

La señal mutante también se puede considerar no válida. Para ello, el resultado de la reacción PCR en la que se detecta la mutación debe ser no válido. Si una llamada del genotipo abarca diversas mutaciones, por ejemplo, G719A/C/S, supresión de exón 19 e inserción de exón 20, la llamada del genotipo se incluirá en el informe como positiva si se detecta al menos una señal de mutación válida, con independencia del estado (válido/no válido) de las otras mutaciones en la llamada del genotipo. Los resultados del EGFR Test se presentan en la pantalla de la Consola.

[Firma]
BIOARS S.A.
BIOO CLAUDIA ETCHEVE
DIRECTOR TÉCNICO



5 Contenido del producto

5.1 Materiales suministrados

Se proporcionan los siguientes materiales al adquirir el Idylla™ EGFR Mutation Test:

- Cartuchos de Idylla™ EGFR Mutation Test (caja de seis, n° de cat.: A0060/6).
Los Cartuchos vienen envasados de forma individual en una bolsa sellada. Cada Cartucho contiene los reactivos necesarios para realizar un solo Idylla™ EGFR Mutation Test. El Cartucho está sellado, lo que impide el contacto entre el usuario que manipula el Test y los reactivos que están en el interior del Cartucho.
- Cada Cartucho incluye:
 - Tampón de licuación: 1,8 ml por Cartucho.
 - Enzimas, cebadores y sondas (deshidratados).
- Las características físicas de los materiales proporcionados se mencionan en la siguiente tabla.

Tabla 2. Especificaciones de los materiales proporcionados en el Idylla™ EGFR Mutation Test.


ELEMENTO	ESPECIFICACIÓN
Peso medio del Cartucho dentro de la bolsa	117,3 g
Dimensiones del Cartucho	96,2 x 72,3 x 42,2 mm (longitud x ancho x profundidad)
Dimensiones de la caja de transporte (6 Cartuchos)	305 x 140 x 92 mm (longitud x ancho x profundidad)
Peso de la caja de transporte (6 Cartuchos)	1 kg
Material del Cartucho	Carcasa exterior de plástico ABS

Claudia Echeverri
BIOARS S.A.
BIOQ. CLAUDIA ECHEVERRI
DIRECTOR TÉCNICO

5.2 Materiales requeridos pero no suministrados

Los siguientes materiales no se proporcionan pero son necesarios para realizar un Idylla™ EGFR Mutation Test:

Tabla 3. Materiales necesarios para realizar un Idylla™ EGFR Mutation Test.

ELEMENTO	ESPECIFICACIÓN
Instrumento Idylla™	Nº de cat. P0010
Consola Idylla™	Nº de cat. P1010
EGFR Test Type Package (TTP)	disponible en la página web segura de Biocartis https://secure.biocartis.com/#/  CONSEJO Deberá crear una cuenta de usuario; consulte el capítulo 15 Datos de contacto en la página 39
Idylla™ EGFR Mutation Test Instructions for Use	disponibles en www.biocartis.com/ifu con el código clave BCT007551 (consulte también la etiqueta)
Filtros de papel Whatman	P. ej., GE healthcare: grado 1: 500 círculos 10 mm. Nº de cat.: 1001-6508
Portaobjetos de vidrio	P. ej.: VWR International, portaobjetos de vidrio, nº de cat.: 631-9434
Agua sin nucleasas	P. ej., Sigma-Aldrich, reactivo de biología molecular, nº de cat.: W4502
Pinzas	Preferiblemente pinzas no estriadas
Agente limpiador	P. ej. etanol 70 %
Navajas	P. ej.: cuchilla sencilla (navajas científicas GEM), distribuidor SPI, nº de cat.: 05025-AB/05025-MB



INFORMACIÓN

Para obtener más información sobre el TTP o la descarga del Manual del Operador Idylla™, consulte el capítulo 15 Datos de contacto en la página 39. Las instrucciones de instalación de un TTP se incluyen en el Manual del Operador.


Handwritten signature
BIOARS S.A.
BIOO. CLAUDIA ETORRE
CHERO 10 1000



6 Advertencias y precauciones

Las siguientes advertencias y precauciones se aplican al Idylla™ EGFR Mutation Test:

- Para uso diagnóstico *in vitro*.
- Lea cuidadosamente las instrucciones antes de realizar el Test.
- Los derrames se deben manejar de acuerdo con las instrucciones que se describen en el Manual del Operador de Idylla™.
- No reutilice los Cartuchos procesados. Los Cartuchos son de un solo uso.
- El Sistema está diseñado de tal manera que las sustancias solo entrarán en contacto con el Cartucho y estarán seguras dentro de él. En el caso poco probable de un Cartucho con fugas, manéjelo con guantes y use gafas de protección que cierren herméticamente. Evite inhalar los vapores mediante una ventilación adecuada. (No ingiera la sustancia derramada).
- No utilice un Cartucho después de su fecha de caducidad.
- Trate todas las muestras biológicas, incluidos los Cartuchos utilizados, como posibles agentes infecciosos. Las directrices para la manipulación, el almacenamiento y la eliminación de muestras están disponibles en los documentos del Clinical and Laboratory Standards Institute (nº de ref. 2, 3, 4).
- Deshágase de los Cartuchos sin usar o caducados como desechos potencialmente peligrosos.
- Siga los procedimientos de seguridad de su institución para la manipulación de muestras biológicas. Use un equipo de protección personal apropiado.
- Todos los resultados debe interpretarlos un profesional formado junto con la revisión de los signos, sintomatología e historia clínicos del paciente.
- Deseche los Cartuchos usados según los procedimientos del laboratorio.
- La exposición de un Cartucho sin empaquetar a una humedad o temperatura altas puede afectar de forma adversa a los resultados.
- No utilice muestras teñidas.
- Para obtener más información sobre las advertencias y precauciones de los aparatos Idylla™, consulte el Manual del Operador de Idylla™ o la Hoja de Seguridad de Idylla™.


BIOARKS S.A.
BIOQ. CLAUDIA ETCÓREVÉ
DIRECTOR TÉCNICO

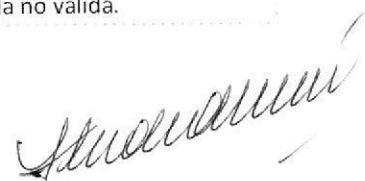
7 Almacenamiento y manipulación de los Cartuchos

Tras recibir los Cartuchos del Idylla™, almacénelos inmediatamente al rango de temperaturas que se indica en las etiquetas del producto. Asegúrese de que los Cartuchos han alcanzado la temperatura ambiente (18-25 °C) antes de usarlos.

Los Cartuchos no utilizados permanecerán estables hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta si se guardan bajo las condiciones de almacenamiento recomendadas y se mantienen en el envase en el que se entregan (es decir, en la bolsa sellada).

PRECAUCIÓN

- Si el Cartucho se almacena en un refrigerador, tarda aproximadamente una hora a temperatura ambiente en alcanzar la temperatura de funcionamiento adecuada.
- Compruebe la fecha de caducidad del Cartucho o de la bolsa del Cartucho antes de usarlo. La fecha de caducidad reflejada en el Cartucho es la última fecha en la que se puede usar el Cartucho.
- Utilice el Cartucho en un rango de 5 días tras la apertura de la bolsa.
- Utilice el Cartucho en un intervalo de 8 horas tras la apertura de la bolsa y de la carga de la muestra.
- No utilice un Cartucho si la bolsa está perforada o presenta otras señales de daños.
- No utilice un Cartucho que evidencie cualquier daño visible. No utilice un Cartucho que se haya caído o agitado. Agitar o dejar caer el Cartucho puede producir resultados no válidos.
- Es necesario tratar los Cartuchos y las muestras en una superficie limpia y descontaminada.
- No abra la tapa del Cartucho hasta que esté listo para realizar u Test.
- Una vez que se inserte la muestra en el Cartucho, manténgalo nivelado.
- No intente volver a abrir la tapa del Cartucho después de insertar una muestra y haber cerrado la tapa, ni tampoco después de una ejecución del Test.
- Los derrames se deben manejar de acuerdo con las instrucciones que se describen en el Manual del Operador de Idylla™.
- Trate todas las muestras biológicas, incluidos los Cartuchos utilizados, como posibles agentes infecciosos. Las directrices para la manipulación, el almacenamiento y la eliminación de muestras están disponibles en los documentos del Clinical and Laboratory Standards Institute (nº de ref. 2, 3, 4).
- Deshágase de los Cartuchos sin usar o caducados como desechos peligrosos.
- No reutilice los Cartuchos procesados. Los Cartuchos son de un solo uso.
- No someta los Cartuchos sin empaquetar a temperaturas que superen los 25 °C ni a una humedad relativa superior al 65 %.
- Siga los procedimientos de seguridad de su institución para la manipulación de muestras biológicas. Use un equipo de protección personal apropiado.
- No exceda la cantidad de muestra permitida al usar secciones de tejido FFPE: 2000 mm² de área de muestra total para secciones de tejido FFPE de 5 µm y 1000 mm² para secciones de tejido FFPE de 10 µm. La sobrecarga de un Cartucho podría suponer un resultado de Llamada no válida.



BIOARS S.A.
BIOO. CLAUDIA ETCHEVEZ
DIRECTOR TÉCNICO

8 Tipo de muestra, almacenamiento y preparación

! INFORMACIÓN

Recoja las muestras de acuerdo con los procedimientos estándares del laboratorio. Las directrices para la recolección, el transporte, la preparación y el almacenamiento de las muestras para los métodos moleculares están disponibles en los documentos del Clinical and Laboratory Standards Institute (nº de ref. 4).

! PRECAUCIÓN

- Evite la contaminación entre muestras cambiándose los guantes y limpiando concienzudamente después de cada uso las herramientas que se utilizan repetidamente para manipular las muestras, como las pinzas.
- Manipule las secciones de tejido FFPE con cuidado para obtener resultados precisos. Evite la contaminación cruzada entre muestras.

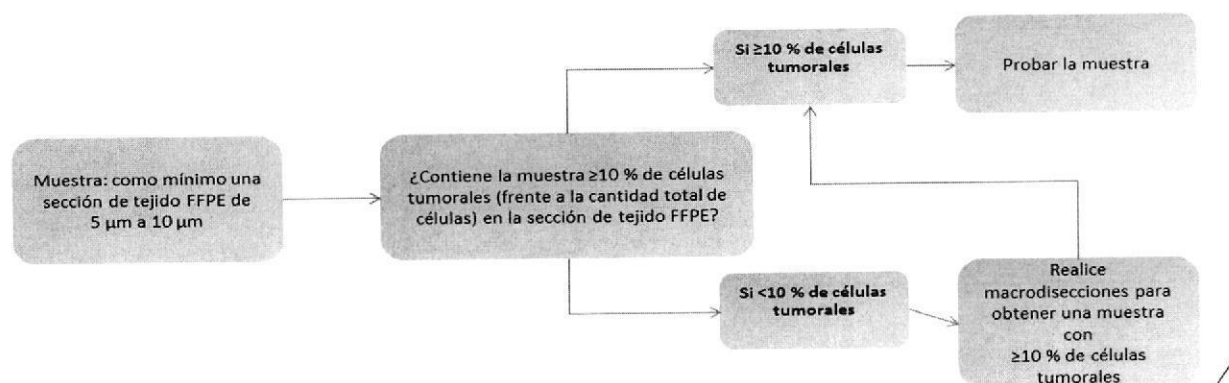
8.1 Requisitos relacionados con las muestras

Se deben seguir los procedimientos estándares de fijación con formol e inclusión en parafina. Fije las muestras de tejido tan pronto como sea posible después de la extirpación quirúrgica y limite los tiempos de fijación preferiblemente a menos de 24 horas para reducir el riesgo de fragmentación extrema del ADN.

Se puede usar una única sección de tejido FFPE de 5 µm a 10 µm como muestra en el Idylla™ EGFR Mutation Test. Se pueden agregar diversas secciones de tejido FFPE a un Cartucho hasta un área de muestra total máxima de 2000 mm² para secciones de tejido FFPE de 5 µm (es decir, un área de muestra total 1000 mm² para secciones de tejido FFPE de 10 µm).

Basándose en una evaluación histopatológica de secciones de tejidos teñidos con hematoxilina y eosina (HE), se recomendaron los siguientes criterios para la selección de la muestra:

Figura 1. Criterios recomendados para la selección de la muestra del Idylla™ EGFR Mutation Test.



Handwritten signature
 BIOARS S.A.
 BIOQ CLAUDIA ETCHEVE
 idylla

**PRECAUCIÓN**

- Para realizar la macrodissección, utilice un escalpelo exclusivo por muestra u otra herramienta adecuada para evitar la contaminación cruzada entre muestras.
- El uso de muestras teñidas puede generar resultados no válidos o incorrectos.

8.2 Almacenamiento

Se pueden almacenar secciones de tejido FFPE de 5 µm a 10 µm a una temperatura de 15-30 °C por un máximo de 60 días.

8.3 Preparación de la muestra

8.3.1 Cortes FFPE

Para preparar una muestra de un corte, siga estas instrucciones:

PASO	ACCIÓN
1	Humedezca dos filtros de papel con agua sin nucleasas. Utilice pinzas para colocarlos en un portaobjetos de vidrio.
2	Utilice pinzas para colocar uno o más cortes de tejido FFPE en uno de los filtros de papel humedecidos (hasta que se hayan alcanzado los requisitos mínimos de tejido tumoral).
3	Utilice pinzas para colocar el segundo filtro de papel humedecido sobre el corte de tejido FFPE.
4	Consulte el capítulo 9 Realizar un Test en la página 17.

8.3.2 Cortes de tejido FFPE montados sobre vidrio

Para preparar una muestra de un corte de tejido FFPE montado sobre vidrio, siga estas instrucciones:

PASO	ACCIÓN
1	Humedezca dos filtros de papel con agua sin nucleasas. Use las pinzas para colocarlos sobre el portaobjetos de vidrio que contiene la sección de tejido FFPE.
2	Con una navaja nueva, raspe la sección de tejido FFPE (macrodissección) del vidrio.
3	Transfiera el material FFPE raspado a uno de los filtros de papel humedecidos.
4	De manera opcional, si usa más de una sección de tejido, repita los pasos 2 y 3, con la misma navaja (hasta que haya alcanzado los requisitos mínimos de tejido tumoral).
5	Utilice pinzas para colocar el segundo filtro de papel humedecido sobre el material FFPE.
6	Deseche la navaja.
7	Consulte el capítulo 9 Realizar un Test en la página 17.

Claudia Echeve
 BIOQ. CLAUDIA ETCHEVE
 DIRECTOR TÉCNICO

9 Realizar un Test



INFORMACIÓN

Consulte el Manual del Operador de Idylla™ para obtener más información sobre cómo realizar los Tests.

9.1 Procedimiento del Test

Las instrucciones siguientes asumen que el Instrumento y la Consola Idylla™ están encendidos, que hay al menos un Instrumento disponible para el procesamiento y que el usuario ha iniciado la sesión en la Consola.

PASO	ACCIÓN
1	<p>Abra la bolsa del Cartucho y sáquelo.</p> <p>! PRECAUCIÓN No utilice objetos puntiagudos para abrir la bolsa del Cartucho. Utilice el Cartucho en un intervalo de 8 horas tras la apertura de la bolsa sellada y de la carga de la muestra.</p>
2	Presione Nuevo Test en la Consola.
3	<p>Escanee el código de barras del contenedor de la muestra con el lector de códigos de barras de la Consola.</p> <p>- O BIEN - Complete manualmente la identificación de la muestra en el campo correspondiente.</p>
4	Escanee el código de barras ubicado en la parte superior del Cartucho con el lector de códigos de barras de la Consola.
5	De manera opcional, puede escribir un comentario para incluirlo en la solicitud de Test y el informe de resultados del Test.
6	Presione Confirmar para terminar la solicitud del Test.
7	Asegúrese de que la muestra se ha preparado como se indica en el capítulo 8.3 Preparación de la muestra.
8	Sostenga el Cartucho por el cuerpo y tire de la tapa para abrirla.
9	<p>Use pinzas para recoger la muestra preparada, incluidos los filtros de papel, y transfírala a la apertura del Cartucho.</p> <p>Colóquela con cuidado en la almohadilla para la lisis en la parte inferior.</p> <p>! PRECAUCIÓN Asegúrese de colocar la muestra en el medio de la almohadilla para la lisis con el fin de garantizar un correcto funcionamiento del Test. Asegúrese de no tocar la almohadilla para la lisis ni con las pinzas ni con los dedos.</p>
10	Quite el clip y cierre el Cartucho empujando la tapa de manera firme para asegurarse de que se cierre de manera correcta. Tire suavemente de la tapa para confirmar que está fijada.
11	Escoja un Instrumento que esté disponible para el procesamiento.

Idylla
BIOARS S.A.
BIOO CLAUDIA ETCHEVES
DISEÑO TECNOLÓGICO
idylla



PASO	Acción
	CONSEJO Una luz blanca que parpadea alrededor de la bandeja señala el Instrumento propuesto para la ejecución del Test.
12	Presione el botón de abrir y cerrar de la bandeja para abrir la bandeja de Instrumentos.
13	Coloque el Cartucho en la bandeja.
14	Presione el botón de abrir y cerrar de la bandeja para cerrar la bandeja de Instrumentos. El Test se inicia automáticamente. El anillo de luz blanca en el Instrumento está constantemente encendido.
15	Limpie todos los materiales usados que entraron en contacto con la muestra, por ejemplo, las pinzas, con un paño humedecido con etanol al 70 % para evitar la transferencia entre una muestra y otra.
16	En la Consola, se muestra el tiempo de procesamiento. INFORMACIÓN The processing time for an Idylla™ EGFR Mutation Test is about 140-145 minutes.
17	Una vez finalizado el Test, vea los resultados del Test en la pantalla de la Consola. También puede imprimir el informe.
18	Deseche el Cartucho usado según los procedimientos del laboratorio. INFORMACIÓN Las directrices para la eliminación de desechos están disponibles en los documentos del Clinical and Laboratory Standards Institute (n° de ref. 2, 3, 4).

9.2 Control de calidad

Cada Idylla™ EGFR Mutation Test incluye controles de procesamiento de la muestra integrados para verificar la correcta finalización del proceso desde la muestra hasta el resultado. Asimismo, estas reacciones de control son una medida de la cantidad de ADN amplificable en la muestra y se usan en el análisis del estado de mutación de la muestra. Se pueden usar materiales de control externos para fines de control de calidad, pruebas de verificación, formación y otros fines. Hay disponibles comercialmente materiales de control derivados de muestras EGFR FFPE, y pueden comprarse, por ejemplo, en Horizon Diagnostics (<http://www.horizondiscovery.com>). Los siguientes productos están disponibles en Horizon Diagnostics en varias frecuencias alélicas:

- EGFR G719A
- EGFR G719S
- Supresión de 15 EGFR
- EGFR T790M
- EGFR S768I
- EGFR InsASV(9)
- EGFR L858R
- EGFR L861Q
- Tipo salvaje de EGFR

BIOARS S.A.
 BIOQ CLAUDIA ETCHEVES
 DIRECTOR TÉCNICO



10 Interpretación de los resultados

El Sistema Idylla™ interpreta automáticamente los resultados del Test y los pone a disposición del usuario para poder visualizarlos en la Consola.

El Idylla™ EGFR Mutation Test presenta los resultados de las siete llamadas del genotipo en el siguiente orden:

Tabla 4. Genotipos detectados por el Idylla™ EGFR Mutation Test.

ORDEN	GENOTIPO
1	L858R
2	Supresión de exón 19
3	T790M
4	G719A/C/S
5	Inserción de exón 20
6	S768I
7	L861Q

Sin embargo, este orden puede cambiar dependiendo de los resultados. Se presentan primero las llamadas del genotipo en las que se detecta una mutación. Las llamadas del genotipo en las que no se detecta una mutación se presentan a continuación. Por último, los resultados no válidos se presentan al final.

Cuando se detecta una mutación, se proporciona más información sobre el tipo de mutación y se muestran los siguientes detalles en la pantalla de la Consola:

- Cambio proteico: indica la mutación según la nomenclatura de la Human Genome Variation Society (HGVS)
- Cambio nucleotídico: indica los cambios de nucleótidos y su posición en el gen.

10.1 Cartucho válido

Para un Cartucho válido, se pueden incluir en el informe los siguientes posibles resultados para cada llamada del genotipo:

- MUTACIÓN DETECTADA
- SIN MUTACIÓN
- NO VÁLIDO

Un Cartucho válido también puede informar de un resultado NO VÁLIDO para una llamada del genotipo específica. Consulte el capítulo 10.1.3 Resultado no válido a continuación.

Los resultados se muestran en la Consola en la siguiente distribución:

Handwritten signature
 BIOARS S.A.
 BIOQ. CLAUDIA ETCHEVES
 DIRECTORA TÉCNICA



Figura 2. Ejemplo de resultado no válido mostrado en la Consola.

SUPRESIÓN DE EXÓN 19	MUTACIÓN DETECTADA
Cambio proteico	Consulte Instrucciones de uso - Interpretación de resultados
Cambio nucleotídico	Consulte Instrucciones de uso - Interpretación de resultados
T790M	MUTACIÓN DETECTADA
Cambio proteico	p.Thr790Met
Cambio nucleotídico	c.2369C>T
G719A/C/S	MUTACIÓN DETECTADA
Cambio proteico	p.Gly179Ala / Gly719Cys ; p.Gly719Cys(2) / p.Gly719Ser
Cambio nucleotídico	c.2156G>C / c.2155G>T ; c.2154_2155delinsTT / c.2155G>A
INSERCIÓN DE EXÓN 20	MUTACIÓN DETECTADA
Cambio proteico	Consulte Instrucciones de uso - Interpretación de resultados
Cambio nucleotídico	Consulte Instrucciones de uso - Interpretación de resultados
L861Q	MUTACIÓN DETECTADA
Cambio proteico	p.Leu861Gln
Cambio nucleotídico	c.2582T>A
L858R	SIN MUTACIÓN
S768I	SIN MUTACIÓN
CQ DEL CONTROL EGFR	21.2

Las llamadas del genotipo de supresión de exón 19 e inserción de exón 20 abarcan grupos de mutaciones. Cuando se detecta una mutación de cualquiera de estas llamadas del genotipo, no se proporciona información adicional sobre el tipo de mutación, sino que los grupos de mutaciones se describen en la siguiente tabla.

10.1.1 Mutación detectada en EGFR

Se pueden detectar las siguientes mutaciones en EGFR:

Handwritten signature
 BIOARS S.A.
 BIOG. CLAUDIA ETCHEVES
 DEPT. TECNOL.

10.1.1 Mutación detectada en EGFR



Tabla 5. Posibles resultados de mutaciones en EGFR detectados por el Idylla™ EGFR Mutation Test.

GEN	EXÓN	MUTACIÓN	CAMBIO PROTEICO	CAMBIO NUCLEOTÍDICO	LLAMADA DEL GENOTIPO
EGFR	18	G719A	p.Gly719Ala	c.2156G>C	G719A/C/S
		G719C	p.Gly719Cys	c.2155G>T	
		G719C2	p.Gly719Cys(2)	c.2154_2155delinsTT	
		G719S	p.Gly719Ser	c.2155G>A	
	19	Supresión 9	p.Leu747_Ala750delinsPro	c.2238_2248delinsGC	Supresión de exón 19
				c.2239_2248delinsC	
			p.Leu747_Ala750delinsSer	c.2240_2248del	
		Supresión 12	p.Leu747_Thr751delinsPro	c.2239_2247del	
				c.2239_2251delinsC	
		Supresión 15	p.Leu747_Thr751delinsSer	c.2240_2251del	
				c.2235_2249del	
			p.Glu746_Ala750del	c.2236_2250del	
				c.2239_2253del	
				c.2240_2254del	
				c.2238_2252del	
			p.Glu746_Thr751delinsAla	c.2237_2251del	
			p.Glu746_Thr751delinsIle	c.2235_2252delinsAAT	
			p.Glu746_Thr751delinsVal	c.2237_2252delinsT	
			p.Lys745_Ala750delinsThr	c.2234_2248del	
			p.Glu746_Thr751delinsLeu	c.2236_2253delinsCTA	
			p.Glu746_Thr751delinsVal	c.2237_2253delinsTA	
			p.Glu746_Thr751delinsAla	c.2235_2251delinsAG	
			p.Glu746_Thr751delinsGln	c.2236_2253delinsCAA	
			p.Ile744_Ala750delinsValLys	c.2230_2249delinsGTCAA	
		Supresión 18	p.Leu747_Pro753delinsSer	c.2240_2257del	
			p.Glu746_Ser752delinsVal	c.2237_2255delinsT	
			p.Leu747_Ser752del	c.2239_2256del	
			p.Glu746_Thr751del	c.2236_2253del	
			p.Leu747_Pro753delinsGln	c.2239_2258delinsCA	

Handwritten signature
BIOARS S.A.
BIO CLAUDIA ETCHEVES
DIRECTOR TÉCNICO



GEN	EXÓN	MUTACIÓN	CAMBIO PROTEICO	CAMBIO NUCLEOTÍDICO	LLAMADA GENÉTICA
EGFR			p.Glu746_Ser752delinsAla	c.2237_2254del	
			p.Glu746_Ser752delinsAsp	c.2238_2255del	
			p.Glu746_Pro753delinsValSer	c.2237_2257delinsTCT	
			p.Glu746_Ser752delinsIle	c.2236_2255delinsAT	
				c.2236_2256delinsATC	
			p.Glu746_Ser752delinsVal	c.2237_2256delinsTT	
				c.2237_2256delinsTC	
				c.2235_2255delinsGGT	
		Supresión 21	p.Leu747_Pro753del	c.2238_2258del	
			p.Glu746_Ser752del	c.2236_2256del	
		Supresión 24	p.Ser752_Ile759del	c.2253_2276del	
	20	T790M	p.Thr790Met	c.2369C>T	T790M
		S768I	p.Ser768Ile	c.2303G>T	S768I
		InsG	p.Asp770_Asn771insGly	c.2310_2311insGGT	Inserción de exón 20
		InsASV(9)	p.Val769_Asp770insAlaSerVal	c.2307_2308insGCCAGCGTG	
		InsASV(11)	p.Val769_Asp770insAlaSerVal	c.2309_2310delinsCCAGCGTGGAT	
		InsSVD	p.Asp770_Asn771insSerValAsp	c.2311_2312insGCGTGGACA	
		InsH	p.His773_Val774insHis	c.2319_2320insCAC	
	21	L858R	p.Leu858Arg	c.2573T>G	L858R
				c.2573_2574delinsGT	
				c.2573_2574delinsGA	
		L861Q	p.Leu861Gln	c.2582T>A	L861Q

Handwritten signature
 BIOARS S.A.
 RÍO CLAUDIA ETCHEVES
 DIRECTOR TÉCNICO



10.1.2 Sin mutación en EGFR

Un Cartucho válido puede contener un resultado SIN MUTACIÓN para uno o varios genotipos EGFR específicos.

Cuando la Consola muestra un resultado SIN MUTACIÓN para los siete genotipos EGFR, no se puede excluir la presencia de una mutación en los siete genotipos EGFR, puesto que el resultado depende de:

- la integridad del ADN de la muestra,
- el porcentaje de alelos mutantes presentes en la muestra,
- la ausencia de sustancias inhibidoras y
- la presencia de suficiente ADN amplificable.

Los resultados se muestran en la Consola en la siguiente distribución:

Figura 3. Ejemplo de resultado de SIN MUTACIÓN mostrado en la Consola.

L858R	SIN MUTACIÓN
SUPRESIÓN DE EXÓN 19	SIN MUTACIÓN
T790M	SIN MUTACIÓN
G719A/C/S	SIN MUTACIÓN
INSERCIÓN DE EXÓN 20	SIN MUTACIÓN
S768I	SIN MUTACIÓN
L861Q	SIN MUTACIÓN
CQ DEL CONTROL EGFR	18.0

10.1.3 Resultado no válido

Un Cartucho válido puede contener un resultado no válido para uno o varios genotipos EGFR específicos. En ese caso, el resultado de esos genotipos se indica como NO VÁLIDO.

Sin embargo, eso no significa que el Test sea no válido. Para que el Test sea no válido, los siete genotipos deben contener un resultado no válido. Consulte el capítulo 10.2 Cartucho no válido en la página 25.

En el informe se puede incluir un resultado no válido para genotipos EGFR específicos debido a datos de ADN insuficientes o bajos. En este caso, a causa de los efectos estocásticos, la concentración de ADN en una cámara de PCR específica podría ser demasiado baja para obtener un resultado válido.

Los resultados se muestran en la Consola en la siguiente distribución:

Handwritten signature
 GUARDO S.A.
 BIOO CLAUDIA ETCHEVES
 DIRECTOR TÉCNICO



Figura 5. Ejemplo de un Cartucho válido con un resultado NO VÁLIDO mostrado en la Consola.

SUPRESIÓN DE EXÓN 19	MUTACIÓN DETECTADA
Cambio proteico	Consulte Instrucciones de uso - Interpretación de resultados
Cambio nucleotídico	Consulte Instrucciones de uso - Interpretación de resultados
T790M	MUTACIÓN DETECTADA
Cambio proteico	p.Thr790Met
Cambio nucleotídico	c.2369C>T
INSERCIÓN DE EXÓN 20	MUTACIÓN DETECTADA
Cambio proteico	Consulte Instrucciones de uso - Interpretación de resultados
Cambio nucleotídico	Consulte Instrucciones de uso - Interpretación de resultados
L861Q	MUTACIÓN DETECTADA
Cambio proteico	p.Leu861Gln
Cambio nucleotídico	c.2582T>A
L858R	SIN MUTACIÓN
G719A/C/S	NO VÁLIDO
S768I	NO VÁLIDO
CQ DEL CONTROL EGFR	21.2

10.1.4 Cq del control EGFR

En el caso de un Cartucho válido, se mostrará en la Consola una media de los valores Cq de los controles de procesamiento de muestras EGFR, presente en cada una de las cinco reacciones PCR multiplexadas. Este valor ofrece una indicación de la cantidad de ADN amplificable presente en la muestra y puede tener correlación con la sensibilidad analítica como se muestra en la Tabla 6.

Claudia Echeves
 BIOS S.A.
 BIOQ. CLAUDIA ETCHEVES
 DIRECTOR TÉCNICO

10.2 Cartucho no válido

10.2 Cartucho no válido

Por los motivos que se mencionan a continuación, se notificará un resultado no válido para todos los 7 genotipos:

Muestra:

- Presencia de inhibidores en la muestra
- Grave fragmentación de ADN que podría estar provocada por un período de fijación demasiado prolongado
- Colocación incorrecta de la muestra en el Cartucho
- Volumen de la muestra fuera de rango
- Muestra no añadida.

Cartucho:

- Cartuchos almacenados de manera incorrecta
- Cartuchos que superaban el período de uso después de extraerlos de la bolsa
- Mal funcionamiento del Cartucho



INFORMACIÓN

Los valores Cq no se notifican para Cartuchos no válidos.

Figura 4. Ejemplo de resultado no válido mostrado en la Consola.

L858R	NO VÁLIDO
SUPRESIÓN DE EXÓN 19	NO VÁLIDO
T790M	NO VÁLIDO
G719A/C/S	NO VÁLIDO
INSERCIÓN DE EXÓN 20	NO VÁLIDO
S768I	NO VÁLIDO
L861Q	NO VÁLIDO

[Firma]
RÍO CLAUDIA ETCHEVES
DIRECTOR TÉCNICO

11 Limitaciones

Las siguientes limitaciones se aplican al Idylla™ EGFR Mutation Test:

- Para uso diagnóstico *in vitro*.
- Solo para uso profesional. El producto solo debe ser utilizado por personal debidamente formado.
- Para garantizar unos resultados fiables, el Sistema Idylla™ se debe mantener según las condiciones descritas por el fabricante.
- El Idylla™ EGFR Mutation Test se ha desarrollado para usarse únicamente con el Sistema Idylla™.
- El Idylla™ EGFR Mutation Test utiliza secciones de tejido FFPE procedentes de lesiones de CPNM.
- El Idylla™ EGFR Mutation Test se debe utilizar de acuerdo con estas instrucciones. Cualquier desviación con respecto a las instrucciones deberá ser verificada para determinar la idoneidad por el usuario.
- El Idylla™ EGFR Mutation Test no debe utilizarse para el diagnóstico de CPNM ni para fines de seguimiento.
- El Idylla™ EGFR Mutation Test es un Test cualitativo. El Test no se debe utilizar para mediciones cuantitativas de frecuencias alélicas.
- Si se utilizan muestras que no cumplen los criterios especificados, es posible que los resultados no sean ni fiables ni válidos.
- Una muestra insuficiente puede derivar en un resultado SIN MUTACIÓN o un resultado NO VÁLIDO. Para otros posibles problemas relacionados con la calidad de las muestras, consulte el capítulo 10 Interpretación de los resultados en la página 19.
- La recolección, manipulación y fijación incorrectas de la muestra pueden dar lugar a un ADN degradado y desaminado, lo que puede afectar a los resultados obtenidos con el Test.
- El uso de muestras teñidas puede generar resultados no válidos o incorrectos.
- El uso de muestras incluidas en parafina con una temperatura de fusión por encima de 60 °C podría generar resultados no válidos o incorrectos.

[Firma manuscrita]
S.A.
DR. CLAUDIO ETCHEVES
DIRECTOR TÉCNICO



12 Rendimiento

Durante los estudios de rendimiento se han obtenido los siguientes datos:

- Sensibilidad analítica (límite de detección)
- Especificidad analítica
- Reproducibilidad
- Precisión: rendimiento del Idylla™ EGFR Mutation Test en comparación con un método de referencia
- Sustancias de interferencia
- Conmutabilidad

12.1 Sensibilidad analítica

El límite de detección (LOD, por sus siglas en inglés) viene definido por la menor frecuencia alélica en la que los alelos mutantes pueden detectarse de forma sistemática en ≥ 95 % de los tests de unos datos dados. Los datos de 2500 copias de antecedentes FFPE silvestres (WT, por sus siglas en inglés) en cada una de las cinco reacciones PCR multiplexadas de un Cartucho son representativos para una muestra de tejido de FFPE CPNM estándar.

Se estimó el LOD para 20 mutaciones objetivo del Idylla™ EGFR Mutation Test. Por tanto, las diluciones en serie que cubren una gama de frecuencias alélicas (del 1 % al 15 %) de cada mutante se probaron en diferentes niveles de datos de antecedentes WT FFPE en la reacción PCR (de 200 copias a 5000 copias). Las diluciones en serie se prepararon a partir de oligonucleótidos de ADN objetivo sintéticos que albergan la mutación y se añadieron al estándar de referencia de WT FFPE de EGFR licuado. Los test se llevaron a cabo mediante un enfoque de dos pasos: (1) un estudio de rangos de dosis con seis repeticiones por cada dilución (3 diluciones en 3 niveles de datos) y (2) un estudio refinado con doce repeticiones para un rango de diluciones más concreto cerca del LOD estimado (2 diluciones en 2 niveles de datos). Se usaron cartuchos de tres lotes de Idylla™ EGFR Mutation Test diferentes. Se ha utilizado la tasa de positividad de mutaciones de las diluciones en serie para calcular el LOD mediante regresión logística. En la Tabla 6 se proporciona el LOD de cada mutante en un nivel de datos de 1000 y 2500 copias de antecedentes WT, con el valor Cq correspondiente del control de EGFR (valor Cq medio del control de EGFR de todos los tests LOD realizados en el nivel de datos correspondiente).

Claudia Echeve
BIOARK S.A.
BIOQ. CLAUDIA ETCHEVE
DIRECTOR TÉCNICO

Tabla 6. Los niveles de LOD estimados para cada mutante en los tres niveles de datos medidos en tres lotes.

GEN	EXÓN	MUTACIÓN	CAMBIO NUCLEOTÍDICO	ID CÓSMICO	MENOR FRECUENCIA ALÉLICA CON UNA TASA DE POSITIVIDAD ≥ 95 % (LOD)	
					EN 1000 COPIAS WT FFPE CQ DEL CONTROL EGFR = 21,3	EN 2500 COPIAS WT FFPE CQ DEL CONTROL EGFR = 19,8
EGFR	18	G719A	c.2156G>C	COSM6239	3,0 %	1,7 %
		G719C	c.2155G>T	COSM6253	2,1 %	1,0 %
		G719S	c.2155G>A	COSM6252	4,9 %	1,7 %
	19	Supresión 9	c.2239_2248delinsC	COSM12382	2,1 %	1,0 %
		Supresión 12	c.2239_2251delinsC	COSM12383	2,2 %	1,1 %
		Supresión 15	c.2235_2249del	COSM6223	1,0 %	1,0 %
			c.2236_2250del	COSM6225	2,0 %	1,4 %
		Supresión 18	c.2240_2257del	COSM12370	3,5 %	1,7 %
		Supresión 21	c.2238_2258del	COSM255211	1,0 %	1,0 %
			c.2236_2256del	COSM133189	1,4 %	1,1 %
		Supresión 24	c.2253_2276del	COSM13556	7,5 %	3,0 %
	20	T790M	c.2369C>T	COSM6240	2,4 %	1,5 %
		S768I	c.2303G>T	COSM6421	2,5 %	1,4 %
		InsG	c.2310_2311insGGT	COSM12378	1,0 %	1,0 %
		InsASV(9)	c.2307_2308insGCCAGCGTG	COSM12376	1,3 %	1,0 %
		InsASV(11)	c.2309_2310delinsCCAGCGTGGAT	COSM13558	1,8 %	1,1 %
		InsSVD	c.2311_2312insGCGTGGACA	COSM13428	2,0 %	1,3 %
		InsH	c.2319_2320insCAC	COSM12377	2,3 %	1,6 %
	21	L858R	c.2573T>G	COSM6224	1,0 %	1,0 %
		L861Q	c.2582T>A	COSM6213	2,5 %	1,3 %

Las mutaciones más prevalentes dentro de cada una de las siete posibles llamadas del genotipo se incluyeron para confirmar el nivel de LOD estimado. Se ha realizado mediante pruebas en 50 réplicas cerca de 3 veces el límite superior correspondiente del intervalo de confianza del 95 %, en un nivel de datos representativo para una muestra de tejido FFPE CPNM estándar (es decir, 2500 copias de antecedentes WT FFPE en la reacción PCR), divididas por igual en dos lotes de Idylla™ EGFR Mutation Test. En la Tabla 7 se proporciona la mínima frecuencia alélica (LOD) con una tasa de positividad de al menos el 95 % con una confianza del 95 %.

[Firma]
BIOQ CLAUDIA ETCHEVE
DIRECTOR TÉCNICO



Tabla 7. Niveles de LOD confirmados para 8 mutaciones EGFR objetivo con una tasa de positividad de al menos el 95 % con una confianza del 95 % en un nivel de datos representativo de una muestra de tejido FFPE CPNM estándar.

GEN	EXÓN	MUTACIÓN	CAMBIO NUCLEOTÍDICO	ID CÓSMICO	MENOR FRECUENCIA ALÉLICA CON UNA TASA DE POSITIVIDAD ≥ 95 % (LOD)	
					EN 2500 COPIAS WT FFPE	TASA DE POSITIVIDAD
EGFR	18	G719A	c.2156G>C	COSM6239	10,0 %	50/50
		G719S	c.2156G>T	COSM6252	5,0 %	50/50
	19	Del15	c.2235_2249del	COSM6252	5,0 %	50/50
	20	T790M	c.2369C>T	COSM6240	5,0 %	50/50
		S768I	c.2303G>T	COSM6241	5,0 %	50/50
		insASV9	c.2308_2309insGCCAGCGTG	COSM12376	5,0 %	50/50
	21	L858R	c.2573T>G	COSM6224	5,0 %	50/50
		L861Q	c.2582T>A	COSM6213	5,0 %	50/50

El Idylla™ EGFR Mutation Test puede detectar frecuencias alélicas en:

- ≤ 5 % para mutaciones en los exones 19, 20 y 21 del oncogén EGFR
- ≤ 10 % para mutaciones en el exón 18 del oncogén EGFR

12.2 Especificidad e inclusividad analíticas

El análisis *in silico* de la secuencia del genoma humano no identificó reactividad de ninguno de los cebadores de oligonucleótidos fuera del gen EGFR que pudiera resultar en una detección no específica.

Veinte mutaciones EGFR objetivo del Idylla™ EGFR Mutation Test se confirmaron en el análisis *in silico* para detectar mediante el Test. El examen de las mutaciones notificadas para el gen EGFR humano reveló otras variantes aparte de las mutaciones objetivo que podían ser detectadas por el Test. Se confirmó la inclusividad de 31 mutaciones probadas, ya que al menos 1 de las 2 repeticiones generó la llamada del genotipo correcta (Tabla 8).

Claudia Etcheves
BIOARS S.A.
BIOQ CLAUDIA ETCHEVES
DIRECTOR TÉCNICO



Tabla 8. Inclusividad de 31 mutaciones EGFR adicionales (además de las 20 mutaciones objetivo, Tabla 6) detectadas por el Idylla™ EGFR Mutation Test.

GEN	EXÓN	MUTACIÓN	CAMBIO NUCLEOTÍDICO	ID CÓSMICO
EGFR	18	G719C	c.2154_2155delinsTT	COSM18441
	19	Supresión 9	c.2238_2248delinsGC	COSM12422
			c.2239_2247del	COSM6218
			c.2240_2248del	COSM4170221
		Supresión 12	c.2240_2251del	COSM6210
		Supresión 15	c.2237_2252delinsT	COSM12386
			c.2238_2252del	COSM23571
			c.2239_2253del	COSM6254
			c.2240_2254del	COSM12369
			c.2234_2248del	COSM1190791
			c.2236_2253delinsCTA	COSM133187
			c.2237_2253delinsTA	COSM133192
			c.2235_2251delinsAG	COSM13549
			c.2236_2253delinsCAA	COSM133187
			c.2230_2249delinsGTCAA	COSM85798
			c.2235_2252delinsAAT	COSM13551
			c.2237_2251del	COSM12678
		Supresión 18	c.2238_2255del	COSM6220
			c.2237_2254del	COSM12367
			c.2237_2257delinsTCT	COSM18427
			c.2236_2255delinsAT	COSM133188
			c.2236_2256delinsATC	COSM133190
			c.2237_2256delinsTT	COSM133194
			c.2237_2256delinsTC	COSM18426
			c.2235_2255delinsGGT	COSM85797
			c.2239_2256del	COSM12403
			c.2237_2255delinsT	COSM12384
			c.2236_2253del	COSM12728
			c.2239_2258delinsCA	COSM12387
	21	L858R	c.2573_2574delinsGT	COSM12429
			c.2573_2574delinsGA	COSM133630

12.3 Reproducibilidad

La reproducibilidad del Idylla™ EGFR Mutation Test se evaluó mediante un panel compuesto por las cinco mutaciones EGFR predominantes en el CPNM humano. El panel se compuso de estándares de referencia de FFPE artificiales con una frecuencia alélica que se corresponde a dos veces el nivel confirmado de LOD. Los estándares de referencia de FFPE con las frecuencias alélicas objetivo se personalizaron.

Handwritten signature
 IDYLLA S.A.
 DR. CLAUDIA ETCHEVES
 RESPONSABLE TÉCNICO

12.3.1 Reproducibilidad entre laboratorios

- Estándar de referencia EGFR G719S FFPE con una frecuencia alélica del 10 %
- Estándar de referencia EGFR Del15 FFPE con una frecuencia alélica del 10 %
- Estándar de referencia EGFR T790M FFPE con una frecuencia alélica del 10 %
- Estándar de referencia EGFR L858R FFPE con una frecuencia alélica del 10 %
- Estándar de referencia EGFR L861Q FFPE con una frecuencia alélica del 10 %

12.3.1 Reproducibilidad entre laboratorios

Se realizó un estudio entre laboratorios para evaluar la reproducibilidad entre laboratorios, entre ejecuciones, entre instrumentos, entre días y entre operadores. El panel de estándares de referencia se probó por duplicado en 3 instalaciones distintas utilizando 2 Instrumentos Idylla™ distintos durante 5 días, por 2 operadores distintos, para un total de 120 resultados del Test por muestra.

Los resultados del análisis cualitativo, basado en las llamadas de mutación EGFR obtenidas, en las tres instalaciones, se muestran en la Tabla 9. El análisis de discrepancia con modelado lineal mixto no muestra efectos pertinentes en las diferentes fuentes de variación analizadas en el estudio de reproducibilidad entre laboratorios.

Tabla 9. Resultados de reproducibilidad entre laboratorios.

MUESTRA	CONCORDANCIA (PORCENTAJE)	INTERVALO DE CONFIANZA DEL 95 % (PORCENTAJE) UNILATERAL
10 % EGFR G719S	120/120 (100 %)	[97,8–100]
10 % EGFR Del15	120/120 (100 %)	[97,8–100]
10 % EGFR T790M	120/120 (100 %)	[97,8–100]
10 % EGFR L858R	120/120 (100 %)	[97,8–100]
10 % EGFR L861Q	120/120 (100 %)	[97,8–100]

Como conclusión, la reproducibilidad entre laboratorios para cinco mutaciones prevalentes de EGFR del Idylla™ EGFR Mutation Test es, con una confianza del 95 %, superior al 97,8 %.

12.3.2 Reproducibilidad entre lotes

Se realizó un estudio de reproducibilidad entre lotes para evaluar la reproducibilidad entre lotes, entre ejecuciones, entre instrumentos y entre días. El panel de estándares de referencia se probó por duplicado con 3 lotes diferentes en 2 Instrumentos Idylla™ distintos durante 5 días, por 1 operador, para un total de 60 resultados del Test por muestra. Los resultados del análisis cualitativo, basado en las llamadas de mutación EGFR obtenidas, en los tres lotes, se muestran en la Tabla 10. El análisis de discrepancia con modelado lineal mixto no muestra efectos pertinentes en las diferentes fuentes de variación analizadas en el estudio de reproducibilidad entre lotes.

[Firma]
BIOARS S.A.
BIOQ. CLAUDIA ETCHÉVEZ
DIRECTORA TÉCNICA

12.4 Precisión: rendimiento del Idylla™ EGFR Mutation Test en comparación con un método de referencia

EGFR



Tabla 10. Resultados de reproducibilidad entre lotes.

MUESTRA	CONCORDANCIA (PORCENTAJE)	INTERVALO DE CONFIANZA DEL 95 % (PORCENTAJE) UNILATERAL
10 % EGFR G719S	60/60 (100 %)	[95,7–100]
10 % EGFR Del15	60/60 (100 %)	[95,7–100]
10 % EGFR T790M	60/60 (100 %)	[95,7–100]
10 % EGFR L858R	60/60 (100 %)	[95,7–100]
10 % EGFR L861Q	60/60 (100 %)	[95,7–100]

Como conclusión, la reproducibilidad entre lotes para cinco mutaciones prevalentes de EGFR del Idylla™ EGFR Mutation Test es, con una confianza del 95 %, superior al 95,7 %.

12.4 Precisión: rendimiento del Idylla™ EGFR Mutation Test en comparación con un método de referencia

El rendimiento del Idylla™ EGFR Mutation Test se evaluó sobre 179 muestras procedentes de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado (CPNM) metastásico. Las muestras se incluyeron conforme a los requisitos descritos en el capítulo 8: Tipo de muestra, almacenamiento y preparación. Los resultados se compararon con un método de referencia basado en PCR que utiliza muestras de ADN extraídas de muestras de tejido FFPE CPNM.

Durante una ejecución inicial en Idylla™ se produjeron cinco errores del sistema. Las cinco ejecuciones se repitieron con éxito con una nueva sección de tejido FFPE. De los resultados no válidos que el método de referencia identificó en 54 muestras, solo 10 resultados no válidos se obtuvieron con el Idylla™ EGFR Mutation Test en el conjunto de muestras comparativas. Dos de las tres muestras que obtuvieron resultados no válidos exclusivamente con el Idylla™ EGFR Mutation Test, presentaron resultados válidos después de que se repitieran las pruebas.

La comparación detallada de 122 resultados válidos (incluyendo la repetición de las pruebas de los errores del sistema y excluyendo la repetición de las pruebas de los resultados no válidos) entre el Idylla™ EGFR Mutation Test y el método de referencia se muestra en la Tabla 11.

Claudia Etcheves
BIOQ. CLAUDIA ETCHEVES
DIRECTOR TÉCNICO

12.4 Precisión: rendimiento del Idylla™ EGFR Mutation

Test en comparación con un método de referencia



Tabla 11. Resultados del Idylla™ EGFR Mutation Test frente al método de referencia.

	MÉTODO DE REFERENCIA										Totales
	EGFR	DelEx19	DelEx19, T790M	L858R	L861Q	G719X	G719X, S768I	L858R, T790M	InsEx20	Sin mutación	
DelEx19		18									18
DelEx19, T790M			4								4
L858R				20				1			21
L861Q					2						2
G719X						1					1
G719X, S768I							1				1
L858R, T790M								1			1
T790M			1							1	2
DelEx19, S768I		1									1
S768I											0
Sin mutación			1	2		1			1	66	71
Totales		19	6	22	2	2	1	2	1	67	122

Se obtuvieron resultados concordantes en 113 muestras (Tabla 11; gris). Se obtuvo una doble mutación en tres muestras con Idylla™ o el método de referencia; sin embargo, como la positividad de las mutaciones se obtuvo con ambos métodos, estas muestras se consideraron concordantes (Tabla 11; naranja). Cinco muestras mostraron resultados discordantes, es decir, cuatro muestras fueron negativas discordantes y una muestra fue positiva discordante en Idylla™ (Tabla 11; azul). Se excluyó una muestra del análisis discordante ya que el método de referencia detectó una mutación a la que no se dirige el Idylla™ EGFR Mutation Test (Tabla 11; verde).

El análisis de concordancia de los resultados de los tests se muestra en la Tabla 12. Los porcentajes de concordancia y el intervalo de confianza del 95 % (puntuación de Wilson por una cara) se muestran en la Tabla 13. Esto se traduce en un porcentaje de concordancia general del 95,9 % [91,8 %-100 %] entre el Idylla™ EGFR Mutation Test y el test de referencia.

Claudia Etcheve
 BIOANALISTA
 BIOQ. CLAUDIA ETCHÉVE
 DIRECTOR TÉCNICO

Tabla 12. Concordancia del Idylla™ EGFR Mutation Test en comparación con el método de referencia.

IDYLLA™ EGFR MUTATION TEST	MÉTODO DE REFERENCIA			
		Mutación detectada	Sin mutación	Totales
	Mutación detectada	50	1	51
	Sin mutación	4	66	70
	Totales	54	67	121

Tabla 13. Concordancia del Idylla™ EGFR Mutation Test en comparación con el método de referencia.

	ESTIMACIÓN PUNTUAL	LÍMITE INFERIOR DEL 95 %	LÍMITE SUPERIOR DEL 95 %
PORCENTAJE DE CONCORDANCIA GENERAL	95,9 %	91,8 %	100 %
PORCENTAJE DE CONCORDANCIA POSITIVA	92,6 %	NC	NC
PORCENTAJE DE CONCORDANCIA NEGATIVA	98,5 %	NC	NC

NC: no calculado

Se puede usar una única sección de tejido FFPE como muestra en el Idylla™ EGFR Mutation Test, independientemente del área de tejido mínima. En la Tabla 14 se ofrece una distribución del área de tejido vinculada al rendimiento en el Test de las 179 muestras de los pacientes con CPNM.

Las muestras tenían un área del tejido de entre 1 y 567 mm². No se pudo observar una correlación relacionada con el tamaño del tejido en los resultados válidos y concordantes. Las muestras con un área del tejido inferior a 10 mm² siguen ofreciendo resultados válidos y concordantes en un 90 % de las muestras.

Tabla 14. Rendimiento del Idylla™ EGFR Mutation Test para muestras de FFPE con distintas áreas de tejido.

ÁREA DE TEJIDO TOTAL (MM²)	VÁLIDO (%)	CONCORDANTE (%) *
<10	29/32 (90,62 %)	22/23 (95,65 %)
10-25	21/23 (91,3 %)	16/17 (94,12 %)
25-300	91/98 (92,86 %)	60/63 (95,24 %)
>300	25/26 (96,15 %)	18/18 (100 %)

* El porcentaje de resultados de tests concordantes se calcula según los resultados de tests válidos y excluyendo las mutaciones a las que no se dirige el Idylla™ EGFR Mutation Test.

12.5 Sustancias de interferencia

El posible efecto del tejido necrótico (Tabla 15) y la presencia de alquitrán (Tabla 16) en el rendimiento del Idylla™ EGFR Mutation Test se ha investigado en 179 muestras de pacientes con CPNM.

En el caso de muestras con necrosis o alquitrán, no se observó correlación alguna entre la presencia de la sustancia de interferencia y resultados discordantes o no válidos, lo que indica que la presencia de necrosis o alquitrán no interfiere en el Idylla™ EGFR Mutation Test.

Signature
BIOARS S.A.
BIOQ. CLAUDIA ETCHEVES
DIRECTOR TÉCNICO



Tabla 15. Rendimiento del Idylla™ EGFR Mutation Test para muestras de FFPE con distintos niveles de necrosis.

PORCENTAJE DE TEJIDO NECRÓTICO EN EL ÁREA DE TEJIDO FFPE	VÁLIDO (%)	CONCORDANTE (%) *
<10 %	97/104 (93,3 %)	66/70 (94,3 %)
10 %-25 %	19/22 (86,4 %)	12/12 (100 %)
25 %-50 %	9/10 (90,0 %)	8/8 (100 %)
>50 %	3/3 (100 %)	1/1 (100 %)
DESCONOCIDO	38/40 (95,0 %)	29/30 (96,7 %)

*El porcentaje de resultados de tests concordantes se calcula según los resultados de tests válidos y excluyendo las mutaciones a las que no se dirige el Idylla™ EGFR Mutation Test.

Tabla 16. Rendimiento del Idylla™ EGFR Mutation Test para muestras de FFPE con presencia de alquitrán.

PRESENCIA DE ALQUITRÁN EN EL ÁREA DEL TEJIDO	VÁLIDO (%)	CONCORDANTE (%) *
AUSENTE	65/72 (90,3 %)	45/49 (91,8 %)
PRESENTE	63/67 (94,0 %)	43/43 (100 %)
DESCONOCIDO	38/40 (95,0 %)	28/29 (96,6 %)

*El porcentaje de resultados de tests concordantes se calcula según los resultados de tests válidos y excluyendo las mutaciones a las que no se dirige el Idylla™ EGFR Mutation Test.

12.6 Conmutabilidad

El Idylla™ EGFR Mutation Test puede rastrear el gen EGFR. El método de referencia y el Idylla™ EGFR Mutation Test detectan las mutaciones de EGFR de tipo salvaje en los exones 18, 19, 20 y 21. La incertidumbre del Test es muy baja, como han demostrado los estudios de reproducibilidad y los estudios comparativos en muestras clínicas.

Handwritten signature
BIOARS S.A.
BIOQ. CLAUDIA ETCHEVE
DIRECTORA TÉCNICA



13 Referencias

Nº DE REF.	DETALLE
1	Lovly, C., L. Horn, W. Pao. 2015. EGFR Mutation Detected in Non-Small Cell Lung Cancer. My Cancer Genome http://www.mycancergenome.org/content/disease/lung-cancer/egfr/79/ Updated October 15.
2	Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).Clinical Laboratory Waste Management; Approved Guideline - Third Edition.CLSI document GP05-A3 [ISBN 1-56238-744-8].Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA (2011)
3	Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline – Fourth Edition.CLSI document M29-A4 [ISBN 1- 56238-961-0]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA (2014)
4	Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).MM13-A: Collection, Transport, Preparation, and Storage of Specimens for Molecular Methods; Approved Guideline.CLSI document MM13-A [ISBN 1-56238-591-7].Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA (2005)


Sandra
BIOQ. CLAUDIA ETCHEVE
DIRECTOR TÉCNICO



14 Símbolos de uso habitual

SÍMBOLO	REFERENCIA	SE USA PARA
	ISO 15223-1:2012* Nº de ref. de símbolo 5.1.6	Número de catálogo Indica el número de catálogo del fabricante para poder identificar el dispositivo médico.
	ISO 15223-1:2012* Nº de ref. de símbolo 5.1.5	Código de lote Indica el código de lote del fabricante para poder identificar el lote.
	ISO 15223-1:2012* Nº de ref. de símbolo 5.1.1	Fabricante Indica el nombre del fabricante del dispositivo médico, conforme establecen las Directivas de la UE 90/385/CEE, 93/42/CEE y 98/79/CE.
	ISO 15223-1:2012* Nº de ref. de símbolo 5.1.7	Límite de temperatura Indica los límites de temperatura a los cuales se puede exponer el dispositivo médico de manera segura.
	ISO 15223-1:2012* Nº de ref. de símbolo 5.1.4	Fecha de caducidad Indica la fecha después de la cual no se debe usar el dispositivo médico.
	ISO 15223-1:2012* Nº de ref. de símbolo 5.4.3	Consulte las instrucciones de uso Indica la necesidad de que el usuario consulte las instrucciones de uso.
	ISO 15223-1:2012* Nº de ref. de símbolo 5.5.5	Contiene suficiente para <n> Indica el número total de tests IVD que se pueden realizar con los reactivos del kit de diagnóstico in vitro.
	ISO 15223-1:2012* Nº de ref. de símbolo 5.4.2	No reutilizar Indica que se trata de un dispositivo médico destinado para un único uso o para usar en un solo paciente durante un único procedimiento.
	ISO 15223-1:2012* Nº de ref. de símbolo 5.2.8	No usar si el envase está dañado Indica que se trata de un dispositivo médico que no se debe usar si el envase está dañado o abierto.
	ISO 15223-1:2012* Nº de ref. de símbolo 5.7.1	Número de paciente Indica un número único asociado a un paciente individual.
	ISO 15223-1:2012* Nº de ref. de símbolo 5.5.1	Dispositivo de diagnóstico in vitro. Indica que se trata de un dispositivo médico destinado a ser utilizado como un dispositivo médico de diagnóstico in vitro.
	ISO 7010:2010** Nº de ref. de símbolo W001	Señal general de advertencia Indica una advertencia de carácter general.
	Directiva 98/79/CE sobre	Conformité Européenne (marca CE de conformidad con las



	productos sanitarios para diagnóstico <i>in vitro</i>	directivas europeas)
	N/d	Icono del código clave (código clave). El código impreso junto a este icono se utiliza para obtener documentación de usuario.
(código de barras)	N/d	Funciona como un identificador único del dispositivo.

*15223-1. Segunda edición 01-07-2012. Dispositivos médicos. Símbolos que se utilizarán en las etiquetas, el etiquetado y la información que cabe suministrar. Parte 1: Requisitos generales

N.º de identificación de la FDA: 5-90

**ISO 7010:2011 Símbolos gráficos. Colores y señales de seguridad. Señales de seguridad registradas


BIOQ. CLAUDIA ETCHEVES
DIRECTOR TÉCNICO



15 Datos de contacto

ASISTENCIA	DETALLES
Servicio de atención al cliente y Asistencia técnica al cliente	+32 15 632 888 Fax: +32 15 632 692 customerservice@biocartis.com
Documentación	<p>Toda la documentación de usuario disponible se puede obtener en el sitio web de Biocartis o en los números de teléfono gratuitos incluidos en la Hoja de Seguridad.</p> <p>www.biocartis.com (sección Order & Support)</p> <ul style="list-style-type: none">• Suscríbase como cliente para tener acceso al área protegida de Biocartis e inicie sesión• Encuentre toda la documentación y ayuda en el sitio del área protegida (TTP, otra información) <p>www.biocartis.com/ifu</p> <ul style="list-style-type: none">• Depósito de todas las IDU y Manual del Operador de Idylla™• Utilice el código clave que figura en el etiquetado del producto y bajo 5.2 Materiales requeridos pero no suministrados en la página 12.

Información de copyright

© Biocartis NV, 2017. Todos los derechos reservados. Ninguna parte de la presente publicación se puede reproducir, transmitir, transcribir ni traducir a ningún idioma o lenguaje informático, de ningún modo ni por ningún medio sin el previo consentimiento por escrito de Biocartis N.V. El producto solo se puede utilizar de acuerdo con los Términos y Condiciones de Biocartis (los que se le han proporcionado al adquirir el producto), incluso en términos de derechos otorgados bajo licencia (lo que puede y no puede hacer), de garantía y de uso del software. Lea atentamente los presentes Términos y Condiciones de Biocartis antes de hacer cualquier uso del producto.



Biocartis N.V.

Generaal De Wittelaan 11 B3, 2800 Mechelen, Bélgica

+32 15 632 888

www.biocartis.com

Biocartis se reserva el derecho de modificar sus productos y servicios en cualquier momento. Si bien los productos han sido preparados para garantizar su precisión, Biocartis no asume ninguna responsabilidad por los errores, inexactitudes u omisiones que pudieran surgir en estas Instrucciones de uso, por el uso del Idylla™ EGFR Mutation Test sin haber leído estas Instrucciones de uso, ni por el uso del Sistema Idylla™ sin haber leído la documentación del Sistema.

La marca comercial y el logotipo de Biocartis son marcas comerciales de Biocartis que se utilizan y están registradas en Europa.

Idylla es una marca comercial registrada en los Estados Unidos y otros países.

La marca comercial y el logotipo de Idylla son marcas comerciales en uso que pertenecen a Biocartis.

Este producto contiene tecnología PlexZyme™ y PlexPrime™ protegida por las patentes concedidas y en trámite en determinadas jurisdicciones, suministradas bajo licencia de SpeedX Pty Ltd.

PlexZyme™ y PlexPrime™ son marcas comerciales de SpeedX Pty Ltd.

VERSIÓN	PUBLICACIÓN	LISTA DE ACTUALIZACIONES
1	06/2017	Primera versión

INDICACIÓN AL CONSUMIDOR

1. Por cualquier información puede consultar al siguiente teléfono: (011) 4555-4601 en el horario de 9.00 a 18.00 de Lunes a Viernes. Personal de BIOARS S.A. estará a vuestra disposición.
2. La mercadería viaja por cuenta y riesgo del destinatario. Todo reclamo será atendido según lo prevee el "Manual de procedimiento para reclamos técnicos y devolución de mercadería" que BIOARS S. A. pone a disposición del Cliente.

Establecimiento Elaborador: Biocartis NV Generaal de Wittelaan 11 B3 B-2800 Mechelen, Bélgica.

Establecimiento Importador: BIOARS S.A. – Estomba 961/965 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Dra. Claudia E. Etchevís - Bioquímica- Matrícula Nacional N° 7028

Uso Profesional Exclusivo. Autorizado por la A.N.M.A.T. PM-1127-289

Claudia E. Etchevís
BIOQ. CLAUDIA ETCHEVIS
DIRECTOR TÉCNICO



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 3110-84-18-7

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 41 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.04 16:15:13 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.04 16:15:16 -03:00

**CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN E INSCRIPCIÓN
PRODUCTOS PARA DIAGNOSTICO DE USO IN VITRO**

Expediente nº 1-47-3110-84-18-7

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

NOMBRE COMERCIAL: Idylla EGFR Mutation Test

INDICACIÓN DE USO: Test para la detección cualitativa de mutaciones de exón 18, exón 21 y exón 20, supresiones de exón 19 e inserciones de exón 20 del oncogén EGFR por PCR en tiempo real en muestras de tejido fijado con formol e incluido en parafina, en el Sistema Idylla de Biocartis NV.

FORMA DE PRESENTACIÓN: Envases por 6 determinaciones, conteniendo 6 cartuchos envasados individualmente.

PERÍODO DE VIDA ÚTIL Y CONDICIÓN DE CONSERVACIÓN: 12 (DOCE) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 y 30°C.



Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
C.O.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL FABRICANTE: Biocartis NV, Generaal De Wittelaan 11
B3, B-2800 Mechelen (BELGICA).

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-1127-289.

Expediente Nº 1-47-3110-84-18-7.

Disposición Nº

19699

29 NOV 2019

Dr. Waldo Belloso
Subadministrador Nacional
ANMAT

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé