



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-3110-004041-22-5

VISTO el Expediente N° 1-0047-3110-004041-22-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y:

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones BIOARS S.A. solicita autorización para la venta de Productos para diagnóstico in vitro denominado: Nombre descriptivo: IDYLLA MSI 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 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, Nombre descriptivo: IDYLLA MSI TEST, Marca(s) de (los) producto(s) médico(s): Biocartis NV, de acuerdo con lo solicitado por BIOARS S.A. con los Datos Característicos que figuran al pie de la presente.

ARTÍCULO 2°.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de instrucciones de uso que obran en documento N° IF-2022-103579854-APN-INPM#ANMAT .

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda "Autorizado por la ANMAT PM 1127-363 ", 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 CARACTERÍSTICOS

Marca comercial: Biocartis NV

Indicación/es de uso:

El Idylla MSI Test, realizado en el Sistema Idylla de Biocartis, es un análisis de diagnóstico destinado a la detección cualitativa de un novedoso perfil de 7 biomarcadores monomórficos para la identificación de cánceres colorrectales con inestabilidad de microsatélites (MSI). El Idylla MSI Test emplea secciones de tejidos fijadas en formol e incluidas en parafina (FFPE) procedentes de tejido de cáncer colorrectal (CCR), de las que se liberan ácidos nucleicos que, a continuación, se analizan mediante amplificación por PCR y fusión de alta resolución. El Idylla™ MSI Test automatiza todo el proceso, desde la preparación de la muestra FFPE hasta la comunicación del estado de MSI.

Modelos:

NO CORRESPONDE

Forma de presentación: El kit comprende de 6 cartuchos.

Los Cartuchos vienen envasados de forma individual en una bolsa sellada. Cada Cartucho contiene los reactivos necesarios para realizar un solo Idylla MSI 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: 1,7 ml
- Tampón de dilución: 2,2 ml
- Enzimas, cebadores y sondas (deshidratados)

Período de vida útil y condición de conservación: 9 meses. Conservado a temperaturas entre 2° C y 30 ° C

Nombre del fabricante:

Biocartis NV

Lugar de elaboración:

Generaal de Wittelaan 11 B3 B-2800 Mechelen, Bélgica

Condición de uso: Uso profesional exclusivo

Expediente N° 1-0047-3110-004041-22-5

N° Identificador Trámite: 40085

AM

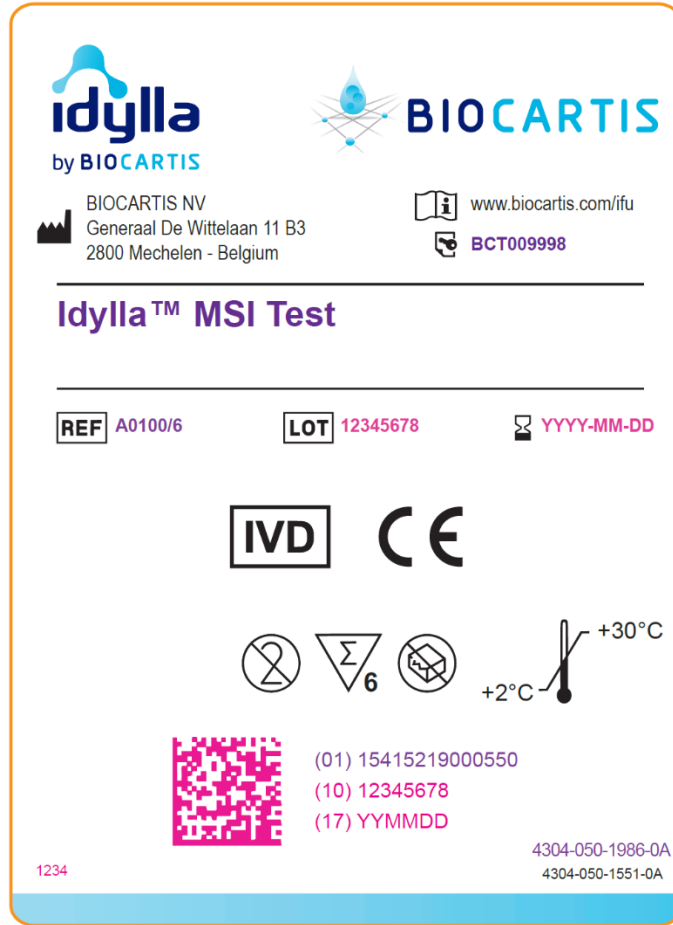
Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2022.10.18 13:59:15 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.10.18 13:59:28 -03:00

Proyecto de rótulos externos

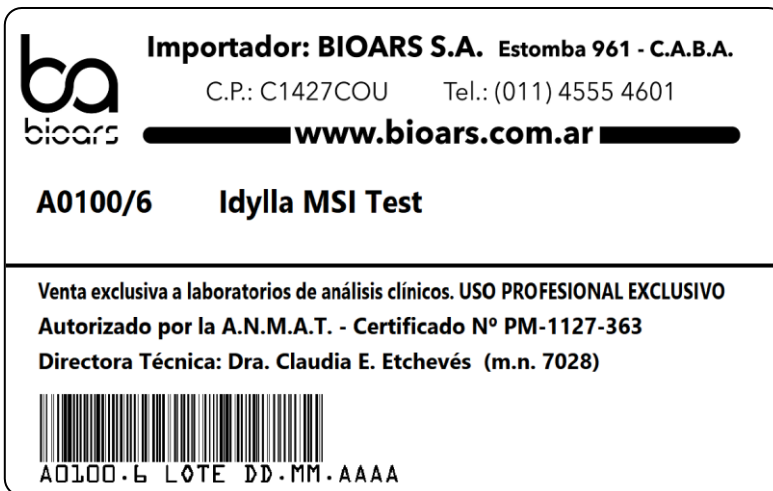
Idylla MSI Test

Etiqueta de la caja



The label features the Idylla logo (a blue stylized 'i' with a drop) and the text 'idylla by BIOCARDIS'. To the right is the Biocartis logo (a blue stylized 'B' with a drop) and 'BIOCARDIS'. Below the logos, the address 'BIOCARDIS NV, Generaal De Wittelaan 11 B3, 2800 Mechelen - Belgium' is listed, along with the website 'www.biocartis.com/ifu' and the code 'BCT009998'. The product name 'Idylla™ MSI Test' is prominently displayed. Below this, three fields are shown: 'REF A0100/6', 'LOT 12345678', and 'YYYY-MM-DD'. The label also includes 'IVD' and 'CE' markings, and icons for storage conditions: a crossed-out 'X' (no freezing), a triangle with a sigma and '6' (6 months), a crossed-out 'F' (no refrigeration), and a thermometer showing '+2°C' and '+30°C'. A QR code is present, with associated numbers: (01) 15415219000550, (10) 12345678, and (17) YYMMDD. At the bottom, the numbers '1234' and '4304-050-1986-0A' and '4304-050-1551-0A' are visible.

Sobrerótulo



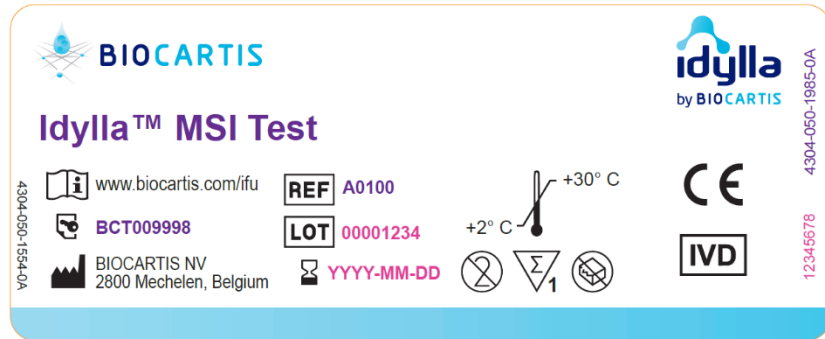
The label features the 'ba bioars' logo. The text reads: 'Importador: BIOARS S.A. Estomba 961 - C.A.B.A.', 'C.P.: C1427COU Tel.: (011) 4555 4601', and 'www.bioars.com.ar'. Below this, the product code 'A0100/6' and name 'Idylla MSI Test' are listed. A section for professional use states: 'Venta exclusiva a laboratorios de análisis clínicos. USO PROFESIONAL EXCLUSIVO', 'Autorizado por la A.N.M.A.T. - Certificado N° PM-1127-363', and 'Directora Técnica: Dra. Claudia E. Etchevés (m.n. 7028)'. A barcode is shown with the text 'A0100-6 LOTE DD.MM.AAAA' below it.

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

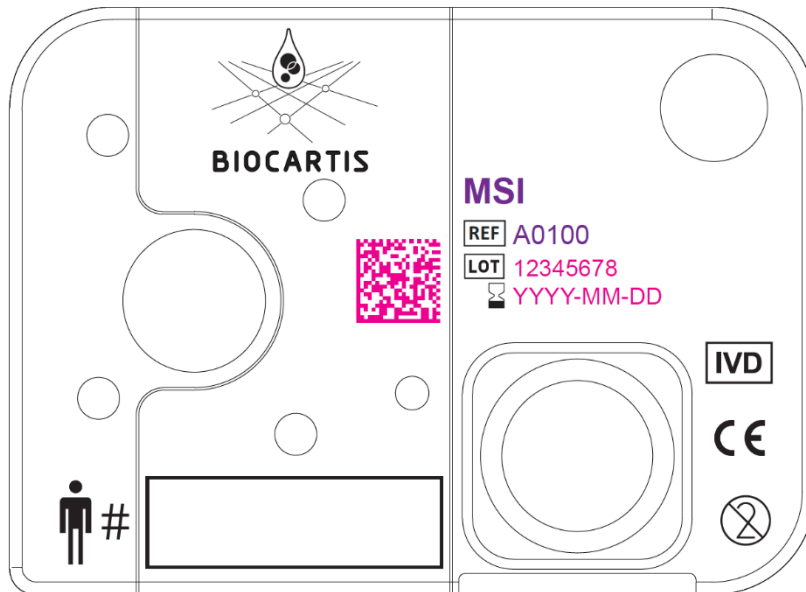
Proyecto de rótulos internos

Idylla MSI Test

Rótulo del envase del cartucho



Rótulo del cartucho



Claudia Echeves
BIOARS S.A.
BIOQ. CLAUDIA ETCHEVES
DIRECTOR TECNICO

INSTRUCCIONES DE USO

IDYLLA™ MSI TEST



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



BCT009998



A0100/6

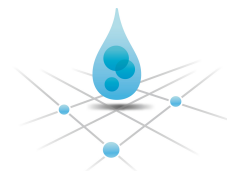


Para uso diagnóstico *in vitro*



01/2019


BIOARKS S.A.
BIOQ. CLAUDIA ETCHEVES
DIRECTOR TECNICO™



BIOCARTIS

Contenidos

1 Nombre	4
2 Uso previsto / Indicaciones de uso	4
2.1 Uso previsto	4
2.2 Indicaciones de uso	4
3 Antecedentes	5
4 Resumen y explicación del Test	7
4.1 Principios del procedimiento	7
4.2 Principios del software específico del Test	9
5 Contenido del producto	10
5.1 Materiales suministrados	10
5.2 Materiales requeridos pero no suministrados	11
6 Advertencias y precauciones	12
7 Conservación y manipulación de los Cartuchos	13
8 Tipo, conservación y preparación de las muestras	14
8.1 Requisitos relacionados con las muestras	14
8.2 Conservación	15
8.3 Preparación de la muestra	15
8.3.1 Secciones de FFPE	15
8.3.2 Secciones de FFPE montadas sobre vidrio	15
9 Procedimiento del Test	16
9.1 Control de calidad	17
10 Interpretación de los resultados	18
10.1 Cartucho válido	18
10.1.1 Estado de biomarcadores de MSI	18
10.1.2 Estado de MSI de la muestra	19
10.2 Cartucho no válido	22
11 Limitaciones	23
12 Rendimiento	24
12.1 Especificidad analítica	24
12.2 Sensibilidad analítica	24
12.3 Reproducibilidad	25
12.3.1 Reproducibilidad entre laboratorios	26

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

12.3.2 Reproducibilidad entre lotes	26
12.4 Precisión: rendimiento del Idylla™ MSI Test en comparación con un método de referencia	27
12.5 Sustancias de interferencia	28
12.6 Conmutabilidad	28
13 Referencias	30
14 Símbolos de uso habitual	31
15 Datos de contacto	33


BIOARS S.A.
BIOQ. CLAUDIA ETCHEVES
DIRECTOR TÉCNICO

1 Nombre

Nombre	Idylla™ MSI Test
Nombre corto	MSI

2 Uso previsto / Indicaciones de uso

2.1 Uso previsto

Para uso diagnóstico *in vitro*.

Para usarlo con el Sistema Idylla™ de Biocartis solamente.

El Idylla™ MSI Test es un análisis de diagnóstico destinado a la detección cualitativa de un novedoso perfil de 7 biomarcadores monomórficos para la identificación de cánceres colorrectales con inestabilidad de microsatélites (MSI). El Idylla™ MSI Test emplea secciones de tejidos fijadas en formol e incluidas en parafina (FFPE) procedentes de tejido de cáncer colorrectal (CCR), de las que se liberan ácidos nucleicos que, a continuación, se analizan mediante amplificación por PCR y fusión de alta resolución. El Idylla™ MSI Test automatiza todo el proceso, desde la preparación de la muestra FFPE hasta la comunicación del estado de MSI.

2.2 Indicaciones de uso

El Idylla™ MSI Test está diseñado para proporcionar información sobre la inestabilidad de los microsatélites para su uso por parte de profesionales sanitarios cualificados conforme a directrices profesionales y no es directamente concluyente ni prescriptivo para el uso en indicaciones autorizadas de ningún producto terapéutico concreto. El Idylla™ MSI Test no debe utilizarse para el diagnóstico del cáncer colorrectal.



BIOARKS S.A.
BIOQ. CLAUDIA ETCHEVES
DIRECTOR TÉCNICO

3 Antecedentes

La inestabilidad de los microsatélites (MSI) es una forma de inestabilidad genómica que se produce debido al fallo del sistema de reparación de los errores de emparejamiento (REE) del ADN (mutaciones en los genes REE MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) al corregir pequeñas inserciones o eliminaciones de unidades repetidas durante la replicación del ADN (Lu et al. 2013). Estos errores durante la replicación del ADN se producen de forma regular y normalmente el sistema RRE los repara. En este caso, el sistema RRE no funciona de manera adecuada y se produce la inestabilidad de los microsatélites. Microsatélite quiere decir «regiones repetidas» e inestabilidad quiere decir «variabilidad de la longitud»:

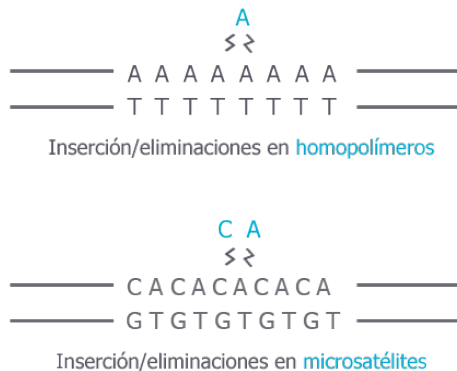


Figura 1. homopolímeros = repetición de 1 base; microsatélites = repetición de >1 base; ambas se consideran microsatélites

La MSI se define como alteraciones en las longitudes de los microsatélites debido a la pérdida o la inserción de unidades repetidas para producir alelos de nuevas longitudes en el ADN del tumor en comparación con el ADN normal/germinal del mismo individuo.

La MSI es uno de los principales marcadores moleculares en el CCR, pero también es importante en el cáncer de ovario, de endometrio y otros tumores gastrointestinales, como los gástricos. Recientemente, se ha observado que la MSI está presente en casi todos los otros tumores investigados, aunque con frecuencia la prevalencia es baja (Le et al. 2017).

La MSI es un marcador bien conocido asociado con el síndrome de Lynch (presente en casi el 20 % de los CCR con MSI), al igual que la MSI adquirida somáticamente, presente en alrededor del 80 % de los pacientes de CCR con MSI, que muestran un buen pronóstico porque los tumores están mejor controlados inmunitariamente. Recientemente, se ha observado que la MSI está asociada al síndrome de Lynch en un conjunto mucho más amplio de tumores de lo que se consideraba anteriormente, entre ellos cáncer urotelial, de próstata, de páncreas, corticosuprarrenal, de intestino delgado, sarcoma, mesotelioma, gástrico y de células germinativas (Latham et al., 2018). La MSI también desempeña un papel predictivo en el cáncer de colon en estadio II; estos tumores responden menos a la quimioterapia posquirúrgica basada en 5-fluorouracilo (5-FU). Hace poco, la MSI se ha asociado con la carga mutacional y la presencia y el grado de inserciones y eliminaciones (indel load) global del tumor, la carga de neoantígeno y la infiltración de linfocitos del tumor, y se ha demostrado que predice la respuesta a inmunoterapias como el anti-PD-1 en el contexto pancanceroso (Le et al., 2017).

Las directrices internacionales actuales establecen que en todos los pacientes de CCR debe evaluarse el análisis de tejido tumoral para detectar una deficiencia de REE con inmunohistoquímica para proteínas de REE o MSI. Aunque la pérdida de inmunoreactividad de las proteínas de REE por lo general se detecta en el CCR con deficiencia de REE, también se ha observado inmunoreactividad normal en casos de dicha deficiencia; por

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

tanto, el análisis del ADN de MSI puede hacerse progresivamente o como análisis concurrente (Sepulveda et al., 2017).

**INFORMACIÓN**

Referencias

- Lu et al. (2013) PlosOne doi.org/10.1371/journal.pone.0063056.
- Latham et al. (2018) J Clin Oncol 36, 1-9. 10.1200/JCO. 18.00283.
- Le et al. (2017) Science 10.1126/science.aan6733.
- Sepulveda et al. (2017) Archives of Pathology & Laboratory Medicine: May 2017, Vol. 141, No. 5, pp. 625-657.

BIOARKS S.A.
BIOQ. CLAUDIA ETCHEVES
DIRECTOR TÉCNICO

4 Resumen y explicación del Test

4.1 Principios del procedimiento

El Sistema Idylla™ de Biocartis abarca el proceso completo desde la muestra hasta el resultado con una preparación de la muestra totalmente integrada seguida de la amplificación mediante PCR y la detección por fusión de alta resolución de las secuencias deseadas. 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 Test (Paquete de Tipo Test, MSI TTP). El procedimiento del Test y los análisis de datos están validados para las secciones de tejido FFPE.

INFORMACIÓN

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

El Idylla™ MSI Test detecta un novedoso perfil de siete biomarcadores monomórficos.

Los Cartuchos del Idylla™ MSI 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 de alta resolución, comenzando a partir de la inserción de secciones de tejido FFPE. El TTP de MSI dirige el procesamiento de la muestra dentro del Cartucho.

Los pasos del proceso del 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 ultrasonidos enfocados de alta intensidad (HIFU) induce la desparafinación, la ruptura del tejido y la lisis de las células. Se liberan los ácidos nucleicos para la posterior amplificación mediante PCR.

- **PCR usando cebadores específicos del biomarcador:**

Todos los reactivos de la PCR necesarios están presentes en una formulación estable, y se utilizan para amplificar siete biomarcadores indicativos del estado de MSI.

- **Detección y análisis:**

La detección de estas dianas específicas se realiza con balizas moleculares marcadas con fluorescencia después de la amplificación mediante PCR. Estas balizas se funden de forma diferenciada de los amplicones no mutados o mutados al aumentar la temperatura. Las diferencias de fluorescencias a las temperaturas de fusión se analizan más exhaustivamente mediante el TTP de MSI y se traducen en llamadas genéticas a nivel del marcador y en el estado de MSI a nivel de la muestra.

- **Informe:**

Al final de la ejecución, se muestra en la pantalla de la Consola un resultado que indica la presencia, la ausencia de mutación o la no validez de cada biomarcador de MSI y el estado de MSI en la muestra analizada.


 BIOARS S.A.
 BIOQ. CLAUDIA ETCHEVES
 DIRECTOR TÉCNICO

En la siguiente tabla se recogen los biomarcadores detectados por el Idylla™ MSI Test.

Tabla 1. El Idylla™ MSI Test detecta siete biomarcadores.

BIOMARCADORES
ACVR2A
BTBD7
DIDO1
MRE11
RYR3
SEC31A
SULF2


BIOARKS S.A.
BIOQ. CLAUDIA ETCHEVES
DIRECTOR TECNICO

4.2 Principios del software específico del Test

Después de la amplificación por PCR, las balizas moleculares se disocian de forma diferenciada de los amplicones no mutados o mutados al aumentar la temperatura. El software o TTP específico de MSI comprobará automáticamente la validez de los perfiles de fluorescencia medidos: la presencia de amplicones de PCR específicos dará lugar a perfiles de fluorescencia específicos del biomarcador, lo que elimina la necesidad de un control adicional del procesamiento de la muestra en el Cartucho.

A continuación, un potente enfoque de reconocimiento de patrones capaz de reconocer varios miles de perfiles calculará una puntuación de similitud (Score de MSI) para cualquier perfil específico del biomarcador válido dado. Este Score de MSI por biomarcador expresa la probabilidad de que un patrón sea de tipo natural o mutado. Así, los biomarcadores de MSI se puntúan individualmente y se clasifican como «Ninguna mutación detectada» «Mutación detectada» o «No válido».

Los resultados del Idylla™ MSI Test se presentan en la pantalla de la Consola. El estado de MSI de la muestra se puede determinar con gran confianza si se pudieron analizar por completo al menos cinco perfiles de fluorescencia específicos del marcador válidos (de lo contrario el estado de MSI será «No válido»). La presencia de al menos dos marcadores mutados dará lugar al estado «MSI-H» (Inestabilidad de Microsatélites-Alta); de lo contrario, el estado será «MSS» (Microsatélites estables). Consulte capítulo 10 Interpretación de los resultados.

5 Contenido del producto

5.1 Materiales suministrados

Al adquirir el Idylla™ MSI Test se proporcionan los siguientes materiales:

- Cartuchos del Idylla™ MSI Test (caja de seis, n.º de cat.: A0100/6).
Los Cartuchos vienen envasados de forma individual en una bolsa sellada. Cada Cartucho contiene los reactivos necesarios para realizar un solo Idylla™ MSI Test. El Cartucho está sellado, lo que impide el contacto entre el usuario que realiza el Test y los reactivos que están en el interior del Cartucho.
- Cada Cartucho incluye:
 - Tampón de licuación: 1,7 ml
 - Tampón de dilución: 2,2 ml
 - Enzimas, cebadores y sondas (deshidratados)
- Las especificaciones físicas de los materiales proporcionados se mencionan en la siguiente tabla.

Tabla 2. Especificaciones físicas del Cartucho y el envase del Idylla™ MSI Test.

ELEMENTO	ESPECIFICACIÓN
Peso medio del Cartucho dentro de la bolsa	121 g
Dimensiones del Cartucho	96,2 x 72,3 x 42,2 mm (longitud x anchura x profundidad)
Dimensiones de la caja dispensadora (6 Cartuchos)	285 x 118 x 92 mm (longitud x anchura x profundidad)
Peso de la caja dispensadora (6 Cartuchos)	1 kg
Material del Cartucho	Carcasa exterior de plástico ABS




BIOARS S.A.
BIOQ. CLAUDIA ETCHEVES
DIRECTOR TÉCNICO

5.2 Materiales requeridos pero no suministrados

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

Tabla 3. Materiales necesarios para realizar un Idylla™ MSI Test.

ELEMENTO	ESPECIFICACIÓN
Instrumento Idylla™	N.º de cat. P0010
Consola Idylla™	N.º de cat. P1010
Paquete de tipo Test (TTP) de MSI	<p>Disponible en la página web segura de Biocartis: secure.biocartis.com</p> <p> CONSEJO Necesitará crear una cuenta de usuario, consulte el capítulo 15 Datos de contacto en la página 33.</p>
Instrucciones de uso del Idylla™ MSI Test	Disponible en www.biocartis.com/ifu con el código clave BCT009998 (consulte también la etiqueta)
Filtros de papel Whatman	Por ejemplo, GE healthcare: grado 1: 500 círculos, 10 mm. N.º de cat.: 1001-6508
Portaobjetos de vidrio	Por ejemplo, VWR International, portaobjetos de vidrio
Agua sin nucleasas	Por ejemplo, Sigma-Aldrich, reactivo de biología molecular N.º de cat.: W4502
Pinzas	Preferiblemente pinzas no estriadas
Agente limpiador	Por ejemplo, etanol al 70 %
Navajas	Por ejemplo, cuchilla sencilla (navajas científicas GEM), distribuidor SPI N.º de cat.: 05025-AB/05025-MB

INFORMACIÓN

Para obtener más información sobre cómo conseguir el TTP o sobre la descarga del Manual del operador de Idylla™, consulte el capítulo 15 Datos de contacto en la página 33. Las instrucciones de instalación de un TTP se incluyen en el Manual del operador.

6 Advertencias y precauciones

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

- Para uso diagnóstico *in vitro*.
- Lea cuidadosamente las instrucciones antes de realizar el Test.
- Los derrames en la bandeja de instrumentos se deben limpiar 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 este. En el caso poco probable de que haya fugas en un Cartucho, manipúlelo con guantes y use gafas de protección que se ajusten 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 (ref. n.º 1, 2, 3).
- 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.
- 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.
- El uso de muestras teñidas puede generar resultados no válidos o incorrectos, y no está permitido.
- Para obtener más información sobre las advertencias y precauciones de los aparatos Idylla™, consulte el Manual del operador de Idylla™ o la Ficha de Seguridad de Idylla™.

7 Conservación y manipulación de los Cartuchos

Tras recibir los Cartuchos del Idylla™, consérvelos inmediatamente dentro del intervalo de temperaturas que se indica en la etiqueta del producto. Asegúrese de que los Cartuchos han alcanzado la temperatura ambiente (de 18 a 25 °C) antes de usarlos.

Los Cartuchos no utilizados permanecerán estables hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta, siempre que se guarden en las condiciones de conservación recomendadas y se mantengan en el envase en el que se entregan (es decir, en la bolsa sellada).

! PRECAUCIÓN

- Si el Cartucho se guarda en nevera, 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 indicada en el Cartucho es la última fecha en la que este se puede usar.
- No someta los Cartuchos sin empaquetar a temperaturas que superen los 30 °C ni a una humedad relativa superior al 75 % si están descargados, y utilice el Cartucho en un plazo máximo de 5 días tras abrir la bolsa.
- No someta los Cartuchos sin empaquetar a temperaturas que superen los 30 °C ni a una humedad relativa superior al 75 % tras cargarlos con una muestra, y ejecute el procesamiento en un plazo de 8 horas después de añadir la muestra.
- Una vez que se haya extraído un Cartucho de su bolsa, protéjalo de la luz si no se va a usar inmediatamente.
- No utilice un Cartucho si la bolsa está perforada o presenta otros indicios 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 sobre una superficie limpia y descontaminada.
- No abra la tapa del Cartucho hasta que esté listo para realizar un 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 después de la ejecución del Test.
- Los derrames en la bandeja de instrumentos se deben limpiar de acuerdo con las instrucciones que se describen en el Manual del operador de Idylla™.
- Deshágase de los Cartuchos sin usar o caducados como desechos potencialmente peligrosos y conforme a los procedimientos del laboratorio.
- No reutilice los Cartuchos procesados. Los Cartuchos son de un solo uso.
- 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: 600 mm² para secciones de tejido de 5 µm y 300 mm² para secciones de tejido de 10 µm. La sobrecarga de un Cartucho podría suponer un resultado de Llamada no Válida.


BIOARKS S.A.
BIOQ. CLAUDIA ETCHEVES
DIRECTOR TÉCNICO

8 Tipo, conservación y preparación de las muestras

INFORMACIÓN

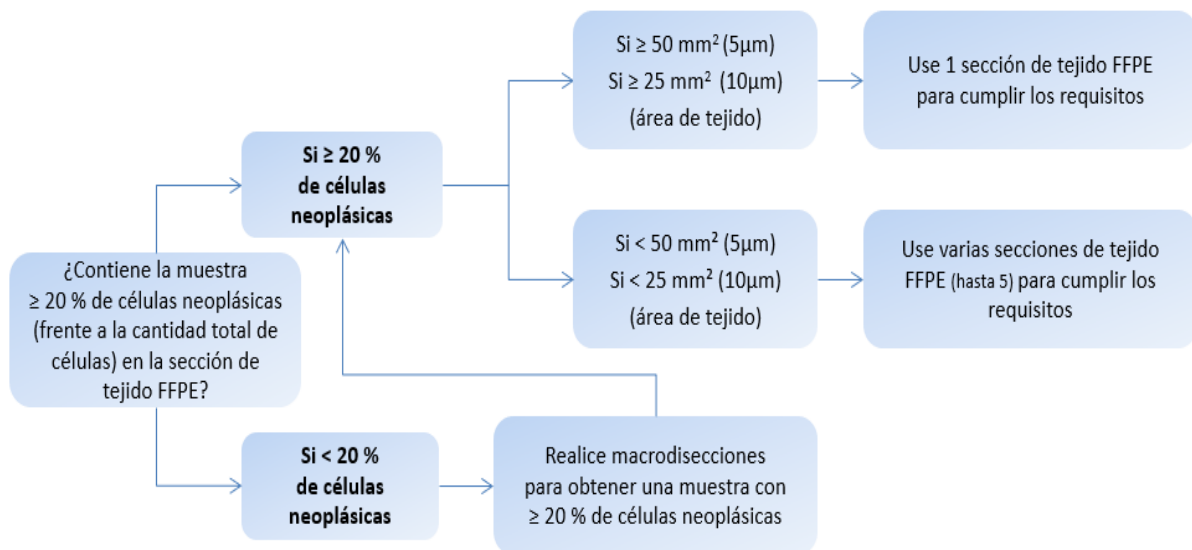
Recoja las muestras de acuerdo con los procedimientos estándar de laboratorio. Las directrices para la obtención, el transporte, la preparación y la conservación de las muestras para los métodos moleculares están disponibles en los documentos del Clinical and Laboratory Standards Institute (ref. n.º 3).

8.1 Requisitos relacionados con las muestras

Se deben seguir los procedimientos estándar de fijación en formol e inclusión en parafina. Fije las muestras de tejido tan pronto como sea posible y limite los tiempos de fijación preferiblemente a menos de 72 horas para reducir el riesgo de fragmentación extrema del ADN.

Se pueden usar secciones de tejido FFPE de 5 μm a 10 μm como muestra en el Idylla™ MSI Test. A partir de una evaluación histopatológica de secciones de tejidos FFPE teñidos con hematoxilina y eosina (HE), se recomiendan los siguientes criterios para la selección de la muestra:

Figura 2. Criterios recomendados para la selección de la muestra en el Idylla™ MSI Test.



- Si una muestra contiene un porcentaje igual o superior al 20 % de células neoplásicas, **no** se tiene que realizar una macrodissección.
- Si una muestra contiene menos del 20 % de células neoplásicas, se tiene que realizar una macrodissección para poder llegar a un contenido de al menos el 20 % de células neoplásicas.
- El área del tejido de la muestra FFPE debería ser como mínimo:
 - de 50 mm² si se utilizan secciones de tejido FFPE de 5 μm .
 - de 25 mm² si se utilizan secciones de tejido FFPE de 10 μm .
- Se pueden usar varias secciones de tejido FFPE (hasta 5) para cumplir con este requisito.

- El área del tejido de la muestra FFPE debería ser como máximo:
 - de 600 mm² si se utilizan secciones de tejido FFPE de 5 µm.
 - de 300 mm² si se utilizan secciones de tejido FFPE de 10 µm.

! PRECAUCIÓN

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

8.2 Conservación

Las secciones de tejido FFPE de 5 µm o 10 µm se pueden conservar a una temperatura de 15-30 °C durante un máximo de 60 días.

8.3 Preparación de la muestra

8.3.1 Secciones de FFPE

! 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 FFPE con cuidado para obtener resultados precisos. Evite la contaminación cruzada entre muestras.

Para preparar una muestra de una sección, 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 una o más secciones de 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 material FFPE.
4	Consulte el capítulo 9 Procedimiento del Test en la página 16.

8.3.2 Secciones de FFPE montadas sobre vidrio

Para preparar una muestra de una sección de FFPE montada 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 FFPE.
2	Con una navaja nueva, raspe la sección de FFPE (macrodissección) del vidrio.

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

idylla
 by BIOARTIS



3	Transfiera el material de FFPE raspado a uno de los filtros de papel humedecidos.
4	De forma opcional, cuando use más de una sección, repita los pasos 2 y 3 con la misma navaja (hasta que se hayan alcanzado los requisitos mínimos del 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 Procedimiento del Test en la página 16

9 Procedimiento del Test

INFORMACIÓN

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

Las instrucciones siguientes suponen 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</p> <ul style="list-style-type: none"> No utilice objetos punzantes para abrir la bolsa del Cartucho. Utilice el Cartucho en un plazo de 5 días tras la apertura de la bolsa sellada.
2	Pulse 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-</p> <p>Cumplimente 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	Pulse Confirmar para terminar la solicitud del Test.
7	Prepare la muestra según se describe en capítulo 8.3 Preparación de la muestra.
8	Sujete 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 transfírela por la abertura del Cartucho.</p> <p>Colóquela con cuidado en la almohadilla para la lisis de la parte inferior.</p> <p> PRECAUCIÓN</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 con las pinzas o con los dedos.


 BIOARS S.A.
 BIOQ. CLAUDIA ETCHEVES
 DIRECTOR TÉCNICO

PASO	ACCIÓN
10	<p>Quite el clip y cierre el Cartucho empujando la tapa de manera firme para confirmar que se sella de manera correcta. Tire suavemente de la tapa para confirmar que está cerrada.</p> <p>PRECAUCIÓN Utilice el Cartucho en el plazo de 8 horas tras cargar la muestra.</p>
11	<p>Escoja un Instrumento que esté disponible para el procesamiento.</p> <p>CONSEJO Una luz blanca que parpadea alrededor de la bandeja señala el Instrumento propuesto para la ejecución del Test.</p>
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	<p>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 del Instrumento está constantemente encendido.</p>
15	Limpie todos los materiales usados que se expusieron a la muestra, por ejemplo, las pinzas, con un paño humedecido con etanol al 70 % para evitar la transferencia entre una muestra y otra.
16	<p>En la Consola, se muestra el tiempo de procesamiento.</p> <p>INFORMACIÓN El tiempo de procesamiento de un Idylla™ MSI Test es de aproximadamente 150 minutos.</p>
17	Una vez finalizado el Test, vea los resultados del Test en la pantalla de la Consola. También puede imprimir el informe.
18	<p>Deseche el Cartucho usado según los procedimientos del laboratorio.</p> <p>INFORMACIÓN Las directrices para la eliminación de desechos están disponibles en los documentos del Clinical and Laboratory Standards Institute (n.º de ref. 1, 2, 3).</p>

9.1 Control de calidad

Cada Idylla™ MSI Test incluye una estrategia de procesamiento de muestras integrado para verificar correctamente el proceso de la muestra al resultado.

Se pueden emplear materiales de control externos para fines de control de calidad, pruebas de peritaje, formación u otros. Los materiales de control derivados de muestras parafinadas (FFPE) de MSI están comercializados y se pueden adquirir, por ejemplo, en Horizon Discovery Ltd.

(<http://www.horizondiscovery.com>). Los siguientes productos están disponibles en Horizon Discovery Ltd.:

- **Muestra MSS:** ausencia de mutaciones en todos los biomarcadores incluidos en el Test
- **Muestra MSI-H:** presencia de mutaciones en todos los biomarcadores incluidos en el Test

10 Interpretación de los resultados

El Sistema Idylla™ interpreta automáticamente los resultados del Test y permite su visualización en la Consola.

El Idylla™ MSI Test comunica un resultado relativo al estado de MSI de la muestra, resultados separados para los siete biomarcadores de MSI con puntuaciones de probabilidad y un estado de la calidad global.

Figura 3. Disposición del resultado en la Consola.

ESTADO DE MSI DE LA MUESTRA	RESULTADOS
Estado de MSI	MSS/MSI-H/No válido

Figura 4. Posibles resultados de los siete biomarcadores de MSI comunicados en la Consola.

BIOMARCADOR	RESULTADOS
ACVR2A	Ninguna mutación detectada/Mutación detectada/No válido
BTBD7	Ninguna mutación detectada/Mutación detectada/No válido
DIDO1	Ninguna mutación detectada/Mutación detectada/No válido
MRE11	Ninguna mutación detectada/Mutación detectada/No válido
RYR3	Ninguna mutación detectada/Mutación detectada/No válido
SEC31A	Ninguna mutación detectada/Mutación detectada/No válido
SULF2	Ninguna mutación detectada/Mutación detectada/No válido

10.1 Cartucho válido

Un Cartucho se considera válido si ≥ 5 de los 7 biomarcadores de MSI muestran un resultado de marcador válido para la muestra.

Para cada llamada de MSI, se mencionará un Estado de Calidad en el Informe de Resultados:

EN CASO DE...	ESTADO DE CALIDAD MOSTRADO EN EL INFORME DE RESULTADOS
0 biomarcadores no válidos	Se han amplificado correctamente los 7 biomarcadores de MSI y, por tanto, el resultado del Test es VÁLIDO.
1 biomarcador no válidos	Se han amplificado correctamente 6 de los 7 biomarcadores de MSI y, por tanto, el resultado del Test es VÁLIDO.
2 biomarcadores no válidos	Se han amplificado correctamente 5 de los 7 biomarcadores de MSI y, por tanto, el resultado del Test es VÁLIDO.

10.1.1 Estado de biomarcadores de MSI

En caso de que un Test sea válido, para cada biomarcador de MSI individual se pueden comunicar los siguientes resultados:



BIOAKS S.A.
BIOO. CLAUDIA ETCHEVES
DIRECTOR TÉCNICO

- Ninguna mutación detectada
- Mutación detectada
- No válido

El producto de amplificación por PCR de un biomarcador de MSI específico en una muestra concreta arroja un perfil de fluorescencia característico (consulte 2.1). El software de posprocesamiento capaz de reconocer varios miles de perfiles de fluorescencia naturales y mutados calculará una probabilidad (Score de MSI) para cualquier perfil específico del biomarcador válido dado. Un perfil de fluorescencia de tipo natural (no mutado) tiene un Score de MSI $<0,5$ («Ninguna mutación detectada»). Una gran confianza de la presencia de amplicones de PCR mutados dará lugar a perfiles de fluorescencia con un Score de MSI de $\geq 0,5$ a 1 («Mutación detectada»). El Score de MSI presentada tiene fines informativos exclusivamente.

Una llamada «No válida» de un biomarcador se observa si no se formó un producto mediante PCR en una muestra concreta y por tanto no se pudo analizar un perfil de fluorescencia característico. Cuando el perfil es «No válido», no se mostrará un Score de MSI. Esto puede ocurrir cuando se utilizan muestras de baja calidad. Un Cartucho se considera válido si ≥ 5 de los 7 biomarcadores de MSI muestran un resultado de marcador válido para la muestra.

10.1.2 Estado de MSI de la muestra

En caso de que el Cartucho sea válido, el resultado de la muestra puede ser Microsatélites Estables (MSS) o Inestabilidad de Microsatélites-Alta (MSI-H):

- Una muestra se llama Inestabilidad de Microsatélites-Alta o MSI-H si la muestra tiene ≥ 2 biomarcadores con una llamada de biomarcador «Mutación detectada».
- Una muestra se llama Microsatélites Estables o MSS si la muestra tiene < 2 biomarcadores con una llamada de biomarcador «Mutación detectada».

Figura 5. Ejemplo de resultado de MSI-H mostrado en la Consola.

ESTADO DE MSI DE LA MUESTRA	MSI-H
ACVR2A	Mutación detectada
Score de MSI	1,00
BTDB7	Ninguna mutación detectada
Score de MSI	0,06
DIDO1	Mutación detectada
Score de MSI	0,94
MRE11	Ninguna mutación detectada
Score de MSI	0,13
RYR3	Mutación detectada
Score de MSI	0,77

Claudia Etcheves
 BIOARKS S.A.
 BIOQ. CLAUDIA ETCHEVES
 DIRECTOR TECNICO

SEC31A	Mutación detectada
Score de MSI	0,77
SULF2	Ninguna mutación detectada
Score de MSI	0,02
Estado de calidad	Se han amplificado correctamente los 7 biomarcadores de MSI y, por tanto, el resultado del Test es VÁLIDO

Figura 6. Ejemplo de resultado MSS mostrado en la Consola.

ESTADO DE MSI DE LA MUESTRA	MSS
ACVR2A	Ninguna mutación detectada
Score de MSI	0,00
BTDB7	Ninguna mutación detectada
Score de MSI	0,00
DIDO1	Ninguna mutación detectada
Score de MSI	0,00
MRE11	Ninguna mutación detectada
Score de MSI	0,03
RYR3	Ninguna mutación detectada
Score de MSI	0,00
SEC31A	Ninguna mutación detectada
Score de MSI	0,00
SULF2	Ninguna mutación detectada
Score de MSI	0,00
Estado de calidad	Se han amplificado correctamente los 7 biomarcadores de MSI y, por tanto, el resultado del Test es VÁLIDO

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



i INFORMACIÓN

Un Cartucho válido mostrará un estado de MSS para una muestra si un número suficiente de biomarcadores de MSI individuales se puntúan como «Ninguna mutación detectada». Sin embargo, no podría excluirse la presencia de una mutación en los siete biomarcadores de MSI, dado que el resultado depende del porcentaje de alelos mutantes presentes en la muestra. Recomendamos usar muestras que tengan al menos un 20 % de células neoplásicas.

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



10.2 Cartucho no válido

Un Cartucho no válido comunicará el estado de MSI como «No válido». Un resultado «No válido» se comunica si >2 de los 7 biomarcadores de MSI muestran un resultado de biomarcador no válido para una muestra concreta. El Estado de Calidad se mencionará en el Informe de Resultados:

EN CASO DE...	ESTADO DE CALIDAD MOSTRADO EN EL INFORME DE RESULTADOS
De 3 a 7 biomarcadores no válidos	Se han amplificado correctamente menos de 5 de los 7 biomarcadores de MSI y, por tanto, el resultado del Test es NO VÁLIDO.

Por los motivos que se mencionan a continuación, se podría notificar un resultado NO VÁLIDO:

Muestra:

- Presencia de inhibidores en la muestra
- Fragmentación extrema 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
- Cartuchos que se han caído o se han agitado
- Mal funcionamiento del Cartucho

Figura 7. Ejemplo de resultado No válido mostrado en la Consola.

ESTADO DE MSI DE LA MUESTRA	NO VÁLIDO
ACVR2A	No válido
Score de MSI	No aplicable
BTDB7	No válido
Score de MSI	No aplicable
DIDO1	No válido
Score de MSI	No aplicable
MRE11	Ninguna mutación detectada
Score de MSI	0,03
RYR3	No válido
Score de MSI	No aplicable
SEC31A	Mutación detectada
Score de MSI	0,77
SULF2	No válido
Score de MSI	No aplicable
Estado de calidad	Se han amplificado correctamente menos de 5 de los 7 biomarcadores de MSI y, por tanto, el resultado del Test es NO VÁLIDO


 BIOARS S.A.
 BIOQ. CLAUDIA ETCHEVES
 DIRECTOR TÉCNICO



11 Limitaciones

Las siguientes limitaciones se aplican al Idylla™ MSI Test:

- Solo para uso profesional. El producto solo debe ser utilizado por personal debidamente formado.
- Para uso diagnóstico *in vitro*.
- Para garantizar unos resultados fiables, el Sistema Idylla™ se debe mantener según las condiciones descritas por el fabricante.
- El Idylla™ MSI Test está destinado a su uso con el Sistema Idylla™ exclusivamente.
- El Idylla™ MSI Test se debe utilizar de acuerdo con estas instrucciones. El usuario deberá verificar la idoneidad de toda desviación con respecto a las instrucciones.
- El Idylla™ MSI Test no debe utilizarse para el diagnóstico ni para fines de seguimiento.
- El tipo de muestra validado para el Idylla™ MSI Test consiste en secciones de tejido FFPE procedentes de lesiones tumorales colorrectales.
- El Idylla™ MSI Test es un Test cualitativo. El Test no se debe utilizar para mediciones cuantitativas de frecuencias alélicas.
- El área de tejido recomendada para el Idylla™ MSI Test es de $\geq 50 \text{ mm}^2$ - $\leq 600 \text{ mm}^2$ para secciones de tejido FFPE de $5 \mu\text{m}$ y de $\geq 25 \text{ mm}^2$ - $\leq 300 \text{ mm}^2$ para secciones de tejido FFPE de $10 \mu\text{m}$ con un porcentaje de células neoplásicas del 20 % o más. Cuando se utilicen muestras que no cumplan estos criterios, es posible que los resultados no sean fiables ni válidos.
- Se debe tener en cuenta la heterogeneidad dentro de la lesión, por lo que se ha de analizar una muestra representativa de toda la lesión.
- La recogida, el procesamiento y la manipulación incorrectos de la muestra pueden dar lugar a un ADN degradado lo que podría afectar a los resultados obtenidos con el Test.
- Una llamada de MSS no descarta la presencia de mutaciones, que podrían existir, pero por debajo de los límites de detección de este Test. Las características de funcionamiento no excluyen resultados positivos falsos o negativos falsos. El estado de MSI del paciente debe ser evaluado por un médico, junto con otros factores de la enfermedad, con el fin de tomar una decisión sobre la terapia.
- 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 $60 \text{ }^\circ\text{C}$ podría generar resultados no válidos o incorrectos.

12 Rendimiento

Se han confirmado las siguientes características de rendimiento:

- Sensibilidad analítica
- Especificidad analítica
- Reproducibilidad
- Precisión: rendimiento del Idylla™ MSI Test en comparación con un método de referencia
- Sustancias de interferencia

12.1 Especificidad analítica

El Idylla™ MSI Test detecta un novedoso perfil de 7 biomarcadores monomórficos. En concreto, la eliminación de 1 pb de un determinado biomarcador se considera que es el alelo mutado, mientras que la longitud normal (sin eliminación) se considera el alelo natural (no mutado). Estos mutados con frecuencia están presentes en muestras con estado de MSI-H.

El análisis informático de la secuencia del genoma humano no identificó reactividad de ninguno de los cebadores de oligonucleótidos fuera de los genes marcadores de MSI que pudiera resultar en una detección no específica. Por consiguiente, puede excluirse la reactividad cruzada de los cebadores de MSI.

Además, el análisis informático de la secuencia del genoma humano no identificó una interferencia significativa de las mutaciones conocidas con ninguno de los cebadores de oligonucleótidos o balizas del Idylla™ MSI Test que pudiera resultar en una detección no específica. Por consiguiente, puede excluirse la reactividad cruzada debido a las mutaciones.

12.2 Sensibilidad analítica

El límite de detección (LDD) se define como el cociente promedio más bajo de alelos mutados/totales (de los biomarcadores de MSI combinados ponderados basados en la prevalencia) que generan un estado de MSI positivo en el 95 % de los casos (con un nivel de confianza del 95 %) en una muestra (de referencia) con especificaciones promedio representativas de las muestras clínicas.

El estudio del LDD se hizo empleando muestras FFPE artificiales que contenían una estirpe celular 100 % mutada de cada uno de los 7 marcadores de MSI, mezclada con células naturales (no mutadas) para obtener diferentes frecuencias alélicas. Se analizaron distintos niveles de entrada (125 000-1 450 000 cps/corte) a diversos porcentajes de frecuencia alélica (5 %-50 %) para determinar el LDD diagnóstico del Idylla™ MSI Test. Los análisis se hicieron empleando un enfoque de dos pasos: estimación del LDD, seguida de confirmación del LDD. Durante el análisis de estimación del LDD, se analizó una matriz de 16 puntos (4 frecuencias alélicas porcentuales a 4 niveles de entrada). Después de un análisis de regresión logística en las tasas de acierto de la primera prueba, se realizó un estudio más afinado con una matriz de 6 puntos (2 frecuencias alélicas porcentuales a 3 niveles de entrada) alrededor del LDD estimado. Se llevó a cabo un nuevo análisis de regresión logística basado en las tasas de acierto obtenidas durante el estudio completo para determinar el LDD y el intervalo de confianza (IC) del 95 % de cada biomarcador.

En la tabla siguiente se proporciona un resumen general de las estimaciones extrapoladas a un nivel de entrada de aproximadamente 250 000 cps/corte (que hace referencia a un nivel de entrada complicadamente más bajo en comparación con las muestras clínicas) para el Idylla™ MSI Test. La estimación puntual se refiere a la proporción de muestras que se llamarían correctamente MSI-H a la frecuencia alélica indicada.


BIOARS S.A.
BIOQ. CLAUDIA ETCHEVES
DIRECTOR TÉCNICO

Tabla 4. Resumen general de las estimaciones de detección del Idylla™ MSI Test a diversos porcentajes de muestras MSI-H (con una entrada de aproximadamente 250 000 cps/corte)

MUESTRA MSI-H (%)	ESTIMACIÓN PUNTUAL (%)
1 %	2,6
5 %	66,4
7,5 %	98,3
10 %	99,6
12 %	99,8
13 %	99,8
15 %	99,9
20 %	99,9

La confirmación del LDD se hizo analizando muestras FFPE artificiales a dos niveles de entrada diferentes y con un nivel del LDD del 10 % usando 2 lotes de cartuchos distintos. Para cada nivel de entrada se analizaron 40 cartuchos. Los resultados del análisis de regresión logística sobre los resultados de las pruebas (tasas de acierto, estimaciones puntuales e IC inferior del 95 %) se muestran en la tabla siguiente.

Tabla 5. Tasas de acierto, estimaciones puntuales e IC inferior del 95 % del estudio de confirmación

MUESTRA MSI-H 10 %			
ENTRADA (CÉLULAS/CORTE)	TASA DE ACIERTO	ESTIMACIÓN PUNTUAL	INTERVALO DE CONFIANZA DEL 95 %
Aprox. 125 000	40/40	100 %	93,7 %
Aprox. 500 000	40/40	100 %	93,7 %

El Idylla™ MSI Test es capaz de detectar muestras con un estado de MSI-H en el que el cociente de alelos mutados/totales promedio mínimo es del 10 %. Dado el estado heterocigótico potencial de los marcadores en las células neoplásicas, se recomienda iniciar el análisis con ≥ 20 % de células neoplásicas (consulte el capítulo 8 Tipo, conservación y preparación de las muestras en la página 14).

12.3 Reproducibilidad

La reproducibilidad se ha analizado usando muestras de FFPE artificiales. Se usaron dos muestras diferentes: 1) muestras de tipo natural (MSS), derivadas de una estirpe celular natural (no mutada) y 2) muestras mutadas (MSI-H) derivadas de una estirpe celular con los 7 marcadores de MSI mutados. El análisis de ambas muestras se hizo en dos niveles de entrada diferentes (125 000 células/corte y 500 000 células/corte). Las muestras de MSI-H se analizaron a alrededor de 2-3 x LDD de los marcadores individuales.


 BIOARS S.A.
 BIOQ. CLAUDIA ETCHEVES
 DIRECTOR TÉCNICO

12.3.1 Reproducibilidad entre laboratorios

Se realizó un estudio de reproducibilidad entre laboratorios para evaluar la reproducibilidad entre laboratorios, entre ejecuciones, entre instrumentos, entre días y entre operadores. Se analizó un conjunto de 4 muestras de FFPE artificiales (2 muestras MSS y 2 muestras MSI-H) en tres centros diferentes empleando 8 instrumentos Idylla™ diferentes durante 5 días, lo que arrojó un total de 120 resultados de las pruebas por muestra. Las pruebas fueron efectuadas por dos operadores diferentes. En la tabla siguiente se muestran los resultados del análisis, basados en la comparación de las llamadas del estado de MSI obtenidas con el genotipo real esperado en los tres centros. Estos resultados demuestran que la reproducibilidad entre laboratorios del Idylla™ MSI Test es superior al 95 % con un intervalo de confianza del 95 %. El análisis de la varianza con modelización lineal mixta no muestra efectos relevantes en las diferentes fuentes de variación analizadas en el estudio de reproducibilidad entre laboratorios.

Tabla 6. Resultados de reproducibilidad entre laboratorios.

MUESTRA	ENTRADA (CÉLULAS/CORTE)	CONCORDANCIA (%)	INTERVALO DE CONFIANZA DEL 95 % (%) UNILATERAL
MSS_muestra 1	Aprox. 125 000	120/120 (100 %)	97,80 %
MSS_muestra 2	Aprox. 500 000	120/120 (100 %)	97,80 %
MSI-H_muestra 1	Aprox. 125 000	120/120 (100 %)	97,80 %
MSI-H_muestra 2	Aprox. 500 000	120/120 (100 %)	97,80 %

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. Se analizó un conjunto de 4 muestras de FFPE artificiales (2 muestras MSS y 2 muestras MSI-H) y cada una se analizó por cuadruplicado en 3 instrumentos durante 5 días, lo que arrojó un total de 60 resultados de las pruebas por muestra. Las pruebas se hicieron usando 3 lotes de cartuchos diferentes. En la tabla siguiente se muestran los resultados del análisis, basados en la comparación de las llamadas del estado de MSI obtenidas con el genotipo real esperado en los diversos lotes. Estos resultados demuestran que la reproducibilidad entre lotes del Idylla™ MSI Test es superior al 95 % con un intervalo de confianza del 95 %. El análisis de la varianza con modelización lineal mixta no muestra efectos relevantes de las diferentes fuentes de variación analizadas en el estudio de reproducibilidad entre lotes.

Tabla 7. Resultados de reproducibilidad entre lotes

MUESTRA	ENTRADA (CÉLULAS/CORTE)	CONCORDANCIA (%)	INTERVALO DE CONFIANZA DEL 95 % (%) UNILATERAL
MSS_muestra 1	Aprox. 125 000	60/60 (100 %)	95,69 %
MSS_muestra 2	Aprox. 500 000	60/60 (100 %)	95,69 %
MSI-H_muestra 1	Aprox. 125 000	60/60 (100 %)	95,69 %
MSI-H_muestra 2	Aprox. 500 000	60/60 (100 %)	95,69 %

En conclusión, la reproducibilidad entre lotes y entre laboratorios del Idylla™ MSI Test es del 97,80 % (entre laboratorios) y del 95,69 % (entre lotes) con un intervalo de confianza del 95 %.

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

El rendimiento del Idylla™ MSI Test se evaluó en 330 muestras clínicas de CCR. Las muestras se eligieron de acuerdo con los requisitos, que incluían el tipo de muestra y la forma de conservación y de preparación. Los resultados se compararon con el Sistema de análisis Promega MSI v1.2 (RUO) con un protocolo validado para uso en diagnósticos de rutina.

Al analizar todas las muestras una vez se produjeron 3 fallos en Idylla™ (se produjo un error del sistema y 2 muestras tuvieron un resultado no válido), mientras que con el Sistema de análisis Promega MSI v1.2 fallaron 18 muestras.

Se repitió el análisis de las muestras fallidas: la muestra fallida debido al error del sistema con Idylla™ tuvo un resultado correcto después de repetir el análisis; las otras 2 muestras no válidas con Idylla™ continuaron siendo no válidas. Siete de las 18 muestras siguieron siendo no válidas con el Sistema de análisis Promega MSI v1.2 después de repetir el análisis. Las 2 muestras que no fueron válidas con Idylla™ también tuvieron un resultado no válido con el Sistema de análisis Promega MSI v1.2.

La comparación detallada de 323 resultados válidos (incluyendo la repetición del análisis de los errores del sistema y excluyendo los 7 resultados no válidos después de la repetición de los análisis) entre el Idylla™ MSI Test y el método de referencia se muestra en la tabla siguiente.

Tabla 8. Resultados del Idylla™ MSI Test frente al método de referencia

		SISTEMA DE ANÁLISIS PROMEGA MSI v1.2		
		MSI-H	MSS	TOTAL
Idylla™ MSI Test	MSI-H	75	0	75
	MSS	1	247	248
	Total	76	247	323

Se obtuvieron resultados concordantes para 322 de 323 muestras. Una muestra produjo un resultado discordante (véase la tabla siguiente). El Sistema de análisis Promega MSI v1.2. falló durante la primera ronda de análisis; la repetición del análisis de la muestra conforme al protocolo de rutina validado en el centro de referencia mostró un resultado MSI-H. De acuerdo con el protocolo del estudio, no se realizó un segundo Idylla™ MSI Test.

Tabla 9. Un resultado discordante entre el Idylla™ MSI Test y el método de referencia

ID DE MUESTRA	IDYLLA™ MSI TEST		SISTEMA DE ANÁLISIS PROMEGA MSI v1.2	
	1.ª EJECUCIÓN	2.ª EJECUCIÓN	1.ª EJECUCIÓN	2.ª EJECUCIÓN
B040	MSS	N/A	fallido	MSI-H



BIOARKS S.A.
BIOQ. CLAUDIA ETCHEVES
DIRECTOR TÉCNICO



Los porcentajes de concordancia y el intervalo de confianza del 95 % (puntuación de Wilson bilateral) se muestran en la Tabla siguiente. Esto se traduce en un porcentaje de concordancia global del 99,7 % [98,3 %-100 %] entre el Idylla™ MSI Test y el Sistema de análisis Promega MSI v1.2.

Tabla 10. Concordancia porcentual del Idylla™ MSI Test en comparación con el método de referencia

	ESTIMACIÓN PUNTUAL	IC DEL 95 % BILATERAL
Concordancia porcentual global	99,7 %	98,3 %-100%
Concordancia porcentual positiva	98,7 %	92,9 %-99,8 %
Concordancia porcentual negativa	100 %	98,5 %-100%

12.5 Sustancias de interferencia

El posible efecto del tejido necrótico (consulte la tabla siguiente) sobre el rendimiento del Idylla™ MSI Test se ha investigado en 330 muestras de CCR.

En casos de muestras con necrosis, 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 no interfiere en el Idylla™ MSI Test.

Tabla 11. Rendimiento del Idylla™ MSI Test para muestras de FFPE con distintos niveles de necrosis

NECROSIS (%)	IDYLLA™ MSI TEST			SISTEMA DE ANÁLISIS PROMEGA MSI v1.2		DISCORDANCIA DE IDYLLA™ MSI TEST FRENTE AL SISTEMA DE ANÁLISIS PROMEGA v1.2
	VÁLIDO	No VÁLIDO	ERROR	V ÁLIDO	F ALLIDO	
0-5	267	2	0	263	6	1
5-10	29	0	0	29	0	0
10-20	19	0	0	19	0	0
20-50	13	0	0	12	1	0
Total	328	2	0	323	7	1
Total global	330			330		1

12.6 Conmutabilidad

El Idylla™ MSI Test puede rastrearse hasta los biomarcadores MSI. El Idylla™ MSI Test y un perfil de biomarcadores alternativos del método de referencia detectan el estado de biomarcadores de MSI (mutación


 BIOARS S.A.
 BIOQ. CLAUDIA ETCHEVES
 DIRECTOR TÉCNICO








detectada/ninguna mutación detectada). La incertidumbre del Test es muy baja, como han demostrado los estudios de reproducibilidad y los estudios comparativos en muestras clínicas.

13 Referencias

N.º DE REF.	DETALLE
1	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 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2011.
2	Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of lab workers from occupational 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 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2014.
3	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 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2005.

14 Símbolos de uso habitual

SÍMBOLO	REFERENCIA	DESCRIPCIÓN
	ISO 15223-1:2016* Ref. del símbolo n.º 5.1.6	Número de catálogo Indica el número de catálogo del fabricante para poder identificar el producto sanitario.
	ISO 15223-1:2016* Ref. del símbolo n.º 5.1.5	Código de lote Indica el código de lote del fabricante para poder identificar el lote.
	ISO 15223-1:2016* Ref. del símbolo n.º 5.1.3	Fecha de fabricación Indica la fecha en la que se fabricó el producto sanitario.
	ISO 15223-1:2016* Ref. del símbolo n.º 5.1.1	Fabricante Indica el nombre del fabricante del producto sanitario, conforme establecen las Directivas de la UE 90/385/CEE, 93/42/CEE y 98/79/CE.
	ISO 15223-1:2016* Ref. del símbolo n.º 5.3.7	Límite de temperatura Indica los límites de temperatura a los cuales se puede exponer el producto sanitario de manera segura.
	ISO 15223-1:2016* Ref. del símbolo n.º 5.1.4	Fecha de caducidad Indica la fecha después de la cual no se debe usar el producto sanitario.
	ISO 15223-1:2016* Ref. del símbolo n.º 5.4.3	Consulte las instrucciones de uso Indica la necesidad de que el usuario consulte las instrucciones de uso.
	ISO 15223-1:2016* Ref. del símbolo n.º 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 <i>in vitro</i> .
	ISO 15223-1:2016* Ref. del símbolo n.º 5.4.2	No reutilizar Indica que se trata de un producto sanitario destinado para un único uso o para usar en un solo paciente durante un único procedimiento.
	ISO 15223-1:2016* Ref. del símbolo n.º 5.2.8	No usar si el envase está dañado Indica que se trata de un producto sanitario que no se debe usar si el envase está dañado o abierto.
	ISO 15223-1:2016* Ref. del símbolo n.º 5.7.1	Número de paciente Indica un número único asociado a un paciente individual.
	ISO 15223-1:2016* Ref. del símbolo n.º 5.5.1	Dispositivo de diagnóstico <i>in vitro</i> . Indica que se trata de un producto sanitario destinado a ser utilizado como un producto sanitario de diagnóstico <i>in vitro</i> .

	ISO 7010:2010** Ref. del símbolo n.º W001	Señal general de advertencia Indica una advertencia de carácter general.
	N/A	Indica que el producto ha sido probado y cumple los requisitos de certificación relativos a todos los productos de su composición. País: Canadá, Estados Unidos.
	Directiva 98/79/CE sobre productos sanitarios para diagnóstico <i>in vitro</i>	Conformité Européenne Marca CE de conformidad con las directivas europeas
	N/A	Icono del código clave (código clave). El código impreso junto a este icono se utiliza para obtener la documentación del usuario.
(código de barras)	N/A	Funciona como un identificador único del dispositivo.
	N/A	Botón de abrir y cerrar de la bandeja del instrumento.
	N/A	I indica la posición ON (encendido) del interruptor de encendido del instrumento. O indica la posición OFF (apagado) del interruptor de encendido del instrumento.
	N/A	Señala el botón de encendido que se encuentra en la parte superior derecha de la Consola.

* 15223-1:2016 Productos sanitarios. Símbolos a utilizar en las etiquetas, el etiquetado y la información a 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


BIOARS S.A.
BIOQ. CLAUDIA ETCHEVES
DIRECTOR TECNICO

15 Datos de contacto

ASISTENCIA	DETALLES
<p>Servicio al cliente y Asistencia técnica</p>	<p>Puede encontrar una lista de distribuidores por región en www.biocartis.com/distributors</p> <p>Pedidos y facturas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • +32 15 632 888 • Fax: +32 15 632 692 • customerservice@biocartis.com <p>Asistencia técnica y otras preguntas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • +32 15 632 800 • customersupport@biocartis.com
<p>Documentación</p>	<p>Toda la documentación de usuario disponible se puede obtener en la página web de Biocartis o en los números de teléfono gratuitos incluidos en la Ficha de seguridad de Idylla™.</p> <p>www.biocartis.com/ifu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Depósito de todas las IDU y del Manual del operador de Idylla™ • Utilice el código clave que figura en el etiquetado del producto <p>secure.biocartis.com</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suscríbase como cliente para tener acceso al área protegida de Biocartis e inicie la sesión • Busque toda la documentación y ayuda en el sitio del área protegida (TTP, otra información)

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

País	REPRESENTANTE AUTORIZADO
MY	<p>Andaman Medical Bridge Sdn. Bhd. Gurney Paragon Office Tower, Level 16, Jalan Kelawai, 10250 Penang, Malasia Tel.: +60.4.222,8849 / +60.13.595,0027 Correo electrónico: info@andamanmed.com Sitio web: http://www.andamanmed.com</p>
SG	<p>Andaman Medical Pte Ltd Tampines Junction, Level 09-02, 300 Tampines Avenue 5 Singapur 529653 Tel.: +65.6679.5860 / +65.8110.5808 Correo electrónico: info@andamanmed.com Sitio web: http://www.andamanmed.com</p>
AU (patrocinador)	<p>Abacus ALS Australia Dirección de las oficinas: 9 University Drive, Meadowbrook, QLD, 4131 Dirección postal: PO Box 446, Waterford, QLD, 4133 Llamada gratuita: 1800 222 287 Fax gratuito: 1800 287 222 Teléfono: +617 3386 7999 Fax: +617 3386 7900 Correo electrónico: orders@abacus-als.com Sitio web: www.abacus-als.com</p>
RU	<p>ООО «БиоЛайн» (РФ, 197101, г. Санкт-Петербург, Пинский переулок, 3, литер А) Эл. почта: main@bioline.ru «Горячая линия» службы технической поддержки: 8-800-333-00-49 Тел.: (812) 320-49-49 Факс: (812) 320-49-40</p>


BIOARS S.A.
BIOQ. CLAUDIA ETCHEVES
DIRECTOR TECNICO

VERSIÓN	PUBLICACIÓN	LISTA DE ACTUALIZACIONES
1	01/2019	Primera versión para CE-IVD

Información de copyright

© Biocartis NV, 2019. 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 (que se le han proporcionado al adquirir el producto), incluidos los términos de los 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 B, 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 del por el uso del Idylla™ sin haber leído estas Instrucciones de uso, ni por el uso del Sistema Idylla™ sin haber leído la documentación relacionada del Sistema.

Biocartis e Idylla son marcas comerciales registradas en Europa, los Estados Unidos y otros países. Los nombres comerciales y los logotipos de Biocartis e Idylla son nombres comerciales en uso propiedad de Biocartis.

El producto está protegido por una o más de las siguientes patentes de los EE. UU.: D675,335; D686,335; D680,658; US 9,568,424; US 8,703,476; US 8,563,324; US 8,441,629; US 8,641,971; US 8,986,612; US 9,097,626; US9,079,182; US 8,512,637; US 9,492,823 y US 9,939,075.

Claudia Etcheves
 BIOARKS S.A.
 BIOQ. CLAUDIA ETCHEVES
 DIRECTOR TECNICO



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: BIOARS S.A. rótulos e instrucciones de uso

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 37 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.09.29 08:19:29 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.09.29 08:19:30 -03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Certificado - Redacción libre

Número:

Referencia: 1-0047-3110-004041-22-5

**CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN E INSCRIPCIÓN
PRODUCTO MÉDICO PARA DIAGNÓSTICO IN VITRO**

Expediente Nº 1-0047-3110-004041-22-5

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 con los siguientes datos identificatorios característicos:

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS

Nombre Comercial: IDYLLA MSI TEST

Indicación/es de uso: El Idylla MSI Test, realizado en el Sistema Idylla de Biocartis, es un análisis de diagnóstico destinado a la detección cualitativa de un novedoso perfil de 7 biomarcadores monomórficos para la identificación de cánceres colorrectales con inestabilidad de microsatélites (MSI). El Idylla MSI Test emplea secciones de tejidos fijadas en formol e incluidas en parafina (FFPE) procedentes de tejido de cáncer colorrectal (CCR), de las que se liberan ácidos nucleicos que, a continuación, se analizan mediante amplificación por PCR y fusión de alta resolución. El Idylla™ MSI Test automatiza todo el proceso, desde la preparación de la muestra FFPE hasta la comunicación del estado de MSI.

Forma de presentación: El kit comprende de 6 cartuchos.

Los Cartuchos vienen envasados de forma individual en una bolsa sellada. Cada Cartucho contiene los reactivos necesarios para realizar un solo Idylla MSI 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: 1,7 ml
- Tampón de dilución: 2,2 ml
- Enzimas, cebadores y sondas (deshidratados)

Período de vida útil: 9 meses. Conservado a temperaturas entre 2° C y 30 ° C

Nombre del fabricante:

Biocartis NV

Lugar de elaboración:

Generaal de Wittelaan 11 B3 B-2800 Mechelen, Bélgica

Grupo de Riesgo: Grupo C

Condición de uso: Uso profesional exclusivo

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del PRODUCTO PARA DIAGNÓSTICO IN VITRO PM 1127-363 , con una vigencia de cinco (5) años a partir de la fecha de la Disposición autorizante.

Expediente N° 1-0047-3110-004041-22-5

N° Identificadorio Trámite: 40085

AM