



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** 1-0047-3110-007910-22-6

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-3110-007910-22-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y:

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones Biocientifica SA solicita se autorice la inscripción en el Registro Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM) de esta Administración Nacional, de un nuevo/s Producto/s Médico/s para diagnóstico in vitro denominado Nombre descriptivo: Schep BCR-ABL1 p210 Cuantiplex.

Que en el expediente de referencia consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico in vitro 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 y normas complementarias.

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 modificatorias.

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: Schep BCR-ABL1 p210 Quantiplex, de acuerdo con lo solicitado por Biocientífica SA 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 GEDO N° IF-2023-81455831-APN-INPM#ANMAT .

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda "Autorizado por la ANMAT PM 78-232 ", 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°.- La vigencia del Certificado de Autorización será de cinco (5) años, a partir de la fecha de la presente disposición.

ARTÍCULO 6°.- 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 4°. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

## DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS

Nombre descriptivo: Schep BCR-ABL1 p210 Quantiplex

Marca comercial: Biocientífica

Modelos:

N/A

Indicación/es de uso:

El kit Schep BCR-ABL1 p210 Quantiplex está diseñado para la transcripción inversa, amplificación y detección cuantitativa de los ARNm del reordenamiento BCR::ABL1 (variante p210, isoformas e13a2 y e14a2) y del ARNm del gen ABL1, a partir del ARN extraído de muestras de sangre periférica y/o médula ósea de pacientes

con leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia linfoblástica aguda (LLA), previamente diagnosticados para el gen de fusión. El ensayo está indicado para evaluar el nivel de respuesta molecular; los resultados pueden utilizarse para el seguimiento de una enfermedad residual mínima.

Forma de presentación: Kit por 25 determinaciones

1. Master Mix BCR::ABL1/ABL1: 1 x 390  $\mu$ L
2. CP210: 1 x 15  $\mu$ L
3. CPE: 1 x 15  $\mu$ L
4. STD210 nivel 1: 1 x 15 uL
5. STD210 nivel 2: 1 x 15 uL
6. STD210 nivel 3: 1 x 15 uL
7. STD210 nivel 4: 1 x 15 uL
8. STD210 nivel 5: 1 x 30 uL
9. STD210 nivel 6: 1 x 30 uL
10. CN-PCR: 1 x 50  $\mu$ L

Kit por 50 determinaciones

1. Master Mix BCR::ABL1/ABL1: 1 x 780  $\mu$ L
2. CP210: 1 x 30  $\mu$ L
3. CPE: 1 x 30  $\mu$ L
4. STD210 nivel 1: 1 x 15 uL
5. STD210 nivel 2: 1 x 15 uL
6. STD210 nivel 3: 1 x 15 uL
7. STD210 nivel 4: 1 x 15 uL
8. STD210 nivel 5: 1 x 30 uL
9. STD210 nivel 6: 1 x 30 uL
10. CN-PCR: 1 x 50  $\mu$ L

Kit por 100 determinaciones

1. Master Mix BCR::ABL1/ABL1: 2 x 780  $\mu$ L
2. CP210: 1 x 50  $\mu$ L
3. CPE: 1 x 50  $\mu$ L
4. STD210 nivel 1: 1 x 30 uL
5. STD210 nivel 2: 1 x 30 uL
6. STD210 nivel 3: 1 x 30 uL
7. STD210 nivel 4: 1 x 30 uL
8. STD210 nivel 5: 1 x 50 uL
9. STD210 nivel 6: 1 x 50 uL
10. CN-PCR: 1 x 50  $\mu$ L

Período de vida útil y condición de conservación: 6 meses – Conservara entre -18°C y -25°C

Nombre del fabricante:

Biocientífica S.A.

Lugar de elaboración:

Iturri 232/4 (C1427ADD), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Condición de uso: Uso profesional exclusivo

Expediente N° 1-0047-3110-007910-22-6

N° Identificadorio Trámite: 44379

AM

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa  
Date: 2023.08.07 19:16:38 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.08.07 19:16:42 -03:00

## RÓTULOS

### **Rótulos externos:**

1 - Nombre del producto

**Schep BCR-ABL1 p210 Cuantiplex**

2 - Establecimiento importador y/o elaborador. Nombre del director Técnico, domicilio legal y en caso de productos importados totalmente terminados, acondicionados localmente o fraccionados deberá constar el origen de elaboración

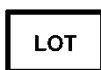
**Establecimiento elaborador:** Biocientífica S.A.  
Iturri 232/4 Buenos Aires  
Argentina - CP 1427  
Teléfono: 4857-5005

**Director Técnico:** Bioq.-Farm. Héctor Quiroz

3 - Leyenda “Autorizado por el M.S. y A.S.”:

Uso profesional exclusivo. Autorizado por ANMAT N° PM-78-232

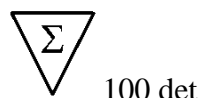
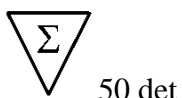
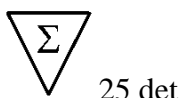
4 - Número de lote o partida



5 - Fecha de Vencimiento



6 - Constitución del equipo



7 - Conformación del equipo

### **NP13-00S**

#### **Contenido**

1. Master Mix *BCR::ABLI/ABLI*: 1 x 390 µL
2. CP210 1 x 15 µL
3. CPE 1 x 15 µL
4. STD210 nivel 1 1 x 15 uL
5. STD210 nivel 2 1 x 15 uL
6. STD210 nivel 3 1 x 15 uL
7. STD210 nivel 4 1 x 15 uL
8. STD210 nivel 5 1 x 30 uL
9. STD210 nivel 6 1 x 30 uL

10. CN-PCR 1 x 50 µL

### NP13-50

#### Contenido

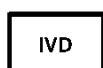
1. Master Mix *BCR::ABL1/ABL1*: 1 x 780 µL
2. CP210 1 x 30 µL
3. CPE 1 x 30 µL
4. STD210 nivel 1 1 x 15 uL
5. STD210 nivel 2 1 x 15 uL
6. STD210 nivel 3 1 x 15 uL
7. STD210 nivel 4 1 x 15 uL
8. STD210 nivel 5 1 x 30 uL
9. STD210 nivel 6 1 x 30 uL
10. CN-PCR 1 x 50 µL

### NP13-100

#### Contenido

1. Master Mix *BCR::ABL1/ABL1*: 2 x 780 µL
2. CP210 1 x 50 µL
3. CPE 1 x 50 µL
4. STD210 nivel 1 1 x 30 uL
5. STD210 nivel 2 1 x 30 uL
6. STD210 nivel 3 1 x 30 uL
7. STD210 nivel 4 1 x 30 uL
8. STD210 nivel 5 1 x 50 uL
9. STD210 nivel 6 1 x 50 uL
10. CN-PCR 1 x 50 µL

### 8 - Leyenda “Uso Diagnóstico *In-Vitro*”



### 9 - Descripción de la finalidad de uso

Kit de RT-PCR en tiempo real para la cuantificación del ARNm del reordenamiento *BCR::ABL1* p210 en un solo paso.

### 10 - Descripción de las precauciones



### 11 - Condiciones de conservación



## Rótulos internos:

### NP13-00S

#### 1- Master Mix *BCR::ABL1/ABL1*

MM210

Listo para usar

390  $\mu$ L

LOT XXXX



IVD XXXX

-25°C -18°C

#### 2- CP210

CP210

Listo para usar

15  $\mu$ L

LOT XXXX



IVD XXXX

-25°C -18°C

#### 3- CPE

CPE

Listo para usar

15  $\mu$ L

LOT XXXX



IVD XXXX

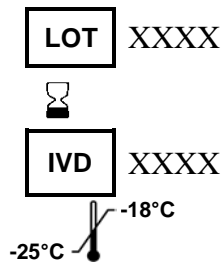
-25°C -18°C

#### 4- STD210 Nivel 1

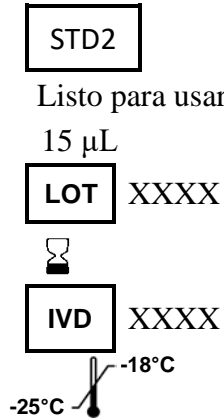
STD1

Listo para usar

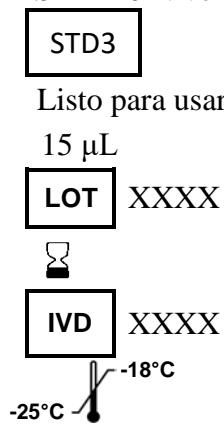
15  $\mu$ L



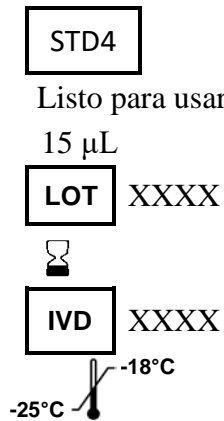
5- STD210 Nivel 2



6- STD210 Nivel 3



7- STD210 Nivel 4





8- STD210 Nivel 5

STD5

Listo para usar

30  $\mu$ L

LOT XXXX



IVD XXXX

-25°C -18°C

9- STD210 Nivel 6

STD6

Listo para usar

30  $\mu$ L

LOT XXXX



IVD XXXX

-25°C -18°C

10- CN-PCR

CN-PCR

Listo para usar

50  $\mu$ L

LOT XXXX



IVD XXXX

-25°C -18°C

**NP13-50**

1- Master Mix BCR.:*ABL1/ABL1*

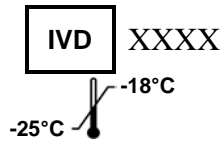
MM210

Listo para usar

780  $\mu$ L

LOT XXXX





2- CP210

CP210

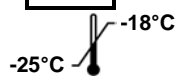
Listo para usar

30 µL

LOT XXXXX



IVD XXXXX



3- CPE

CPE

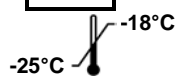
Listo para usar

30 µL

LOT XXXXX



IVD XXXXX



4- STD210 Nivel 1

STD1

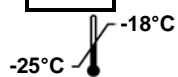
Listo para usar

15 µL

LOT XXXXX




IVD XXXXX




5- STD210 Nivel 2

STD2


Listo para usar

15 µL  
**LOT** XXXX  
  
**IVD** XXXX  
-25°C -18°C


6- STD210 Nivel 3

**STD3**  
Listo para usar  
15 µL  
**LOT** XXXX  
  
**IVD** XXXX  
-25°C -18°C

7- STD210 Nivel 4

**STD4**  
Listo para usar  
15 µL  
**LOT** XXXX  
  
**IVD** XXXX  
-25°C -18°C

8- STD210 Nivel 5

**STD5**  
Listo para usar  
30 µL  
**LOT** XXXX  
  
**IVD** XXXX  
-25°C -18°C

9- STD210 Nivel 6

STD6

Listo para usar

30  $\mu$ L

LOT XXXX



IVD XXXX

-25°C -18°C

10- CN-PCR

CN-PCR

Listo para usar

50  $\mu$ L

LOT XXXX



IVD XXXX

-25°C -18°C

**NP13-100**

1- Master Mix BCR.:*ABL1/ABL1*

MM210

Listo para usar

780  $\mu$ L

LOT XXXX



IVD XXXX

-25°C -18°C

2- CP210

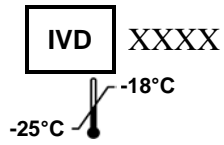
CP210

Listo para usar

50  $\mu$ L

LOT XXXX



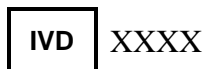


3- CPE

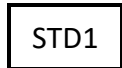


Listo para usar

50 µL

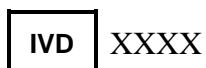


4- STD210 Nivel 1

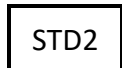


Listo para usar

30 µL

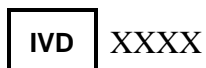


5- STD210 Nivel 2

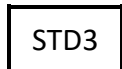


Listo para usar


30 µL




6- STD210 Nivel 3




Listo para usar

30 µL  
**LOT** XXXX  
  
**IVD** XXXX  
-25°C -18°C


7- STD210 Nivel 4

**STD4**  
Listo para usar  
30 µL  
**LOT** XXXX  
  
**IVD** XXXX  
-25°C -18°C

8- STD210 Nivel 5

**STD5**  
Listo para usar  
50 µL  
**LOT** XXXX  
  
**IVD** XXXX  
-25°C -18°C

9- STD210 Nivel 6

**STD6**  
Listo para usar  
50 µL  
**LOT** XXXX  
  
**IVD** XXXX  
-25°C -18°C

10- CN-PCR

CN-PCR


Listo para usar

50  $\mu$ L

LOT XXXX



IVD XXXX

-25°C  -18°C

## **Proyecto de manual de instrucciones**

### 1 - Nombre comercial del producto

Schep BCR-ABL1 p210 Cuantiplex

### 2 - Descripción de la finalidad de uso del producto

#### *Uso previsto*

El kit Schep BCR-ABL1 p210 Cuantiplex está diseñado para la transcripción inversa, amplificación y detección cuantitativa de los ARNm del reordenamiento *BCR::ABL1* (variante p210, isoformas e13a2 y e14a2) y del ARNm del gen *ABL1*, a partir del ARN extraído de muestras de sangre periférica y/o medula ósea de pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia linfoblástica aguda (LLA), previamente diagnosticados para el gen de fusión. El ensayo está indicado para evaluar el nivel de respuesta molecular; los resultados pueden utilizarse para el seguimiento de una enfermedad residual mínima.

#### *Información clínica*

Los resultados cuantitativos de RT-PCR obtenidos para los dos genes de interés y analizados en forma relativa se utilizan, junto con los datos clínicos y otros exámenes de laboratorio, en el diagnóstico y monitoreo de los casos de leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia linfoblástica aguda (LLA) positivas para el gen de fusión *BCR::ABL1*, que se transcribe en un ARNm de 8,5 kb, con diferentes variantes de unión, y éste a su vez codifica para una proteína quimérica, p210, que posee una elevada actividad tirosin quinasa que, si no se trata con inhibidores de tirosin quinasa, conduce a una crisis blástica aguda.

La introducción de drogas inhibidoras de tirosin quinasa permitió lograr el control de la enfermedad. Por lo tanto, la detección molecular del transcripto de fusión *BCR::ABL1* es necesaria no sólo inicialmente para establecer el diagnóstico, sino también durante la terapia, a fin de verificar la remisión y/o detectar una posible recaída, que se manifiesta a través de un incremento en los niveles del transcripto quimérico *BCR::ABL1*.

El sistema de cuantificación establecido internacionalmente por consenso, requiere la determinación porcentual de la proporción del ARNm de *BCR::ABL1* respecto del correspondiente al gen no mutado, *ABL1*, lo que puede realizarse por la aplicación de técnicas de biología molecular. Se considera que una respuesta molecular (RM) profunda corresponde a una carga de *BCR::ABL1* inferior al 0,01% (RM 4,0), por lo tanto, es de suma importancia la cuantificación molecular del gen de fusión *BCR::ABL1* en relación porcentual al gen *ABL1*, incluso hasta valores de 0,0032% (RM 4,5), valor que permite considerar si resulta apropiado interrumpir la terapia [1,2,3].

La cuantificación de los genes *BCR::ABL1* y *ABL1* se realiza en forma independiente en formato dualplex, en concordancia con el procedimiento armonizado por organismos internacionales [4,5] y nacionales [6,7], respetando la escala internacional (IS).

### 3 - Descripción del principio de acción o aplicación del producto

#### *Fundamento del método*

El kit se basa en la tecnología One-Step RT-PCR, que combina en un solo paso la retrotranscripción de ARNm para generar ADN complementario (ADNc) mediante la enzima



Transcriptasa Reversa (RT) y una Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) para la amplificación en Tiempo Real de secuencias específicas de los genes *BCR::ABL1* y *ABL1*.

Los productos amplificados son detectados a partir de la fluorescencia emitida por sondas (oligonucleótidos marcados por colorantes fluorescentes asociados en el extremo 5' y un *quencher* en el extremo 3') que se unen específicamente a la región de interés del material genético durante el proceso de hibridación-amplificación. Esta tecnología, utilizada para generar la señal, es conocida como “transferencia de energía de resonancia fluorescente”, en la cual la energía se transmite desde el dador fluorescente (emisor) a un receptor (*quencher*) que cuando se encuentra cercano al dador, apaga la señal. Cuando la ADN polimerasa comienza a extender la secuencia, su actividad nucleasa rompe la unión y separa el fluoróforo del *quencher* produciendo una señal fluorescente. A medida que progresa la reacción en ciclos repetidos de hibridación-amplificación, la fluorescencia detectada aumenta. En ausencia de la secuencia de interés la sonda no hibrida y la señal fluorescente se mantiene baja.

El kit incluye todos los componentes necesarios para la amplificación y detección cuantitativa de los ARNm del reordenamiento *BCR::ABL1* (variante p210, isoformas e13a2 y e14a2) y del ARNm del gen *ABL1* en un sistema dualplex integrado en una única Master Mix (MM210). Para la detección, cada sonda de hidrólisis está marcada en el extremo 5' con un fluoróforo distinto: el gen de fusión *BCR::ABL1* está marcado con FAM, mientras que el gen control *ABL1* está marcado con SUN; y en el extremo 3', con un *quencher* de fluorescencia (IABkFQ) y otro *quencher* interno (ZEN). Asimismo, el kit provee 6 estándares (STD1 al 6) para la cuantificación de los genes *BCR::ABL1* y *ABL1* para el cálculo de su relación porcentual. Por otra parte, se proveen controles positivos para los genes *BCR::ABL1* (CP210) y *ABL1* (CPE), así un como control negativo (CN-PCR) a fin de validar cada ensayo.

#### 4 - Relación de todos los componentes provistos con el producto

NP13-00S	25	determinaciones
NP13-50	50	determinaciones
NP13-100	100	determinaciones

#### *Contenido del kit*

Descripción	NP13-00S	NP13-50	NP13-100	Símbolo
1- Master Mix <i>BCR::ABL1/ABL1</i> para la amplificación de ARNm del reordenamiento <i>BCR::ABL1</i> y del gen <i>ABL1</i> , listo para usar	1 x 390 µL	1 x 780 µL	2 x 780 µL	MM210
2- Control Positivo <i>BCR::ABL1</i> p210, listo para usar	1 x 15 µL	1 x 30 µL	1 x 50 µL	CP210
3- Control Positivo de especificidad, listo para usar	1 x 15 µL	1 x 30 µL	1 x 50 µL	CPE
4- Estándar para calibración nivel 1*, listo para usar	1 x 15 µL	1 x 15 µL	1 x 30 µL	STD1
5- Estándar para calibración nivel 2*, listo para usar	1 x 15 µL	1 x 15 µL	1 x 30 µL	STD2
6- Estándar para calibración nivel 3*, listo para usar	1 x 15 µL	1 x 15 µL	1 x 30 µL	STD3
7- Estándar para calibración nivel 4*, listo para usar	1 x 15 µL	1 x 15 µL	1 x 30 µL	STD4
8- Estándar para calibración nivel 5*, listo para usar	1 x 30 µL	1 x 30 µL	1 x 50 µL	STD5
9- Estándar para calibración nivel 6*, listo para usar	1 x 30 µL	1 x 30 µL	1 x 50 µL	STD6

10- Control negativo, listo para usar	1 x 50 µL 1 unidad	1 x 50 µL 1 unidad	1 x 50 µL 1 unidad	CN-PCR ---
11- Manual de instrucciones				

5 - Descripción de todos los materiales, accesorios, insumos o equipamiento, necesarios y no provistos para su uso con el producto:

*Materiales y equipamiento requeridos (no provistos por el kit)*

- Reactivos para la extracción de ARN
- Guantes libres de polvo
- Micropipetas (rango 0,5 µL - 1000 µL)
- Tips con filtro (10 - 1000 µL)
- Minicentrífuga con rotor para tubos de 0,2 y 1,5 mL
- Tubos de reacción para PCR en Tiempo Real
- Bloque enfriador para tubos de 0,2 y de 1,5 mL
- Termociclador Rotor-Gene Q, Applied Biosystems 7500, QS5, Line Gene 9600, Step One o equivalente con al menos 2 canales

6 - Instrucciones para su conservación

*Condiciones de almacenamiento y conservación del kit*

Los reactivos son estables hasta la fecha de vencimiento impresa en los rótulos, no pudiendo ser utilizados con posterioridad. Todos los reactivos deben ser conservados de -18 a -25°C y protegidos de la luz.

Para la utilización de los reactivos, descongelar previamente a 2 – 8°C no más de 20 minutos. Se recomienda no descongelar más de cinco veces.

*Conservación una vez abierto*

Una vez abiertos los reactivos pueden conservarse hasta la fecha de caducidad indicada, siempre que se almacenen bajo las condiciones especificadas y se protejan de las contaminaciones.

7 - Advertencias y precauciones sobre su uso

*Advertencias y Precauciones*

- ~ El procesamiento del ensayo debe llevarse a cabo únicamente por personal profesional calificado, cumpliendo con las buenas prácticas de laboratorio y procedimientos de Biología Molecular.
- ~ No someter el producto a ciclos repetidos de congelado/descongelado.
- ~ Para reducir riesgos de contaminación prepare las muestras y reactivos en áreas de trabajo específicas, separadas y destinadas para cada fin.
- ~ Extremar los cuidados para evitar la contaminación e introducción de sustancias que puedan inhibir la reacción.
- ~ Utilizar tips con filtro y evitar tocar el extremo de la pipeta y las tips con los dedos.
- ~ En caso de daños visibles en los envases, no utilizar el producto.
- ~ Los controles positivos provistos no constituyen material potencialmente infeccioso y no debe utilizarse para verificar la performance de otros productos similares del mercado.
- ~ Lea atentamente las instrucciones de uso antes de realizar el ensayo para obtener resultados óptimos.

- ~ No mezclar ni intercambiar los reactivos entre diferentes lotes ni los provenientes de otros fabricantes.
- ~ Verifique la fecha de vencimiento del producto antes de su uso.
- ~ Es recomendable estandarizar el ensayo en la escala internacional.

#### *Información de seguridad*

- ~ Nunca pipetear con la boca.
- ~ Utilizar guantes libres de polvo y equipo de protección biológica.
- ~ Para mayor información contáctese con el elaborador para que se le provea la respectiva hoja de seguridad.

#### *Descartes*

Las muestras de pacientes, los controles y los tubos de reacción usados deben manipularse como desechos infecciosos. Todos los reactivos deben descartarse conforme a las normativas legales.

### 8 - Orientaciones sobre los cuidados con la muestra biológica objeto de diagnóstico

#### *Condiciones generales para las muestras*

El correcto funcionamiento del producto depende de la adecuada extracción y conservación del material genético presente en la muestra. Para ello se debe utilizar un método de extracción apropiado para cada tipo de muestra. Tenga en cuenta las instrucciones del fabricante.

La toma de muestra del material clínico debe ser realizada utilizando material estéril y guantes descartables. El material clínico debe ser recogido en tubos adecuados, libre de nucleasas, para cada tipo de muestra. No descongelar y volver a congelar las muestras.

El almacenamiento de las muestras de ARN debe realizarse exclusivamente en la zona de preparación de muestras y conforme a las recomendaciones universales. Biocientífica SA recomienda un almacenamiento de las muestras de ARN extraídas entre -18 y -25°C, idealmente a -80°C. Normalmente, un almacenamiento temporal entre 4 y 8°C es posible.

Nota: el incorrecto almacenamiento de las muestras de ARN y los procesos repetidos de congelamiento y descongelamiento, pueden dañar el ARN y causar resultados falsos negativos. Se deben cumplir las condiciones correctas de almacenamiento.

### 9 - Descripción del proceso de medición

#### *Procedimiento*

##### *Extracción de ARN*

La extracción del ARN de muestras clínicas, debe realizarse utilizando el método del reactivo TRIzol o kits de extracción específicamente diseñados a tal efecto, manuales o automatizados, disponibles en el mercado.

##### *Preparación del ensayo*

Antes de comenzar debe tomar en cuenta las siguientes recomendaciones:

- Todos los componentes del kit deberán descongelarse a temperatura ambiente antes de comenzar el ensayo.
- Asegúrese de que todos los componentes estén bien mezclados agitando e invirtiendo los tubos suavemente (¡no con vortex!) o con pipeteos sucesivos suaves; luego centrifugar brevemente.

- Tenga toda el área, los materiales y equipos, disponibles y descontaminados.
- Asegúrese de tener el bloque previamente enfriado para preparar los reactivos.

Siga las instrucciones que se destacan a continuación:

1. Seleccionar 1 tubo por cada muestra de ARN e identificarlo de manera apropiada.
2. Seleccionar 1 tubo para el control positivo de especificidad (CPE), 1 tubo para el control positivo *BCR::ABL1* p210 (CP210) y 1 tubo para el control negativo (CN-PCR), e identificarlos de manera apropiada.
3. Seleccionar 8 tubos para los 6 niveles de los estándares de calibración (STD) e identificarlos de manera apropiada.  
*Nota:* Se recomienda realizar la curva de calibración en ensayos simples para los STD1-4 y por duplicado para los STD5 y 6.
4. Homogeneizar los reactivos del kit y centrifugar brevemente.  
*Nota:* no utilizar vortex.
5. En bloque pre-enfriado, agregar **15 µL** de **Master Mix *BCR::ABL1/ABL1*** (MM210) a cada tubo correspondiente a las muestras de ARN, estándares de calibración (STD) y controles (CPE, CP210 y CN-PCR).
6. Agregar **5 µL** de **CN-PCR**, **5 µL** de **muestras de ARN**, **5 µL** de **cada uno de los 6 niveles de STD** y **5 µL** de **cada uno de los controles positivos (CPE y CP210)** a los tubos correspondientes.

*Notas:* para disminuir las probabilidades de contaminación, agregue primero el CN-PCR.

*El volumen final debe ser de 20 µL por tubo.*

*Asegúrese de cerrar/sellar bien los tubos y si es necesario centrifugue brevemente antes de introducir en el instrumento de PCR en tiempo real.*

#### Condiciones de programación

Proceso	Número de ciclos	Temperatura (°C)	Tiempo	Adquisición
Transcripción inversa	1	48	7 minutos	-----
Desnaturalización inicial	1	95	2 minutos	-----
Ciclos de amplificación	42	95	10 segundos	<i>Sin adquisición</i>
		60	40 segundos	<i>Adquisición en canal verde y amarillo</i>

#### 10 - Orientación sobre los procesos de calibración del proceso de medición

##### *Curva de calibración*

La construcción de la curva de calibración y el cálculo del número de copias de los genes en cada nivel de STD se realiza en base a los valores de Ct y las concentraciones nominales de cada STD. Indicar en el software del equipo los siguientes valores de concentración:

STD1	$2 \times 10^5$ cp/µl
STD2	$2 \times 10^4$ cp/µl
STD3	$2 \times 10^3$ cp/µl
STD4	$2 \times 10^2$ cp/µl
STD5	$2 \times 10^1$ cp/µl
STD6	$2 \times 10^0$ cp/µl

## 11 - Descripción de los procedimientos de cálculos y obtención de los resultados de medición

La calidad de la ejecución de cada ensayo se evalúa utilizando los Criterios de Desempeño (ver tabla Criterios de Desempeño) que son especificaciones establecidas para la curva estándar  $BCR::ABLI/ABLI$  y los ARN de control. Consulte la sección Resolución de problemas de esta guía si los resultados que obtiene no son correctos dentro de los Criterios de Desempeño.

### IMPORTANTE

#### Definición del umbral de medición

El umbral que se usará para analizar los datos se debe ajustar siguiendo las siguientes condiciones:

- 1) Ajustar el umbral y la línea de base en el instrumento para que el  $R^2$  y la eficiencia de la curva estándar  $BCR::ABLI/ABLI$ , y el valor de Ct del STD1 para  $BCR::ABLI$  y  $ABLI$ , cumplan con el criterio de desempeño (ver tabla Criterios de Desempeño).
- 2) Evaluar la señal para el CN-PCR para la amplificación de falsos positivos. La señal en ambos canales debe ser No Detectable (ND) para  $BCR::ABLI/ABLI$ .
- 3) Evaluar la señal para el CPE para la amplificación de falsos positivos. La señal en el canal verde debe ser ND o tener un  $Ct \geq 40$  y para el canal amarillo deber ser  $< 32$ .
- 4) A partir de las curva de calibración  $BCR::ABLI/ABLI$  obtenida con los STD, calcular la relación porcentual entre la concentración de los productos de amplificación para el CP210 en ambos canales. La relación porcentual  $[(Cp^{BCR::ABLI}/Cp^{ABLI}) * 100]$  debe estar dentro del intervalo de aceptación 0,025 % - 0,25 %.

### Criterios de Desempeño

Criterios		Valores aceptables	Resultados
R <sup>2</sup> de las curvas de calibración		Al menos > 0,95, idealmente > 0,98	Válido
Eficiencia de las curvas de calibración		$\geq 90\%$	Válido
STD1	$BCR::ABLI$	Ct entre 15 - 21	Válido
	$ABLI$		
CN-PCR	$BCR::ABLI$	ND	Válido
	$ABLI$		
CPE	$BCR::ABLI$	ND o $Ct \geq 40$	Válido
	$ABLI$	$Ct < 32$	
CP210	$BCR::ABLI$	0,025 % - 0,25 %	Válido
	$ABLI$		

Cp: número de copias; ND: no detectable; Ct: número de ciclos

#### Análisis de datos e interpretación de resultados de las muestras

Calcular la concentración de cada gen de interés utilizando la recta de calibración. Calcular la proporción entre la concentración obtenida para el gen de fusión  $BCR::ABLI$  respecto del gen  $ABLI$  y expresarla en forma porcentual (ver tabla Interpretación de Resultados).

### Interpretación de Resultados

	Cociente $(Cp^{BCR::ABLI}/Cp^{ABLI}) * 100$		Resultado
	$BCR::ABLI$	$ABLI$	
Muestras	ND o $Ct \geq 40$	$\geq 10000$	Indetectable
	$Ct < 40$	$\geq 10000$	Detectable
	$Ct < 40$ o $Ct \geq 40$	$< 10000$	No válido

Cp: número de copias; ND: no detectable; Ct: número de ciclos

## 12 - Informaciones sobre las limitaciones del proceso de medición

### *Limitaciones*

- ~ Este kit se ha diseñado exclusivamente para uso en diagnóstico *in vitro*.
- ~ Los resultados deben evaluarse junto con otros datos clínicos disponibles para el médico.
- ~ El incumplimiento del procedimiento del ensayo puede afectar negativamente el rendimiento y/o invalidar el resultado del mismo.
- ~ Un resultado falso negativo puede surgir de: recolección, almacenamiento y transporte incorrectos de la muestra o como resultado de la degradación del ARNm extraído, la presencia de inhibidores de RT-PCR, y/o falla al seguir las instrucciones de uso.

## 13 - Orientaciones sobre el control interno de calidad a ser adoptado por el usuario para el correcto desempeño del proceso de medición

### *Control de calidad*

Se deben incluir en cada ensayo controles positivos y negativos (incluidos en el producto). Para que el ensayo sea válido, es requisito que los resultados para los tres controles sean los correctos, de lo contrario, deberá repetirse el ensayo.

### *Valores esperados para los controles*

	<b>BCR::ABL1 (canal verde)</b>	<b>ABL1 (canal amarillo)</b>	<b>Cociente (Cp<sup>BCR::ABL1</sup>/Cp<sup>ABL1</sup>)*100</b>
CP210	+	+	0,025 % - 0,25 %
CPE	ND o Ct ≥ 40	+	-
CN-PCR	ND	ND	-

Cp: número de copias; ND: no detectable; Ct: número de ciclos

## 14 - Información sobre los valores de referencia obtenidos en poblaciones sanas o valores demográficos, epidemiológicos, estadísticos, deseables, terapéuticos o tóxicos

El sistema convencional adoptado en el año 2005, en ocasión de la reunión de un grupo de expertos en LMC en el NIH (*National Institute of Health*, Bethesda, EE.UU.) define las siguientes respuestas moleculares en base a los resultados de la proporción entre ambos genes en la muestra.

<b>Resultado (IS) (Cp<sup>BCR::ABL1</sup>/Cp<sup>ABL1</sup>)*100</b>	<b>Reducción Unidades log.</b>	<b>Significado clínico Respuesta Molecular (RM)</b>	<b>Resultado Gen ABL1</b>
> 10%	< 1 unidad log	RM Nula	
≤ 10 - 1%	≥ 1,0 log	RM Mínima	
≤ 1 - 0,1%	≥ 2,0 log	RM Menor	
≤ 0,1 - 0,01	≥ 3,0 log	RM Mayor	
≤ 0,01	≥ 4,0 log	RM 4,0	≥ 10000
≤ 0,0032	≥ 4,5 log	RM 4,5	≥ 32000
≤ 0,001 o indetectable	≥ 5,0 log	RM 5,0	≥ 100000

De esta forma los resultados cuantitativos de RT-PCR obtenidos para los dos genes de interés y analizados en forma relativa, adquieren un significado absoluto e independiente del valor inicial del gen *BCR::ABL1* hallado para el paciente y que permite su monitoreo a través del tiempo.

## 15 - Descripción de las características de desempeño del producto

### *Desempeño Analítico*

#### *Linealidad, eficiencia y veracidad de los valores asignados a calibradores*

La eficiencia de la reacción de amplificación resultó óptima con un alto grado de linealidad para la expresión de ambos genes de interés en un rango de niveles desde 10 cp/rxn (2 cp/uL) hasta  $10^6$  cp/rxn ( $2 \times 10^5$  cp/uL).

En este rango los valores de regresión obtenidos para ambos genes son muy altos ( $R^2 > 0,998$ ) y la eficiencia de la reacción de amplificación, calculada a partir de estos valores, resultó 1,02 y 1,03 para el gen *BCR::ABL1* y *ABL1* respectivamente.

#### *Trazabilidad y veracidad de los resultados*

La proporción entre la expresión de ambos genes de interés en el conjunto de calibradores provistos por Argenomics, calculada a partir de los datos experimentales, mostró un grado de concordancia con sus valores nominales.

#### *Sensibilidad analítica*

##### *Límite de detección*

Niveles de 6 cp/rxn o 1,2 cp/uL para el gen *BCR::ABL1* pueden ser determinados con una probabilidad del 95%. Para el gen *ABL1*, el límite de detección no resulta de utilidad ya que su proporción en la muestra suele ser mayor que la del gen de fusión.

##### *Límite de Cuantificación*

Se pudo establecer que un nivel de 8 copias por reacción (1,6 cp/uL) es detectable en el 100% de los casos, con una dispersión de valores menor a 1 unidad de Ct.

##### *Rango dinámico de uso del kit*

El rango de valores de concentración para las cuales se verifica linealidad, hasta el valor del Límite de Cuantificación para el gen *BCR::ABL1* p210 resultó de  $8 \times 10^4$  cp/uL a 1,6 cp/uL.

##### *Precisión:*

- Repetitividad (precisión intra-ensayo), menor a 1 unidad de Ct.
- Reproducibilidad intermedia (precisión intra-lote e inter-ensayo), menor a 1 unidad de Ct.
- Reproducibilidad (precisión inter-lote), menor a 1 unidad de Ct.

##### *Interferencias*

La presencia de inhibidores de la reacción de PCR presentes en una muestra de material biológico puede causar resultados inciertos. De acuerdo con el estado del arte, las siguientes sustancias se han informado como posibles inhibidores de PCR, que además pueden estar presentes en la muestra de sangre o pueden introducirse durante la purificación del ARN: bilirrubina no conjugada, bilirrubina conjugada, hemoglobina humana, albúmina sérica humana, exceso de EDTA de potasio y etanol. Se recomienda elegir métodos apropiados de aislamiento de ácidos nucleicos y permitir la remoción máxima de los inhibidores.

##### *Desempeño diagnóstico*

###### *Sensibilidad y Especificidad Diagnóstica*

Se evaluó un panel de 109 muestras de ARN extraído a partir de pacientes, procedentes de diversas instituciones, purificadas mediante el método del reactivo TRIzol comercial y analizadas utilizando métodos *in house*, así como utilizando el kit Schep BCR-ABL1 p210 Cuantiplex.

Se demostró una alta sensibilidad clínica del producto frente a un panel de 109 muestras de pacientes positivos para *BCR::ABL1* p210. Asimismo, se observó una concordancia del 92% entre ambos métodos respecto de la clasificación cuantitativa de las muestras, con discordancias de hasta 0,5 unidades logarítmicas.

#### 16 - Referencias bibliográficas

1. van der Velden VH, Hochhaus A, Cazzaniga G, Szczepanski T, Gabert J y van Dongen JJ. (2003) Detection of minimal residual disease in hematologic malignancies by real-time quantitative PCR: principles, approaches, and laboratory aspects. *Leukemia* 17, 1013.
2. Branford S, et al. (2006) Rationale for the recommendations for harmonizing current methodology for detecting *BCR::ABL1* transcripts in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 20, 1925.
3. Hughes T, et al. (2006) Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology. *Blood* 108, 28.
4. White HE, et al. (2010) Establishment of the first World Health Organization International Genetic Reference Panel for quantitation of *BCR::ABL1* mRNA. *Blood* 116, e111.
5. Gabert J, et al. (2003) Standardization and quality control studies of 'real-time' quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia — a Europe Against Cancer program. *Leukemia* 17, 2318.
6. Larripa I, Ruiz MS, Gutiérrez M, Bianchini M (2017) Recomendaciones metodológicas para el monitoreo molecular *BCR::ABL1* en pacientes con leucemia mieloide crónica por PCR cuantitativa en tiempo real *Medicina*; 77: 61-72.
7. Bianchini M y Larripa I. (2014) Cuantificación de los transcriptos *BCR::ABL1* y evaluación de la respuesta molecular en Leucemia Mieloide Crónica. *Hematología* Vol.18 N° 2 164-168.

#### 17 - Indicaciones al consumidor

**Establecimiento elaborador:** Biocientífica S.A.  
Iturri 232/4 Buenos Aires  
Argentina - CP 1427  
Teléfono: 4857-5005

#### *Soporte técnico*

En caso de problemas técnicos, puede obtener asistencia comunicándose a [technical\\_assistance@biocientifica.com.ar](mailto:technical_assistance@biocientifica.com.ar)



## Resolución de problemas

<b>1.- Señal de fluorescencia ausente en muestras positivas. ARN blanco no detectado en muestras positivas.</b>	
<b>Posibles causas</b>	<b>Acciones a tomar</b>
Condiciones de toma, transporte o almacenaje de muestras inapropiadas.	Consulte la sección “Condiciones generales para las muestras”, que define las condiciones óptimas.
	Compruebe el periodo de tiempo transcurrido entre toma de muestra y su análisis.
Problemas durante la fase de extracción del material genético.	Verifique que las muestras se han mezclado adecuadamente antes de su extracción.
	Si se realiza la extracción en forma manual, respete el número de lavados, temperatura y tiempos de incubación correspondientes siguiendo las instrucciones del fabricante.
	Compruebe que el producto y protocolo de extracción sea adecuado para la muestra en cuestión.
El producto se ha descongelado excesivas veces.	Verifique si ha respetado las instrucciones de la sección “Advertencias y Precauciones”.
El producto ha permanecido a temperatura ambiente o mayor por un tiempo prolongado.	Compruebe que los componentes regresan a -20°C inmediatamente luego de su uso.
	Planifique el ensayo para optimizar el tiempo de exposición de los reactivos a temperatura ambiente. Use un bloque frío cuando distribuya los reactivos.
	Compruebe que los componentes no se han expuesto a temperaturas altas para su descongelado.
Tiempo de almacenaje del producto inapropiado.	Consulte la sección “Condiciones de almacenamiento y conservación del kit”, que define las condiciones óptimas de conservación y almacenaje del producto.
Error en la distribución de reactivos y muestras.	Compruebe la calibración de pipetas.
	Verifique que se hayan utilizado los volúmenes correctos.
Contaminación durante el experimento.	Descontaminar el bloque enfriador con luz UV.
	Solo personal adecuadamente capacitado debe utilizar el equipamiento y productos de Biología Molecular.
Error de programación en el aparato de PCR en Tiempo Real.	Verifique que todos los parámetros de programación introducidos sean correctos de acuerdo a la sección “Condiciones de programación”.
	Compruebe el rendimiento técnico de su equipo.
	En caso de usar el aparato Rotor Gene, compruebe que el carrusel esté bloqueado.
Error de análisis de resultados.	Verifique los parámetros utilizados para el análisis de datos.
	Compruebe que se han cumplido todas las condiciones de interpretación en la sección “Análisis de datos e interpretación de resultados”.
<b>2.- Señal de Fluorescencia detectada en Control Negativo.</b>	
Contaminación de reactivos.	Verificar que se utilizaron tips diferentes para agregar cada muestra.
	Evitar mezclar los diferentes componentes del kit.
	Descartar los reactivos que se compruebe están contaminados.

Error de programación del aparato.	Controlar la posición de muestras y controles en el aparato.
Contaminación del área de trabajo.	Descontaminar y limpiar adecuadamente todas las áreas implicadas en la preparación de muestras y/o reactivos, incluido el equipo de PCR.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

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

**Número:**

**Referencia:** BIOCIENTIFICA S.A. ROTULOS E INSTRUCCIONES DE USO

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.07.14 10:01:40 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.07.14 10:01:40 -03:00



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Certificado - Redacción libre**

**Número:**

**Referencia:** 1-0047-3110-007910-22-6

---

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

Expediente Nº 1-0047-3110-007910-22-6

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo con lo solicitado por Biocientífica SA ; 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 Descriptivo: Schep BCR-ABL1 p210 Cuantiplex

Marca comercial: Biocientífica

Modelos:

N/A

Indicación/es de uso:

El kit Schep BCR-ABL1 p210 Cuantiplex está diseñado para la transcripción inversa, amplificación y detección cuantitativa de los ARNm del reordenamiento BCR::ABL1 (variante p210, isoformas e13a2 y e14a2) y del

ARNm del gen ABL1, a partir del ARN extraído de muestras de sangre periférica y/o medula ósea de pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia linfoblástica aguda (LLA), previamente diagnosticados para el gen de fusión. El ensayo está indicado para evaluar el nivel de respuesta molecular; los resultados pueden utilizarse para el seguimiento de una enfermedad residual mínima.

Forma de presentación: Kit por 25 determinaciones

1. Master Mix BCR::ABL1/ABL1: 1 x 390  $\mu$ L
2. CP210: 1 x 15  $\mu$ L
3. CPE: 1 x 15  $\mu$ L
4. STD210 nivel 1: 1 x 15 uL
5. STD210 nivel 2: 1 x 15 uL
6. STD210 nivel 3: 1 x 15 uL
7. STD210 nivel 4: 1 x 15 uL
8. STD210 nivel 5: 1 x 30 uL
9. STD210 nivel 6: 1 x 30 uL
10. CN-PCR: 1 x 50  $\mu$ L

Kit por 50 determinaciones

1. Master Mix BCR::ABL1/ABL1: 1 x 780  $\mu$ L
2. CP210: 1 x 30  $\mu$ L
3. CPE: 1 x 30  $\mu$ L
4. STD210 nivel 1: 1 x 15 uL
5. STD210 nivel 2: 1 x 15 uL
6. STD210 nivel 3: 1 x 15 uL
7. STD210 nivel 4: 1 x 15 uL
8. STD210 nivel 5: 1 x 30 uL
9. STD210 nivel 6: 1 x 30 uL
10. CN-PCR: 1 x 50  $\mu$ L

Kit por 100 determinaciones

1. Master Mix BCR::ABL1/ABL1: 2 x 780  $\mu$ L
2. CP210: 1 x 50  $\mu$ L
3. CPE: 1 x 50  $\mu$ L
4. STD210 nivel 1: 1 x 30 uL
5. STD210 nivel 2: 1 x 30 uL
6. STD210 nivel 3: 1 x 30 uL
7. STD210 nivel 4: 1 x 30 uL
8. STD210 nivel 5: 1 x 50 uL
9. STD210 nivel 6: 1 x 50 uL
10. CN-PCR: 1 x 50  $\mu$ L

Período de vida útil: 6 meses – Conservara entre -18°C y -25°C

Nombre del fabricante:

Biocientífica S.A.

Lugar de elaboración:

Iturri 232/4 (C1427ADD), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

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 78-232 , con una vigencia de cinco (5) años a partir de la fecha de la Disposición autorizante.

Expediente N° 1-0047-3110-007910-22-6

N° Identificador Trámite: 44379

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.08.07 19:13:12 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.08.07 19:13:12 -03:00