



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas, Regulación  
e Institutos  
A.N. M. A.T

**DISPOSICIÓN N° 1239**

BUENOS AIRES, 02 FEB 2015

VISTO el expediente N° 1-47-3110-1627/14-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

**CONSIDERANDO:**

Que por los presentes actuados la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica) solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso "in vitro" denominado HER2 Dual ISH 3 in 1 Xenograft Slides / DISEÑADOS PARA LA VALIDACIÓN PRELIMINAR DEL MÉTODO DE PROCESAMIENTO UTILIZADO PARA PORTAOBJETOS DE TINCIÓN CON *INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail* Y EN ACTIVIDADES DE LOCALIZACIÓN Y RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS EN EL CASO DE FALLOS TISULARES, EN LOS INSTRUMENTOS VENTANA BENCHMARK SERIES.

Que a fojas 62 consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establecen que los productos reúnen las condiciones de aptitud requeridas para su autorización.

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

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



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas, Regulación  
e Institutos  
A.N. M. A.T

DISPOSICIÓN N° 1239

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 y 1886/14.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase la venta a laboratorios de análisis clínicos del producto de diagnóstico para uso *in Vitro* denominado HER2 Dual ISH 3 in 1 Xenograft Slides / DISEÑADOS PARA LA VALIDACIÓN PRELIMINAR DEL MÉTODO DE PROCESAMIENTO UTILIZADO PARA PORTAOBJETOS DE TINCIÓN CON *INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail* Y EN ACTIVIDADES DE LOCALIZACIÓN Y RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS EN EL CASO DE FALLOS TISULARES, EN LOS INSTRUMENTOS VENTANA BENCHMARK SERIES, el que será elaborado por VENTANA MEDICAL SYSTEMS, INC. 1910 East Innovation Park Drive, Tucson, Arizona, 85755. (USA) e importado terminado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica), en envases conteniendo: 2 cajas conteniendo 5 portaobjetos cada una, con una vida útil de DOCE (12) meses, desde la fecha de elaboración conservado entre 15 y 30 °C, y que la composición se detalla a fojas 35.

ARTICULO 2º.- Acéptense los proyectos de rótulos y Manual de Instrucciones a fojas 42 a 61. Desglosándose fojas 48 a 53, debiendo constar en los mismos que



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas, Regulación  
e Institutos  
A.N. M. A.T

**DISPOSICIÓN N° 1239**

la fecha de vencimiento es la declarada por el elaborador impreso en los rótulos de cada partida.

ARTÍCULO 3º.- Extiéndase el Certificado correspondiente.



ARTICULO 4º.- LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MEDICA se reserva el derecho de reexaminar los métodos de control, estabilidad y elaboración cuando las circunstancias así lo determinen.

ARTÍCULO 5º.- Regístrese, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos, por Mesa de Entradas de la Dirección Nacional de Productos Médicos notifíquese al interesado y hágasele entrega de la copia autenticada de la presente Disposición junto con la copia de los proyectos de rótulos, manual de instrucciones y el certificado correspondiente. Cumplido, archívese.-

EXPEDIENTE N° 1-47-3110-1627/14-2

DISPOSICIÓN N°:

**1239**

Fd  
  




**Ing ROGELIO LOPEZ**  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

1239

FOLIO  
048

**PROYECTO DE RÓTULOS EXTERNOS:**

**Nombre:** HER2 Dual ISH 3 in 1 Xenograft Slides  
**Catálogo:** 783-4422

**Establecimiento elaborador:**

Ventana Medical System, Inc.  
1910 East Innovation Park Drive  
Tucson, Arizona, 85755  
USA

**Establecimiento importador:**

Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).  
Av. Belgrano 2126; Don Torcuato, Pcia. de Buenos Aires  
República Argentina  
Director Técnico: Dr. Ernesto A. Espino - Farmacéutico

**"Autorizado por la A.N.M.A.T."**

**Certificado N°:**  
**Número de lote o partida:**  
Lote N° \_\_\_\_\_  
**Fecha de vencimiento:**  
Vencimiento: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**Constitución del producto e indicación de las unidades métricas de cada componente del producto:**

x 10 portaobjetos [caja de cartulina que incluye 2 cajas de polipropileno conteniendo 5 portaobjetos cada una].

**Descripción de la finalidad de uso del producto:**

"Ver instrucciones de uso"  
"Para uso diagnóstico in vitro"

**Descripción de las precauciones, de los cuidados especiales e instrucciones sobre los riesgos derivados del uso del producto y su descarte:**

"Ver instrucciones de uso".  
De un solo uso.

**Indicación de las condiciones adecuadas de almacenamiento y transporte del producto:**

Conservar entre 15-30°C.

  
Dr. ERNESTO A. ESPINO  
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.  
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA  
DIRECTOR TÉCNICO

1239



**PROYECTO DE RÓTULOS INTERNOS:**

**Nombre:** HER2 Dual ISH 3 in 1 Xenograft Slides (5)

**Catálogo:** 783-4422

**Contenido:** 5 Portaobjetos

**Número de lote o partida:**

Lote N° \_\_\_\_\_

**Fecha de vencimiento:**


Vencimiento: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

IVD

"Ver instrucciones de uso".

De un solo uso

Conservar entre 15-30°C

  
Dr. ERNESTO A. ESPINO  
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e.I.  
DIVISIÓN DIAGNOSTICA  
DIRECTOR TÉCNICO



## HER2 DUAL ISH 3-in-1 Xenograft Slides

**REF** 783-4422

05640300001

### INDICACIONES Y USO

#### Uso previsto

El uso de HER2 Dual ISH 3-in-1 Xenograft Slides de Ventana Medical Systems (Ventana) está destinado a la instalación de ensayos iniciales y/o a actividades de solución de problemas junto a INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail en instrumentos Ventana Benchmark Series.

Este producto es para uso diagnóstico *in vitro*.

#### Resumen y explicación

Los portaobjetos de xenoinjerto pueden ser útiles en la validación preliminar del método de procesamiento utilizado para portaobjetos de tinción con INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail y en actividades de localización y resolución de problemas en el caso de fallos tisulares. Ventana ofrece los HER2 Dual ISH 3-in-1 Xenograft Slides, que contienen cada uno tres secciones de xenoinjerto distintas que están fijadas con formol y embebidas en un único bloque de parafina. Los xenoinjertos se han seleccionado a partir de la caracterización establecida en la literatura publicada relativa a la sobreexpresión de proteína y al número de copias del gen. El uso de estos portaobjetos con tejido de xenoinjerto resulta de una gran utilidad, ya que están bien caracterizados para números de copia de HER2 y cromosoma 17 y se procesan preanalíticamente y de forma controlada. Los HER2 Dual ISH 3-in-1 Xenograft Slides se venden por separado del cóctel de sondas y de los kits de detección, y no es necesario para el uso de rutina con el ensayo. Dado que cada célula normal contiene dos copias de HER2 y del cromosoma 17, no hay un auténtico control negativo de la muestra.

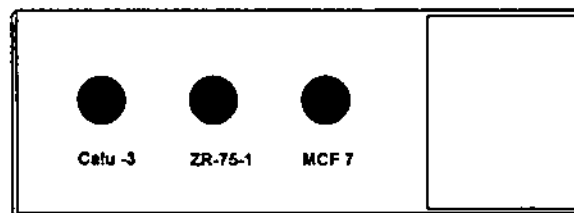


Figura 1. Distribución esquemática de HER2 Dual ISH 3-in-1 Xenograft Slides

Línea celular	Nivel de expresión de proteína de HER2	Nº de copias aproximado del gen HER2 mediante FISH	Tasa promedio HER2/Cr17 mediante FISH	Tasa promedio HER2/Cr17 mediante DISH
Catu-3	3+	>6 copias/núcleo	5,01	5,53
ZR-75-1	1+	3 copias/núcleo	1,36	1,34
MCF 7	0	1-2 copias/núcleo	1,0	0,85

Tabla 1. Caracterización de HER2 Dual ISH 3-in-1 Xenograft Slides

#### Principio del procedimiento

En general, la tinción de *in situ* hybridization (ISH) permite la visualización de las secuencias de ADN o ARN objetivo mediante la hibridación secuencial de una sonda AND o ARN marcada para el objetivo, un anticuerpo primario comparado con la sonda marcada, un anticuerpo secundario del anticuerpo primario, un complejo enzimático y un sustrato cromogénico con pasos de lavados interpuestos. La activación enzimática del cromógeno se traduce en un producto de reacción visible en el punto de detección. A continuación, la muestra se puede contrastar y tapar con el cubreobjetos. Los resultados se interpretan usando un microscopio óptico.

HER2 Dual ISH 3-in-1 Xenograft Slides se utiliza con las sondas, kits de detección y módulos de tinción automatizados de Ventana. Cada paso del protocolo de tinción incluye la incubación durante un tiempo determinado y a una temperatura concreta. Al final del paso de incubación, las secciones se enjuagan con el módulo de tinción automatizado de Ventana para detener la reacción y eliminar el material no unido que impediría la reacción deseada en los pasos siguientes. A fin de reducir al mínimo la evaporación de los reactivos acuosos del portaobjetos que contiene la muestra, se aplica una solución cubreobjetos en el módulo de tinción. La tinción finaliza después de la incubación con un sustrato cromógeno y una contratinción opcional. Si desea obtener más información acerca del funcionamiento del instrumento, consulte el manual de usuario del módulo de tinción automatizado de Ventana correspondiente.

Línea celular	Ensayo INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail
Catu-3	
ZR-75-1	
MCF 7	

Tabla 2. Patrón de tinción característico de HER2 Dual ISH 3-in-1 Xenograft Slides

### MATERIAL Y MÉTODOS

#### Reactivos suministrados

Cada HER2 Dual ISH 3-in-1 Xenograft Slide contiene tres líneas celulares de carcinoma humano diferentes fijadas en formol y embebidas en parafina, en diferentes estados del gen HER2 (Tabla 1) que representan el intervalo dinámico, y generadas como tumores (xenoinjertos) en ratones con enfermedad de inmunodeficiencia combinada severa (SCID). Los xenoinjertos se han cortado en secciones de 4 µm y se han colocado en portaobjetos cargados positivamente. Se incluyen diez portaobjetos, contentiendo cada uno de ellos los 3 diferentes xenoinjertos en una única sección de parafina.

#### Materiales y reactivos necesarios aunque no suministrados

No se incluyen los reactivos y materiales siguientes, necesarios para la tinción:

1. Ventana INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail [REF 800-4422]
2. Ventana *UltraView* SISH DNP Detection Kit [REF 800-098]



1239

3. Ventana *ultraView* Red ISH DIG Detection Kit [REF 800-505]
4. Ventana HybReady Solution [REF 780-4409]
5. Ventana *ultraView* Silver Wash II [REF 780-003 o equivalente]
6. Ventana ISH Protease 2 [REF 780-4148]\*
7. Ventana ISH Protease 3 [REF 780-4149]\*
8. Ventana Hematoxylin II Counterstain [REF 790-2208]\*
9. Ventana Bluing Reagent [REF 760-2037]\*
10. Ventana Reaction Buffer (10X) [REF 950-300]
11. Ventana SSC (10X) [REF 950-110]
12. Ventana EZ Prep Reagent (10X) [REF 950-102]
13. Ventana Cell Conditioning 2 (Pre-dilute) [REF 950-123]
14. Ventana ULTRA CC2 (Pre-dilute) [REF 950-223]
15. Ventana Liquid Coverslip (High Temperature) Reagent [REF 650-010]
16. Ventana ULTRA LCS [REF 650-210]
17. Módulos de tinción automatizados BenchMark Series
18. Etiquetas de código de barras
19. Xileno (calidad histológica)
20. Agua desionizada o destilada
21. Medio de montaje permanente (Permout Fisher Ref. SP15-500 o equivalente)
22. Cubreobjetos (suficiente para cubrir el tejido, como VWR REF 48393-60 o equivalente)
23. Montador automatizado de cubreobjetos (como Tissue-Tek SCA)
24. Cubetas o baños de tinción
25. Cronómetro (capaz de medir intervalos de 2–10 minutos)
26. Homo capaz de mantener 60 °C
27. Microscopio óptico

\*Según sea necesario para aplicaciones específicas.

### Conservación y manipulación

Conservar a temperatura ambiente (15 °C-30 °C). No congelar.

Los HER2 Dual ISH 3-in-1 Xenograft Slides tienen fecha de caducidad. Los portaobjetos son estables hasta la fecha indicada en la etiqueta siempre que se almacenen correctamente. No utilice los portaobjetos después de la fecha de caducidad para el método de almacenamiento prescrito.

No hay signos inequívocos que indiquen la inestabilidad del producto. Póngase en contacto de inmediato con su representante local de asistencia si observa indicios de inestabilidad en el producto.

### AVISOS Y PRECAUCIONES

1. Este producto está destinado a diagnóstico *in vitro* (IVD).
2. Vacíe el recipiente de residuos antes de iniciar un proceso. En BenchMark XT, un proceso no comienza hasta que se vacía el recipiente de residuos.
3. Los materiales de origen animal o humano deben manejarse como materiales potencialmente biopeligrosos y deben eliminarse con las precauciones adecuadas.
4. Tome precauciones cuando manipule reactivos. Utilice guantes desechables y vista ropa de protección.
5. Evite el contacto de los reactivos con los ojos, la piel y las membranas mucosas. Si se produce el contacto con áreas sensibles, lave con agua abundante. Evite la inhalación de reactivos.
6. Evite la contaminación microbiana de los reactivos, puesto que ello podría dar lugar a resultados incorrectos.
7. Consulte con las autoridades locales o nacionales sobre el método recomendado de eliminación.

### INSTRUCCIONES DE USO

#### Procedimiento detallado

Los HER2 Dual ISH 3-in-1 Xenograft Slides se utilizan con el módulo de tinción automatizado de Ventana en combinación con Ventana INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail y otros reactivos. Los portaobjetos deben procesarse con las muestras del análisis siguiendo las instrucciones del prospecto de INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail. La puntuación se realiza según indican las instrucciones del prospecto de INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail. Los parámetros para los procedimientos

automatizados se pueden mostrar, imprimir y editar según el procedimiento descrito en el Manual del usuario. Otros parámetros de funcionamiento de los módulos de tinción automatizados están ajustados de fábrica.

Los procedimientos de tinción de los módulos de tinción automatizados de Ventana son los siguientes (para obtener instrucciones más detalladas y opciones de protocolo adicionales, consulte el Manual del usuario). Consulte el prospecto de INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail para ver el procedimiento de tinción recomendado.

#### Módulos de tinción de portaobjetos automatizados BenchMark Series

1. Coloque la etiqueta de código de barras correspondiente al protocolo de sonda a realizar.
2. Cargue el INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail, los reactivos de *ultraView* SISH DNP y *ultraView* Red ISH DIG Detection Kits, y los reactivos adicionales necesarios en la bandeja de reactivos del módulo de tinción de portaobjetos automatizado. Compruebe los líquidos a granel y los residuos.
3. Vacíe el recipiente de residuos antes de iniciar el proceso para evitar derrames.
4. Llene los frascos de tampón de reacción a granel antes de iniciar el proceso. Los frascos deben estar llenos.
5. Cargue los portaobjetos en el módulo de tinción de portaobjetos automatizado.
6. Inicie el procedimiento de tinción.
7. Al finalizar el proceso, saque los portaobjetos del módulo de tinción de portaobjetos automatizado.
8. Continúe con el procedimiento de deshidratación.

#### Procedimiento de deshidratación

Nota: el cromógeno Fast Red es soluble en alcohol. No utilice baños de alcohol o acetona para deshidratar los portaobjetos. No los sumerja durante periodos de tiempo prolongados en baños de xileno.

1. Para eliminar la solución Liquid Coverslip, lave los portaobjetos en 2 soluciones secuenciales de un detergente lavavajillas suave (no utilice detergentes destinados a lavavajillas automáticos).
2. Enjuague bien los portaobjetos con agua destilada durante aproximadamente 1 minuto. Sacuda para eliminar el exceso de agua.
3. Coloque los portaobjetos en un horno (45 – 60 °C) para secarlos o déjelos secar a temperatura ambiente. En un horno, los tiempos de secado varían desde 10 minutos a una hora. Asegúrese de que los portaobjetos están completamente secos antes de cubrirlos.
4. Transfiera los portaobjetos a un baño de xileno durante aproximadamente 30 segundos.
5. Ponga el cubreobjetos en el portaobjetos. Consulte en el prospecto de INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail qué medios de montaje son compatibles con el ensayo.

#### Procedimientos de control de calidad

##### Control de muestras positivo y negativo

Los HER2 Dual ISH 3-in-1 Xenograft Slides deben procesarse durante la validación preliminar del ensayo y/o durante las actividades de localización y solución de problemas, como ayuda en la valoración del rendimiento del ensayo con muestras que se sepan positivas. Los portaobjetos sólo deben utilizarse para monitorizar el correcto rendimiento del instrumento, el procedimiento del software y a los reactivos de la prueba y auxiliares, y no como ayuda en la determinación de un diagnóstico concreto de las muestras del paciente. Si los controles de tejido internos no logran demostrar la tinción positiva en la muestra de la prueba (muestra del paciente), los resultados obtenidos con las muestras de prueba deben considerarse inválidos.

##### Discrepancias no explicadas

Las discrepancias no explicadas en los controles deben ser comunicadas inmediatamente a su representante de asistencia local. Si los resultados del control de calidad no cumplen las especificaciones, los resultados del paciente no son válidos. Consulte la sección Resolución de problemas de este prospecto. Identifique el problema y corríjalo. A continuación, repita las muestras de los pacientes.

##### Interpretación de los resultados

El procedimiento de hibridación *in situ* de Ventana hace que un producto de reacción discreto plateado y rojo se precipite en los puntos de detección localizados por las sondas. Un profesional encargado de la lectura cualificado y con experiencia en procedimientos de hibridación *in situ* debe evaluar los controles y calificar el producto tejido antes de la interpretación de los resultados.

## LIMITACIONES

### Limitaciones generales

1. El procedimiento de ISH es un proceso diagnóstico de varios pasos que requiere una formación especializada en la selección de los reactivos adecuados, la selección de tejidos, la fijación, el procesamiento y la preparación del portaobjetos de la ISH, así como de la interpretación de los resultados de la tinción.
2. Una contraindicación incompleta o excesiva puede comprometer la interpretación de los resultados.
3. La interpretación clínica de una tinción positiva o de su ausencia debe evaluarse en el contexto de la historia clínica, la morfología y otros criterios histopatológicos. La tinción debe realizarse en un laboratorio certificado, con la supervisión de un patólogo responsable de la revisión de los portaobjetos teñidos y de la verificación de la idoneidad de los controles negativos y positivos.
4. Deben observarse unas buenas prácticas de laboratorio clínico cuando se realice la prueba, incluyendo, aunque sin limitarse a ello, la adhesión a los procedimientos y a las especificaciones de equipo y material indicados en el prospecto de INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail.

### Limitaciones específicas

1. Los HER2 Dual ISH 3-in-1 Xenograft Control Slides deben utilizarse con INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail para monitorizar el rendimiento del ensayo de la tinción ISH durante la validación preliminar y/o las actividades de localización y solución de problemas. Estos portaobjetos de xenoinjertos pueden haberse fijado o procesado de manera diferente a la muestra del análisis y, en consecuencia, proporcionan un control de todos los reactivos y pasos del método, salvo la fijación y el procesamiento del tejido.
2. Es necesaria una total adhesión a los criterios de puntuación proporcionados para garantizar el correcto funcionamiento de la prueba.

## RESUMEN DE RESULTADOS PREVISTOS

1. Ventana HER2 Dual ISH 3-in-1 Xenograft Slides, los kits de detección, las sondas de ISH y los reactivos auxiliares, conjuntamente con el módulo de tinción de portaobjetos automatizado de Ventana, producen precipitados plateados y rojos en los puntos de detección de la secuencia localizados por las sondas de ISH.
2. Si el sistema y los reactivos funcionan adecuadamente, está previsto que el control Calu-3 obtenga las mayores señales HER2 SISH en las células tumorales viables, mientras que los controles ZR-75-1 y MCF7 deberían mostrar señales discretas (Tabla 2).
3. Ventana ha optimizado la especificidad y sensibilidad de la detección de la secuencia objetivo. No obstante, el usuario debe validar todas las sondas de ISH para garantizar la tinción deseada.
4. La reproducibilidad intraanálisis de la tinción de HER2 Dual ISH 3-in-1 Xenograft Slides se determinó al probar 3 portaobjetos en los días 1 y 2, y 2 portaobjetos en los días 3 y 5 en los instrumentos BenchMark, BenchMark XT y BenchMark ULTRA en 5 días no consecutivos. En todos los portaobjetos analizados se observó una tinción aceptable. Los usuarios deberían verificar los resultados de reproducibilidad intraanálisis (dentro del ensayo) teniendo varios conjuntos de secciones en serie con secuencias objetivo baja, mediana y alta en un único proceso.
5. La reproducibilidad interanálisis de la tinción de HER2 Dual ISH 3-in-1 Xenograft Slides se determinó al teñir y analizar 3 HER2 Dual ISH 3-in-1 Xenograft Slides en los días 1 y 2, y 2 portaobjetos en los días 3 y 5 en cinco días no consecutivos en seis instrumentos (2 BenchMark, 2 BenchMark XT, 2 BenchMark ULTRA). En todos los portaobjetos analizados se observó una tinción aceptable. Los usuarios deberían verificar los resultados de reproducibilidad interanálisis (entre ensayos) teniendo varios conjuntos de cortes en serie con secuencias diana baja, mediana y alta en días diferentes.
6. Las líneas celulares humanas utilizadas en HER2 Dual ISH 3-in-1 Xenograft Slides han sido caracterizadas mediante FISH usando Abbott/Vysis PathVysion. Los resultados obtenidos (Tabla 1) son coherentes con los datos obtenidos en estudios anteriores (p. ej. 1-8).

## RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

1. Si el portaobjetos de xenoinjerto es negativo, debe comprobarse que tiene la etiqueta de código de barras adecuada. Verifique también que el instrumento, los dispensadores y el material a granel funcionan de la forma prevista.

2. Consulte la sección de solución de problemas del prospecto de INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail para ver las recomendaciones específicas del ensayo.
3. Si fuera necesaria alguna acción correctora, consulte la sección Procedimiento detallado del Manual del usuario del módulo de tinción de portaobjetos automatizado, o póngase en contacto con su representante de asistencia local.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kraus MH, Popescu NC, Amsbaugh C, King CR. Overexpression of the EGF receptor-related proto-oncogene *erbB-2* in human mammary tumor cell lines by different molecular mechanisms. *EMBO J* 1987;6:605-610.
2. Kury FD, Schneeberger C, Sliutz G, Kubista E, Salzer H, et al. Determination of HER2/neu amplification and expression in tumor tissue and cultured cells using a simple, phenol free method for nucleic acid isolation. *Oncogene* 1990;9:1403-1408.
3. Kallioniemi OP, Kallioniemi A, Kurisu W, Thor A, et al. ERBB2 amplification in breast cancer analyzed by fluorescence in situ hybridization. *PNAS USA* 1992;89:5321-5325.
4. Barlund M, Tirkkonen M, Forozaan F, Tanner MM, Kallioniemi O, et al. Increased copy number at 17q22-q24 by CGH in breast cancer is due to high-level amplification of two separate regions. *Genes Chrom Cancer* 1997;20:372-376.
5. Revillion F, Homez L, Peyrat JP. Quantification of *c-erbB-2* gene expression in breast cancer by competitive RT-PCR. *Clin Chem* 1997;11:2114-2120.
6. Konecny G, Pauletti G, Pegram M, Untch M, Dandekar S, et al. Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. *JNCI* 2003;95:142-153.
7. Nathanson DR, Nash GM, Chen B, Gerald W, Paty PB. Detection of HER-2/neu gene amplification in breast cancer using a novel polymerase chain reaction/ligase detection reaction technique. *J Am Col Surg* 2003;3:419-425.
8. Murthy SK, Magliocco AM, Demetrick DJ. Copy number analysis of *c-erbB-2* (*HER-2/neu*) and Topoisomerase II $\alpha$  genes in breast carcinoma by quantitative real time polymerase chain reaction using hybridization probes and fluorescence in situ hybridization. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:39-46.

## PROPIEDAD INTELECTUAL

INFORM, *ultraView*, BenchMark, Ventana, y el logotipo de Ventana son marcas comerciales de Roche.

Cualquier otra marca comercial es propiedad de sus respectivos propietarios.

## INFORMACIÓN DE CONTACTO



Ventana Medical Systems, Inc.  
1910 E. Innovation Park Drive  
Tucson, Arizona 85755  
USA  
+1 520 887 2155  
+1 800 227 2155 (USA)

 [www.ventana.com](http://www.ventana.com)



Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Strasse 116  
D-68305 Mannheim  
Germany

CE





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas, Regulación  
e Institutos  
A.N. M. A.T

CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN DE VENTA DE  
PRODUCTOS PARA DIAGNOSTICO DE USO IN VITRO

Expediente nº 1-47-3110-1627/14-2

Se autoriza a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica) a importar y comercializar el Producto para diagnóstico de uso in vitro denominado HER2 Dual ISH 3 in 1 Xenograft Slides / DISEÑADOS PARA LA VALIDACIÓN PRELIMINAR DEL MÉTODO DE PROCESAMIENTO UTILIZADO PARA PORTAOBJETOS DE TINCIÓN CON *INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail* Y EN ACTIVIDADES DE LOCALIZACIÓN Y RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS EN EL CASO DE FALLOS TISULARES, EN LOS INSTRUMENTOS VENTANA BENCHMARK SERIES. En envases conteniendo: 2 cajas conteniendo 5 portaobjetos cada una. Vida útil: DOCE (12) meses, desde la fecha de elaboración conservado entre 15 y 30 °C. Se le asigna la categoría: venta a Laboratorios de análisis clínicos por hallarse en las condiciones establecidas en la Ley Nº 16.463 y Resolución Ministerial Nº 145/98. Lugar de elaboración: VENTANA MEDICAL SYSTEMS, INC. 1910 East Innovation Park Drive, Tucson, Arizona, 85755. (USA). En las etiquetas de los envases, anuncios y prospectos deberá constar PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO USO IN VITRO AUTORIZADO POR LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA. Certificado

nº **008139**

ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

Buenos Aires, 02 FEB 2015

Firma y sello

Ing ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.