



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-1629-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 20 de Febrero de 2018

Referencia: 1-47-3110-1678/17-4

VISTO el expediente N° 1-47-3110-1678/17-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma BIOARS SA solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso In Vitro denominado Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test.

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

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

Que la Dirección 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 el por el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) del producto médico para diagnóstico de uso In Vitro denominado Idylla™ NRAS BRAF Mutation Test, de acuerdo a lo solicitado por la firma BIOARS S.A. con los datos característicos que figuran al pie de la presente.

ARTÍCULO 2°.- Autorícense los textos de los proyectos de rótulos y Manual de Instrucciones que obran en el documento N° IF-2018-02383907-APN-DNPM#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda "Autorizado por la ANMAT PM-1127-291", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la normativa vigente.

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

ARTÍCULO 5°.- Regístrese. Inscribese 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 comercial: Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test.

Indicación de uso: Test diagnóstico para la detección cualitativa de mutaciones de los codones 12, 13, 59, 61, 117 y 146 del oncogén NRAS y en el codón 600 del oncogén BRAF utilizando un ensayo de PCR a tiempo real en tejido fijado con formol e incluido en parafina .

Forma de presentación: Envases por 6 determinaciones, conteniendo: 6 cartuchos individuales.

Periodo de vida útil y condición de conservación: 9 (NUEVE) meses desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 30°C.

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

Nombre y dirección del fabricante: Biocartis NV, Generaal de Wittelaan 11 B3 B-2800 Mechelem (BÉLGICA).

Expediente N° 1-47-3110-1678/17-4

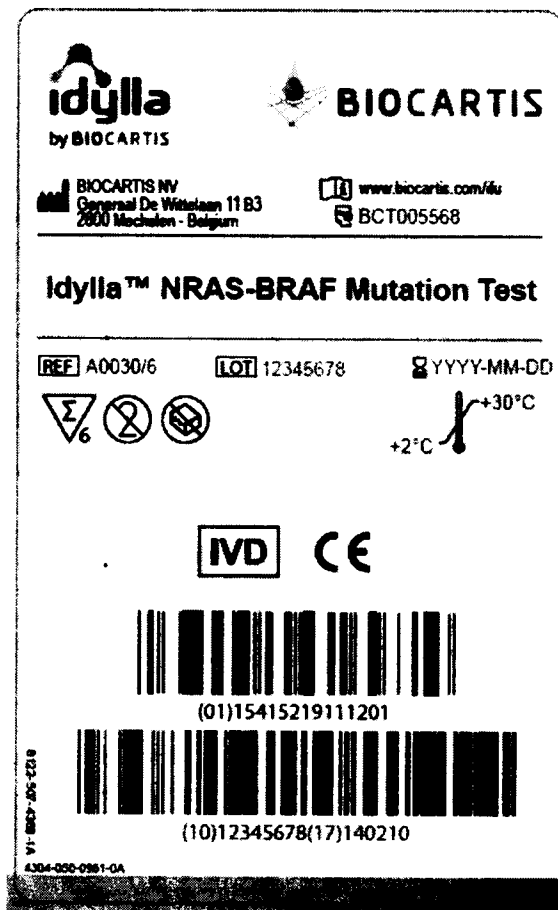
Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.02.20 08:48:38 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.02.20 08:48:40 -0300'

PROYECTO DE RÓTULOS EXTERNOS

Etiqueta de la caja



Establecimiento Elaborador: Biocartis NV Generaal de Wittelaan 11 B3 B-2800 Mechelen, Bélgica
Establecimiento Importador BIOARS S.A. – Estomba 961/965 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Director Técnico: Dra. Claudia E. Etchevés - Bioquímica- Matrícula Nacional N° 7028
Uso Profesional Exclusivo. Autorizado por la A.N.M.A.T. PM-1127-291

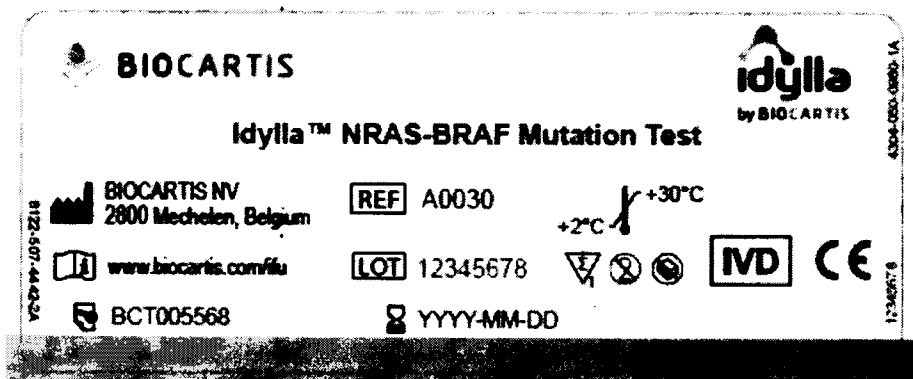
Idylla NRAS-BRAF Mutation Test, Biocartis

IF-2018-02383907-APN-DNPM#ANMAT

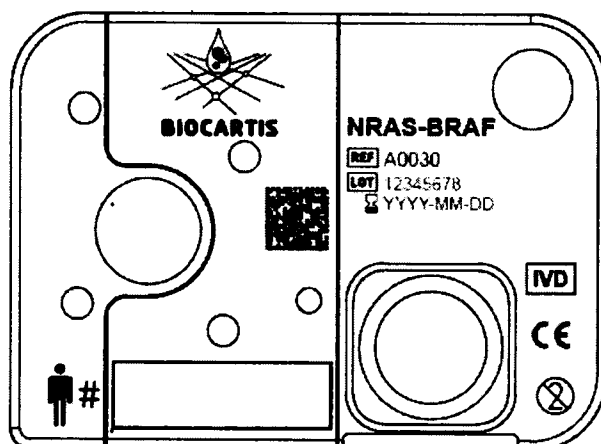
PROYECTO DE RÓTULOS INTERNOS

Idylla NRAS-BRAF Mutation Test

Rótulo del envase del cartucho



Rótulo del cartucho



Establecimiento Elaborador: Biocartis NV Generaal de Wittelaan 11 B3 B-2800 Mechelen, Bélgica
Establecimiento Importador BIOARS S.A. – Estomba 961/965 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Director Técnico: Dra. Claudia E. Etchevés - Bioquímica- Matrícula Nacional N° 7028
Uso Profesional Exclusivo. Autorizado por la A.N.M.A.T. PM-1127-291

Idylla NRAS-BRAF Mutation Test, Biocartis

IF-2018-02383907-APN-DNPM#ANMAT



Instrucciones de uso

Idylla™

NRAS-BRAF Mutation Test

es



Biocartis NV
Generaal de Wittelaan 11 B3
2800 Mechelen, Bélgica
www.biocartis.com
BCT005568

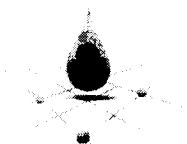


REF

A0030/6
CE

IVD

Para uso diagnóstico *in vitro*.
12/2016



BIOCARTIS

IF-2018-02383907-APN-DNPM#ANMAT

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	6
4.1 Principios del procedimiento	6
4.2 Principios del software específico del Test	7
5 Contenido del producto	9
5.1 Materiales suministrados	9
5.2 Materiales requeridos pero no suministrados	9
6 Advertencias y Precauciones	11
7 Almacenamiento y manipulación de los Cartuchos	12
8 Tipo de muestra, almacenamiento y preparación	13
8.1 Requisitos relacionados con las muestras	13
8.2 Almacenamiento	14
8.3 Preparación de la muestra	14
8.3.1 Láminas con tejido FFPE montadas sobre vidrio	14
8.3.2 Láminas de tejido FFPE	14
9 Realizar un Test	16
9.1 Procedimiento del Test	16
9.2 Control de calidad	17
10 Interpretación de los resultados	19
10.1 Resultados Válidos	20
10.1.1 Se detectó mutación en NRAS	20
10.1.2 Se detectó mutación en BRAF	20
10.1.3 No se detectó mutación en NRAS o BRAF	21
10.1.4 Cq del control de NRAS	21
10.2 Resultado no Válido	21
11 Limitaciones	22
12 Rendimiento	23
12.1 Sensibilidad analítica	23

12.2 Especificidad analítica	25
12.3 Reproducibilidad	26
12.3.1 Reproducibilidad entre laboratorios	26
12.3.2 Reproducibilidad entre lotes	26
12.4 Precisión: rendimiento del Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test en comparación con un método de referencia	27
12.5 Sustancias de interferencia	30
12.6 Conmutabilidad	30
13 Referencias	31
14 Símbolos de uso habitual	32
15 Datos de contacto	34

1 Nombre

Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test

Nombre corto: NRAS-BRAF

2 Uso previsto / Indicaciones de uso

2.1 Uso previsto

Para uso diagnóstico *in vitro*.

Para ser usado en el Sistema Idylla™ de Biocartis.

El Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test (CE-IVD), realizado en el Sistema Idylla™ de Biocartis, es un test de diagnóstico *in vitro* para la detección cualitativa de mutaciones en los codones 12, 13, 59, 61, 117 y 146 del oncogén *NRAS* y en el codón 600 del oncogén *BRAF*. El Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test, ofrece todo lo necesario desde la muestra hasta el resultado. Comienza con la liberación de ADN del tejido de cáncer colorrectal (CCR) humano fijado con formol e incluido en parafina (FFPE), seguido de la amplificación mediante PCR y detección en tiempo real.

2.2 Indicaciones de uso

El Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test tiene como objetivo determinar el estado de la mutación del gen *NRAS* del tumor, en pacientes con cáncer colorrectal metastásico en el diagnóstico y facilitar decisiones sobre el tratamiento en un equipo multidisciplinar. Se evalúa el estado de la mutación del gen *BRAF* del tumor para determinar el pronóstico del paciente junto con la evaluación del estado de la mutación del gen *RAS* del tumor. El Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test no está diseñado para diagnosticar el cáncer colorrectal. El estado de la mutación del paciente debe ser evaluada por un médico, junto con otros factores de la enfermedad, con el fin de tomar una decisión sobre la terapia.

3 Antecedentes

La vía MAPK (RAS-RAF-MEK-ERK) es una de las vías más cruciales en la regulación de la proliferación y supervivencia de las células de cáncer. Se ha observado la activación constitutiva de la vía MAPK en los cánceres frecuentemente en varias neoplasias, a menudo debido a las mutaciones activadoras en los factores corriente arriba (upstream) como RAS y RAF (1, 2).

Las proteínas RAS son mediadores centrales corriente abajo (downstream) de la señalización del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y por lo tanto son críticas para la proliferación celular, la supervivencia y la diferenciación.

Las mutaciones activadoras en el gen *RAS* pueden dar lugar a la activación constitutiva de la proteína RAS GTPasa, incluso en ausencia de la señalización del factor de crecimiento EGFR. El resultado es una señal de proliferación sostenida en la célula (1). *BRAF* es un miembro de la familia RAF quinasas de las proteína quinasas que intervienen en la transducción de señales de crecimiento. De nuevo, las mutaciones en el gen *BRAF* dan lugar a la activación constitutiva de la vía de señalización MAPK corriente abajo (downstream) de EGFR.

Se ha implicado a RAS en la patogenia de varios cánceres. Alrededor del 56 % de todos los cánceres colorrectales metastásicos (CCR) contienen mutaciones en los exones 2, 3 y 4 del gen *RAS* (3) con la siguiente distribución de frecuencia: exón 2 de *KRAS* al 43 %; exón 3 de *KRAS* al 4 %; exón 4 de *KRAS* al 6 %; exón 2 de *NRAS* al 3 %; exón 3 de *NRAS* al 4 %; exón 4 de *NRAS* al 0,3 %. Además, los cánceres colorrectales metastásicos contienen mutaciones en *BRAF* al 9 % de frecuencia. La mutación V600E de *BRAF* está presente en >90 % de los CCR con mutaciones en *BRAF*, mientras que otras mutaciones en *BRAF* tienen una frecuencia inferior al 10 % (2). Los pacientes con una mutación V600E de *BRAF* parecen tener un peor pronóstico (1). Existe extensa bibliografía que demuestra que las mutaciones *BRAF* se excluyen mutuamente con las mutaciones *RAS* (4, 5), aunque se han informado de excepciones (6).

Según NCCN (7), ESMO (8), ASCO (9) y las directrices CAP/AMP/ASCO (10), el genotipado de mutaciones clínicamente viables con una sensibilidad del 5 % en el exón 2 (codones 12 y 13), el exón 3 (codones 59 y 61) y el exón 4 (codones 117 y 146) de *RAS* es obligatorio para tejidos tumorales (tanto para tumores primarios como con metástasis) en todos los cánceres colorrectales metastásicos, dado que la presencia de estas mutaciones se corresponden con la falta de respuesta a las terapias de cáncer inhibitoras anti-EGFR (11).

4 Resumen y explicación del Test

4.1 Principios del procedimiento

El Sistema Idylla™ de Biocartis cubre el proceso completo desde la muestra hasta el resultado con una preparación de la muestra completamente integrada seguida de una amplificación de la PCR en tiempo real y detección de las secuencias objetivo. El Sistema Idylla™ consta de la Consola Idylla™ conectada a uno o más Instrumentos Idylla™. Los Cartuchos Idylla™, diseñados para aplicaciones específicas, se pueden procesar en el Sistema Idylla™ con paquetes de tipo de Test (TTP) específicos de la aplicación. El software específico Idylla™ NRAS-BRAF (NRAS-BRAF TTP) analiza automáticamente los datos de PCR obtenidos. Se han optimizado el procedimiento del Test y los análisis de datos para las secciones de tejido FFPE.

INFORMACIÓN

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

El Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test detecta mutaciones en los codones 12, 13, 59, 61, 117 y 146 del gen *NRAS* y en el codón 600 del gen *BRAF*.

El Test consta de cinco reacciones PCR multiplexadas específicas para un alelo, diseñadas para amplificar de forma específica secuencias del gen *NRAS* y *BRAF* con una mutación. Las regiones conservadas del gen *NRAS* (en adelante Total *NRAS*) y del gen *BRAF* (Total *BRAF*) se amplifican simultáneamente. Estas reacciones PCR sirven como controles de procesamiento de la muestra (SPC, Sample Processing Control), que comprueba la ejecución adecuada del proceso completo desde la muestra hasta el resultado. Además, estas reacciones de control son una medida de la cantidad de ADN amplificable en la muestra y se utilizan en el análisis del estado de mutación de la muestra. Los Cartuchos del NRAS-BRAF están listos para usar y contienen los reactivos necesarios para llevar a cabo la preparación de la muestra, la amplificación mediante PCR y la detección en tiempo real, comenzando a partir de la inserción de secciones de tejido FFPE.

Los pasos del proceso del Test son los siguientes:

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

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

- **PCR en tiempo real con cebadores específicos de alelo:**

Se amplifica el ADN, y las secuencias de destino se detectan mediante fluorescencia. Todos los reactivos PCR necesarios están presentes en una formulación estable, y se utilizan para detectar 23 mutaciones en:

- los codones 12, 13, 59, 61, 117, 146 del gen *NRAS*, el
- codón 600 del gen *BRAF*,

Las mutaciones detectadas por el NRAS-BRAF Test se enumeran en las siguientes tablas.

La detección de estos objetivos específicos se realiza con sondas de etiquetado fluorescente. Durante la amplificación y detección específicas se genera una señal fluorescente que es analizada por el software específico para NRAS-BRAF(TTP). Esta señal fluorescente se traduce a llamadas genéticas. Al final de la ejecución, se muestra en la pantalla de la Consola un resultado que indica la presencia o ausencia de una mutación específica en el gen *NRAS* y/o en el gen *BRAF* en la muestra analizada.

Tabla 1. Nomenclatura de las mutaciones NRAS detectadas por el Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test.

GEN	EXON	CODÓN	MUTACIÓN	PROTEINA	NUCLEÓTIPO CAMBIO	LLAMADA GENÉTICA
NRAS	2	12	G12D	p.Gly12Asp	c.35G>A	G12D
			G12C	p.Gly12Cys	c.34G>T	G12C
			G12S	p.Gly12Ser	c.34G>A	G12S
			G12A	p.Gly12Ala	c.35G>C	G12A/V
			G12V	p.Gly12Val	c.35G>T	
	13	G13D	p.Gly13Asp	c.38G>A	G13D	
		G13R	p.Gly13Arg	c.37G>C	G13R/V	
		G13V	p.Gly13Val	c.38G>T		
	3	59	A59T	p.Ala59Thr	c.175G>A	A59T
			61	Q61K	p.Gln61Lys	c.181C>A
		61	Q61R	p.Gln61Arg	c.182A>G	Q61R
			Q61L	p.Gln61Leu	c.182A>T	Q61L
			Q61H	p.Gln61His	c.183A>C c.183A>T	Q61H
	4	117	K117N	p.Lys117Asn	c.351G>C c.351G>T	K117N
			146	A146T	p.Ala146Thr	c.436G>A
A146V		p.Ala146Val	c.437C>T			

Tabla 2. Nomenclatura de las mutaciones BRAF detectadas por el Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test.

GEN	EXON	CODÓN	MUTACIÓN	PROTEINA	CAMBIO NUCLEOTIDICO	LLAMADA GENÉTICA
BRAF	15	600	V600E	p.Val600Glu	c.1799T>A	V600E/D
			V600D	p.Val600Asp	c.1799_ 1800delinsAA	
			V600K	p.Val600Lys	c.1798_ 1799delinsAA	V600K/R
			V600R	p.Val600Arg	c.1798_ 1799delinsAG	

4.2 Principios del software específico del Test

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

IF-2018-02383907-APN-DNPM#ANMAT

Las señales del control de procesamiento de la muestra (SPC) se utilizan para verificar que se ha completado adecuadamente el proceso desde la muestra hasta el resultado. La presencia de un genotipo mutante se determina calculando la diferencia entre el Cq del SPC y el Cq obtenido para las señales mutantes. Esta diferencia entre la señal de control y la señal mutante se define como ΔCq .

La señal mutante se considera detectada si el valor ΔCq se encuentra dentro de un intervalo predefinido, con lo que la muestra se notificará como positiva para la mutación (Mutación detectada). Se llama a la primera señal mutante (es decir, El valor ΔCq más bajo) para cada gen. El resultado se presenta en la pantalla de la Consola. Se notificará la llamada genética específica como se indica en las tablas anteriores. Las muestras con una señal de control válida pero con un valor ΔCq fuera del intervalo predefinido para todas las señales mutantes, se notificarán como mutaciones negativas (No se detectó mutación).

5 Contenido del producto

5.1 Materiales suministrados

Se proporcionan los siguientes materiales:

- Cartuchos del Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test (caja de seis, n.º de Cat.: A0030/6). Los Cartuchos vienen envasados de forma individual en una bolsa sellada. Cada Cartucho contiene los reactivos necesarios para realizar un solo NRAS-BRAF Mutation Test. El Cartucho está sellado, lo que impide el contacto entre el usuario que manipula el Test y los reactivos que están en el interior del Cartucho.
- Cada Cartucho contiene:
 - Tampón de licuación: 1,8 ml por cartucho.
 - Enzimas, cebadores y sondas (deshidratados).
- Las características físicas de los materiales proporcionados se mencionan en la siguiente tabla.


Tabla 3. Especificaciones de los materiales proporcionados en el NRAS-BRAF Mutation Test.

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

5.2 Materiales requeridos pero no suministrados

Los siguientes materiales son necesarios para realizar un Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test:

Tabla 4. Materiales necesarios para realizar un NRAS-BRAF Mutation Test.

ELEMENTO	ESPECIFICACIÓN
Instrumento Idylla™	N.º de N.º P0010
Consola Idylla™	N.º de N.º P1010
Paquete de Tipo Test (TTP) NRAS-BRAF	disponible en la página web segura de Biocartis https://secure.biocartis.com/#/  Necesitará crear una cuenta de usuario. Consulte el capítulo 15: Datos de contacto en la página 32.
Instrucciones de uso de NRAS-BRAF	Disponible en www.biocartis.com/ifu con el código BCT005568 (consulte también la etiqueta)
Filtros de papel Whatman	p. ej., GE healthcare: grado 1: 500 círculos 10 mm. N.º de cat: 1001-6508
Portaobjetos de vidrio	P. ej.: VWR International, portaobjetos de vidrio, n.º de Cat.:631-9434
Agua sin nucleasas	Por ej., Sigma-Aldrich, Reactivo de biología molecular, N.º de Cat.: W4502
Pinzas	preferiblemente pinzas no estriadas
Agente limpiador	p. ej. etanol 70 %
Navajas	p. ej.: cuchilla sencilla (navajas científicas GEM), distribuidor SPI, N.º de N.º: 05025-AB/05025-MB

i INFORMATION

Para obtener más información sobre el TTP o la descarga del Manual de Operador Idylla™, consulte el capítulo 15: Datos de contacto en la página 32. Las instrucciones de instalación de un TTP se incluyen en el Manual de Operador.

6 Advertencias y Precauciones

Las siguientes advertencias y precauciones se aplican al Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test:

- Para uso diagnóstico *in vitro*.
- Todos los resultados debe interpretarlos un profesional formado junto con la revisión de los signos, sintomatología e historia clínicos del paciente.
- Lea cuidadosamente las instrucciones antes de realizar el Test.
- Los derrames se deben manejar de acuerdo con las instrucciones que se describen en el Manual del Operador de Idylla™.
- No reutilice los Cartuchos procesados. Los Cartuchos son de un solo uso.
- El Sistema está diseñado de tal manera que las sustancias solo entrarán en contacto con y estarán seguras dentro del Cartucho. En el caso poco probable de un Cartucho con fugas, maneje con guantes y use gafas de protección que cierren herméticamente. Evite inhalar los vapores mediante una ventilación adecuada. (No ingiera la sustancia derramada.)
- No utilice un Cartucho después de su fecha de caducidad.
- Trate todas las muestras biológicas, incluidos los Cartuchos utilizados, como posibles agentes infecciosos. Las directrices para la manipulación, el almacenamiento y la eliminación de muestras están disponibles en los documentos del Clinical and Laboratory Standards Institute (12, 13, 14).
- Deshágase de los Cartuchos sin usar o expirados como desechos peligrosos.
- Siga los procedimientos de seguridad de su institución para la manipulación de muestras biológicas. Use un equipo de protección personal apropiado.
- Deseche el Cartucho usado 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.
- Para obtener más información sobre las advertencias y precauciones de los aparatos Idylla™, consulte el Manual del Operador Idylla™ o la Hoja de Seguridad Idylla™.
- El uso de muestras teñidas puede generar resultados no válidos.

7 Almacenamiento y manipulación de los Cartuchos

Almacene los Cartuchos del Idylla™ tan pronto como los reciba a temperatura ambiente. Asegúrese de que los Cartuchos han alcanzado la temperatura ambiente (18-25 °C) antes de usarlos.

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

! PRECAUCIÓN

- Cuando se almacena en un refrigerador, el Cartucho tarda aproximadamente una hora a temperatura ambiente en alcanzar la temperatura de funcionamiento adecuada.
- Compruebe la fecha de caducidad del Cartucho o de la bolsa del Cartucho antes de usarlo. La fecha de caducidad reflejada en el Cartucho es la última fecha en la que se puede usar el Cartucho.
- Utilice el Cartucho en un rango de 5 días tras la apertura de la bolsa.
- Utilice el Cartucho en un intervalo de 8 horas tras la apertura de la bolsa y de la carga de la muestra.
- No utilice un Cartucho si la bolsa está perforada o presenta otras señales de daños.
- No utilice un Cartucho que evidencie cualquier daño visible. No utilice un Cartucho que se haya caído o agitado. Agitar o dejar caer el Cartucho puede producir resultados no válidos.
- Es necesario tratar los Cartuchos y las muestras en una superficie limpia y descontaminada.
- No abra la tapa del Cartucho hasta que esté listo para ejecutar 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 tampoco después de una ejecución del Test.
- Los derrames se deben manejar de acuerdo con las instrucciones que se describen en el Manual del Operador de Idylla™.
- Trate todas las muestras biológicas, incluidos los Cartuchos utilizados, como posibles agentes infecciosos. Las directrices para la manipulación, el almacenamiento y la eliminación de muestras están disponibles en los documentos del Clinical and Laboratory Standards Institute (12, 13, 14).
- Deshágase de los Cartuchos sin usar o expirados como desechos peligrosos.
- No reutilice los Cartuchos procesados. Los Cartuchos son de un solo uso.
- No someta a los Cartuchos sin empaquetar a temperaturas que superen los 25 °C y a una humedad relativa superior al 65 %.
- Siga los procedimientos de seguridad de su institución para la manipulación de muestras biológicas. Use un equipo de protección personal apropiado.

8 Tipo de muestra, almacenamiento y preparación

INFORMACION

Recoja las muestras de acuerdo con los procedimientos estándares del laboratorio. Las directrices para la recolección, el transporte, la preparación y el almacenamiento de las muestras para los métodos moleculares están disponibles en los documentos del Clinical and Laboratory Standards Institute (14).

PRECAUCIÓN

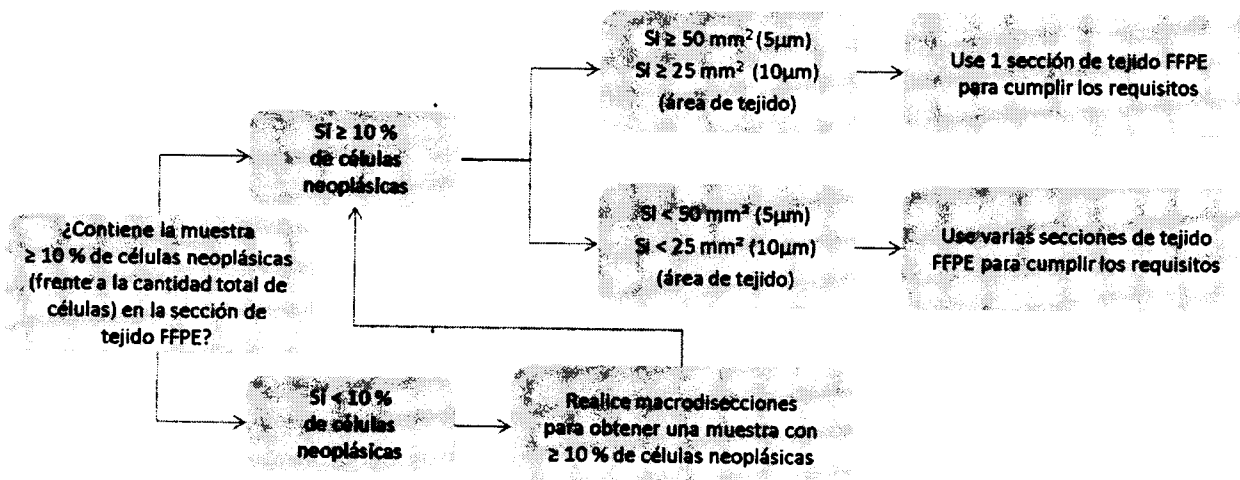
Evite la contaminación entre muestras limpiando concienzudamente después de cada uso las herramientas que se utilizan repetidamente para manipular las muestras, como las pinzas.

8.1 Requisitos relacionados con las muestras

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

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

Figura 1. Criterios recomendados para la selección de la muestra en Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test.



- Si una muestra contiene lo mismo o más del 10 % de células neoplásicas, no se tiene que realizar una macrodissección.
- Si una muestra contiene menos del 10 % de células neoplásicas, se tiene que realizar una macrodissección para poder llegar a un contenido de al menos el 10% de células neoplásicas.
- El área de tejido de la muestra de parafina debe tener **como mínimo**:
 - 50 mm² cuando se usen secciones de tejido FFPE de 5 μm o
 - 25 mm² cuando se usen secciones de tejido FFPE de 10 μm .

Se pueden usar varias secciones de tejido FFPE para cumplir con este requisito.

- El área de tejido de la muestra de parafina debe tener **como máximo**:
 - 600 mm² cuando se usen secciones de tejido FFPE de 5 µm o
 - 300 mm² cuando se usen secciones de tejido FFPE de 10 µm.



Precaución

Para realizar la macrodissección, utilice un escalpelo exclusivo por muestra para evitar la contaminación cruzada entre muestras.

El uso de muestras teñidas puede generar resultados no válidos.

8.2 Almacenamiento

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

8.3 Preparación de la muestra

8.3.1 Láminas con tejido FFPE montadas sobre vidrio

Para preparar una muestra de una lámina con tejido FFPE montada sobre vidrio, siga estas instrucciones:

1. Humedezca dos filtros de papel con agua libre de nucleasas. Use las pinzas para colocarlos sobre el portaobjetos de vidrio que contiene la sección de tejido FFPE.
2. Con una navaja nueva, raspe la sección de tejido FFPE (macrodissección) del vidrio.
3. Transfiera el material FFPE raspado a uno de los filtros de papel humedecidos.
4. De manera opcional, si usa más de una sección de tejido, repita los pasos 2 y 3, con la misma navaja (hasta que haya alcanzado los requisitos mínimos de tejido tumoral).
5. Utilice pinzas para colocar el segundo filtro de papel humedecido sobre el material FFPE.
6. Deseche la navaja.
7. Continúe con el capítulo 9: Realizar un Test en la página 15.

8.3.2 Láminas de tejido FFPE

Para preparar una muestra de una lámina, siga estas instrucciones:

1. Humedezca dos filtros de papel con agua libre de nucleasas. Utilice pinzas para colocarlos en un portaobjetos de vidrio.
2. Utilice pinzas para colocar una o más láminas de tejido FFPE en uno de los filtros de papel humedecidos (hasta que haya alcanzado los requisitos mínimos de tejido tumoral).
3. Utilice pinzas para colocar el segundo filtro de papel humedecido sobre el corte de tejido

parafinado (FFPE).

4. Continúe con el capítulo 9: Realizar un Test en la página 15.

9 Realizar un Test

I INFORMACIÓN

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

9.1 Procedimiento del Test

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

1. Abra la bolsa del Cartucho con cuidado y sáquelo.

I PRECAUCIÓN

- No utilice objetos puntiagudos para abrir la bolsa del Cartucho.
- Utilice el Cartucho en un intervalo de 8 horas tras la apertura de la bolsa sellada y de la carga de la muestra.

2. Presione Nuevo Test en la Consola.

3. Escanee el código de barras asociado a la muestra (tubo) con el lector de códigos de barras de la Consola.

-O

Complete manualmente la identificación de la muestra en el campo correspondiente.

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 sobre la muestra o el Test y que aparecerá en el informe de los resultados del Test.

6. Presione Confirmar para terminar la solicitud del Test.

7. Asegúrese de que la muestra se ha preparado como se indica en el capítulo 8.3: Preparación de la muestra.

8. Sostenga el Cartucho por el cuerpo y tire de la tapa para abrirla.




9. Use pinzas para recoger la muestra preparada, incluidos los filtros de papel, y transfírela a la apertura del Cartucho.

Colóquela con cuidado en la almohadilla para la lisis que está situada en la parte inferior de la apertura del Cartucho.

I PRECAUCIÓN

Asegúrese de situar la muestra en el medio de la almohadilla de la lisis para garantizar un correcto funcionamiento del Test. Asegúrese de no tocar la almohadilla de la lisis con las pinzas o con los dedos.

10. Quite el clip y cierre el Cartucho empujando la tapa de manera firme para asegurar que se cierre de manera correcta. Tire suavemente de la tapa que está fijada.

11. **Escoja un Instrumento que esté disponible para el procesamiento.**
 **PRECAUCIÓN**
 Una luz blanca que parpadea alrededor de la bandeja señala al instrumento propuesto para la ejecución del Test.
12. **Presione el botón de abrir y cerrar de la bandeja para abrir el Instrumento.**
13. **Coloque el Cartucho en la bandeja.**
14. **Presione el botón de abrir y cerrar de la bandeja para cerrar el Instrumento.**
 El Test se inicia automáticamente. El anillo de luz blanca en el Instrumento está constantemente encendido.
15. **Limpie todos los materiales usados que entraron en contacto con la muestra, por ejemplo, las pinzas, con un paño humedecido con etanol al 70 % para evitar la transferencia entre una muestra y otra.**
16. **En la Consola, se muestra el tiempo de procesamiento.**
 **INFORMACIÓN**
 El tiempo de procesamiento de un Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test es de aproximadamente 110-115 minutos.
17. **Una vez finalizado el Test, vea los resultados en la pantalla de la Consola. De forma opcional, si es necesario, puede imprimir el informe.**
18. **Deseche el Cartucho usado según los procedimientos del laboratorio.**
 **INFORMACIÓN**
 Las directrices para la eliminación de desechos están disponibles en los documentos del Clinical and Laboratory Standards Institute. (12, 13, 14).

9.2 Control de calidad

Cada Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test incluye controles de procesamiento de la muestra integrados para verificar que se ha completado adecuadamente el proceso desde la muestra hasta el resultado. Además, estas reacciones de control son una medida de la cantidad de ADN amplificable en la muestra y se utilizan en el análisis del estado de mutación de la muestra.

Controles externos pueden ser utilizados para fines de control de calidad, pruebas de verificación, formación y otros fines. Los materiales de control derivados de FFPE de NRAS y BRAF está disponibles comercialmente y se pueden comprar en Horizon Diagnostics (<http://www.horizondx.com>), por ejemplo. Los siguientes productos están disponibles en Horizon Diagnostics en varias frecuencias alélicas:

- BRAF V600E
- BRAF V600K
- BRAF V600R
- Tipo salvaje de BRAF
- NRAS G12D
- NRAS G12V
- NRAS G13D
- NRAS A59T
- NRAS Q61H
- NRAS Q61K
- NRAS Q61L

IF-2018-02383907-APN-DNPM#ANMAT

- NRAS Q61R
- NRAS A146T
- Tipo salvaje de NRAS

10 Interpretación de los resultados

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

El Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test puede informar de cinco tipos de resultados posibles:

- Mutación detectada en los codones 12, 13, 59, 61, 117 o 146 de NRAS
No se detectó mutación en el codón 600 de BRAF
- No se detectó mutación en los codones 12, 13, 59, 61, 117 o 146 de NRAS
Se detectó mutación en el codón 600 de BRAF
- No se detectó mutación en los codones 12, 13, 59, 61, 117 o 146 de NRAS
No se detectó mutación en el codón 600 de BRAF
- Mutación detectada en los codones 12, 13, 59, 61, 117 o 146 de NRAS
Se detectó mutación en el codón 600 de BRAF
- No válido

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

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

10.1 Resultados Válidos

En el caso de un Cartucho válido, los resultados para los genes *NRAS* y *BRAF* se muestran en la Consola. Los resultados se muestran en la Consola en la siguiente distribución:

Figura 2. Criterios recomendados para la selección de la muestra en NRAS-BRAF Mutation Test.

GENOTIPO NRAS	SE DETECTÓ MUTACION EN EL CODÓN 12 DE NRAS
Mutación	G12D
Proteína	p.Gly12Asp
Cambio nucleotídico	c.35G>A

10.1.1 Se detectó mutación en NRAS

Tabla 5. Posibles resultados NRAS obtenidos por el NRAS-BRAF Mutation Test.

NRAS	CODÓN	MUTACIÓN	PROTEÍNA	CAMBIO NUCLEOTÍDICO
12		G12D	p.Gly12Asp	c.35G>A
		G12C	p.Gly12Cys	c.34G>T
		G12S	p.Gly12Ser	c.34G>A
		G12A/V	p.Gly12Ala/p.Gly12Val	c.35G>C/c.35G>T
13		G13D	p.Gly13Asp	c.38G>A
		G13R/V	p.Gly13Arg/p.Gly13Val	c.37G>C/c.38G>T
59		A59T	p.Ala59Thr	c.175G>A
61		Q61K	p.Gln61Lys	c.181C>A
		Q61R	p.Gln61Arg	c.182A>G
		Q61L	p.Gln61Leu	c.182A>T
		Q61H	p.Gln61His	c.183A>C;c.183A>T
117		K117N	p.Lys117Asn	c.351G>C;c.351G>T
146		A146T/V	p. Ala146Thr/Val	c.436G>A/c.437C>T

10.1.2 Se detectó mutación en BRAF

Tabla 6. Posibles resultados BRAF obtenidos por el NRAS-BRAF Mutation Test.

BRAF	CODÓN	MUTACIÓN	PROTEÍNA	CAMBIO NUCLEOTÍDICO
600		V600E/D	p.Val600Glu/p.Val600Asp	c.1799T>A; c.1799_1800delinsAA/c.1799_1800delinsAC
		V600K/R	p.Val600Lys/p.Val600Arg	c.1798_1799delinsAA/c.1798_1799delinsAG

10.1.3 No se detectó mutación en NRAS o BRAF

Figura 3. Ejemplo de resultado de mutación no detectada en la Consola.

GENOTIPO NRAS	NO SE DETECTÓ MUTACIÓN EN LOS CODONES 12, 13, 59, 61, 117, 146 DE NRAS
GENOTIPO BRAF	NO SE DETECTÓ MUTACIÓN EN EL CODÓN 600 DE BRAF

Cuando la Consola muestra un resultado de mutación No detectada, no se puede excluir la presencia de una mutación en los codones 12, 13, 59, 61, 117, o 146 de NRAS y en el codón 600 de BRAF ya que los resultados dependen de:

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

10.1.4 Cq del control de NRAS

El Cq del control de NRAS es el Cq medio de todas las señales en el cartucho y se mostrará con fines informativos.

Este valor de Cq indica la cantidad de datos de ADN amplificable y puede correlacionarse con el rendimiento del LOD del Test (consulte el capítulo 12.1: Sensibilidad analítica en la página 21).

10.2 Resultado no Válido

Esto indica que la calidad del ADN presente en la muestra para realizar el Test fue insuficiente. Por los motivos que se mencionan a continuación, se dará un resultado no válido:

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

Por los motivos anteriormente mencionados, no puede notificarse un resultado.

Figura 4. El ejemplo de resultado no válido se muestra en la Consola.

NO VÁLIDO	
Observación	Repetir Test con un nuevo Cartucho.

11 Limitaciones

Las siguientes limitaciones se aplican al Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test:

- Para uso diagnóstico *in vitro*.
- Solo para uso profesional. El producto solo debe ser utilizado por personal debidamente formado.
- Para garantizar unos resultados fiables, el Sistema Idylla™ se debe mantener según las condiciones descritas por el fabricante.
- Se ha optimizado el Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test para que pueda ser usado con el Sistema Idylla™ únicamente.
- El Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test utiliza secciones de tejido FFPE procedentes de lesiones tumorales colorrectales.
- El Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test se debe utilizar de acuerdo con las instrucciones de uso. Cualquier desviación con respecto a las instrucciones deberá ser verificada para determinar la idoneidad por el usuario.
- El Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test no debe utilizarse para el diagnóstico ni para fines de seguimiento.
- El Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test es un Test cualitativo. El Test no está diseñado para mediciones cuantitativas de frecuencias alélicas.
- El área de tejido recomendada para el Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test es de $\geq 50 \text{ mm}^2$ para secciones de tejido FFPE de $5 \mu\text{m}$ y de $\geq 25 \text{ mm}^2$ para secciones de tejido FFPE de $10 \mu\text{m}$, con un porcentaje de células neoplásicas preferiblemente del 10 % o mayor. Cuando se utilicen muestras que no cumplan estos criterios, es posible que los resultados no sean fiables ni válidos.
- En caso de heterogeneidad de muestras o de múltiples mutaciones, solo se informa de la mutación detectada de manera dominante por gen. Se debería tener en cuenta la heterogeneidad de la interlesión.
- Una recolección y manipulación incorrectas de la muestra pueden dar lugar a un ADN degradado y desaminado, lo que puede afectar a los resultados obtenidos con el Test.
- El uso de muestras teñidas puede generar resultados no válidos.

12 Rendimiento

Se han confirmado las siguientes características de rendimiento:

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

12.1 Sensibilidad analítica

El límite de detección (LOD, por sus siglas en inglés) viene definido por la menor frecuencia alélica en la que los alelos mutantes pueden detectarse de forma sistemática en $\geq 95\%$ de los tests. Los datos de 16 000 copias de antecedentes FFPE silvestres (WT, por sus siglas en inglés) en cada una de las cinco reacciones PCR multiplexadas de un Cartucho son representativos para una muestra estándar de referencia de FFPE.

Para calcular el LOD de cada una de las 23 mutaciones detectadas por el Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test, se probaron diluciones en serie que contienen una gama de frecuencias alélicas de cada mutante, con tres niveles de datos de antecedentes WT FFPE en la reacción PCR. Los niveles de datos iban del 25 % al 1 % en 1000 copias (4 diluciones); del 20 % al 1 % en 4000 copias (4 diluciones), y del 10 % al 1 % en 16 000 copias (3 diluciones). Las diluciones en serie se prepararon a partir del estándar de referencia FFPE mutante licuado (para las mutaciones comercialmente disponibles) u oligonucleótidos de ADN objetivo sintéticos que albergan la mutación y se añadieron al estándar de referencia de WT FFPE de NRAS-BRAF. Los test se llevaron a cabo mediante un enfoque de dos pasos: (1) un estudio de rangos de dosis con seis repeticiones por cada dilución y (2) un estudio refinado con doce repeticiones para un rango de diluciones más concreto cerca del LOD estimado. Se usaron cartuchos de tres lotes de Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test diferentes. Se ha utilizado la tasa de positividad de mutaciones de las diluciones en serie para calcular el LOD mediante regresión logística. En la tabla 7 se proporciona el LOD de cada mutante en los tres niveles de datos, con el valor Cq correspondiente del control de NRAS (valor Cq medio del control de NRAS de todos los tests LOD realizados en este nivel de datos).

Tabla 7. Los niveles de LOD estimados para cada mutante en los tres niveles de datos se miden en tres lotes.

ONCOGENO	EXÓN	CODÓN	MUTACION	CAMBIO NUCLEOTIDICO	MENOR FRECUENCIA ALÉLICA CON UNA TASA DE POSITIVIDAD ≥95 % (LOD)			
					EN 1000 COPIAS WT FFPE	EN 4000 COPIAS WT FFPE	EN 16 000 COPIAS WT FFPE	
					CQ DE CONTROL DE NRAS = 35,0	CQ DE CONTROL DE NRAS = 32,7	CQ DE CONTROL DE NRAS = 30,9	
NRAS	2	12	G12D	c.35G>A	5,5%	1,4%	1,0%	
			G12C	c.34G>T*	1,0%	1,0%	1,0%	
			G12S	c.34G>A*	>30%	21,0%	5,5%	
			G12V	c.35G>C	5,0%	2,2%	1,0%	
			G12A	c.35G>T*	1,3%	1,0%	1,0%	
			13	G13D	c.38G>A	23,9%	6,0%	1,5%
				G13R	c.37G>C*	4,6%	1,0%	1,0%
				G13V	c.38G>T*	1,0%	1,0%	1,0%
			3	59	A59T	c.175G>A	25,0%	5,0%
	61	Q61K			c.181C>A	20,4%	5,0%	1,3%
		Q61R			c.182A>G	15,0%	5,0%	1,6%
		Q61L			c.182A>T	19,9%	5,0%	1,3%
		Q61H			c.183A>C*	1,4%	1,0%	1,0%
		Q61H			c.183A>T	14,5%	4,0%	1,0%
	4	117	K117N	c.351G>C	5,0%	3,3%	1,0%	
K117N			c.351G>T*	1,0%	1,0%	1,0%		
146			A146T	c.436G>A°	>30%	>30%	8,5%	
			A146V	c.437C>T*	6,0%	1,5%	1,0%	
BRAF	15	600	V600E	c.1799T>A	5,7%	1,5%	1,0%	
			V600E	c.1799_1800delinsAA*	1,7%	1,0%	1,0%	
			V600D	c.1799_1800delinsAC*	1,6%	1,0%	1,0%	
			V600K	c.1798_1799delinsAA	9,0%	2,5%	1,0%	
			V600R	c.1789_1799delinsAG	4,0%	1,0%	1,0%	

* Las diluciones en serie se prepararon a partir de ADN objetivo sintético que alberga la mutación, ya que el estándar de referencia FFPE mutante no estaba comercialmente disponible.

° Respecto a NRAS A146T, el estudio de rangos de dosis se llevó a cabo mediante ADN objetivo sintético, mientras que para el estudio de refinamiento estaba disponible el estándar de referencia FFPE.

Las mutaciones más prevalentes (es decir, ≥3 % entre pacientes con cáncer colorrectal (CRC) con mutación de NRAS o BRAF (referencia 10)), se incluyeron para confirmar el nivel de LOD estimado. Se ha evaluado como mínimo una mutación para cada codón. Se ha realizado mediante pruebas en 25 réplicas cerca del correspondiente límite superior del intervalo de confianza del 95 %, con un nivel de datos representativo para una muestra del estándar de referencia FFPE (es decir, 16 000 copias de antecedentes WT FFPE en la reacción PCR) en el lote de un Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test. En la siguiente tabla, se proporciona la mínima frecuencia alélica (LOD) con una tasa de positividad de al menos el 95 % con una confianza del 95 %.

Tabla 8. Niveles de LOD confirmados para 10 NRAS-BRAF mutantes con una tasa de positividad de al menos el 95 % con una confianza del 95 % en un nivel de datos representativo de un estándar de referencia FFPE.

ONCOGENO	EXON	CODON	MUTACION	CAMBIO NUCLEOTIDICO	MENOR FRECUENCIA ALÉLICA CON UNA TASA DE POSITIVIDAD ≥95 % (LOD)		
					EN 16 000 COPIAS WT FFPE	TASA DE POSITIVIDAD	
NRAS	2	12	G12D	c.35G>A	1,7%	25/25	
			G12C	c.34G>T	1,0%	25/25	
			G12V	c.35G>C	5,0%	25/25	
		3	59	G13R	c.37G>C*	10,0%	25/25
		3	61	A59T	c.175G>A	9,0%	25/25
	4	117	K117N	c.351G>C	1,0%	25/25	
		146	A146T	c.436G>A	15,0%	25/25	
BRAF	15	600	V600E	c.1799T>A	5,0%	25/25	

* Las diluciones en serie se prepararon a partir de ADN objetivo sintético que alberga la mutación, ya que el estándar de referencia FFPE mutante no estaba comercialmente disponible.

El Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test puede detectar frecuencias alélicas:

- ≤ 5 % en el gen *NRAS* en los codones 12 y 61 y en el gen *BRAF* en el codón 600 (las mutaciones más prevalentes, es decir, ≥3 % entre pacientes con CRC con mutación de *NRAS* o *BRAF*)
- ≤ 10 % para mutaciones en el gen *NRAS* en los codones 13, 59 y 117 y ≤ 15 % en el gen *NRAS* en el codón 146 (mutaciones poco frecuentes, es decir <3 % entre pacientes con CRC con mutación de *NRAS* o *BRAF*)

12.2 Especificidad analítica

El análisis *in silico* de la secuencia del genoma humano no identificó reactividad para ninguno de los cebadores de oligonucleótidos fuera del gen *NRAS* o *BRAF* que pudiera resultar en una detección no específica. Esto excluye la reactividad cruzada de los cebadores del Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test con homólogos de la secuencia en el gen *KRAS*. Así mismo, la evaluación de 45 muestras positivas de *KRAS* de pacientes con CCR metastásico por parte del Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test no detectó ninguna mutación.

Las mutaciones de los genes *NRAS* y *BRAF* objetivo del Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test se identificaron en el análisis *in silico* para detectar mediante el Test. El examen de las mutaciones notificadas para los genes *NRAS* y *BRAF* humanos revelaron que no había otras variantes aparte de las mutaciones objetivo notificadas en las muestras de tejido colorrectal.

De las mutaciones conocidas en los codones cubiertos por el Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test pero para los que no se diseñaron principalmente los cebadores, pueden detectarse las mutaciones V600fs*11 (c.1799_1800delTG) y V600Q (c.1798_1799delinsCA) y notificarse como V600E/D o V600K/R. Todas las demás variantes darán como resultado que no se detecte una mutación.

12.3 Reproducibilidad

La reproducibilidad del Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test se ha evaluado mediante un panel que representa cinco mutaciones de NRAS o BRAF prevalentes en el cáncer colorrectal. El panel se compone de estándares de referencia de FFPE artificiales con una frecuencia alélica que se corresponde de dos a cinco veces con el nivel validado de LOD. Los estándares de referencia de FFPE con las frecuencias alélicas objetivo derivaron y se personalizaron a partir de estándares comercialmente disponibles, con una frecuencia alélica del 50 %:

- Estándar de referencia NRAS G12D FFPE con una frecuencia alélica del 10 %.
- Estándar de referencia NRAS G12V FFPE con una frecuencia alélica del 10 %.
- Estándar de referencia NRAS Q61K FFPE con una frecuencia alélica del 10 %.
- Estándar de referencia NRAS Q61R FFPE con una frecuencia alélica del 10 %.
- Estándar de referencia BRAF V600E FFPE con una frecuencia alélica del 10 %.

12.3.1 Reproducibilidad entre laboratorios

Se realizó un estudio entre laboratorios para evaluar la reproducibilidad entre laboratorios, entre ejecuciones, entre instrumentos, entre días y entre operadores. El panel de estándares de referencia se probó en 3 instalaciones distintas y en cada una de ellas por duplicado en 2 Instrumentos Idylla™ distintos durante 5 días, por 2 operadores distintos, para un total de 120 resultados del Test por muestra. Los resultados del análisis cualitativo, basado en las llamadas de mutación obtenidas, en las tres instalaciones, se muestran en la tabla 9.

Tabla 9. Resultados de reproducibilidad entre laboratorios.

MUESTRA	ACUERDO (PORCENTAJE)	INTERVALO DE CONFIANZA DEL 95 % (PORCENTAJE) POR LAS DOS CARAS
10 % de NRAS G12D	120/120 (100 %)	[96,9 - 100]
10 % de NRAS G12V	120/120 (100 %)	[96,9 - 100]
10 % de NRAS Q61K	120/120 (100 %)	[96,9 - 100]
10 % de NRAS Q61R	120/120 (100 %)	[96,9 - 100]
10 % de BRAF V600E	120/120 (100 %)	[96,9 - 100]

Como conclusión, la reproducibilidad entre laboratorios para cinco mutaciones prevalentes de NRAS o BRAF del Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test es, con una confianza del 95 %, superior al 96,9 %.

12.3.2 Reproducibilidad entre lotes

Se realizó un estudio de reproducibilidad entre lotes para evaluar la reproducibilidad entre lotes, entre ejecuciones, entre instrumentos y entre días. El panel de estándares de referencia se probó con 3 lotes diferentes y en cada una de ellos por duplicado en 2 instrumentos Idylla™ distintos durante 5 días, por 1 operador, para un total de 60 resultados del Test por muestra.

Los resultados del análisis cualitativo, basado en las llamadas de mutación NRAS-BRAF obtenidas, en los tres lotes, se muestran en la tabla 10:

Tabla 10. Resultados de reproducibilidad entre lotes.

MUESTRA	ACUERDO (PORCENTAJE)	INTERVALO DE CONFIANZA DEL 95 % (PORCENTAJE) POR LAS DOS CARAS
10 % de NRAS G12D	60/60 (100 %)	[94,0 - 100]
10 % de NRAS G12V	60/60 (100 %)	[94,0 - 100]
10 % de NRAS Q61K	60/60 (100 %)	[94,0 - 100]
10 % de NRAS Q61R	60/60 (100 %)	[94,0 - 100]
10 % de BRAF V600E	60/60 (100 %)	[94,0 - 100]

El análisis de discrepancia con modelado lineal mixto no muestra ningún efecto o muestra efectos despreciables en las diferentes fuentes de variación utilizadas en los estudios de reproducibilidad entre laboratorios y entre lotes.

Como conclusión, la reproducibilidad entre lotes para cinco mutaciones prevalentes de NRAS o BRAF del Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test es, con una confianza del 95 %, superior al 94,0%.

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

El rendimiento del diagnóstico del Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test se evaluó sobre 242 muestras procedentes de pacientes con cáncer colorrectal (CCR) metastásico. Las muestras se incluyeron conforme a los requisitos descritos en el capítulo 8: "Tipo de muestra, almacenamiento y preparación" en la página 13. Los resultados se compararon con un método de referencia basado en secuenciación en los codones 12, 13, 59, 61, 117 y 146 del gen NRAS y en el codón 600 del gen BRAF.

Después de una ejecución inicial, se informó de cuatro errores del sistema y tres ejecuciones no válidas, lo que provocó 235 resultados de tests no válidos. La comparación detallada de los resultados válidos entre el Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test y el método de referencia se muestra en la tabla 11.

Tabla 11. Resultados del Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test frente al método de referencia.

MUESTRAS DE CCR (N = 235)	MÉTODO DE REFERENCIA											Totales	
	NRAS	G12A	G12V	G12C	G12D	G12S	G13D	Q61H	Q61K	Q61L	Q61R		Sin mutación
G12A/V	1	4											5
G12C			2										2
G12D				8	1							1	9
G12S					0								0
G13D						1							1
Q61H							1						1
Q61K								7					7
Q61L									3				3
Q61R										6			6
Sin mutación											201		201
Totales	1	4	2	8	0	1	1	7	3	6	202		235

MUESTRAS DE CCR (N = 235)	MÉTODO DE REFERENCIA			Totales
	BRAF	V600E	Sin mutación	
V600E/D	50			50
Sin mutación			185	185
Totales	50		185	235

En 1 de 235 muestras, el Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test detectó una mutación en el codón 12, aunque el método de referencia clasificara esta muestra como Sin mutación.

El análisis de concordancia de los resultados de los tests se muestra en la Tabla 12. Las concordancias diagnósticas y los intervalos de confianza del 95 % (puntuación de Wilson por una cara) se muestran en la tabla 13. De este modo se produce una concordancia diagnóstica general del 99,6 % [98,1 % - 100 %] y 100 % [98,9 % - 100 %] entre el Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test y el test de referencia para mutaciones en los genes NRAS y BRAF, respectivamente.

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

MUESTRAS DE CCR (N = 235) IDYLLA™ NRAS-BRAF MUTATION TEST	MÉTODO DE REFERENCIA		Totales
	NRAS		
	Mutación detectada	33	34
	Sin mutación	201	201
	Totales	33	202

* se ha confirmado como positiva una muestra de falso positivo, mediante una PCR digital en gotas (frecuencia alélica < 5%)

MUESTRAS DE CCR (N = 235) IDYLLA™ NRAS-BRAF MUTATION TEST	MÉTODO DE REFERENCIA		Totales
	BRAF		
	Mutación detectada	50	50
	Sin mutación	185	185
	Totales	50	235

Tabla 13. Concordancia diagnóstica del Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test en comparación con el método de referencia.

	NRAS			BRAF		
	Estimación puntual	Límite inferior del 95 %	Límite superior del 95 %	Estimación puntual	Límite inferior del 95 %	Límite superior del 95 %
Concordancia diagnóstica general	99,6%	98,1%	100%	100%	98,9%	100%
Concordancia diagnóstica positiva	100%	NA	NA	100%	NA	NA
Concordancia diagnóstica negativa	99,5%	97,8%	100%	100%	98,6%	100%

NA: No aplicable; No se han determinado intervalos de confianza respecto a la concordancia diagnóstica positiva, puesto que se ha incluido un número limitado de muestras positivas.

12.5 Sustancias de interferencia

El posible efecto del tejido necrótico (tabla 14) y la presencia de mucina (tabla 15) en el rendimiento del Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test se ha investigado en 242 muestras de pacientes con CCR metastásico.

En el caso de muestras con necrosis por encima del 10 % del área de tejido FFPE, los resultados fueron concordantes y válidos en un 100 %. Los casos poco frecuentes de observaciones discordantes o no válidas se produjeron en muestras con necrosis por debajo del 10 %. Esto indica que el tejido necrótico no interfiere en el Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test. En el caso de muestras con mucina, no se observó correlación alguna entre la presencia de mucina y resultados discordantes o no válidos, lo que indica que la presencia de mucina no interfiere en el Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test.

Tabla 14. Rendimiento del Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test para muestras de FFPE con distintos niveles de necrosis.

PORCENTAJE DE TEJIDO NECRÓTICO EN EL ÁREA DE TEJIDO FFPE	VÁLIDO (%)	CONCORDANTE (%)*
< 10 %	184/187 (98,4 %)	183/184 (99,5 %)
10 % - 25 %	40/40 (100 %)	40/40 (100 %)
25% - 50%	15/15 (100 %)	15/15 (100 %)

* El porcentaje de resultados de tests concordantes se calcula únicamente según los resultados de tests válidos

Tabla 15. Rendimiento del Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test para muestras de FFPE con distintos niveles de mucina.

PORCENTAJE DE MUCINA EN EL ÁREA DE TEJIDO FFPE	VÁLIDO (%)	CONCORDANTE (%)*
< 10 %	210/212 (99,1 %)	209/210 (99,5 %)
10 % - 25 %	19/20 (95 %)	19/19 (100 %)
25 % - 50 %	9/9 (100 %)	9/9 (100 %)
Desconocido	1/1 (100 %)	1/1 (100 %)

* El porcentaje de resultados de tests concordantes se calcula únicamente según los resultados de tests válidos

12.6 Conmutabilidad



El Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test puede rastrear los genes *NRAS* y *BRAF*. Las mutaciones silvestres de *NRAS* en los codones 12, 13, 59, 61, 117 y 146, así como las mutaciones de *BRAF* en el codón 600, se detectan mediante el método de secuenciación de referencia y el Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test. La incertidumbre del Test es muy baja, como han demostrado los estudios de reproducibilidad y los estudios comparativos en muestras clínicas.

13 Referencias



REF. N.º	DETALLE
1	Lovly et al. My Cancer Genome, RAS and BRAF genes, 2015.
2	Beadling et al. Multiplex Mutation Screening by Mass Spectrometry. J Mol Diag 2011: 13(5), 504-513.
3	Peeters et al. Prevalence of RAS mutations and individual variation pattern among patients with metastatic colorectal cancer: A pooled analysis of randomised controlled trials. Eur. J. Cancer 2015: 51(13), 1704-1713.
4	Morkel et al. Similar but different: distinct roles for KRAS and BRAF oncogenes in colorectal cancer development and therapy resistance. Oncotarget 2015: 6(25), 20785-20800.
5	Cisowski et al. Oncogene-induced senescence underlies the mutual exclusive nature of oncogenic KRAS and BRAF. Oncogene 2016: 35(10), 1328-1333.
6	Grellety et al. Challenging a dogma: co-mutations exist in MAPK pathway genes in colorectal cancer. Virchows Arch 2016: 469(4), 459-464.
7	Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colon Cancer. Version 2.2016. Disponible en: www.nccn.org
8	Van Cutsem et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Annals Oncol. 2016: 27(8), 1386-1422.
9	Allegra et al. Extended RAS Gene Mutation Testing in Metastatic Colorectal Carcinoma to Predict Response to Anti-EGFR Monoclonal Antibody Therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Update 2015. J Clin Oncol 34(2), 179-185.
10	ASCP, CAP, AMP and ASCO guideline on the Evaluation of Molecular Markers for Colorectal Cancer Expert Panel draft 2015. Disponible en: http://www.amp.org/committees/clinical_practice/documents/20150327CRCMMDraftRecommendationsforOCP-UPDATEDfinaldraft_001.pdf
11	Douillard et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med 2013: 369(11),1023-1034.
12	Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Clinical Laboratory Waste Management; Approved Guideline - Third Edition. CLSI document GP05-A3 [ISBN 1-56238-744-8]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA (2011)
13	Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline – Fourth Edition. CLSI document M29-A4 [ISBN 1-56238-961-0]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA (2014)
14	Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). MM13-A: Collection, Transport, Preparation, and Storage of Specimens for Molecular Methods; Approved Guideline. CLSI document MM13-A [ISBN 1-56238-591-7]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA (2005)

IF-2018-02383907-APN-DNPM#ANMAT

14 Símbolos de uso habitual

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

IF-2018-02383907-APN-DNPM#ANMAT

	Directiva 98/79/CE sobre productos sanitarios para diagnóstico in vitro	Conformité Européenne (marca CE de conformidad con las directivas europeas)
	NA	Icono del código clave (código clave). El código impreso junto a este icono se utiliza para obtener documentación de usuario.
(código de barras)	NA	Funciona como un identificador único del dispositivo.

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

N.º de identificación de la FDA: 5-90

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

15 Datos de contacto



Biocartis NV
 Generaal De Wittelaan 11B3
 2800 Mechelen (Bélgica)
 Teléfono: +32 15 632 888

ASISTENCIA	DETALLES
Servicio de atención al cliente y Asistencia técnica al cliente	+32 15 632 888 Fax: +32 15 632 692 customerservice@biocartis.com
Documentación	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 Hoja de seguridad de Idylla™. www.biocartis.com (sección Order & Support) <ul style="list-style-type: none"> • Suscríbase como cliente para tener acceso al área protegida de Biocartis e inicie sesión • Encuentre toda la documentación y ayuda en el sitio del área protegida (TTP, otra información) www.biocartis.com/ifu <ul style="list-style-type: none"> • Depósito de todas las IDU y Manual del Operador de Idylla™ • Utilice el código clave que figura en el etiquetado del producto

IF-2018-02383907-APN-DNPM#ANMAT

Información de copyright

© Biocartis NV, 2016. Todos los derechos reservados. Ninguna parte de la presente publicación se puede reproducir, transmitir, transcribir ni traducir a ningún idioma o lenguaje informático, de ningún modo ni por ningún medio sin el previo consentimiento por escrito de Biocartis N.V. El producto solo se puede utilizar de acuerdo con los Términos y Condiciones de Biocartis (los que se le han proporcionado al adquirir el producto), incluso en términos de derechos otorgados bajo licencia (lo que puede y no puede hacer), de garantía y de uso del software. Lea atentamente los presentes Términos y Condiciones de Biocartis antes de hacer cualquier uso del producto.



Biocartis N.V.

Generaal De Wittelaan 11 B3, 2800 Mechelen, Bélgica

+32 15 632 888

www.biocartis.com

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

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

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

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

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

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

Este producto contiene sondas Hilyte™ y QXL®. Hilyte™ y QXL® tienen licencia conforme a un contrato con Eurogentec S.A., y estas Sondas con Licencia se venden en exclusiva con fines de diagnóstico.

Hilyte™ es una marca comercial de Anaspec, Inc.

QXL® es una marca comercial registrada de Anaspec, Inc.

INDICACIÓN AL CONSUMIDOR

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

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

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

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

Uso Profesional Exclusivo. Autorizado por la A.N.M.A.T. PM-1127-291

IF-2018-02383907-APN-DNPM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-02383907-APN-DNPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 15 de Enero de 2018

Referencia: 1-47-3110-1678-17-4

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.01.15 14:25:02 -0300

Mariano Pablo Manenti
Jefe I
Dirección Nacional de Productos Médicos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.15 14:25:05 -0300



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

Expediente nº 1-47-3110-1678/17-4

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

Nombre comercial: Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test.

Indicación de uso: Test diagnóstico para la detección cualitativa de mutaciones de los codones 12, 13, 59, 61, 117 y 146 del oncogén NRAS y en el codón 600 del oncogén BRAF utilizando un ensayo de PCR a tiempo real en tejido fijado con formol e incluido en parafina .

Forma de presentación: Envases por 6 determinaciones, conteniendo: 6 cartuchos individuales .

Período de vida útil y condición de conservación: 9 (NUEVE) meses desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 30°C.

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

Nombre y dirección del fabricante: Biocartis NV, Generaal de Wittelaan 11 B3 B-2800 Mechelem (BÉLGICA).

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO USO IN VITRO PM-1127-291.

Disposición Nº 001629

DR. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

20 FEB 2018