



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

**Disposición**

**Número:** DI-2019-4489-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 27 de Mayo de 2019

**Referencia:** 1-47-3110-3722/17-8

---

VISTO el expediente N° 1-47-3110-3722/17-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

**CONSIDERANDO:**

Que por los presentes actuados la firma ROCHEM BIOCARE ARGENTINA S.A. solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso “in vitro” denominado: **XPERT® BCR-ABL ULTRA.**

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

Que se ha dado cumplimiento a los términos que 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 y sus modificatorios.

Por ello;

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

## DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) del producto médico para diagnóstico de uso in vitro denominado **XPERT® BCR-ABL ULTRA** de acuerdo a lo solicitado por la firma ROCHEM BIOCARE ARGENTINA S.A. con los datos característicos que figuran al pie de la presente.

ARTICULO 2º.- Autorícense los textos de los proyectos de rótulos y Manual de Instrucciones que obran en el documento N° IF-2019-41735586-APN-DNPM#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda “Autorizado por la ANMAT PM-1667-52”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la normativa vigente.

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

ARTÍCULO 5º.- Regístrese. 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 4º. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

### DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS:

**NOMBRE COMERCIAL: XPERT® BCR-ABL ULTRA.**

**INDICACIÓN DE USO:** ENSAYO REALIZADO EN LOS SISTEMAS DEL INSTRUMENTO Cepheid GeneXpert® Systems, PARA LA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LOS TRANSCRIPTOS DE ARNm DE LA TRASLOCACIÓN CROMOSÓMICA BCR-ABL1 Y EL TRANSCRIPTO DE ARNm DEL CONTROL ENDÓGENO ABL1 EN MUESTRAS DE SANGRE PERIFÉRICA DE PACIENTES PREVIAMENTE DIAGNOSTICADOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA.

**FORMA DE PRESENTACIÓN:** ENVASES POR 10 DETERMINACIONES, CONTENIENDO: Cartuchos con tubos de reacción integrados (10 unidades), Proteinasa K (PK: 10 viales x 130 µl), Reactivo de lisis (LY: 10 viales x 5.3 ml) y Reactivo de lavado (10 viales x 2.9 ml).

**PERIODO DE VIDA ÚTIL Y CONDICIONES DE CONSERVACIÓN:** 12 (DOCE) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 y 8°C.

**NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL FABRICANTE:** CEPHEID 904, Caribbean Drive, Sunnyvale, CA 94089. (USA).

Expediente N° 1-47-3110-3722/17-8

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2019.05.27 16:49:48 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica



**GeneXpert**  
Powered By CEPHEID INNOVATION

# Xpert<sup>®</sup> BCR-ABL Ultra

Monitor ultrasensible de BCR-ABL

**REF** GXBCRABL-CE-10



Producto sanitario para diagnóstico in vitro



301-2194S Rev. B Noviembre de 2015

CEPHEID ARGENTINA S.A.  
Bv. 14 de Mayo, 1000 Montevideo  
Tel: +598 91 73311  
Montevideo

CARLOS E. G. CORRIPT  
DIRECTOR TECNICO  
IF-2019-41735586-APN-DNPM#ANMAT





**Trademark, Patents and Copyright Statements**

Cepheid®, the Cepheid logo, GeneXpert® and Xpert® are trademarks of Cepheid.

Windows® is a trademark of Microsoft Corporation.

PAXgene® is a registered trademark of the QIAGEN Group.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THIS PACKAGE INSERT. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

Copyright ©Cepheid 2015. All rights reserved



Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089-1189  
Tel: +1.408.541.4191  
Fax: +1.408.541.4192  
Technical Support toll-free: +1.888.838.3222



Cepheid Europe S.A.S.  
Vira-Solelh  
81470 Maurens-Scopont-France  
Tel: +33.5.63.82.53.00  
Fax: +33.5.63.82.53.01  
Technical Support: +33.5.63.82.53.19

ROCHEF BIOCARE ARGENTINA S.A.  
Fernando Walsky Macdonald  
D.N.I. 25.372.011  
apoderado

CARLOS E. ROBERTO  
DIRECTOR TÉCNICO  
IF-2019-4173586-APN-DNPM#ANMAT



# Xpert<sup>®</sup> BCR-ABL Ultra

Producto sanitario para diagnóstico *in vitro*

## 1. Nombre patentado

Xpert<sup>®</sup> BCR-ABL Ultra

## 2. Denominación común o habitual

Xpert BCR-ABL Ultra

## 3. Indicaciones

El ensayo Xpert BCR-ABL Ultra, realizado en los sistemas del instrumento Cepheid GeneXpert<sup>®</sup> Systems, es una prueba de diagnóstico *in vitro* para la detección cuantitativa de los transcritos de ARNm de la traslocación cromosómica BCR-ABL1 (tipos e13a2/b2a2 o e14a2/b3a2) y el transcrito de ARNm del control endógeno ABL1 en muestras de sangre periférica de pacientes previamente diagnosticados de leucemia mielógena crónica (LMC). La prueba utiliza la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) con transcripción inversa en tiempo real automatizada. El Xpert BCR-ABL Ultra no indicará el tipo específico de transcrito de ARNm de BCR-ABL1 presente. El Xpert BCR-ABL Ultra está indicado como ayuda en la determinación de los niveles de transcrito de ARNm de BCR-ABL1 en pacientes diagnosticados de LMC. Deberán utilizarse pruebas seriadas de los niveles de transcrito de ARNm de BCR-ABL1 combinadas con otras medidas clínicas del estado patológico, los factores de riesgo y las pautas profesionales para guiar el diagnóstico y tratamiento de los pacientes.

## 4. Tipos de muestra adecuados

Las muestras de sangre periférica que pueden analizarse con el Xpert BCR-ABL Ultra incluyen las recogidas en EDTA o en tubos PAXgene para ARN sanguíneo (PreAnalytiX, empresa de Qiagen/BD, Hombrechtikon, Suiza).

## 5. Resumen y explicación

La leucemia mielógena crónica (LMC), una de las neoplasias hematológicas más frecuentes, representa el 15-20 % de todos los casos de leucemia.<sup>1</sup> La incidencia de LMC es de aproximadamente 1,6/100.000, lo que significa que 1 de cada 62.500 hombres y mujeres será diagnosticado con esta enfermedad en el transcurso de su vida. Más del 95 % de los pacientes con LMC tienen el distintivo cromosoma de Filadelfia (Ph1), que es el resultado de una traslocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22.<sup>2</sup> La traslocación conlleva la transferencia del gen de Abelson o ABL1 (en adelante ABL) del cromosoma 9 a la región de agrupación de los puntos de ruptura (BCR, breakpoint cluster region) del cromosoma 22, lo cual da como resultado el gen de fusión BCR-ABL1 (en adelante BCR-ABL). El gen de fusión produce BCR-ABL, una tirosina cinasa con actividad desregulada que tiene una función clave en el desarrollo de la LMC.<sup>3</sup>

La utilidad clínica de la monitorización de los niveles de ARNm BCR-ABL mediante RT-PCR quedó demostrada en el estudio IRIS (International Randomized Study of Interferon and ST1571), en el que los resultados de los pacientes se normalizaron a partir de un valor inicial común normalizado para los tres laboratorios que participaron en el ensayo.<sup>4</sup> Posteriormente, se propuso que los ensayos de monitorización de BCR-ABL se adaptaran a una escala internacional (*EI*) que se ancla a dos valores definidos en el estudio IRIS, lo cual permitiría expresar los resultados en una escala común. El primero de estos valores es el valor inicial normalizado, que representa el 100 % de la *EI*, y el segundo es una reducción 3-log (con valor pronóstico favorable) del valor inicial normalizado, que representa el 0,10 % de la *EI* (conocido también como respuesta molecular mayor [RMM]).<sup>5</sup> Las pruebas moleculares normalizadas a la *EI* pueden proporcionar una ayuda esencial a los médicos para tratar la enfermedad de los pacientes con LMC.

El Xpert BCR-ABL Ultra cuantifica el nivel de ARNm de BCR-ABL sobre la *EI* mediante la calibración del ensayo con respecto al primer grupo de muestras de referencia genética internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la cuantificación de ARNm de BCR-ABL. Siguiendo el protocolo recomendado,<sup>15</sup> Cepheid desarrolló y validó patrones cuantitativos secundarios alineados con el grupo primario de referencia de la OMS. Esto permite la determinación de un factor de conversión de la *EI* específico de cada lote de los kits de Xpert BCR-ABL Ultra. La eficacia de la calibración respecto a los patrones secundarios se determina sobre la marcha.

Xpert<sup>®</sup> BCR-ABL Ultra

301-2194S Rev. B Noviembre de 2015

1

ROCHE DIAGNÓSTICOS ARGENTINA S.A.  
Fermilán, Mar del Plata  
D.N.I. 25.947.911  
Apostado

CAJON 508  
IF-2019-2473587-APN-DNPM#ANMAT  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 11108

## 6. Principio del procedimiento

El Xpert BCR-ABL Ultra es una prueba automatizada para cuantificar la cantidad de transcrito de BCR-ABL como una proporción BCR-ABL/ABL. El ensayo se realiza en los sistemas del instrumento Cepheid GeneXpert. Los sistemas del instrumento GeneXpert automatizan e integran la purificación de las muestras, la amplificación de los ácidos nucleicos y la detección de secuencias diana en muestras simples o complejas mediante ensayos de PCR anidada y RT-PCR en tiempo real. Los sistemas constan de un instrumento, un ordenador y software precargado para realizar las pruebas y ver los resultados. Los sistemas requieren el uso de cartuchos GeneXpert desechables de un solo uso que contienen los reactivos de RT-PCR y PCR anidada y alojan ambos procesos. Para ver una descripción completa de los sistemas, consulte el Manual del usuario del sistema del instrumento GeneXpert correspondiente.

El Xpert BCR-ABL Ultra incluye reactivos para detectar los genes de fusión BCR-ABL derivados de dos puntos de ruptura principales, la traslocación c13a2 (b2a2) y c14a2 (b3a2), y el transcrito de ABL como control endógeno en muestras de sangre periférica.<sup>6-10</sup> La cantidad de transcrito de BCR-ABL se cuantifica como la proporción de BCR-ABL/ABL.

Además de un control endógeno (ABL), el cartucho también incluye un control de comprobación de sondas (PCC, Probe Check Control). El control endógeno normaliza la diana de BCR-ABL y garantiza el uso de una cantidad de suficiente de muestra en el ensayo. El PCC verifica la rehidratación de los reactivos, el llenado del tubo de PCR en el cartucho, la integridad de las sondas y la estabilidad de los colorantes.

## 7. Reactivos e instrumentos

### 7.1 Material suministrado

El kit del Xpert BCR-ABL Ultra contiene reactivos suficientes para procesar 10 muestras de pacientes o de control de calidad. La caja de cada kit contiene los siguientes artículos:

<b>Reactivos del Xpert BCR-ABL Ultra</b>	<b>10 de cada por kit</b>
• Proteinasa K (PK)	10 x 130 µl por frasco
• Reactivo de lisis (LY) (cloruro de guanidinio)	10 x 5,3 ml por frasco
• Reactivo de lavado (1)	10 x 2,9 ml por ampolla
• Etanol	
• Tiocianato de guanidinio	
<b>Cartuchos del Xpert BCR-ABL Ultra con tubos de reacción integrados (continuación)</b>	<b>10</b>
• Microesferas 1, 2, 3 y 4 (liofilizadas)	1 por cartucho
• Reactivo de enjuague	2,0 ml por cartucho
• Reactivo de elución	2,5 ml por cartucho
<b>CD</b>	<b>1 por kit</b>
• Archivo de definición del ensayo (ADF, Assay Definition File)	
• Instrucciones para importar los ADF en el software GeneXpert	
• Prospecto	

**Nota** Las fichas de datos de seguridad (SDS, Safety Data Sheets) están disponibles en el apartado **ASISTENCIA (SUPPORT)** de [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com) o [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com).

**Nota** La albúmina sérica bovina (BSA) de las microesferas de este producto se obtuvo exclusivamente a partir de plasma bovino originario de Estados Unidos. La fabricación de la BSA también se lleva a cabo en Estados Unidos. Los animales no fueron alimentados con proteínas de rumiantes ni con ninguna otra proteína animal; los animales superaron las pruebas ante y post mortem. Durante el procesamiento, no hubo mezcla del material con otros materiales de origen animal.

### 7.2 Conservación y manipulación

- Conserve el contenido del kit del Xpert BCR-ABL Ultra a 2-8 °C.
- No abra la tapa del cartucho hasta que esté listo para realizar el ensayo.



- Utilice el cartucho y los reactivos en los 60 minutos siguientes a la apertura de la tapa.
- Salvo para el reactivo de lisis, no utilice reactivos que estén turbios o descoloridos.
- No utilice cartuchos que presenten fugas.
- Veinte (20) minutos antes de iniciar el procedimiento, extraiga la muestra de sangre y los reactivos de preparación de muestras del lugar de conservación para dejar que alcancen la temperatura ambiente.

### 7.3 Materiales requeridos pero no suministrados

- Sistema GeneXpert Dx System o sistema GeneXpert Infinity System (el número de catálogo varía según la configuración): Instrumento GeneXpert, ordenador con software GeneXpert patentado versión 4.4a o superior, o Xpertise versión 6.1 o superior, lector de códigos de barras y manual del operador correspondiente.
- Impresora: Si se requiere una impresora, póngase en contacto con el servicio técnico de Cepheid para organizar la compra de una impresora recomendada.
- Mezclador vórtex
- Microcentrífuga (1000 x g mínimo)
- Pipetas y puntas de pipeta con filtro de aerosoles
- Tubos cónicos de 50 ml
- NaOH 1 N (si se van a procesar muestras contenidas en tubos PAXgene)
- Etanol absoluto para reactivos

## 8. Advertencias y precauciones



- Todas las muestras biológicas deberán tratarse como transmisores potenciales de agentes infecciosos. Todas las muestras humanas deberán tratarse con las medidas de precaución habituales. La Organización Mundial de la Salud<sup>11</sup> y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos ofrecen pautas para la manipulación de las muestras.<sup>12</sup>
- Consulte con el personal encargado de los residuos medioambientales del centro cuál es la forma correcta de eliminar los cartuchos usados y los reactivos no utilizados. Este material podría tener características de residuos peligrosos, según la Resource Conservation and Recovery Act (RCRA, Ley de Conservación y Recuperación de Recursos) de la EPA estadounidense, con requisitos de eliminación específicos. Compruebe la normativa regional y local, ya que podría diferir de la normativa nacional de eliminación. Los centros deben consultar los requisitos de eliminación de residuos peligrosos de su país.
- No sustituya los reactivos del Xpert BCR-ABL Ultra por otros reactivos.
- Si no se siguen los procedimientos y las condiciones descritos en este documento, o se utilizan de reactivos distintos a los suministrados en este kit, pueden obtenerse resultados incorrectos y producirse efectos adversos.
- Siga los procedimientos de seguridad del laboratorio al trabajar con productos químicos y manipular muestras.
- Un recuento de leucocitos excesivamente alto podría provocar la acumulación de presión en el cartucho y hacer que se anule el análisis.
- Dedique un juego de pipetas y reactivos exclusivamente a la preparación de las muestras.
- No abra la tapa del cartucho del Xpert BCR-ABL Ultra excepto cuando vaya a añadir la muestra preparada y reactivo de lavado.
- No utilice el cartucho del Xpert BCR-ABL Ultra si ha añadido un reactivo a la abertura equivocada.
- No agite el cartucho del Xpert BCR-ABL Ultra.
- Cada cartucho de un solo uso del Xpert BCR-ABL Ultra se utiliza para procesar una sola prueba. Nunca utilice un cartucho dos o más veces.
- No utilice cartuchos del Xpert BCR-ABL Ultra que se hayan caído. No utilice cartuchos con tubos de reacción dañados.
- Una vez finalizada la prueba, no abra los cartuchos del Xpert BCR-ABL Ultra.
- Después de finalizar la prueba, ponga los cartuchos del Xpert BCR-ABL Ultra en el recipiente de residuos adecuado, de acuerdo con las prácticas habituales del centro.

## 9. Peligros químicos<sup>14,15</sup>

**Nota** La información siguiente se refiere a todo el producto, que contiene reactivos de proteinasa K, lisis, lavado y enjuague.

- Pictograma de peligro CLP/SGA:
- Palabra de advertencia: Atención
- Clase de peligro: Inflamable 3, toxicidad aguda 5, irritación ocular 2B, irritación cutánea 2, toxicidad acuática 3

### Reactivo de lavado

- Contiene etanol
  - Declaraciones de peligro: H226: Líquidos y vapores inflamables, H303: Puede ser nocivo en caso de ingestión, H315: Provoca irritación cutánea, H320: Provoca irritación ocular
- Contiene tiocianato de guanidinio
  - Declaraciones de peligro: H302: Nocivo en caso de ingestión, H316: Provoca irritación cutánea leve, H320: Provoca irritación ocular, H402: Nocivo para los organismos acuáticos, EUH031: En contacto con ácidos libera gases tóxicos

### Reactivo de lisis

- Contiene cloruro de guanidinio
  - Declaraciones de peligro: H302: Nocivo en caso de ingestión, H315: Provoca irritación cutánea, H319: Provoca irritación ocular grave
- Contiene urea y dodecilsulfato sódico
  - Declaraciones de peligro: H303: Puede ser nocivo en caso de ingestión, H315: Provoca irritación cutánea, H320: Provoca irritación ocular
- Contiene EDTA
  - Declaraciones de peligro: H303: Puede ser nocivo en caso de ingestión, H316: Provoca irritación cutánea leve, H320: Provoca irritación ocular

### Proteinasa K y glicerol

- Declaraciones de peligro: H302: Nocivo en caso de ingestión, H315: Provoca irritación cutánea, H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel, H320: Provoca irritación ocular, H333: Puede ser nocivo en caso de inhalación
- Declaraciones de precaución:
  - P210: Mantener alejado de fuentes de calor, chispas, llama abierta o superficies calientes.
  - P273: Evitar su liberación al medio ambiente.
  - P264: Lavarse las manos concienzudamente tras la manipulación.
  - P280: Llevar guantes/gafas/máscara de protección.
  - P302+P352: EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Lavar con agua y jabón abundantes.
  - P305+P351+P338: EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando.
  - P312: Llamar a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico en caso de malestar.
  - P501: Eliminar el contenido/recipiente en el lugar adecuado de acuerdo con la normativa local y regional/nacional/internacional.

## 10. Recogida, transporte y conservación de las muestras

- Las muestras de sangre completa deberán recogerse en EDTA o en tubos PAXgene. No separe el plasma de las células.
- Cuando no las esté utilizando, conserve las muestras de sangre a 2-8 °C durante un máximo de 72 horas (tres [3] días), en el caso de las muestras conservadas con EDTA, y de 120 horas (cinco [5] días), en el caso de las muestras conservadas en tubos PAXgene.



## 11. Procedimiento

### 11.1 Antes de empezar

Veinte (20) minutos antes de iniciar el procedimiento, extraiga la muestra de sangre y los reactivos de preparación de muestras del lugar de conservación para dejar que alcancen la temperatura ambiente, y centrifugue brevemente la proteinasa K (PK) en una microcentrifuga. Asegúrese de que el instrumento esté ejecutando el software GeneXpert de 6 colores con la versión 4.4a o superior.

**Importante** Inicie el ensayo en los 60 minutos siguientes a la adición de la muestra preparada y el reactivo de lavado al cartucho.

**Importante** Saque el cartucho del envase de cartón antes de preparar la muestra. (Consulte el apartado 11.6)

### 11.2 Preparación de la muestra (solamente para muestras conservadas con EDTA)

1. Añada 100 µl de PK (proteínasa K) al fondo de un tubo cónico de 50 ml nuevo.
2. Asegúrese de que la muestra de sangre esté bien mezclada, invirtiendo el tubo de recogida de sangre 8 veces inmediatamente antes de pipetear. Consulte las instrucciones del fabricante para cada tipo de tubo de recogida de sangre.
3. Añada 4 ml de muestra de sangre al tubo que ya contiene proteinasa K.
4. Mezcle la muestra con un mezclador vórtex al ajuste máximo y de manera continua durante 3 segundos.
5. Incube a temperatura ambiente durante 1 minuto.
6. Añada 2.5 ml de reactivo de lisis (LY) al mismo tubo.

**Nota** Reserve el reactivo de lisis restante para utilizarlo de nuevo en el paso 13.

7. Mezcle la muestra con un mezclador vórtex al ajuste máximo y de manera continua durante 10 segundos.
8. Incube a temperatura ambiente durante 5 minutos.
9. Mezcle la muestra con un mezclador vórtex al ajuste máximo y de manera continua durante 10 segundos.
10. Incube a temperatura ambiente durante 5 minutos.
11. Mezcle la muestra golpeando suavemente el fondo del tubo 10 veces.
12. Transfiera 1 ml del lisado preparado a un tubo cónico de 50 ml nuevo.

**Nota** Conserve el lisado restante a 2-8 °C durante un máximo de 1 hora o consérvelo a una temperatura de -20 °C o inferior durante un máximo de 3 semanas.

13. Añada 1,5 ml del reactivo de lisis (LY) reservado en el paso 6 al tubo cónico nuevo que contiene el lisado.
14. Mezcle la muestra con un mezclador vórtex al ajuste máximo y de manera continua durante 10 segundos.
15. Incube a temperatura ambiente durante 10 minutos.
16. Añada 2 ml de etanol absoluto de tipo reactivo (suministrado por el usuario) al mismo tubo cónico.
17. Mezcle la muestra con un mezclador vórtex al ajuste máximo y de manera continua durante 10 segundos. Resérvelo.
18. Deseche todos los reactivos de PK o LY restantes.

### 11.3 Preparación de la muestra (solamente para sangre completa recogida en tubos PAXgene para ARN sanguíneo)

Prepare la muestra como se describe más arriba, pero añada 500 µl de NaOH 1 N (suministrado por el usuario) después del paso 5, mezcle la muestra con un mezclador vórtex al ajuste máximo de manera continua durante 3 segundos e incube a temperatura ambiente durante 1 minuto antes de pasar al paso 6.

### 11.4 Preparación de la muestra para volver a realizar la prueba (para muestras tanto conservadas con EDTA como conservadas en tubos PAXgene)

Consulte también la Tabla 2, Guía de solución de problemas.

1. Si hay disponible suficiente sangre, vuelva a realizar la prueba empleando el tubo de recogida de muestra de sangre original y siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 11.2 (EDTA) y el apartado 11.3 (PAXgene). Si no hay disponible suficiente sangre, la prueba puede volverse a realizar con el lisado reservado en el apartado 11.2 y el apartado 11.3.





2. Si el lisado reservado en el apartado 11.2, paso 12 (EDTA) o el apartado 11.3 (PAXgene) se conserva congelado, descongélelo hasta que alcance la temperatura ambiente.
3. Asegúrese de que el lisado se mezcle bien, mezclando la muestra con un mezclador vórtex al ajuste máximo y de manera continua durante 10 segundos.
4. Transfiera 1 ml del lisado preparado a un tubo cónico de 50 ml nuevo.
5. Añada 1,5 ml de reactivo de lisis (LY) al tubo cónico nuevo que contiene el lisado.
6. Mezcle la muestra con un mezclador vórtex al ajuste máximo y de manera continua durante 10 segundos, e incube a temperatura ambiente durante 10 minutos.
7. Añada 2 ml de etanol absoluto de tipo reactivo (suministrado por el usuario) al mismo tubo cónico.
8. Mezcle la muestra con un mezclador vórtex al ajuste máximo y de manera continua durante 10 segundos y resérvela.
9. Deseche todos los reactivos de PK y LY restantes.
10. Deseche todo el lisado reservado restante.

**11.5 Preparación de la muestra para volver a realizar la prueba cuando los niveles de transcrito de BCR-ABL o ABL superan los umbrales de Ct o cuando se supera el límite de presión (para muestras tanto conservadas con EDTA como conservadas en tubos PAXgene)**

Consulte también la Tabla 2, Guía de solución de problemas.

1. Añada 100 µl de PK (proteínasa K) al fondo de un tubo cónico de 50 ml nuevo.
2. Asegúrese de que la muestra de sangre esté bien mezclada, invirtiendo el tubo de recogida de sangre 8 veces inmediatamente antes de pipetear. Consulte las instrucciones del fabricante para cada tipo de tubo de recogida de sangre.
3. Añada 50 µl de muestra de sangre al tubo que ya contiene proteinasa K.
4. Mezcle la muestra con un mezclador vórtex al ajuste máximo y de manera continua durante 3 segundos.
5. Incube a temperatura ambiente durante 1 minuto.
6. Añada 2,5 ml de reactivo de lisis (LY) al mismo tubo.
7. Mezcle la muestra con un mezclador vórtex al ajuste máximo y de manera continua durante 10 segundos.
8. Incube a temperatura ambiente durante 10 minutos.
9. Añada 2 ml de etanol absoluto de tipo reactivo (suministrado por el usuario) al mismo tubo cónico.
10. Mezcle la muestra con un mezclador vórtex al ajuste máximo y de manera continua durante 10 segundos. Reserve a temperatura ambiente.
11. Transfiera todo el contenido a la cámara de muestras del cartucho.
12. Deseche todos los reactivos de PK y LY restantes.

**11.6 Preparación del cartucho**

Para añadir la muestra al cartucho del Xpert BCR-ABL Ultra:

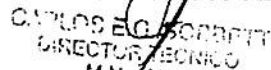
1. Saque el cartucho del envase de cartón.
2. Inspeccione el cartucho para comprobar que no esté dañado. Si está dañado, no lo utilice.
3. Abra la tapa del cartucho y transfiera todo el contenido de la ampolla de reactivo de lavado (1) a la cámara de reactivo de lavado (abertura pequeña). Consulte la Figura 1.

**Nota** Hay una fina película de plástico que cubre el anillo interior de trece (13) los orificios. Esta película no debe retirarse.

4. Pipetee todo el contenido de la muestra preparada en la cámara de muestras (abertura grande). Consulte la Figura 1.

  
 CARLOS E. SORRENTI  
 Director Técnico  
 M.M. 1998

IF-2019-41739586-APN-DNPM#ANMAT

  
 CARLOS E. SORRENTI  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 M.M. 1998

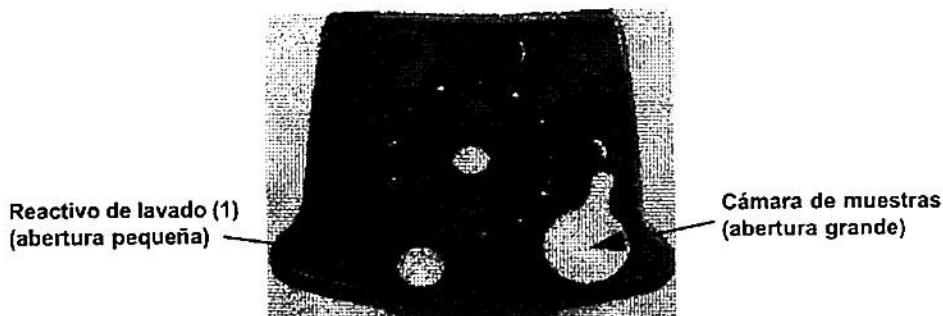


Figura 1. Cartucho del Xpert BCR-ABL Ultra (vista superior)

5. Cierre la tapa del cartucho. Asegúrese de que la tapa encaje firmemente en su sitio.

**Nota** Inicie el ensayo en los 60 minutos siguientes a la adición de la muestra preparada y el reactivo de lavado al cartucho.

### 11.7 Inicio de la prueba

Este apartado describe los pasos predeterminados para utilizar el GeneXpert System. Para obtener instrucciones detalladas, consulte el *Manual del operador del sistema GeneXpert Dx System* o el *Manual del operador del sistema GeneXpert Infinity System*, dependiendo del modelo que se esté utilizando.

**Nota** Los pasos que debe seguir pueden variar si el administrador del sistema ha cambiado el flujo de trabajo predeterminado del sistema.

1. Encienda el instrumento GeneXpert:
  - Si está utilizando el instrumento GeneXpert Dx, encienda primero el instrumento GeneXpert Dx y, a continuación, encienda el ordenador. El software GeneXpert se iniciará automáticamente.
  - o
  - Si está utilizando el instrumento GeneXpert Infinity, encienda el instrumento. En el escritorio de Windows<sup>®</sup>, haga doble clic en el icono del acceso directo del software Xpertise.
2. Inicie una sesión en el software del GeneXpert System con su nombre de usuario y su contraseña.
3. En la ventana del sistema GeneXpert System, haga clic en **Crear prueba (Create Test)** (GeneXpert Dx) o en **Solicitudes (Orders)** y **Solicitar prueba (Order Test)** (Infinity). Aparecerá la ventana Crear prueba (Create Test).
4. Escanee o escriba la ID del paciente (opcional). Si escribe la ID del paciente, asegúrese de escribirla correctamente. La ID del paciente se asocia a los resultados de la prueba, y se muestra en la ventana Ver resultados (View Results).
5. Escanee o escriba la ID de la muestra. Si escribe la ID de la muestra, asegúrese de escribirla correctamente. La ID de la muestra se asocia a los resultados de la prueba, y se muestra en la ventana Ver resultados (View Results).
6. Escanee el código de barras del cartucho del Xpert BCR-ABL Ultra. El software utiliza la información del código de barras para rellenar automáticamente los cuadros de los campos siguientes: Seleccionar ensayo (Select Assay), Id. del lote (Reagent Lot ID), N.º de serie del cartucho (Cartridge SN) y Fecha de caducidad (Expiration Date).

**Nota** Si no se escanea el código de barras del cartucho del Xpert BCR-ABL Ultra, repita la prueba con un cartucho nuevo siguiendo el procedimiento de repetición de la prueba descrito en el apartado 11.4.

7. Haga clic en **Iniciar prueba (Start Test)** (GeneXpert Dx) o en **Enviar (Submit)** (Infinity). Si el sistema le solicita que introduzca una contraseña, introduzca su contraseña.





8. Para el instrumento GeneXpert:
  - A. Abra la puerta del módulo del instrumento que tiene la luz verde intermitente y cargue el cartucho.
  - B. Cierre la puerta. La prueba se inicia y la luz verde deja de parpadear. Una vez finalizada la prueba, la luz se apaga.
  - C. Espere hasta que el sistema desbloquee la puerta del módulo antes de abrirla y retirar el cartucho.
  - D. Deseche los cartuchos usados en el recipiente de residuos de muestras adecuado de acuerdo con las prácticas habituales de su centro.

o

En el sistema GeneXpert Infinity System, coloque el cartucho en la cinta transportadora. El cartucho se cargará automáticamente, se realizará la prueba y el cartucho usado se colocará en el recipiente de residuos.

## 12. Visualización e impresión de los resultados

Este apartado describe los pasos básicos para ver e imprimir los resultados. Para obtener instrucciones más detalladas sobre cómo ver e imprimir los resultados, consulte el *Manual del usuario del sistema GeneXpert Dx System* o el *Manual del usuario del sistema GeneXpert Infinity System*, dependiendo del instrumento utilizado.

- Haga clic en el icono **Ver resultados (View Results)** para ver los resultados.
- Una vez finalizada la prueba, haga clic en el botón **Informe (Report)** de la pantalla Ver resultados (View Results) para ver o generar un archivo de informe en formato PDF.

## 13. Control de calidad

**CONTROL**

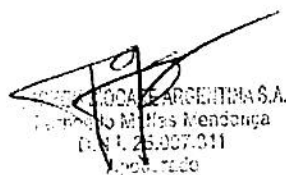
Cada prueba incluye un control endógeno (ABL) y un control de comprobación de sondas (PCC). No se necesitan controles externos.

## 14. Interpretación de los resultados

El sistema del instrumento GeneXpert interpreta automáticamente los resultados a partir de las señales de fluorescencia medidas y de los algoritmos de cálculo incorporados, y los muestra claramente en la ventana Ver resultados (View Results). Los resultados posibles se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Resultados e interpretación del ensayo Xpert BCR-ABL Ultra

Resultado	Interpretación
<b>BCR-ABL detectado (BCR-ABL has been detected)</b>  Consulte la Figura 2	Se detectó transcrito de BCR-ABL. <ul style="list-style-type: none"> <li>• BCR-ABL detectado (BCR-ABL has been detected) – Se detectó transcrito de BCR-ABL con un umbral de ciclo (Ct) dentro del rango válido y un punto final por encima del valor umbral configurado.</li> <li>• Cuando el valor del Ct del ABL es inferior a 15, hay un número de copias de ABL mínimo de 32.000 presente en la reacción.</li> <li>• Cuando el valor del Ct del ABL es inferior a 13,5, hay un número de copias de ABL mínimo de 100.000 presente en la reacción.</li> <li>• ABL: SUPERADO (ABL – PASS); se detectó transcrito de ABL con un umbral de ciclo (Ct) dentro del rango válido y un punto final por encima del valor umbral configurado.</li> <li>• Comprobación de sondas: SUPERADO (Probe Check—PASS); todos los resultados de la comprobación de sondas superaron la comprobación.</li> </ul>

  
 LABORATORIO ARGENTINO S.A.  
 Calle 14 de Mayo 1000  
 26007-011  
 Mendoza

IP 2019-4 1735586-APN-DNPM#ANMAT  
 DIRECTOR TECNICO  
 M.N. Rizzo



Tabla 1. Resultados e interpretación del ensayo Xpert BCR-ABL Ultra (continuación)

Resultado	Interpretación
<b>BCR-ABL no detectado (BCR-ABL was not detected)</b>  Consulte la Figura 3	<p>No se detectó transcrito de BCR-ABL.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• BCR-ABL no detectado (BCR-ABL was not detected) – No se detectó transcrito de BCR-ABL dentro del rango de Ct válido ni por encima del valor umbral configurado del punto final.</li><li>• Cuando el valor del Ct del ABL es inferior a 15, hay un número de copias de ABL mínimo de 32.000 presente en la reacción.</li><li>• Cuando el valor del Ct del ABL es inferior a 13,5, hay un número de copias de ABL mínimo de 100.000 presente en la reacción.</li><li>• ABL: SUPERADO (ABL – PASS); se detectó transcrito de ABL con un umbral de ciclo (Ct) dentro del rango válido y un punto final por encima del valor umbral configurado.</li><li>• Comprobación de sondas: SUPERADO (Probe Check—PASS); todos los resultados de la comprobación de sondas superaron la comprobación.</li></ul>
<b>BCR-ABL NO VÁLIDO (BCR-ABL INVALID)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• NO VÁLIDO (INVALID); el nivel de transcrito de BCR-ABL no puede determinarse debido a que la muestra contiene un exceso de transcritos de BCR-ABL o de ABL. Repita la prueba como se describe en el apartado 16.</li><li>• ABL: NO SUPERADO (ABL – FAIL); el umbral de ciclo (Ct) del ABL no estuvo dentro del rango válido o el punto final estuvo por debajo del umbral configurado. Repita la prueba como se describe en el apartado 16.</li><li>• Comprobación de sondas: SUPERADO (Probe Check—PASS); todos los resultados de la comprobación de sondas superaron la comprobación.</li></ul>
<b>ERROR</b>	<p>El nivel de transcrito de BCR-ABL no puede determinarse. Repita la prueba como se describe en el apartado 16.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• BCR-ABL: SIN RESULTADO (BCR-ABL – NO RESULT)</li><li>• ABL: SIN RESULTADO (ABL – NO RESULT)</li><li>• Comprobación de la sonda: SUPERADO*/NO SUPERADO (Probe Check – PASS*/FAIL); todos o uno de los resultados de la comprobación de sondas no superaron la comprobación.</li></ul> <p>* Si la comprobación de sondas se superó, el error se debió a que el límite máximo de presión excedió el rango aceptable o a que falló un componente del sistema.</p>
<b>SIN RESULTADO (NO RESULT)</b>	<p>El nivel de transcrito de BCR-ABL no puede determinarse. No se obtuvieron suficientes datos para producir un resultado de la prueba. Por ejemplo, esto puede ocurrir si el usuario detuvo una prueba en curso. Repita la prueba como se describe en el apartado 11.5.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• BCR-ABL: SIN RESULTADO (BCR-ABL – NO RESULT)</li><li>• ABL: SIN RESULTADO (ABL – NO RESULT)</li><li>• Comprobación de la sonda: no corresponde (Probe Check – NA (not applicable))</li></ul>

## 15. Resultados cuantitativos

Con cada kit del ensayo Xpert BCR-ABL Ultra se suministra un certificado de análisis que contiene una curva estándar específica del lote para el kit del Xpert BCR-ABL Ultra y un valor de eficacia ( $E_{1Ct}$ ). El valor de eficacia está incorporado en el código de barras del cartucho del Xpert BCR-ABL Ultra. Los cálculos detallados del valor de eficacia se incluyen en el certificado de análisis. Cada lote del kit contiene también un factor de conversión (FC) específico del lote e incorporado en el código de barras, que relaciona la salida de la prueba cuantitativa con la escala internacional (EI).<sup>13</sup>

### 15.1 BCR-ABL detectado a un nivel de N % (EI).

Si se obtiene un resultado «BCR-ABL detectado...» (BCR-ABL has been detected...), el software GeneXpert calcula el % BCR-ABL/ABL (EI) utilizando la siguiente ecuación, en la que el valor delta (incremento) de Ct ( $\Delta Ct$ ) se obtiene del Ct del ABL menos el Ct del BCR-ABL:

$$\% \text{ BCR-ABL/ABL (EI)} = E_{1Ct}^{1/\Delta Ct} \times 100 \times \text{Factor de conversión (FC)}^1$$

ARGENTINA S.A.  
Mendoza  
23037511  
Argentina



Ejemplo:  $E_{ACt}$  específico del lote = 1,96;  $FC = 1,22$

$C_t$  del ABI del ensayo = 11,3;  $C_t$  del BCR-ABL = 27,4 ;  $\Delta C_t = -16,1$

% BCR-ABI/ABL ( $EI$ ) =  $1,96^{(-16,1)} \times 100 \times 1,22 = 0,0024\% (EI)$

Resultado: BCR-ABL detectado a un nivel de 0,0024 % ( $EI$ ) [BCR-ABL has been detected at a level of 0.0024% ( $IS$ )].  
 Consulte la Figura 2.

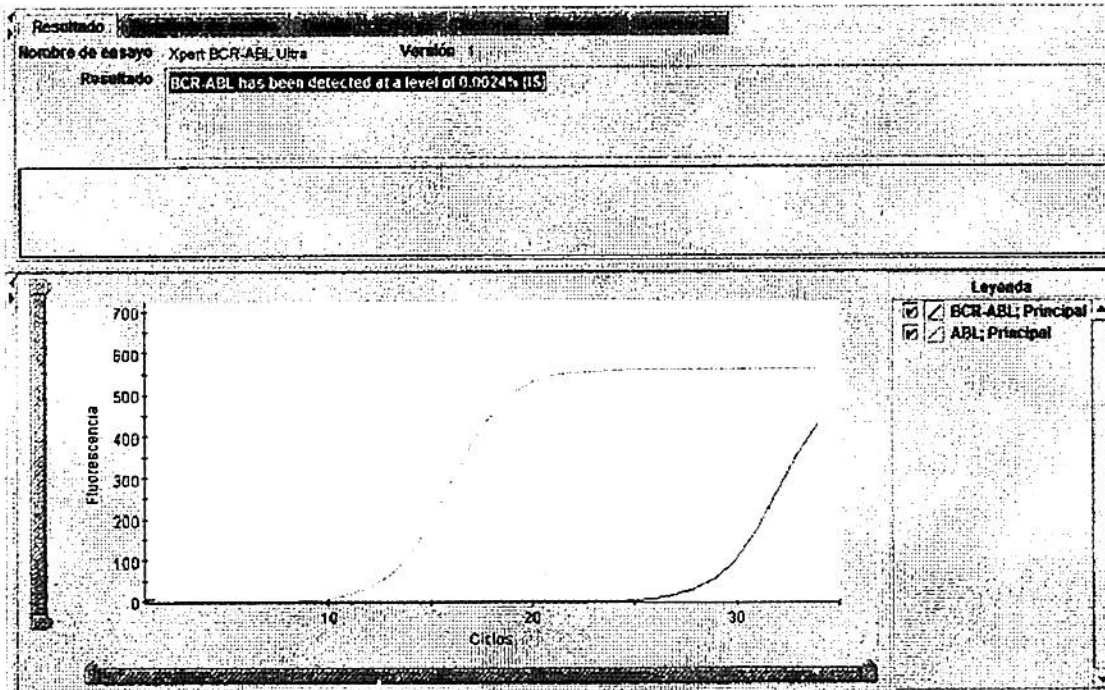


Figura 2. Ventana Ver resultados (View Results) del GeneXpert Dx: BCR-ABL detectado... (BCR-ABL Has Been Detected...)

1. El factor de conversión ( $FC$ ) es un parámetro específico de lotes que está incorporado en el código de barras del cartucho de la prueba. El valor de este factor y el  $E_{ACt}$  específico del lote se determinan en las pruebas de control de calidad de cada lote de kits del ensayo utilizando patrones secundarios derivados del grupo de muestras de referencia genética internacional de la OMS para la cuantificación del transcrito de BCR-ABL. Conjuntamente, los patrones secundarios y los valores de  $E_{ACt}$  y del  $FC$  específicos del lote calibran la salida cuantitativa del ensayo respecto a la  $EI$ . El valor del  $FC$  se ha ajustado arbitrariamente a 1,22 para el ejemplo que se muestra aquí.

ROCHE DIAGNÓSTICA ARGENTINA S.A.  
 Ferrocarril Matías Mendoza  
 D.N.I. 26.987.311  
 Apodado

IF-2019-41735586-APN-DNPM#ANMAT  
 DIRECTOR TECNICO  
 M.N. 11152

**15.2 BCR-ABL no detectado con un límite de detección de nivel N % (EI).**

Cuando el BCR-ABL es indetectable, el software GeneXpert calcula primero una proporción BCR-ABL/ABL teórica restando 32 del Ct del ABL de la prueba (Ct del ABL de la prueba - 32). El apartado Resultado de analito (Analyte Result) de la ventana Ver resultados (View Results) (no se muestra) indica el valor de Ct del ABL (columna Ct). A continuación, el software calcula el % BCR-ABL teórico, que es inferior al % teórico que se habría observado si se hubiera medido un valor de Ct del BCR-ABL real de 32.

$$\% \text{ BCR-ABL/ABL (EI)} = E_{\Delta Ct}^{(\Delta Ct)} \times 100 \times \text{Factor de conversión (FC)}^1$$

Ejemplo:  $E_{\Delta Ct}$  específico del lote = 1,96;  $FC = 1,22$

Ct del ABL del ensayo = 12,2

$$\Delta Ct \text{ teórico} = (12,2 - 32) = -19,8$$

$$\% \text{ BCR-ABL/ABL teórico} = 1,96^{(-19,8)} \times 100 \times 1,22 = 0,0002 \% \text{ (EI)}$$

Resultado: **BCR-ABL no detectado con un límite de detección de 0,0002 % (EI)** [BCR-ABL was not detected at a detection limit of 0.0002% (IS)]. Consulte la Figura 3.

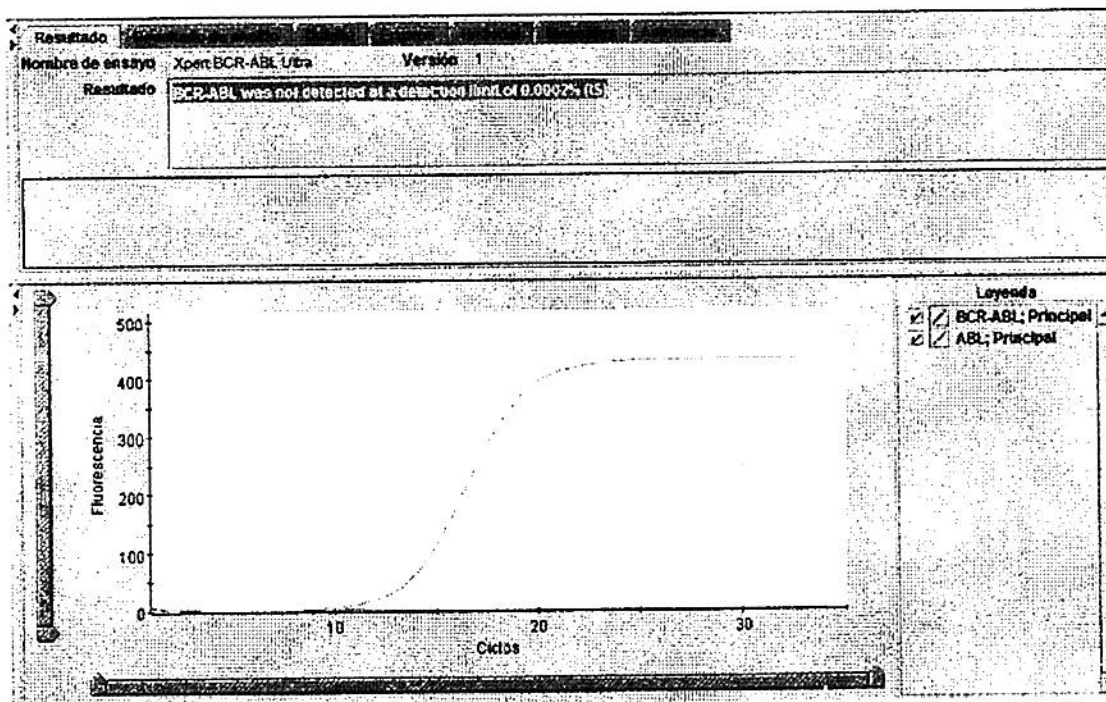


Figura 3. Ventana Ver resultados (View Results) del GeneXpert Dx: BCR-ABL no detectado... (BCR-ABL Was Not Detected...)

1. El factor de conversión (FC) es un parámetro específico de lotes que está incorporado en el código de barras del cartucho de la prueba. El valor de este factor y el  $E_{\Delta Ct}$  específico del lote se determinan en las pruebas de control de calidad de cada lote de kits del ensayo utilizando patrones secundarios derivados del grupo de muestras de referencia genética internacional de la OMS para la cuantificación del transcrito de BCR-ABL. Conjuntamente, los patrones secundarios y los valores de  $E_{\Delta Ct}$  y del FC específicos del lote calibran la salida cuantitativa del ensayo respecto a la EI. El valor del FC se ha ajustado arbitrariamente a 1,22 para el ejemplo que se muestra aquí.



16. Guía de solución de problemas

Tabla 2. Guía de solución de problemas<sup>a</sup>

Resultado de la prueba	Causas posibles	Sugerencias
BCR-ABL no válido (BCR-ABL Invalid)	El nivel de transcrito de BCR-ABL no puede determinarse debido a que la muestra contiene un exceso de transcritos de BCR-ABL o de ABL.	Repita la prueba con la muestra original y un cartucho nuevo siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 11.5.
	Fallo del control endógeno ABL: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Muestra de mala calidad</li> <li>• Inhibición de la RT-PCR</li> <li>• Si el Ct del ABL es &gt;18 o el punto final es &lt;200</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Compruebe la calidad de la muestra.</li> <li>• Repita la prueba con la muestra original (si la hay) o con lisado reservado y un cartucho nuevo siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 11.4.</li> </ul>
Error (código 2008)	La presión excede el límite (mensaje de error 2008)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Compruebe la calidad de la muestra.</li> <li>• Compruebe si hay un recuento elevado de leucocitos</li> <li>• Repita la prueba con la muestra original y un cartucho nuevo siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 11.5.</li> </ul>
Error (códigos 5006, 5007, 5008 y 5009)	Fallo de comprobación de las sondas	Repita la prueba con la muestra original (si la hay) o con lisado reservado y un cartucho nuevo siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 11.4.
Sin resultado (No Result)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fallo de recogida de datos</li> <li>• Fallos del instrumento GeneXpert (consulte una lista completa en el <i>Manual del operador del sistema GeneXpert System</i> o en el <i>Manual del operador del sistema GeneXpert Infinity System</i>), como fallos del sensor de temperatura, de la posición de inicio o de la prueba de integridad del cartucho</li> </ul>	Repita la prueba con la muestra original (si la hay) o con lisado reservado y un cartucho nuevo siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 11.4.

a. Si los errores persisten, póngase en contacto con el servicio técnico de Cepheid. Para obtener una descripción de otros mensajes de error e información para la solución de problemas, consulte el *Manual del operador del sistema GeneXpert System* o el *Manual del operador del sistema GeneXpert Infinity System*.

17. Limitaciones

- Las modificaciones de estos procedimientos pueden afectar a la eficacia diagnóstica de la prueba.
- El Xpert BCR-ABL Ultra no detecta el e1a2 (p190), el e19a2 (p230) ni otras traslocaciones menores que podrían estar presentes en muestras de sangre periférica de pacientes con leucemia.
- El Xpert BCR-ABL Ultra no detecta el b2a2 (b2a2) aberrante, en el que se eliminan partes de la secuencia adyacentes al punto de ruptura.
- No utilice heparina como anticoagulante, ya que podría inhibir la reacción PCR.
- Los tipos de muestra de citrato de sodio (NaCitrato), capa leucocitaria y médula ósea no se han validado.

  
 CARLOS E. C. CORBETT  
 Director Técnico  
 M.N. 14108

IE-2019-41735586-APN-DNPM#ANMAT  
 CARLOS E. C. CORBETT  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 M.N. 14108



## 18. Eficacia diagnóstica

### 18.1 Escala internacional (EI) y factor de conversión (FC)

El Xpert BCR-ABL Ultra cuantifica el nivel de ARNm de BCR-ABL sobre la EI y está calibrado con respecto al primer grupo de muestras de referencia genética internacional de la Organización Mundial de la salud (OMS) para la cuantificación de ARNm de BCR-ABL. Siguiendo las recomendaciones publicadas,<sup>13</sup> Cepheid estableció y desarrolló patrones secundarios alineados con el grupo primario de muestras de referencia de la OMS. El factor de conversión de la escala internacional (FC-EI) es un parámetro específico de lotes determinado para cada lote del ensayo comercializado. La eficacia del proceso de calibración y la eficacia diagnóstica de los patrones secundarios se determinan periódicamente.

### 18.2 Linealidad y rango dinámico

Se realizaron estudios para definir el rango notificable del Xpert BCR-ABL Ultra y demostrar una relación lineal entre la entrada de analito y la salida del ensayo para los puntos de ruptura e13a2 (b2a2) y e14a2 (b3a2), y para demostrar la equivalencia entre la sangre recogida en tubos con EDTA y en tubos PAXgene para ARN sanguíneo a lo largo del rango dinámico del % BCR-ABL/ABL (EI). Se analizaron grupos de cuatro (4) réplicas a cada nivel de transcrito de BCR-ABL, incluido una negativa en transcrito de BCR-ABL. Los valores de R<sup>2</sup> iguales o superiores a 0,9 fueron aceptables.

En el caso del punto de ruptura e13a2 (b2a2), representado por células cultivadas BV173, la linealidad se evaluó en 12 niveles tanto en tubos con EDTA como en tubos PAXgene. Las células cultivadas se cultivaron y se añadieron a sangre extraída de un único donante sano (sin LMC) en tubos con EDTA y en tubos PAXgene. En el caso del punto de ruptura e14a2 (b3a2), representado por células cultivadas K562, la linealidad se evaluó en 12 niveles, en el caso de la sangre anticoagulada con EDTA, y en 10 niveles, en el caso de la sangre recogida en tubos PAXgene para ARN sanguíneo. Las células cultivadas se cultivaron y se añadieron a sangre extraída de un único donante sano (sin LMC) en tubos con EDTA y en tubos PAXgene. La linealidad y los rangos dinámicos de cada punto de ruptura se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Linealidad y rango dinámico determinados en estirpes celulares (% de BCR-ABL/ABL [EI])

Punto de ruptura	Tipo de tubo de recogida de sangre	Linealidad y rango dinámico	Valor de R <sup>2</sup>
e13a2(b2a2)	EDTA	De ~10 % (EI) a ~0,0011 % (EI)	0,9805
	PAXgene	De ~10 % (EI) a ~0,0045 % (EI)	0,9787
e14a2 (b3a2)	EDTA	De ~8 % (EI) a ~0,0004 % (EI)	0,9856
	PAXgene	De ~8 % (EI) a ~0,001 % (EI)	0,9555

### 18.3 Sensibilidad analítica (límite de detección, límite de cuantificación, límite del blanco)

Se realizaron estudios para determinar el límite de detección (LD), el límite de cuantificación (LC) y el límite del blanco (LB) de: Xpert BCR-ABL Ultra tanto para el punto de ruptura e13a2 (b2a2) como para el e14a2 (b3a2). Para cada punto de ruptura, se añadieron células cultivadas K562 o BV173 a sangre extraída de un único donante sano (sin LMC) en tubos con EDTA y en tubos PAXgene. Se preparó una serie de diluciones utilizando las muestras emparejadas de sangre recogidas en tubos con EDTA y en tubos PAXgene de un único donante sano. Se analizaron al menos veinte (20) réplicas para cada nivel de adición.

El LD de cada punto de ruptura por tipo de tubo de sangre se definió como el % más bajo de la proporción BCR-ABL/ABL (EI) que se pudo distinguir reproduciblemente de muestras negativas con una confianza igual o superior al 95 % analizando un total de veinte (20) réplicas. El LC de cada punto de ruptura por tipo de tubo de sangre se definió como el % de la proporción de BCR-ABL/ABL (EI) por prueba que puede detectarse reproduciblemente dentro de una diferencia de 3 veces el valor de concentración de la proporción de entrada diana. El LB es el % más alto de la proporción BCR-ABL/ABL (EI) que se espera encontrar al analizar un mínimo de 20 réplicas de una muestra de blanco sin contenido de analito. Los cálculos de LD, LC y LB correspondiente a cada punto de ruptura se resumen en la Tabla 4 y en la Tabla 5.



Tabla 4. Límite de detección, límite de cuantificación y límite del blanco calculados en estirpes celulares (% de BCR-ABL/ABL [E])

Punto de ruptura	Tipo de tubo de recogida de sangre	LD <sub>95</sub> % (% BCR-ABL/ABL [E])	LC (% BCR-ABL/ABL [E])	LB (% BCR-ABL/ABL [E])
e14a2 (b3a2)	EDTA	~0,003 % (E) (20/20)	~0,003 % (E)	0,00017 %
	PAXgene	~0,01 % (E) (20/20)	~0,01 % (E)	0,00042 %
e13a2 (b2a2)	EDTA	~0,01 % (E) (21/21)	~0,01 % (E)	0,00061 %
	PAXgene	~0,04 % (E) (21/21)	~0,04 % (E)	0,00089 %

Tabla 5. % BCR-ABL/ABL y detección de réplicas positivas de los análisis de sensibilidad analítica en estirpes celulares

e14a2 (b3a2)				e14a2 (b2a2)			
Tipo de tubo	% de BCR-ABL/ABL (E)	Positivos/réplicas	Promedio <sup>a</sup> de Ct del ABL	Tipo de tubo	% de BCR-ABL/ABL (E)	Positivos/réplicas	Promedio <sup>a</sup> de Ct del ABL
EDTA	0,07	21/21	11,7±0,5	EDTA	0,28	21/21	11,6±0,7
	0,007	20/20	11,0±0,4		0,028	21/21	12,1±0,7
	0,003	20/20	11,2±0,4		0,014	21/21	11,6±0,7
	0,002	20/20	11,8±0,7		0,010	21/21	11,9±0,7
	0,0016	57/61	11,5±0,6		0,007	16/21	12,2±0,8
	0,0007	15/21	11,3±0,4		0,003	14/22	11,9±0,6
	0,0003	12/21	11,3±0,5		0,001	7/21	11,6±0,2
	0,0002	6/21	11,1±0,4		0,0007	8/21	12,0±0,6
	0	0/21	11,4±0,5		0	0/21	12,2±0,6
PAXgene	0,03	21/21	12,8±0,3	PAXgene	0,20	21/21	12,9±0,5
	0,01	20/20	12,9±0,3		0,07	21/21	13,3±0,6
	0,005	18/20	12,9±0,3		0,04	21/21	13,0±0,5
	0,003	16/21	12,8±0,5		0,02	19/21	13,2±0,7
	0,002	16/22	12,5±0,5		0,01	18/21	13,0±0,6
	0,002	15/21	12,8±0,3		0	0/21	13,4±0,8
	0,001	12/21	12,9±0,5				
	0,001	4/21	12,7±0,5				
	0	0/21	12,9±0,6				

a. Todos los promedios de Ct del ABL están por debajo de 15, lo que indica que en cada reacción hubo un mínimo de 32.000 copias de ABL.

*[Handwritten signature]*  
ANMAT S.A.  
Ciudad de Mendoza  
Calle 25 de Mayo 911  
Mendoza



#### 18.4 Especificidad analítica

La especificidad analítica del Xpert BCR-ABL Ultra se evaluó analizando muestras de sangre extraída de cincuenta y uno (51) donantes sanos (sin LMC) en tubos con EDTA y en tubos PAXgene. Se analizaron cuatro (4) réplicas de cada tipo de muestra de sangre de cada donante.

El Xpert BCR-ABL Ultra no detectó ninguna señal de BCR-ABL en cincuenta (50) de los cincuenta y uno (51) donantes sanos, en el caso de las muestras con EDTA, y en cincuenta y uno (51) de los cincuenta y uno (51) donantes sanos, en el caso de las muestras recogidas en tubos PAXgene. Un donante sano arrojó un resultado de BCR-ABL detectado de 0,00026 % (EI) en una de las cuatro réplicas con EDTA analizadas. En conclusión, el Xpert BCR-ABL Ultra es específico respecto al transcrito de ARNm de BCR-ABL y tiene una especificidad analítica del 99,5 % en el caso de muestras de sangre con EDTA (199/200; se excluyeron cuatro réplicas con resultados de **ERROR** o **NO VÁLIDO [INVALID]**) y del 100 % en el de muestras de sangre recogidas en tubos PAXgene (202/202; se excluyeron dos réplicas con resultados de **ERROR** o **NO VÁLIDO [INVALID]**).

#### 18.5 Contaminación por arrastre

Se realizó un estudio para demostrar que los cartuchos GeneXpert autónomos de un solo uso previenen la contaminación por arrastre procedente de cartuchos analizados secuencialmente en el mismo módulo. Para demostrar esto, se analizaron muestras negativas a continuación de muestras positivas muy altas en el mismo módulo GeneXpert. Este estudio consistió en procesar una muestra normal de BCR-ABL «BCR-ABL no detectado» (BCR-ABL was not detected) (sangre negativa en LMC) en EDTA en el mismo módulo GeneXpert inmediatamente después de una muestra «BCR-ABL detectado» (BCR-ABL detected) (sangre positiva en LMC simulada) alta con  $3,8 \times 10^4$  células/ml de células K562 añadidos a sangre negativa en LMC para obtener una proporción ~10 % de BCR-ABL/ABL (EI). Esta secuencia de análisis se repitió veinte (20) veces en cuatro (4) módulos GeneXpert. Todas las veinte (20) muestras positivas en BCR-ABL se notificaron correctamente como «BCR-ABL detectado...» (BCR-ABL has been detected...), mientras que todas las veinte (20) muestras negativas en BCR-ABL se notificaron correctamente como «BCR-ABL no detectado...» (BCR-ABL was not detected...).

#### 18.6 Estudio de sustancias interferentes

Este estudio se realizó con sustancias o condiciones que pueden estar presentes en muestras de sangre completa y que es posible que interfirieran en el Xpert BCR-ABL Ultra. Las sustancias o condiciones potencialmente interferentes pueden incluir, entre otras: bilirrubina, colesterol y lípidos (lipemia). El impacto potencial de la sangre hemolizada se evalúa como parte de la estabilidad de las muestras en el apartado 18.7. Para imitar muestras de sangre positivas en BCR-ABL, las cuatro sustancias o condiciones potencialmente interferentes mencionadas más arriba se comprobaron en un fondo de sangre de donantes sanos normales (sin LMC), recogida en tubos con EDTA o en tubos PAXgene, a la que se añadieron células cultivadas BV173 o K562 con un objetivo de proporción de BCR-ABL/ABL (EI) ~0,1 %.

Además, las sustancias o condiciones potencialmente interferentes se comprobaron en muestras contenidas en tubos con EDTA o en tubos PAXgene extraída de quince (15) sujetos con LMC con niveles de transcrito de BCR-ABL de proporción de BCR-ABL/ABL (EI) de >1 %, 0,1-1 % y <0,1 %. Se analizaron cinco (5) muestras de sangre por cada nivel. Cada muestra y cada tipo de tubo (con EDTA y PAXgene) se analizaron con cada una de las sustancias potencialmente interferentes. También se incluyó una condición de control (en la que no se añadió sustancia interferente). Se analizaron cuatro réplicas para cada tipo de tubo de sangre (con EDTA y PAXgene).

El estudio comparó condiciones de control por tipo de tubo de recogida de sangre (en las que no se añadieron sustancias interferentes adicionales a la sangre del donante) con condiciones obtenidas añadiendo sustancias hasta alcanzar el nivel de prueba recomendado o altas concentraciones de analito según las pautas EP7-A2 del CLSI.<sup>16</sup> Consulte la Tabla 6. Por cada condición de análisis se analizaron cuatro (4) réplicas por cada sustancia potencialmente interferente. La sustancia interferente analizada se consideró interferente si la proporción de BCR-ABL/ABL (EI) en % mostró una diferencia de más de tres veces la proporción del control.

Tabla 6. Condiciones o sustancias endógenas potencialmente interferentes

Sustancia interferente	Nivel (EI)
Bilirrubina	20 mg/dl
Colesterol, total	500 mg/dl
Triglicéridos, total (lípidos)	3000 mg/dl
Heparina	3000 U/l



Las sustancias o condiciones interferentes comprobadas en este estudio no inhibieron el Xpert BCR-ABL Ultra. Aunque se observó un cierto grado de variabilidad y diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) en algunas de las condiciones comprobadas, las diferencias en la proporción de BCR-ABL/ABL (EI) en % estuvieron dentro de la diferencia de tres veces el valor. Por lo tanto, el riesgo de cuantificación inexacta asociado a estas sustancias y condiciones potencialmente interferentes es insignificante. Los resultados se resumen en la Tabla 7.

**Tabla 7. Sustancias interferentes comprobadas con Xpert BCR-ABL Ultra utilizando muestras artificiales y clínicas recogidas en tubos con EDTA y en tubos PAXgene**

Anticoagulante		EDTA			PAXgene		
		0,01-0,1 %	0,1-1 %	>1 %	0,01-0,1 %	0,1-1 %	>1 %
Cambios del número de veces en las condiciones comprobadas	Bilirrubina	<2 veces	<2,5 veces	<2 veces	<2 veces	<2,5 veces	<2 veces
	Colesterol	<2 veces	<2 veces	<2 veces	<2 veces	<2 veces	<2 veces
	Heparina	<2 veces	<2 veces	<2 veces	<2 veces	<2 veces	<2 veces
	Triglicéridos	<2 veces	<2 veces	<2 veces	<2 veces	<2 veces	<2 veces

### 18.7 Estabilidad de las muestras

Se realizó un estudio para evaluar la estabilidad de las muestras. A las muestras de sangre de donantes sanos normales (sin LMC) extraída en tubos con EDTA o en tubos PAXgene se les añadieron células K562 o BV173 a una concentración diana de 0,1 % de BCR-ABL/ABL (EI). La proporción del % de BCR-ABL/ABL (EI) se utilizó para evaluar los cambios en la eficacia atribuibles a la estabilidad de las muestras. La precisión aceptable para BCR/ABL se define como la capacidad para detectar al menos una diferencia de tres veces el valor de concentración para todas las concentraciones comprobadas. En todas las condiciones comprobadas, el cambio cuantitativo del promedio de la proporción del % de BCR-ABL/ABL (EI) estuvo dentro de una diferencia de tres veces el valor.

Los resultados de este estudio respaldan las condiciones recomendadas para la conservación de las muestras a temperatura refrigerada (2-8 °C) durante un máximo de 72 horas (tres [3] días), en el caso de las muestras de sangre extraída en tubos con EDTA, y hasta 120 horas (cinco [5] días), en el caso de las muestras de sangre extraída en tubos PAXgene.

### 19. Eficacia clínica

La eficacia diagnóstica del Xpert BCR-ABL Ultra se determinó mediante un estudio de investigación multicéntrico de dos fases. En el estudio se obtuvo prospectivamente, en tubos con EDTA y en tubos PAXgene, sangre periférica de sujetos con LMC recogida independientemente, además de la sangre periférica requerida para los análisis de la atención médica ordinaria. Cada muestra se dividió para los análisis comparativos con el ensayo GeneXpert BCR-ABL y el Xpert BCR-ABL Ultra.

El grupo total incluyó a 165 sujetos que representaban a 330 resultados emparejados posibles para los dos ensayos con los dos tipos de tubos de recogida de sangre. De los análisis realizados con el Xpert BCR-ABL Ultra, el 91,2 % (301/330) fueron satisfactorios al primer intento. Los casos indeterminados están categorizados por tubo y tipo de resultado en la Tabla 8.

**Tabla 8. Casos indeterminados**

	PAXgene	EDTA
No válido	11	3
Error	8 <sup>a</sup>	5 <sup>a</sup>
Sin resultado	0	2
Total	19	19
% total	11,5 % (19/165)	6,06 % (10/165)

- a. Dos casos de PAXgene y dos casos de EDTA que produjeron un resultado de error se debieron a un corte del suministro eléctrico en el centro durante los análisis.

La linealidad de los dos ensayos se comparó en un análisis de regresión lineal. En las muestras con EDTA, los dos ensayos están bien correlacionados. Un análisis de regresión con los resultados del Xpert BCR-ABL Ultra en el eje Y y los resultados del ensayo GeneXpert BCR-ABL en el eje X produce una línea de regresión con una pendiente cercana a 1,0, una ordenada en el origen cercana a cero y una  $R^2 = 0,9499$ . Consulte la Figura 4.

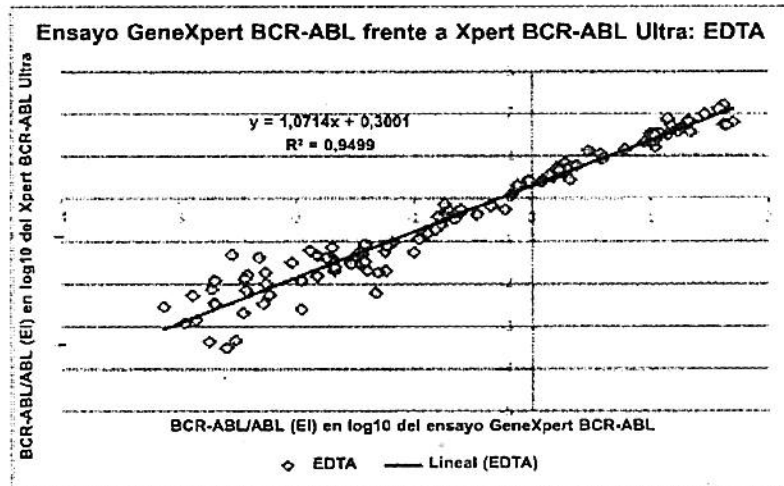


Figura 4. Análisis de regresión lineal que compara el ensayo GeneXpert BCR-ABL con el Xpert BCR-ABL Ultra empleando muestras de sangre con EDTA

En las muestras recogidas en tubos PAXgene, los dos análisis también están bien correlacionados. Un análisis de regresión con los resultados del Xpert BCR-ABL Ultra en el eje Y y los resultados del ensayo GeneXpert BCR-ABL en el eje X produce una línea de regresión con una pendiente cercana a 1,0, una ordenada en el origen cercana a cero y una  $R^2 = 0,9326$ . Consulte la Figura 5.

Ensayo GeneXpert BCR-ABL frente a Xpert BCR-ABL Ultra: PAXgene

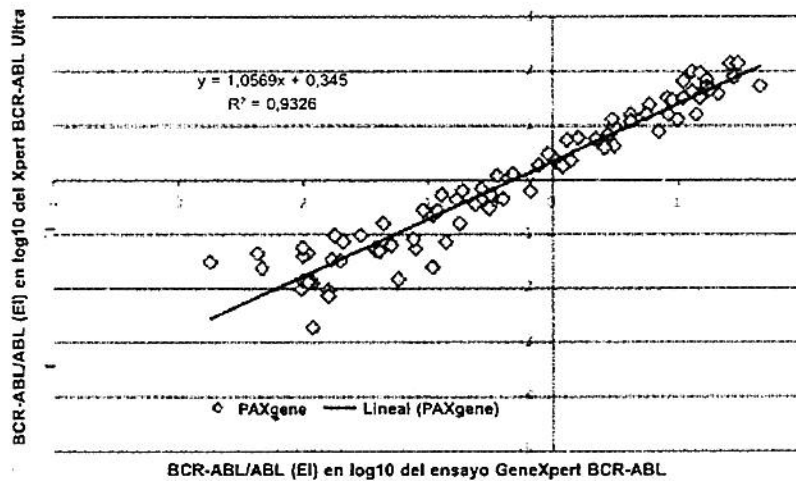


Figura 5. Análisis de regresión lineal que compara el ensayo GeneXpert BCR-ABL con el Xpert BCR-ABL Ultra empleando muestras de sangre recogidas en tubos PAXgene

APERTURA S.A.  
Calle 13 de Mayo 1311  
Montevideo

CAP. 08 BC. 1735586-APN-DNPM#ANMAT  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 11158

Un modelo lineal general de los mismos datos muestra que el tipo de tubo de recogida de sangre no afecta a los resultados del ensayo ( $p > 0,05$  en todos los casos).

El sesgo medio entre los dos ensayos se evaluó con un análisis de Bland-Altman. Dicho análisis demostró un ligero sesgo medio del Xpert BCR-ABL Ultra a arrojar resultados superiores a los del ensayo GeneXpert BCR-ABL. El sesgo medio entre el conjunto de datos es de 0,29. Consulte la Figura 6.

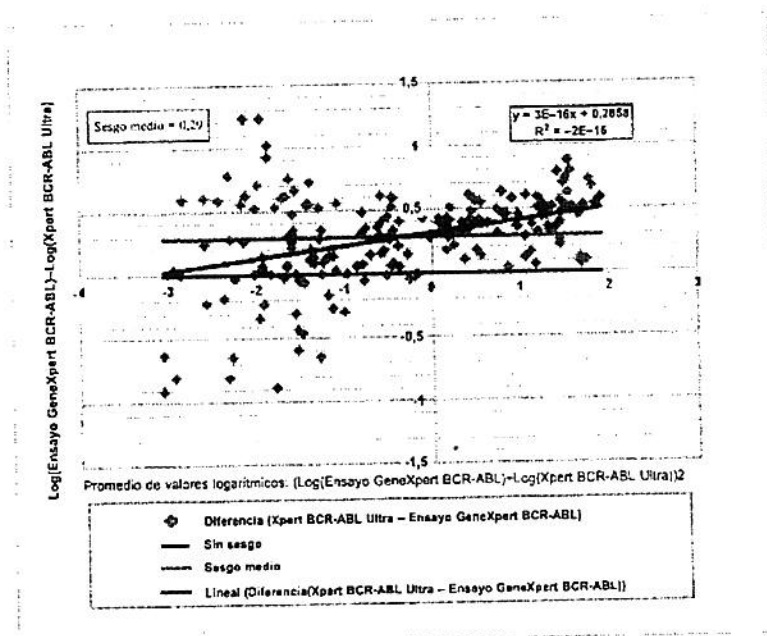


Figura 6. Análisis de Bland-Altman del ensayo GeneXpert BCR-ABL frente al Xpert BCR-ABL Ultra

La evaluación de la concordancia general (positivo o negativo para la presencia de ARNm de BCR-ABL) de los ensayos en el conjunto de datos arrojó un PCP del 95,5 % y un PCN del 71,1 %. Consulte la Tabla 9. El Xpert BCR-ABL Ultra detectó 26 muestras que dieron negativo en el ensayo GeneXpert BCR-ABL. Veintiuna de las 26 muestras fueron <0,01 % (EI).

Tabla 9. Concordancia de la eficacia del ensayo GeneXpert BCR-ABL frente a Xpert BCR-ABL Ultra

Xpert BCR-ABL Ultra	Ensayo GeneXpert BCR-ABL		
	Pos.	Neg.	Total
Pos.	192	26	218
Neg.	9	64	73
Total	201	90	281
	PCP:	95,52 % (IC del 95 %: 91,67-97,93)	
	PCN:	71,11 % (IC del 95 %: 60,60-80,18)	
	VPP:	88,07 % (IC del 95 %: 83,01-92,06)	
	VPN:	87,67 % (IC del 95 %: 77,88-94,20)	



Se evaluó la concordancia del estado de la respuesta molecular mayor (RMM) entre los dos ensayos. Específicamente, se consideró que se daba concordancia cuando cada uno de los dos ensayos generó un valor de BCR-ABL  $\leq 0,1$  % de BCR-ABL/ABL (E) en una muestra determinada. Se consideró que se daba concordancia en cuanto al estado sin RMM cuando cada uno de los dos ensayos generó un valor de BCR-ABL  $> 0,1$  % de BCR-ABL/ABL (E) en una muestra determinada. El porcentaje de concordancia global (PCG) es una medida de la concordancia global entre los métodos en todo el conjunto de datos (se incluyeron todos los resultados emparejados válidos/sin error, independientemente del nivel de transcrito de BCR-ABL).

En el caso de las muestras recogidas en tubos con EDTA, el PCP, el PCN y el PCG entre los dos ensayos fueron del 100,0 % al nivel de la RMM. Consulte la Tabla 10.

**Tabla 10. Concordancia de la RMM del ensayo GeneXpert BCR-ABL y del Xpert BCR-ABL Ultra: EDTA**

Xpert BCR-ABL Ultra	Ensayo GeneXpert BCR-ABL		
	RMM ( $\leq 0,1$ % [E])	Sin RMM ( $> 0,1$ % [E])	Total
RMM ( $\leq 0,1$ % [E])	90	0	90
Sin RMM ( $> 0,1$ % [E])	0	60	60
<b>Total</b>	<b>90</b>	<b>60</b>	<b>150</b>
	PCP:	100 % (IC del 95 %: 96,0-100)	
	PCN:	100 % (IC del 95 %: 94,0-100)	
	PCG:	100 % (IC del 95 %: 97,6-100)	

En el caso de las muestras recogidas en tubos PAXgene, el PCP, el PCN y el PCG entre los dos ensayos fueron del 97,6 %, del 96,5 % y del 97,2 %, respectivamente, al nivel de la RMM. Consulte la Tabla 11.

**Tabla 11. Concordancia de la RMM del ensayo GeneXpert BCR-ABL y del Xpert BCR-ABL Ultra: PAXgene**

Xpert BCR-ABL Ultra	Ensayo GeneXpert BCR-ABL		
	RMM ( $\leq 0,1$ % [E])	Sin RMM ( $> 0,1$ % [E])	Total
RMM ( $\leq 0,1$ % [E])	82	2	84
Sin RMM ( $> 0,1$ % [E])	2	55	57
<b>Total</b>	<b>84</b>	<b>57</b>	<b>141</b>
	PCP:	97,6 % (IC del 95 %: 91,7-99,7)	
	PCN:	96,5 % (IC del 95 %: 87,9-99,6)	
	PCG:	97,2 % (IC del 95 %: 92,9-99,2)	

Se evaluó la concordancia del estado de RM4.0 entre los dos ensayos. Específicamente, se consideró que se daba concordancia cuando cada uno de los dos ensayos generó un valor de BCR-ABL  $\leq 0,01$  %.

BCR-ABL/ABL (E) de una muestra determinada. Se consideró que se daba concordancia en cuanto al estado sin RM4.0 cuando cada uno de los dos ensayos generó un valor de BCR-ABL  $> 0,01$  % de BCR-ABL/ABL (E) en una muestra determinada. El porcentaje de concordancia global (PCG) es una medida de la concordancia global entre los métodos en todo el conjunto de datos (se incluyeron todos los resultados emparejados válidos/sin error, independientemente de los niveles de transcrito de BCR-ABL).

En el caso de las muestras recogidas en tubos con EDTA, el PCP, el PCN y el PCG entre los dos ensayos fueron del 100,0 %, del 96,6 % y del 98,0 %, respectivamente, al nivel de la RM4.0. Consulte la Tabla 12.

RODRIGO GARCIA ARGENTINA S.A.  
Buenos Aires, Mendoza  
C.I.B. 26307311  
Aprobado

IF-2019-41735886-APN-DNPM#ANMAT  
CARLOS G. BOCCA  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 11558  
Página 21 de 29

Tabla 12. Concordancia de la RM4.0 del ensayo GeneXpert BCR-ABL y del Xpert BCR-ABL Ultra: EDTA

Xpert BCR-ABL Ultra	Ensayo GeneXpert BCR-ABL			
		RM4.0 [≤0,01 % (E)]	Sin RM4.0 (>0,01 % (E))	Total
	RM4.0 [≤0,01 % (E)]	62	3	65
	Sin RM4.0 (>0,01 % (E))	0	85	85
Total	62	88	150	
PCP:		100 % (IC del 95 %: 94,2-100)		
PCN:		96,6 % (IC del 95 %: 90,4-99,3)		
PCG:		98,0 % (IC del 95 %: 94,3-99,6)		

En los once casos de la Tabla 12 en los que el Xpert BCR-ABL Ultra clasificó una muestra como sin RM4.0 y el ensayo GeneXpert BCR-ABL clasificó la muestra como con RM4.0, el % de BCR-ABL/ABL (E) estuvo cerca del umbral de 0,01 %, yendo de 0,012 a 0,057 % (E).

En el caso de las muestras recogidas en tubos PAXgene, el PCP, el PCN y el PCG entre los dos ensayos fueron del 82,5 %, del 94,9 % y del 89,4 %, respectivamente, al nivel de la RM4.0. Consulte la Tabla 13.

Tabla 13. Concordancia de la RM4.0 del ensayo GeneXpert BCR-ABL y del Xpert BCR-ABL Ultra: PAXgene

Xpert BCR-ABL Ultra	Ensayo GeneXpert BCR-ABL			
		RM4.0 [≤0,01 % (E)]	Sin RM4.0 (>0,01 % (E))	Total
	RM4.0 [≤0,01 % (E)]	52	4	56
	Sin RM4.0 (>0,01 % (E))	11	74	85
Total	63	78	141	
PCP:		82,5 % (IC del 95 %: 70,9-90,9)		
PCN:		94,9 % (IC del 95 %: 87,8-98,6)		
PCG:		89,4 % (IC del 95 %: 83,1-93,9)		

## 20. Precisión y reproducibilidad

La precisión y la reproducibilidad del Xpert BCR-ABL Ultra se evaluaron en un estudio multicéntrico. En el estudio se elaboraron prospectivamente muestras artificiales en cuatro días diferentes del estudio. Cada muestra consistió en células cultivadas K562 diluidas en un fondo de sangre de donante sano normal (sin LMC) extraída en una bolsa de donación de sangre con EDTA para producir una muestra conjunta común a un nivel diana de transcrito de ARNm de BCR-ABL. Esta muestra conjunta se dividió en alícuotas en tubos de muestras de sangre individuales y se envió sobre hielo con entrega en 24 horas a cuatro o cinco laboratorios analíticos. Se evaluaron cuatro niveles, cada uno de ellos en su propio día de análisis exclusivo, con niveles seleccionados de transcrito de ARNm de BCR-ABL que representaban el rango dinámico del ensayo (reducción desde ~2-log a ~5-log [E]). Una vez recibidos los tubos, dos operadores de cada centro seleccionaron aleatoriamente ocho (8) tubos de un total de veinte y los analizaron con el Xpert BCR-ABL Ultra siguiendo las instrucciones del prospecto.

En el caso de las muestras con reducción 2-log, 4-log y 5-log, cuatro laboratorios estuvieron disponibles para recibir y analizar muestras el día del análisis, y se obtuvieron 64/64 (100,0 %), 63/64 (98,4 %) y 63/64 (98,4 %) resultados utilizables por cada muestra, respectivamente. En el caso de la muestra con reducción 3-log, cinco laboratorios estuvieron disponibles para recibir y analizar muestras el día del análisis, y se obtuvieron 76/80 (95,0 %) resultados utilizables.





Todas las muestras diana de reducción 2-log, 3-log y 4-log se clasificaron correctamente como positivas para BCR-ABL. Entre las muestras diana de reducción 5-log, el 50,8 % (32/63) se clasificaron correctamente como positivas para BCR-ABL; las restantes muestras diana de reducción 5-log no se detectaron. Los resultados «no detectado» son un artefacto asociado al uso de muestras artificiales y células cultivadas artificiales. Consulte la Tabla 14. Se sabe que la estirpe celular cultivada utilizada en este estudio (K562) expresa el ARNm de BCR-ABL a números de copias considerablemente superiores a los de las células de LMC naturales. Con altos niveles de expresión, la dilución calculada de células cultivadas a células normales para obtener una muestra de reducción ~5-log fue de 0,6 células/ml. Así, con una entrada de muestra de cuatro ml, hay un efecto de muestreo aleatorio considerable para el número de células con BCR-ABL que se presentan de hecho al cartucho de la prueba para el análisis.

Tabla 14. Resumen de los resultados cualitativos

		Diana de 2-log	Diana de 3-log	Diana de 4-log	Diana de 5-log
Centro 1	Op 1	100 % (8/8)	100 % (8/8)	100 % (8/8)	No procede
	Op 2	100 % (8/8)	100 % (8/8)	100 % (8/8)	
Centro 2	Op 1	100 % (8/8)	100 % (6/6) <sup>a,b</sup>	100 % (8/8)	50,0 % (4/8)
	Op 2	100 % (8/8)	100 % (7/7) <sup>b</sup>	100 % (8/8)	14,3 % (1/7) <sup>a</sup>
Centro 3	Op 1	100 % (8/8)	100 % (8/8)	No procede	50,0 % (4/8)
	Op 2	100 % (8/8)	100 % (8/8)		87,5 % (7/8)
Centro 4	Op 1	100 % (8/8)	100 % (8/8)	100 % (8/8)	62,5 % (5/8)
	Op 2	100 % (8/8)	100 % (8/8)	100 % (8/8)	50,0 % (4/8)
Centro 5	Op 1	No procede	100 % (7/7) <sup>a</sup>	100 % (8/8)	62,5 % (5/8)
	Op 2		100 % (8/8)	100 % (7/7) <sup>a</sup>	25,0 % (2/8)
Global		100 % (64/64)	100 % (76/76)	100 % (63/63)	50,8 % (32/63)

- a. En dos muestras diana de 3-log, en una de 4-log y en otra de 5-log se obtuvieron resultados de **ERROR** debidos a un fallo del control interno.
- b. Se obtuvieron resultados de **SIN RESULTADO (NO RESULT)** en el caso de dos muestras diana de 3-log.

La media, la desviación estándar y el % de CV de los niveles de transcrito de ARNm de BCR-ABL de cada muestra se muestran en la Tabla 14; también se incluyen los resultados obtenidos en el momento de la preparación de la muestra conjunta para la comparación. La precisión global en los tres niveles superiores de transcrito (las muestras de reducción diana de 2-log, 3-log y 4-log, respectivamente) es suficiente para la resolución de al menos un orden de magnitud. Consulte la Tabla 15. Hay un solapamiento en los niveles inferiores de transcrito evaluados (aproximadamente por las muestras de reducción diana de 4-log y 5-log), pero la diferencia en la media de transcrito entre estas dos muestras es inferior a 8 veces el valor. Como se ha indicado más arriba, se sabe que la estirpe celular cultivada utilizada en este estudio (K562) expresa el ARNm de BCR-ABL a números de copias considerablemente superiores a los de las células de LMC naturales. Esto introduce una variabilidad en la notificación del nivel de transcrito de BCR-ABL a niveles bajos de dilución que representa un artefacto de la muestra, y no la eficacia diagnóstica del ensayo como se ha explicado más arriba.

LABORATORIO ARGENTINA S.A.  
Bosch y Avda. Mendoza  
D.N. 20.357.011  
Apo. 1000

C.T.F. 2016-41235586-APN-DNPM#ANMAT  
DIRECTOR TECNICO  
M.M. 1108



Tabla 15. Resumen de los niveles y la variación de transcrito para cada muestra de precisión

Muestra	Esperado			Observado		
	Media de %	DE	CV	Media de %	DE	CV
2-log	2,13	0,004	19,9 %	1,63	0,351	21,6 %
3-log	0,53	0,001	23,2 %	0,41	0,139	33,9 %
4-log	0,012	0,0001	70,6 %	0,010	0,0076	78,2 %
5-log	0,0023	0,00002	75,8 %	0,0013	0,00164	130,0 %

**21. Sensibilidad clínica en muestras positivas bajas para LMC**

Se realizó un estudio para calcular la precisión y el límite inferior de sensibilidad clínica del ensayo Xpert BCR-ABL Ultra utilizando 12 sujetos positivos para LMC con antecedentes clínicos indicativos de haber adquirido y mantenido la RMM. El estudio se realizó con muestras de punto de ruptura e14a2 (b3a2) o e13a2 (b2a2), dependiendo de lo que se observó de manera natural en los sujetos del estudio. Se produjeron un total de 20 réplicas de lisado de muestra con EDTA para cada sujeto haciendo o sin hacer una dilución seriada en un lisado de muestra con EDTA normal. La sensibilidad clínica en las muestras positivas bajas para LMC se resume en la Tabla 16, indicando que la sensibilidad clínica del ensayo alcanza una reducción de más de 4.5-log con una tasa de detección  $\geq 95$  %.

Tabla 16. Sensibilidad clínica en muestras positivas bajas para LMC

Id. muestra	Tipo de traslocación	Original/ dilución	% de BCR-ABL/ABL				N.º calculado de copias de ABL
			Promedio de reducción log	DE	Detectado	Promedio <sup>a</sup> de Ct del ABL	
BMA035002	b3a2	Original	-3,45	0,17	20/20	11,70	>250K
BMA199001	b2a2	Original	-3,53	0,21	20/20	11,22	>250K
BMA060004	b3a2	Original	-3,56	0,15	20/20	11,80	>250K
BMA035007	b3a2	Original	-4,01	0,26	20/20	12,09	>200K
BMA035003	b2a2	Original	-4,10	0,29	18/18 <sup>c</sup>	12,40	>200K
BMA133020	b2a2	Original	-4,37	0,18	20/20	11,40	>250K
BMA133016	No disponible <sup>b</sup>	Original	-4,52	0,36	18/19 <sup>c</sup>	11,82	>250K
BMA133005	No disponible <sup>b</sup>	Original	-5,12	0,42	19/20	10,36	>500K
BMA133014	b2a2	Original	-5,25	0,43	13/19	10,78	>500K
BMA133009	b2a2	Original	-4,07	0,28	20/20	12,25	>200K
		Dilución 1:2	-4,44	0,41	20/20	12,11	>200K
		Dilución 1:4	-4,68	0,51	18/20	11,68	>250K
BMA133007	b3a2	Original	-4,46	0,25	20/20	11,50	>250K
		Dilución 1:2	-4,67	0,29	20/20	11,60	>250K
		Dilución 1:4	-5,13	0,31	17/20	11,50	>250K
BMA133004	No disponible <sup>b</sup>	Original	-4,25	0,19	20/20	11,74	>250K
		Dilución 1:2	-4,44	0,22	19/20	11,47	>250K
		Dilución 1:4	-4,83	0,36	20/20	11,71	>250K
		Dilución 1:8	-5,01	0,26	17/20	11,69	>250K

- a. Todos los promedios de Ct del ABL son inferiores a 13,5, lo que indica que hay un número de copias de ABL mínimo de 100.000 presente en la reacción.  
 b. Punto de ruptura no determinado debido a la falta de disponibilidad de muestras.  
 c. En una o dos de las 20 réplicas analizadas se obtuvieron resultados de **ERROR** debido a un fallo del control interno.

LABORATORIO ARGENTINA S.A.  
 C/ Las Mercedes  
 C.P. 2007-311  
 Apodecado

IE-2019-4173586-APN-DNPM#ANMAT  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 M.N. 11108





**23. Oficinas centrales de Cepheid**

Sede central corporativa	Sede central europea
Cepheid 904 Caribbean Drive Sunnyvale, CA 94089-1189 EE. UU.	Cepheid Europe S.A.S. Vira Solelh 81470 Maurens-Scopont Francia
Teléfono: +1 408.541.4191	Teléfono: +33.563.82.53.00
Fax: +1 408.541.4192	Fax: +33.563.82.53.01
www.cepheid.com	www.cepheidinternational.com/

**24. Asistencia técnica**

Antes de ponerse en contacto con el servicio técnico de Cepheid, reúna la información siguiente:

- Nombre del producto
- Número de lote
- Número de serie del instrumento
- Mensajes de error (si los hubiera)
- Versión de software y, si corresponde, «número de servicio técnico» (Service Tag) del ordenador.

La información de contacto de otras oficinas de Cepheid está disponible en el apartado **ASISTENCIA (SUPPORT)** de nuestro sitio web [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com). Seleccione la opción **Ponerse en contacto con nosotros (Contact Us)**.

Región	Teléfono	Correo electrónico
EE. UU.	+ 1 888 838 3222	techsupport@cepheid.com
Australia y Nueva Zelanda	+ 1800 107 884 + 0800 001 028	techsupportANZ@cepheid.com
China	+ 86 021 5406 5387	techsupportchina@cepheid.com
Francia	+ 33 563 825 319	support@cepheideurope.com
Alemania	+ 49 69 710 480 480	support@cepheideurope.com
Reino Unido	+ 44 3303 332 533	support@cepheideurope.com
Italia	+ 39 800 902 567	support@cepheideurope.com
Sudáfrica	+ 27 861 22 76 35	support@cepheideurope.com
Otros países europeos, de Oriente Próximo y africanos	+ 33 563 825 319 + 971 4 253 3218	support@cepheideurope.com
Japón	+ 0120 95 4866	support@japan.cepheid.com
Otros países no indicados	+ 1 408 400 8495	techsupport@cepheid.com

CEPHEID ARGENTINA S.A.  
Calle Mendocina  
Tel. 23.37.311  
Buenos Aires

25. Tabla de símbolos

Símbolo	Significado
	Número de catálogo
	Marca CE – Conformidad Europea
	Solo para uso diagnóstico <i>in vitro</i>
	Código de lote
	No volver a utilizar
	Atención
	Consulte las instrucciones de uso
	Fabricante
	Contiene una cantidad suficiente para <n> pruebas
	Control
	Limites de temperatura
	Riesgos biológicos
	Inflamable



Cepheid  
 904 Caribbean Drive  
 Sunnyvale, CA 94089-1189 EE. UU.  
 Teléfono: +1.408.541.4191  
 Fax: +1.408.541.4192



ROCHE DIAGNÓSTICO ARGENTINA S.A.  
 Ferret 10, Mar del Plata  
 D.N.I. 25.097.011  
 Aprobada

CIF: 2019-41735586-APN-DNPM#ANMAT  
 M.N. 11168

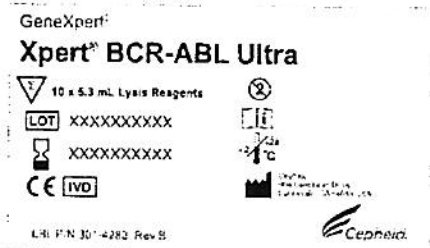
# Xpert® BCR-ABL Ultra 10-Test CE-IVD Labels

Catalog # GXBCRABL-CE-10

Updated 1/5/16



GeneXpert  
Xpert BCR-ABL Ultra  
Lot: XXXXXXXXXX  
Exp: XXXX XX XX




GeneXpert®  
Xpert® BCR-ABL Ultra  
10 x 5.3 mL Lysis Reagents  
LOT XXXXXXXXXX  
Exp: XXXX XX XX  
CE IVD  
L8: PN 301-4282 Rev B  
Cepheid


- 1** Wash Reagent  
Wash reagent in 500-4170 (used in Xpert BCR-ABL Ultra)
- LY** Lysis Reagent  
Lysis reagent in 500-4170 (used in Xpert BCR-ABL Ultra)
- PK** Proteinase K Reagent  
Proteinase K reagent in 500-4170 (used in Xpert BCR-ABL Ultra)



GeneXpert®  
Xpert® BCR-ABL Ultra  
Ultra-sensitive BCR-ABL Monitor  
REF GXBCRABL-CE-10  
LOT XXXXXXXXXXXXXXXX  
Exp: XXXX XX XX  
CE IVD  
L8: PN 301-6596 Rev D  
Cepheid



Wash reagent contains ethanol (40-60%); guanidinium thiocyanate (10-30%)  
Lysis reagent contains guanidinium chloride (30-40%); EDTA (1-5%);  
Tween-20 (5-15%); UREA (30-40%); sodium dodecyl sulphate (0.5-5%)  
Proteinase K reagent contains (1-5%) proteinase K and glycerol (40-60%)  
Rinse reagent contains polyethylene glycol (1-15%)




**WARNING**  
Wash reagent is a flammable liquid and vapor. Keep away from heat, sparks, open flames, hot surfaces. Contact with acids may liberate very toxic gas.  
Wash hands thoroughly after handling.  
Wear protective gloves and eye protection.  
IF ON SKIN: Wash with plenty of soap and water.  
IF IN EYES: Rinse cautiously with water for several minutes. Remove contact lenses, if present and easy to do. Continue rinsing.  
If skin and eye irritation occurs: Get medical advice/attention.  
IF SWALLOWED: Rinse mouth. Call a POISON CENTER/physician if you feel unwell.  
Avoid release to the environment; may cause long-lasting harmful effects to aquatic life.  
Dispose of contents/container in accordance with local and regional regulations for hazardous waste.  
Consult Safety Data Sheet for other precautionary statements.

L8: PN 301-2571 Rev A

Part #: GXBCRABL-CE-10

Lot #: XXXXXXXXXXXXXXXX

Quantity: 6



Box # 0  
L8: PN 301-6596 Rev D  
Cepheid

Xpert® BCR-ABL Ultra  
Ultra-sensitive BCR-ABL Monitor  
LOT XXXXXXXXXXXXXXXX  
Exp: XXXX XX XX



L8: PN 301-6596 Rev A



Xpert® BCR-ABL Ultra  
Ultra-sensitive BCR-ABL Monitor  
LOT XXXXXXXXXXXXXXXX  
Exp: XXXX XX XX



**ROCHEM BUCARIN ARGENTINA S.A.**  
Fernando Matias Mendonça  
D.N.I. 25.097.811  
Representante Legal

IF-2019-41735586-APN-DNPM#ANMAT  
CARLOS E. G. BOBETT  
DIRECTOR TÉCNICO  
Página 28 de 29 - 11158




**SOBRERÓTULO**


Nombre y dirección del Importador: Rochem Biocare Argentina S.A, Agustín Magaldi N° 1765, PB, Nave III, Depósito 4, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nombre del Director Técnico: Farmacéutico Carlos Bobbett

Nombre y dirección del Elaborador: Cepheid - 904 Caribbean Drive -Sunnyvale, CA 94089 USA

Autorizado por ANMAT- Certificado 007825 - Disposición 2586

  
ROCHEM BIOCARE ARGENTINA S.A.  
Fernando Matias Mendonça  
D.N.I. 25.097.811  
Representante Legal

  
CARLOS E.G. BOBBETT  
DIRECTOR TÉCNICO  
IF-2019-4473586-APN-DNPM#ANMAT



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

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

**Número:** IF-2019-41735586-APN-DNPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 6 de Mayo de 2019

**Referencia:** 1-47-3110-3722-17-8

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 29 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT.30715117564  
Date: 2019.05.06 15:47:06 -0300

Mariano Pablo Mancini  
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=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT.30715117564  
Date: 2019.05.06 15:47:08 -0300

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

Expediente nº 1-47-3110-3722/17-8

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

**NOMBRE COMERCIAL: XPERT® BCR-ABL ULTRA.**

**INDICACIÓN DE USO:** ENSAYO REALIZADO EN LOS SISTEMAS DEL INSTRUMENTO Cepheid GeneXpert® Systems, PARA LA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LOS TRANSCRIPTOS DE ARNm DE LA TRASLOCACIÓN CROMOSÓMICA BCR-ABL1 Y EL TRANSCRIPTO DE ARNm DEL CONTROL ENDÓGENO ABL1 EN MUESTRAS DE SANGRE PERIFÉRICA DE PACIENTES PREVIAMENTE DIAGNOSTICADOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA.

**FORMA DE PRESENTACIÓN:** ENVASES POR 10 DETERMINACIONES, CONTENIENDO: Cartuchos con tubos de reacción integrados (10 unidades), Proteinasa K (PK: 10 viales x 130 µl), Reactivo de lisis (LY: 10 viales x 5.3 ml) y Reactivo de lavado (10 viales x 2.9 ml).

**PERIODO DE VIDA ÚTIL Y CONDICIONES DE CONSERVACIÓN:** 12 (DOCE) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 y 8°C.

Sedes y Delegaciones

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

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869, CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671, CABA

**Sede INAME**  
Av. Caseros 2161, CABA

**Sede INAL**  
Estados Unidos 25, CABA

**Sede Prod. Médicos**  
Av. Belgrano 1480, CABA

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

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

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

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

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

**NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL FABRICANTE:** CEPHEID 904, Caribbean Drive, Sunnyvale, CA 94089. (USA).

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

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del  
PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO USO IN VITRO PM-1667-52.

Expediente Nº 1-47-3110-3722/17-8

Disposición Nº

**4489**

**27 MAYO 2019**

  
Dr. Waldo Beloso  
Subadministrador Nacional  
ANMAT