



Ministerio de Salud
Secretaria de Calidad en Salud
A.N.M.A.T.

**DECLARACIÓN DE CONFORMIDAD DE MODIFICACIÓN
PRODUCTOS PARA DIAGNÓSTICO DE USO IN VITRO - GRUPO C**

N° rev: 908-248#0001

Nombre del Producto: Equipos para la determinación de antígenos HLA clase I y II

Nro de Registro: 908-248

Disposición de autorización inicial: DI-2024-5007

Expediente de Autorización original:: 1-0047-3110-002043-24-3

| MODIFICACIÓN DE | DATOS AUTORIZADOS HASTA LA FECHA | MODIFICACION/RECTIFICACION SOLICITADA |
|-------------------------|--|--|
| Nombre | - Alloseq Tx 17: ASTX17.1(24)-IVD ASTX17.1(24)-B-IVD ASTX17.1(96)-A-IVD ASTX17.1(96)-B-IVD ASTX9.1(96)-A-IVD ASTX9.1(96)-B-IVD - AlloSeq Tx 9: ASTX9.1(96)-A-IVD / ASTX9.1(96)-B-IVD - AlloSeq Assign (ASA1.0) | - Alloseq Tx 17: 404.171-24 / 404.172-24 / 404.171-96 / 404.172-96 - Alloseq Tx 9: 404.091-96 / 404.092-96 - AlloSeq Assign (ASA1.0) |
| Datos del Fabricante | CareDx Pty Ltd., 220 Collie Street, Fremantle 6160, Western Australia - AUSTRALIA | - AlloSeq Tx: CareDx AB, Franzéngatan 5, SE-112-51 Estocolmo -SUECIA - AlloSeq Assign: CareDx Pty, Ltd.20 Collie Street, Fremantle 6160, Western Australia - AUSTRALIA |
| Manual de Instrucciones | referencias: ASTX17.1(24)-IVD ASTX17.1(24)-B-IVD ASTX17.1(96)-A-IVD ASTX17.1(96)-B-IVD ASTX9.1(96)-A-IVD ASTX9.1(96)-B-IVD | (se reemplazan en todos los casos por) 404.171-24 404.172-24 404.171-96 404.172-96 404.091-96 404.172-96 |
| Manual de | Uso previsto | Finalidad prevista: |

| | | |
|-------------------------|---|--|
| Instrucciones | <p>AlloSeq Tx es el nombre de la familia de productos para la secuenciación de genes dirigidos, diseñada para ayudar a determinar la compatibilidad genética entre pacientes de trasplante y posibles donantes; incluidas sondas para enriquecimiento selectivo de hasta 17 loci.</p> <p>Los kits de tipaje AlloSeq Tx 17 son pruebas cualitativas para la tipaje de ADN de HLA-A, B, C, E, F, G, H, DRB1/3/4/5, DQA1, DQB1, DPA1, DPB1, MICA y MICB para ayudar en el cotejo genético para el trasplante de órganos o células madre.</p> <p>Los kits de tipaje AlloSeq Tx 9 son pruebas cualitativas para el tipaje de ADN de HLA-A, B, C, DRB1/3/4/5, DQB1 y DPB1 para ayudar en el cotejo genético para el trasplante de órganos o células madre.</p> <p>El producto está diseñado para su uso con los secuenciadores Illumina MiSeq, MiniSeq e ISeq, junto con el software de interpretación AlloSeq Assign.</p> <p>El dispositivo está diseñado para ser utilizado por personal debidamente capacitado, con conocimiento de la frecuencia de los tipos de HLA en su población, en laboratorios debidamente regulados que realizan tipaje de tejidos (HLA) para donantes y receptores de trasplantes.</p> <p>Los productos AlloSeq Tx son para uso profesional únicamente y no deben utilizarse como única base para tomar decisiones clínicas. Los kits AlloSeq Tx no se utilizan para el diagnóstico de enfermedades.</p> | <p>AlloSeq Tx 17 es un producto sanitario de diagnóstico in vitro de secuenciación de nueva generación (NGS) no automatizado, destinado a ser utilizado por médicos y profesionales de laboratorio en un laboratorio de histocompatibilidad e inmunogenética acreditado por EFI, ASHI o debidamente acreditado. El ensayo permite el cribado cualitativo de los alelos HLA-A, -B, -C, -E, -F, -G, -H, -DRB1/3/4/5, -DQA1, -DQB1, -DPA1, -DPB1, MICA y MICB en alta resolución utilizando un secuenciador NGS validado. La muestra es ADN genómico humano extraído de sangre total o de un frotis bucal. El análisis se realiza utilizando el software de producto sanitario de diagnóstico in vitro AlloSeq Assign.</p> <p>AlloSeq Tx 17 está pensado para ayudar en el cribado para la compatibilidad genética en posibles donantes y receptores de trasplantes de órganos sólidos y células madre hematopoyéticas.</p> <p>AlloSeq Tx 9 es un producto sanitario de diagnóstico in vitro de secuenciación de nueva generación (NGS) no automatizado, destinado a ser utilizado por médicos y profesionales de laboratorio en un laboratorio de histocompatibilidad e inmunogenética acreditado por EFI, ASHI o debidamente acreditado. El ensayo permite el cribado cualitativo de los alelos HLA-A, B, C, DRB1/3/4/5, DQB1 y DPB1 en alta resolución utilizando un secuenciador NGS validado. La muestra es ADN genómico humano extraído de sangre total o de un frotis bucal. El análisis se realiza mediante el software de diagnóstico in vitro para productos sanitarios AlloSeq Assign.</p> <p>AlloSeq Tx 9 está pensado para ayudar en el cribado para la compatibilidad genética en posibles donantes y receptores de trasplantes de órganos sólidos y células madre hematopoyéticas.</p> |
| Manual de Instrucciones | <p>Contenido genético dirigido de AlloSeq Tx (se agrega información en el IFU nuevo)</p> | <p>Contenido de genes diana de AlloSeq Tx Se agrega en AlloSeq Tx17, para 404.171-96 y 404.172-96 y en AlloSeq Tx9, para 404.091-96 y 404.092-96 en la columna de secuenciación: =48 muestras en MiniSeq Mid Output flow</p> |

| | | |
|--------------------------------|--|--|
| | | <p>cell 2</p> <p>2 Número estimado de muestras. El cálculo del número de muestras que pueden procesarse en un único ciclo de secuenciación puede basarse en las especificaciones del fabricante del instrumento en cuanto al número total de lecturas de secuencia generadas por la célula de flujo por serie, dividido entre el número de lecturas de secuencia requeridas por muestra para el análisis de genotipificación AlloSeq Tx. El número recomendado de lecturas por muestra para la genotipificación AlloSeq Tx, utilizando AlloSeq Assign v1.x, es superior a 150.000–200.000 lecturas.</p> |
| <p>Manual de Instrucciones</p> | <p>Requisitos de la muestra: Tipo de muestra: ADN genómico humano de alto peso molecular (suspendido en tampón Tris/EDTA y OD260/280 > 1,8) de muestras de sangre completa. NO utilice muestras de sangre entera que contengan heparina. La cantidad recomendada de ADN genómico humano de alto peso molecular es de 100-1000 ng/μl. Las pruebas internas han demostrado que también se pueden utilizar muestras con cantidades de ADN de tan solo 50 ng. También se obtuvieron genotipos correctos a partir de ADN de mala calidad o fragmentado. Estabilidad de la muestra: Almacenamiento: La sangre completa debe recogerse en anticoagulantes ACD o EDTA. El ADN puede aislarse de las muestras hasta 2 semanas después de la extracción inicial de sangre, aunque se recomienda que las muestras se procesen en los 2 o 3 días siguientes a la extracción. Las muestras de sangre completa congelada pueden almacenarse entre -20 °C y -70 °C durante al menos 1 año sin que ello afecta a la calidad o la cantidad del ADN</p> | <p>Ejemplos de requisitos Tipo de muestra y entrada de ADN ADN genómico humano (suspendido en tampón Tris/EDTA y DO260/280 > 1,8) extraído de muestras de sangre total o frotis bucal. NO utilizar muestras que contengan heparina. La cantidad recomendada de ADN genómico humano de alto peso molecular es de 100-1000 ng. Las pruebas internas han demostrado que también pueden utilizarse muestras con una entrada de ADN tan baja como 50 ng. También se obtuvieron genotipos correctos a partir de ADN de baja calidad o fragmentado. Manipulación y almacenamiento de las muestras Para el almacenamiento y la estabilidad de las muestras, se espera que los laboratorios sigan los requisitos de la Sociedad Americana de Histocompatibilidad e Inmunogenética (ASHI) y/o la Federación Europea de Inmunogenética (EFI). Por ejemplo, el volumen 02 del Manual de Laboratorio de la ASHI afirma que el ADN puede aislarse de las muestras hasta dos semanas después de la extracción inicial de sangre, aunque se recomienda que las muestras se procesen en los dos o tres días siguientes a la extracción. Las muestras de sangre total congeladas pueden almacenarse entre -20 °C y -70 °C durante al menos 1 año sin comprometer la calidad o la cantidad del ADN aislado. Se recomienda a</p> |

| | | |
|-------------------------|--|--|
| | <p>aislado. (Ref ASHI Laboratory Manual Vol 2).</p> <p>Métodos de extracción de ADN: El ensayo AlloSeq Tx se ha validado con el minikit QIAamp DNA Blood (nº de catálogo 51104), el kit EZ1 DNA Blood 350 µl (nº de catálogo 951054) y Promega Maxwell. Alternativamente, el ADN puede extraerse utilizando otros métodos y equipos validados por el usuario para aislar ADN de alto peso molecular.</p> | <p>los laboratorios que sigan las directrices sobre mejores prácticas y la literatura publicada para conseguir las especificaciones requeridas para el ADN genómico humano.</p> <p>Extracción de ADN</p> <p>CareDx ha utilizado los siguientes kits de extracción de ADN en estudios analíticos y clínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kit EZ1 de ADN a partir de sangre 350 µl, n.º de referencia 951054, utilizando los sistemas automatizados GenoM6, QIAGEN, o EZ1 Advanced XL, QIAGEN (abreviado: EZ1). • QIAamp DNA Blood Mini Kit, n.º de referencia 51104, columnas de centrifugación, QIAGEN (abreviado: columna de centrifugación). • Promega Maxwell, PROMEGA (abreviado: Maxwell). • Maxwell RSC Whole Blood DNA Kit, n.º de referencia AS1520. • Maxwell RSC Genomic DNA Kit, n.º de referencia AS1880. • MT-Prep™ Nucleic Acids Extraction Kit (AusDiagnostics, USA Inc), n.º de referencia 93031. • innuPREP Blood DNA Mini Kit-IPC16 (Analytik Jena GmbH), n.º de referencia 845-IPS-1016016. <p>Con los kits mencionados se consiguió preparar ADN genómico humano conforme a las especificaciones requeridas.</p> |
| Manual de Instrucciones | Especificidad analítica / Sustancias interferentes | <p>Especificidad analítica / Sustancias interferentes</p> <p>Cuadro de sustancias (se mantiene)</p> <p>Se agrega:</p> <p>El estudio empírico sobre sustancias interferentes concluyó lo siguiente en relación con la interferencia frente a la inhibición:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El ACD y la proteinasa K mostraron interferencias con la medición exacta del ADN. Sin embargo, estas sustancias no inhibieron la preparación ni la secuenciación de bibliotecas. • El EDTA (0,05 M) y el aditivo Streck BCT mostraron interferencia con la medición precisa del ADN e inhibieron la preparación y secuenciación de bibliotecas. |

| | | |
|-------------------------|---|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • La heparina no mostró interferencia con las mediciones de concentración o pureza del ADN; sin embargo, mostró niveles altos de inhibición con la preparación y secuenciación de bibliotecas. • El etanol no mostró ningún indicio de interferencia con la medición exacta del ADN ni de inhibición con la preparación y secuenciación de bibliotecas. |
| Manual de Instrucciones | <p>Precisión El producto AlloSeq Tx junto con el software AlloSeq Assign están diseñados para cumplir con la norma ASHI (American Society for Histocompatibility and Immunogenetics) y con la norma EFI (European Federation of Immunogenetics) para el tipaje HLA.</p> <p>Resumen del resultado obtenido de los estudios de verificación y validación: (Cuadro)</p> <p>Reproducibilidad y repetibilidad Se ha demostrado que el producto AlloSeq Tx junto con el software AlloSeq Assign proporciona resultados equivalentes en lotes en un estudio de verificación de lote a lote y en laboratorios, usuarios e instrumentos que se han probado en en cuatro centros externos. Se ha comprobado que el producto AlloSeq Tx proporciona resultados equivalentes para la misma muestra en series repetidas.</p> | <p>Exactitud (veracidad) El producto AlloSeq Tx junto con el software AlloSeq Assign están diseñados para cumplir la norma ASHI (Sociedad Americana de Histocompatibilidad e Inmunogenética); así como la norma EFI (Federación Europea de Inmunogenética) para tipificación HLA.</p> <p>Resumen de los resultados obtenidos en los estudios de verificación de la exactitud (veracidad): (cambia el cuadro)</p> <p>Exactitud (precisión) - Reproducibilidad y repetibilidad Se ha demostrado que el producto AlloSeq Tx, junto con el software AlloSeq Assign, proporciona resultados equivalentes entre lotes en un estudio de verificación lote a lote, así como entre laboratorios, usuarios e instrumentos, tal como se comprobó mediante estudios de verificación y validación realizados en cuatro centros externos. Se ha verificado que el producto AlloSeq Tx ofrece resultados equivalentes para la misma muestra en ciclos repetidos.</p> |
| Manual de Instrucciones | <p>Exactitud diagnóstica El producto AlloSeq Tx junto con el software AlloSeq Assign ha sido validado externamente mediante una evaluación de funcionamiento clínico frente a dispositivos comparativos en cinco (5) laboratorios clínicos para HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DRB3, -DRB4, -DRB5, -DQB1, -DQA1, -DPB1, -DPA1.</p> | <p>Equivalencia de instrumentos El producto AlloSeq Tx junto con el software AlloSeq Assign ha demostrado un funcionamiento equivalente en todos los termocicladores de PCR y secuenciadores validados enumerados en las Instrucciones de uso.</p> |
| Manual de Instrucciones | <p>Guía de resolución de problemas</p> | <p>Guía de resolución de problemas se agrega en Baja cobertura de una muestra</p> |

| | | |
|-------------------------|---|---|
| | | <p>en Assign a pesar del alto rendimiento del enriquecimiento y los buenos resultados del resto del lote:</p> <p>-Posible Causa: Problemas con la PCR de indexación</p> <p>-Solución: Repetir la operación empezando por la selección de tamaño y la purificación. La muestra problemática puede repetirse triplicando su volumen combinado en la etapa de purificación en comparación con las demás muestras. Para calcular el volumen apropiado de las perlas necesarias, sumar dos al número de muestras en la tabla «Size selection calculations» de la pestaña «3.0 SS Purification».</p> <p>Como alternativa, repetir la muestra fallida de ADNg en una preparación de biblioteca posterior con otras muestras; asegurarse de que la muestra fallida se indexe con una combinación de índices diferente al ciclo inicial.</p> |
| Manual de Instrucciones | Manual AlloSeq Assign Características del rendimiento | <p>Manual AlloSeq Assign Características del rendimiento (se agrega)</p> <p>Nota 2: Assign precisa más capacidad de procesamiento para abrir un proyecto guardado que para importar archivos fastq individuales. Esto significa que, mientras que un PC con 16 GB puede importar 48 muestras y guardar el proyecto, se precisan 32 GB para abrir el proyecto. CareDx recomienda importar solo 24 muestras con ordenadores con especificaciones mínimas</p> |
| Manual de Instrucciones | Columna de diferencias | <p>Columna de diferencias (se agrega el texto y una pantalla)</p> <p>Advertencias En la vista de pantalla, cuando se pasa el cursor del ratón sobre un alelo que tiene un comentario, el comentario se mostrará en un cuadro emergente. (se agrega el texto y una pantalla)</p> <p>Si no hay advertencias, aparecerá otro mensaje al entrar en el apartado de comentarios</p> |
| Manual de Instrucciones | Informe de una sola página por muestra 6 Haga clic en Report. Se generan los informes de Excel, que se abren automáticamente en Excel. Los | <p>Informe de una sola página por muestra 6 Haga clic en Report. Los informes de Excel se generan y abren automáticamente en Excel. Los informes de texto, XML y PDF se generan cuando se elige una ubicación de</p> |

| | | |
|-------------------------|--|---|
| | informes de texto, XML o PDF se generan cuando se elige una ubicación donde guardarlos en el ordenador | almacenamiento en su ordenador. Nota: El nombre del alelo de 4 campos se incluirá en el informe como un comentario para los alelos de la variante de expresión con nombres de 4 campos. |
| Manual de Instrucciones | AlloSeq Assign Launcher | (Se elimina la sección) |
| Manual de Instrucciones | Glosario | Glosario (se agrega el párrafo y una pantalla) Advertencia de dificultad a la hora de caracterizar alelos. Este mensaje de advertencia aparecerá en el Coverage panel al pasar el cursor del ratón sobre los alelos, en el informe completo y en el informe de una sola página, cuando los alelos que son difíciles de caracterizar se enumeren como un posible resultado. Estos alelos difíciles de caracterizar pueden notificarse de manera incorrecta como una coincidencia óptima debido a las grandes indels. |

El responsable legal y su responsable técnico en nombre y representación de la firma CROMOION S.R.L , declaran bajo juramento lo antes declarado y son responsables de la veracidad de la documentación e información presentada y declaran bajo juramento mantener en su establecimiento y a disposición de la autoridad sanitaria la documentación allí declarada y la que establece la Disp. N° 2674/99, bajo apercibimiento de lo que establece la Ley N° 16.463, el Decreto N° 341/92 y las que correspondan del Código Penal en caso de falsedad. En caso de inexactitud o falsedad de la información o documentación, la Administración Nacional podrá suspender, cancelar, prohibir la comercialización y solicitar retiro del mercado de lo ya autorizado e iniciar los sumarios que pudieran corresponder.

Firma del Director Técnico

Firma del Representante Legal

Habiéndose cumplimentado con lo previsto en la Disposición ANMAT N° 2198/22, esta Administración autoriza las modificaciones solicitadas.

| | |
|---|---|
| Dirección Evaluación y Registro de Productos Médicos Firma y Sello | Instituto Nacional de Productos Médicos ANMAT Firma y Sello |
| Fecha de emisión: 28 mayo 2026 | |
|  | |
| La validez del presente documento deberá verificarse mediante el código QR. | |
| N° Identificadorio Trámite: 77552 | |