



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

### **Disposición**

**Número:**

**Referencia:** 1-47-3110-4490/16-0

---

VISTO el expediente N° 1-47-3110-4490/16-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

#### **CONSIDERANDO:**

Que por los presentes actuados la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I (DIVISIÓN DIAGNÓSTICA) solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos de los Productos para diagnóstico uso In Vitro denominados **1) cobas® HCV GT; 2) cobas® HCV GT control kit.**

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

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

## MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

### DISPONE:

ARTÍCULO 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) de los productos médicos para diagnóstico de uso In Vitro denominados **1) cobas<sup>®</sup> HCV GT; 2) cobas<sup>®</sup> HCV GT control kit**, de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I (DIVISIÓN DIAGNÓSTICA) 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-2018-09322962-APN-DNPM#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda “Autorizado por la ANMAT PM-740-559”, 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. Inscríbase en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica al nuevo producto. Por el Departamento de Mesa de Entrada, notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, conjuntamente con rótulos e instrucciones de uso autorizados y el Certificado mencionado en el artículo 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: **1) cobas<sup>®</sup> HCV GT; 2) cobas<sup>®</sup> HCV GT control kit .**

Indicación de uso: 1) prueba de amplificación de ácidos nucleicos para la identificación cualitativa de los genotipos 1-6 y los subtipos a y b del genotipo 1 del virus de la hepatitis C (VHC) en plasma y suero humano mediante el sistema cobas<sup>®</sup> 4800. 2) kit para control positivo y control negativo de la prueba cobas<sup>®</sup> HCV GT.

Forma de presentación: 1) presentaciones por 120 tests; 2) presentaciones por 10 tests.

Período de vida útil y condición de conservación: 1) a 2) 15 (QUINCE) meses desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8°C.

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

Nombre y dirección del fabricante: ROCHE MOLECULAR SYSTEMS INC, 1080 US Highway 202 South Branchburg, NJ 08876, Estados Unidos de América; para ROCHE DIAGNOSTICS GmbH, Sandhofer Str. 116, 68305 Mannheim, Alemania.

Expediente N° 1-47-3110-4490/16-0






**cobas<sup>®</sup>**

## **cobas<sup>®</sup> HCV GT**

**Prueba de genotipado del VHC  
para uso en el cobas<sup>®</sup> 4800 System**

*Para diagnóstico in vitro*

|   |                        |                                      |
|---|------------------------|--------------------------------------|
| <b>cobas<sup>®</sup> HCV GT</b>                               | 120 Tests              | P/N: 06984274190                     |
| <b>cobas<sup>®</sup> HCV GT Control Kit</b>                   | 10 Sets                | P/N: 06984339190                     |
| <b>cobas<sup>®</sup> 4800 System Sample Preparation Kit 2</b> | 240 Tests<br>960 Tests | P/N: 06979513190<br>P/N: 06979521190 |
| <b>cobas<sup>®</sup> 4800 System Wash Buffer Kit</b>          | 240 Tests<br>960 Tests | P/N: 05235863190<br>P/N: 05235871190 |
| <b>cobas<sup>®</sup> 4800 System Lysis Kit 2</b>              | 240 Tests<br>960 Tests | P/N: 06979530190<br>P/N: 06979548190 |

  
Farm. ROBERTA MELE MAZZA  
PRODUCTOS ROCHE S.A.S. e.l.  
DIVISION DIAGNOSTICA  
CO - DIRECTORA TÉCNICA

## TABLA DE CONTENIDO

### Uso previsto

#### Resumen y explicación de la prueba

|   |   |
|---|---|
| Información de referencia.....                              | 4 |
| Motivos para el uso de la prueba de genotipado del VHC..... | 4 |
| Explicación de la prueba.....                               | 4 |
| Principios del procedimiento.....                           | 5 |

#### Materiales y reactivos

|   |    |
|---|----|
| Reactivos.....  | 6  |
| Requisitos de almacenamiento y manipulación.....          | 10 |
| Material adicional necesario.....                         | 10 |
| Equipos y programas necesarios pero no suministrados..... | 11 |

#### Precauciones y requisitos de manipulación

|   |    |
|---|----|
| Advertencias y precauciones.....  | 11 |
| Buenas prácticas de laboratorio.....                                    | 12 |
| Manipulación de reactivos.....  | 12 |
| Contaminación.....  | 13 |
| Integridad.....   | 13 |
| Eliminación de residuos.....  | 13 |
| Limpieza de derrames.....   | 13 |
| Obtención, transporte y almacenamiento de las muestras.....             | 14 |
| Obtención de las muestras.....  | 14 |
| Almacenamiento y estabilidad de las muestras durante el transporte..... | 14 |

#### Instrucciones de uso

|                               |    |
|-------------------------------|----|
| Realización de la prueba..... | 15 |
| Tamaño de la serie.....       | 15 |
| Flujo de trabajo.....         | 16 |

#### Resultados

|   |    |
|---|----|
| Control de calidad y validez de los resultados..... | 18 |
| Interpretación de los resultados.....               | 18 |
| Limitaciones del procedimiento.....                 | 19 |

#### Evaluación no clínica del rendimiento

|   |    |
|---|----|
| Características clave de rendimiento..... | 20 |
|---|----|

#### Información adicional

|   |    |
|---|----|
| Características principales del ensayo..... | 27 |
| Símbolos.....                               | 28 |



cobas® HCV GT

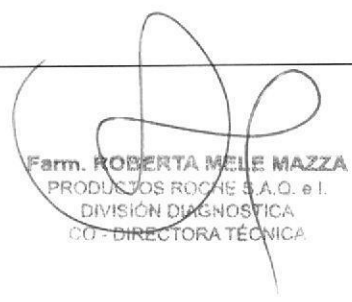
Fabricante y distribuidores ..... 29

Marcas registradas y patentes ..... 29

Copyright..... 29

Bibliografía ..... 30

Revisión del documento ..... 31



Farm. ROBERTA MELE MAZZA  
 PRODUCTOS ROCHE S.A.O. e.I.  
 DIVISION DIAGNOSTICA  
 CO - DIRECTORA TÉCNICA



## Uso previsto

La prueba cobas® HCV GT es una prueba de amplificación de ácidos nucleicos *in vitro* para la identificación cualitativa de los genotipos 1-6 y los subtipos a y b del genotipo 1 del virus de la hepatitis C (VHC) en plasma o suero humano de sujetos afectados por una infección crónica por VHC mediante el cobas® 4800 System; el cobas x 480 instrument para el procesamiento automatizado de muestras y el cobas z 480 analyzer para la amplificación y la detección automatizadas. La prueba cobas® HCV GT se ha diseñado para la selección de sujetos afectados por una infección crónica del VHC a quienes prescribir terapia antiviral y para la determinación de la duración de los regímenes de terapia según la información de la prescripción de la terapia antiviral.

## Resumen y explicación de la prueba

### Información de referencia

El VHC está considerado el principal agente etiológico responsable del 90% al 95% de los casos de hepatitis posttransfusional.<sup>1-4</sup> El VHC es un virus ARN monocatenario positivo con un genoma constituido por aproximadamente 9.500 nucleótidos que codifican 3.000 aminoácidos. Los genotipos del VHC y sus subtipos tienen presencia mundial, aunque existen varios genotipos dominantes en zonas geográficas específicas. Debido a la diversidad de genotipos del VHC que pueden estar presentes en una zona geográfica determinada, resulta necesario identificar el genotipo que origina la infección a fin de poder prescribirle una terapia antiviral al paciente.

### Motivos para el uso de la prueba de genotipado del VHC

Históricamente, a los pacientes con infección crónica por el VHC se les asignaban diferentes duraciones de terapia con interferón pegilado y ribavirina tras la determinación del genotipo del VHC causante de la infección según la probabilidad de lograr una respuesta virológica sostenida (RVS) al finalizar la terapia antiviral.<sup>5</sup> A los pacientes infectados por el genotipo 2 y 3 se les asignaban 24 semanas de terapia con interferón pegilado y ribavirina, a diferencia de los pacientes infectados por el genotipo 1, a quienes se asignaban 48 semanas de terapia y registraban tasas de éxito superiores. Tras la aprobación de numerosos inhibidores de antivirales de acción directa (AAD) desde 2011, se han autorizado varias opciones de tratamiento por genotipo<sup>6</sup> con una combinación específica de fármacos y guía sobre la duración de la terapia. El uso de un régimen específico depende principalmente del registro farmacológico local y específico del país y del estado del reembolso médico. La práctica común establece la necesidad de identificar el genotipo del VHC y el subtipo (1a/1b) del genotipo 1 antes de empezar el tratamiento y determinar la terapia a elegir.

### Explicación de la prueba

cobas® HCV GT es una prueba de amplificación de ácidos nucleicos cualitativa para la realización en el cobas® 4800 System. La prueba cobas® HCV GT utiliza la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa a tiempo real (RT-PCR) para identificar los genotipos 1 a 6 y los subtipos 1a y 1b del VHC mediante el uso de cebadores específicos para el genotipo y el subtipo y de sondas oligonucleótidas con marcadores fluorescentes. La prueba también detecta el VHC, independientemente del genotipo, a través de cebadores y sondas de una región altamente conservada del genoma del VHC, que funciona como control interno para monitorizar todo el proceso de preparación de las muestras y RT-PCR.

## Principios del procedimiento

La prueba cobas® HCV GT se basa en la preparación totalmente automática de las muestras (extracción y purificación de ácidos nucleicos) seguida de un proceso de amplificación y detección mediante RT-PCR a tiempo real. El cobas® 4800 System está formado por el cobas x 480 instrument para el procesamiento automático de las muestras y el cobas z 480 analyzer para la amplificación y detección automáticas. El cobas® 4800 software gestiona los datos automáticamente y asigna resultados a todas las pruebas como pertenecientes a uno o más genotipos y subtipos, como indeterminados (se ha detectado ARN del VHC, pero no se ha identificado el genotipo ni el subtipo) o como no válidos (no se ha detectado ARN del VHC). Los resultados pueden revisarse directamente en la pantalla del sistema, exportarse o imprimirse como informe.

Los ácidos nucleicos de las muestras de paciente y los controles externos se liberan añadiendo proteinasa y un reactivo de lisis caotrópico a la muestra. Los ácidos nucleicos liberados se unen a la superficie de sílice de las partículas de vidrio magnéticas. Las sustancias sin unir y las impurezas, como las proteínas desnaturalizadas, los desechos celulares y posibles inhibidores de la PCR se eliminan en pasos posteriores de lavado, mientras que los ácidos nucleicos purificados se eluyen de las partículas de vidrio magnéticas mediante el tampón de elución a temperatura elevada.

Cada muestra se amplifica mediante tres reacciones de RT-PCR a tiempo real. La amplificación y detección mediante RT-PCR específicas para los genotipos 1 a 6 y los subtipos 1a y 1b del VHC se llevan a cabo mediante cebadores específicos para los genotipos y subtipos y con sondas con marcadores fluorescentes. Cada reacción incluye también cebadores y sondas para una región altamente conservada del genoma del VHC que actúan como control interno de la amplificación y la detección del VHC independientemente del genotipo. Las sondas están marcadas con cuatro marcadores emisores fluorescentes distintos que permiten la detección simultánea del VHC y de hasta tres genotipos o subtipos en cada reacción.

Para los procesos de transcripción inversa y amplificación mediante PCR se utiliza ADN polimerasa termoestable. Los reactivos Master Mix incluyen trifosfato de deoxiuridina (dUTP), en lugar de trifosfato desoxitimidina (dTTP), que se incorpora al ADN recién sintetizado (amplicón).<sup>7-9</sup> La AmpErase, presente en los reactivos Master Mix, inactiva los amplicones contaminados de las series de PCR anteriores como plantillas de PCR antes de que se realice el primer paso de desnaturalización de la PCR. La AmpErase cataliza la eliminación de uracil del ADN, pero no presenta actividad en el ARN o el ADN natural, que no contiene uracil. Los amplicones formados durante ciclos posteriores de la PCR no se inactivan porque la AmpErase se inactiva en las temperaturas de hibridación y desnaturalización de la PCR.

Cada una de las sondas oligonucleótidas de los reactivos Master Mix de la prueba cobas® HCV GT está marcada con un marcador silenciador no fluorescente y un marcador emisor fluorescente. Cuando las sondas están intactas, el marcador silenciador suprime la fluorescencia de los marcadores emisores. Durante la amplificación de la PCR, las sondas se hibridan con sus regiones de fragmento objetivo comprendidas entre las regiones de unión a cebadores y la ADN polimerasa elonga los cebadores. La actividad de la nucleasa 5' a 3' de la ADN polimerasa escinde las sondas hibridadas, lo que produce la separación de los marcadores emisores y silenciadores y la emisión de una señal fluorescente. Con cada ciclo de PCR se producen mayores cantidades de sondas escindidas, lo que aumenta la señal acumulada del marcador emisor. La detección y diferenciación a tiempo real de los productos de la PCR se realiza midiendo la fluorescencia generada por los marcadores emisores liberados en cada ciclo de la PCR, proceso que realiza automáticamente el cobas z 480 analyzer.






## Materiales y reactivos


### Reactivos

Todos los reactivos y controles sin abrir deben almacenarse como se recomienda en la tabla **Requisitos de almacenamiento y manipulación**.

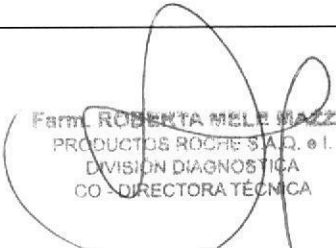
| Kit  | Componentes e ingredientes de los reactivos  | Cantidad por kit | Símbolo de seguridad y advertencia <sup>a</sup> |
|--|--|------------------|---|
| cobas® HCV GT<br>120 pruebas<br>(P/N: 06984274190) | <b>MMX R1</b><br>(cobas® Master Mix Reagent 1)<br>Acetato de manganeso, hidróxido potásico, < 0,1% de azida sódica   | 10 x 1,75 ml     | N/A   |
|  | <b>HCV GT MMX R2A</b><br>(cobas® HCV GT Master Mix Reagent 2A)<br>Tampón Tricina, acetato de potasio, 18% de sulfóxido de dimetilo, glicerol, < 0,1% de Tween 20, EDTA, < 0,12% de dATP, dCTP, dGTP, dUTP, < 0,01% de cebadores para VHC, < 0,01% de sondas oligonucleótidas marcadas con fluorescente, < 0,01% de aptámero oligonucleótido, < 0,01% de ácido poliadenílico, < 0,01% de ADN polimerasa Z05D (microbiana), < 0,01% de enzima AmpErase (uracil-N-glicosilasa) (microbiana), < 0,1% de azida sódica | 10 x 0,5 ml      | N/A   |
|  | <b>HCV GT MMX R2B</b><br>(cobas® HCV GT Master Mix Reagent 2B)<br>Tampón Tricina, acetato de potasio, 18% de sulfóxido de dimetilo, glicerol, < 0,1% de Tween 20, EDTA, < 0,12% de dATP, dCTP, dGTP, dUTP, < 0,01% de cebadores para VHC, < 0,01% de sondas oligonucleótidas marcadas con fluorescente, < 0,01% de aptámero oligonucleótido, < 0,01% de ácido poliadenílico, < 0,1% de ADN polimerasa Z05D (microbiana), < 0,1% de enzima AmpErase (uracil-N-glicosilasa) (microbiana), < 0,1% de azida sódica   | 10 x 0,5 ml      | N/A   |
|  | <b>HCV GT MMX R2C</b><br>(cobas® HCV GT Master Mix Reagent 2C)<br>Tampón Tricina, acetato de potasio, 18% de sulfóxido de dimetilo, glicerol, < 0,1% de Tween 20, EDTA, < 0,12% de dATP, dCTP, dGTP, dUTP, < 0,01% de cebadores para VHC, < 0,01% de sondas oligonucleótidas marcadas con fluorescente, < 0,01% de aptámero oligonucleótido, < 0,01% de ácido poliadenílico, < 0,1% de ADN polimerasa Z05D (microbiana), < 0,1% de enzima AmpErase (uracil-N-glicosilasa) (microbiana), < 0,1% de azida sódica   | 10 x 0,5 ml      | N/A   |

| Kit   | Componentes e ingredientes de los reactivos   | Cantidad por kit | Símbolo de seguridad y advertencia <sup>a</sup>  |
|---|---|------------------|--|
| <b>cobas<sup>®</sup> HCV GT</b><br>Control Kit<br>(Kit de control <b>cobas<sup>®</sup></b><br>HCV GT)<br><br>10 juegos<br>(P/N: 06984339190)  | <b>HCV GT (+)C</b><br>(Control positivo para <b>cobas<sup>®</sup></b> HCV GT)<br>< 0,001% de ARN (Armored) sintético de VHC encapsulado en proteína recubierta de bacteriófago MS2, plasma humano normal, no reactivo según las pruebas autorizadas para anticuerpos del VIH-1/2, anticuerpos del VHC, HBsAg y anticuerpos anti-HBc; ARN de VIH-1, ARN de VIH-2, ARN de VHC y ADN de VHB no detectables mediante métodos de PCR<br>0,1% de conservante ProClin <sup>®</sup> 300 | 10 x 0,75 ml     |  <br>Atención<br>H317 Puede provocar una reacción alérgica en la piel.<br>P261 Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/ la niebla/los vapores/el aerosol.<br>P272 Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo.<br>P280 Utilice guantes protectores.<br>P333 + P313 En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico.<br>P362 + P364 Quitarse las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.<br>P501 Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada. |
|   | <b>(-) C</b><br>(Control negativo para <b>cobas<sup>®</sup></b> )<br>Plasma humano normal, no reactivo según pruebas autorizadas para anticuerpos del VIH-1/2, anticuerpos del VHC, HBsAg y anticuerpos anti-HBc; ARN de VIH-1, ARN de VIH-2, ARN de VHC y ADN de VHB no detectables mediante métodos de PCR<br>< 0,1% de conservante ProClin <sup>®</sup> 300  | 10 x 0,75 ml     |  |
| <b>cobas<sup>®</sup> 4800 System</b><br>Sample Preparation Kit 2<br>(Kit de preparación de muestras 2 para el <b>cobas<sup>®</sup></b><br>4800 System)<br><br>240 pruebas<br>(P/N: 06979513190) | <b>MGP 2</b><br>( <b>cobas<sup>®</sup></b> 4800 MGP Reagent 2)<br>Partículas de vidrio magnéticas, tampón Tris, 0,1% de metil-4 hidroxibenzoato, < 0,1% de azida sódica   | 10 x 8 ml        | N/A  |
|   | <b>EB 2</b><br>( <b>cobas<sup>®</sup></b> 4800 Elution Buffer 2)<br>Tampón Tris, 0,2% de metil-4-hidroxibenzoato  | 10 x 17 ml       |  |
| <b>cobas<sup>®</sup> 4800 System</b><br>Sample Preparation Kit 2<br>(Kit de preparación de muestras 2 para el <b>cobas<sup>®</sup></b><br>4800 System)<br><br>960 pruebas<br>(P/N: 06979521190) | <b>MGP 2</b><br>( <b>cobas<sup>®</sup></b> 4800 MGP Reagent 2)<br>Partículas de vidrio magnéticas, tampón Tris, 0,1% de metil-4 hidroxibenzoato, < 0,1% de azida sódica   | 10 x 16 ml       | N/A  |
|   | <b>EB 2</b><br>( <b>cobas<sup>®</sup></b> 4800 Elution Buffer 2)<br>Tampón Tris, 0,2% de metil-4-hidroxibenzoato  | 10 x 17 ml       |  |
| <b>cobas<sup>®</sup> 4800 System</b><br>Wash Buffer Kit<br>(Kit de tampón de lavado para el <b>cobas<sup>®</sup></b> 4800 System)<br><br>240 pruebas<br>(P/N: 05235863190)                      | <b>WB</b><br>Citrato de sodio dihidratado, 0,05% de N-metilisotiazolona HCl   | 10 x 55 ml       | N/A  |

| Kit   | Componentes e ingredientes de los reactivos   | Cantidad por kit | Símbolo de seguridad y advertencia <sup>a</sup>  |
|---|---|------------------|--|
| <b>cobas® 4800 System Wash Buffer Kit</b><br>(Kit de tampón de lavado para el <b>cobas® 4800 System</b> )<br>960 pruebas<br>(P/N: 05235871190)                                    | <b>WB</b><br>Citrato de sodio dihidratado, 0,05% de N-metilisotiazolona HCl   | 10 x 200 ml      | N/A  |
| <b>cobas® 4800 System Lysis Kit 2</b><br>(Kit de lisis 2 para el <b>cobas® 4800 System</b> )<br>240 pruebas<br>(P/N: 06979530190)   | <b>P 2</b><br>( <b>cobas® 4800 Protease 2</b> )<br>Tampón Tris, < 0,05% de EDTA, cloruro de calcio, acetato de calcio, 8% (p/v) de proteinasa | 10 x 1,0 ml      |  <p>Peligro<br/>           H302+H332 Nocivo en caso de ingestión y inhalación.<br/>           H315: Provoca irritación cutánea.<br/>           H318 Provoca lesiones oculares graves.<br/>           H334 Puede provocar síntomas de alergia o asma o dificultades respiratorias en caso de inhalación.<br/>           H412 Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.<br/>           EUH032 En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos.<br/>           P261 Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.<br/>           P280 Llevar guantes/gafas/máscara de protección.<br/>           P284 Llevar equipo de protección respiratoria.<br/>           P305 + P351 + P338 + P310 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. Llamar inmediatamente a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico.<br/>           P342 + P311 En caso de síntomas respiratorios: Llamar a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico.<br/>           P362 + P364 Quitarse las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.</p> |
| <b>LYS 2</b><br>( <b>cobas® 4800 Lysis Buffer 2</b> )<br>42,56% (p/p) de tiocianato de guanidina, 5% (p/v) de polidocanol, 2% (p/v) de ditiotreitol, citrato de sodio dihidratado | 10 x 27 ml  |                  |  |

| Kit  | Componentes e ingredientes de los reactivos   | Cantidad por kit | Símbolo de seguridad y advertencia <sup>a</sup>   |
|--|---|------------------|---|
| <b>cobas® 4800 System</b><br>Lysis Kit 2<br>(Kit de lisis 2 para el <b>cobas® 4800 System</b> )<br>960 pruebas<br>(P/N: 06979548190) | <b>P 2</b><br>( <b>cobas® 4800 Protease 2</b> )<br>Tampón Tris, < 0,05% de EDTA, cloruro de calcio, acetato de calcio, 8% (p/v) de proteinasa                                     | 10 x 1,0 ml      | <br>Peligro<br>H302+H332 Nocivo en caso de ingestión y inhalación.<br>H315: Provoca irritación cutánea.<br>H318 Provoca lesiones oculares graves.<br>H334 Puede provocar síntomas de alergia o asma o dificultades respiratorias en caso de inhalación.<br>H412 Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.<br>EUH032 En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos.<br>P261 Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/ la niebla/los vapores/el aerosol.<br>P280 Llevar guantes/gafas/máscara de protección.<br>P284 Llevar equipo de protección respiratoria.<br>P305 + P351 + P338 + P310 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. Llamar inmediatamente a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico.<br>P342 + P311 En caso de síntomas respiratorios: Llamar a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico.<br>P362 + P364 Quitarse las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas. |
|  | <b>LYS 2</b><br>( <b>cobas® 4800 Lysis Buffer 2</b> )<br>42,56% (p/p) de tiocianato de guanidina, 5% (p/v) de polidocanol, 2% (p/v) de ditiotreitól, citrato de sodio dihidratado | 10 x 84 ml       |   |

<sup>a</sup> Las etiquetas de seguridad del producto se basan fundamentalmente en la regulación GHS de la UE.

  
 FARM. ROBERTA MELE MAZZA  
 PRODUCTOS ROCHE S.A.S. e.l.  
 DIVISION DIAGNOSTICA  
 CO-DIRECTORA TECNICA

## Requisitos de almacenamiento y manipulación

| Reactivo                                    | Temperatura de almacenamiento | Periodo de almacenamiento                    |
|---|-------------------------------|--|
| cobas® HCV GT                               | 2-8 °C                        | Estable hasta la fecha de caducidad indicada |
| cobas® HCV GT Control Kit                   | 2-8 °C                        | Estable hasta la fecha de caducidad indicada |
| cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2 | 2-8 °C                        | Estable hasta la fecha de caducidad indicada |
| cobas® 4800 System Wash Buffer Kit          | 15-25 °C                      | Estable hasta la fecha de caducidad indicada |
| cobas® 4800 System Lysis Kit 2              | 2-8 °C                        | Estable hasta la fecha de caducidad indicada |

No congele los reactivos.

## Material adicional necesario

| Material   | P/N  |
|--|--|
| Placa de extracción (pocillos profundos) de 2,0 ml para el cobas® 4800 System        | 06884008001  |
| Placa de amplificación y detección (microplaca) de 0,3 ml para el cobas® 4800 System | 05232724001  |
| Sellador   | 04900383001  |
| Puntas CORE, 1.000 µl, bandeja de 96   | 04639642001  |
| Depósito de reactivo de 200 ml   | 05232759001  |
| Depósito de reactivo de 50 ml  | 05232732001  |
| Transportador de 24 posiciones   | 04639502001  |
| Transportador de 32 posiciones   | 04639529001  |
| Bolsa para residuos sólidos  | 05530873001 (pequeña) o 04691989001 (grande)                             |
| Salida de plástico Hamilton STAR   | 04639669001  |
| Guantes de laboratorio, sin polvo  | Se aceptan todos los tipos de guantes de laboratorio sin polvo.          |
| Agitador (un solo tubo)  | Se aceptan todos los tipos de agitadores.                                |
| Centrífuga equipada con un rotor para placas basculante con una FCR mínima de 1.500  | Se aceptan todos los tipos de centrífugas con características similares. |

Para obtener más información sobre el material de venta independiente, póngase en contacto con su representante local de Roche.

## Equipos y programas necesarios pero no suministrados

| Equipos y programas necesarios, no suministrados   |
|--|
| <b>cobas®</b> 4800 System<br><b>cobas x</b> 480 instrument<br><b>cobas z</b> 480 analyzer<br>Unidad de control |
| Programa de aplicaciones (core) para el <b>cobas®</b> 4800 System versión 2.1.0 o posterior                    |
| <b>cobas®</b> 4800 System <b>cobas®</b> HCV GT AP v1.0.0 or higher   |

Consulte el Manual de usuario del **cobas®** 4800 System, versión de software 2.1 o posterior, para la prueba **cobas®** HCV GT para uso con el **cobas®** 4800 System (de ahora en adelante Manual de usuario del **cobas®** 4800 System para la prueba **cobas®** HCV GT) si desea obtener información adicional sobre los tubos primarios y secundarios compatibles con cada instrumento.

Nota: póngase en contacto con su representante local de Roche para obtener una lista de pedido detallada para bandejas de muestras, bandejas para puntas obstruidas y bandejas de racks compatibles con cada instrumento.

## Precauciones y requisitos de manipulación

### Advertencias y precauciones

Como sucede con cualquier procedimiento analítico, resulta esencial seguir las buenas prácticas de laboratorio recomendadas para obtener un rendimiento correcto del ensayo. Debido a la elevada sensibilidad analítica de esta prueba, deben extremarse las precauciones para evitar cualquier tipo de contaminación de los reactivos, las muestras y las mezclas de amplificación.

- Para diagnóstico *in vitro* exclusivamente.
- La prueba **cobas®** HCV GT no se ha concebido para el cribado de la presencia del VHC en sangre o productos sanguíneos ni tampoco como prueba de diagnóstico para confirmar la presencia de una infección por VHC.
- Todas las muestras de pacientes deben tratarse como si fueran infecciosas, por lo que es necesario utilizar los procedimientos de laboratorio recomendados que se describen en la publicación Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories y en el documento M29-A4 del CLSI.<sup>10,11</sup> Este procedimiento solamente debería llevarlo a cabo personal experto en la manipulación de material biopeligroso y en el uso de la prueba **cobas®** HCV GT y el **cobas®** 4800 System.
- Todos los materiales de origen humano deben considerarse potencialmente infecciosos y manipularse teniendo en cuenta las precauciones generales.
- El **cobas®** HCV GT Control Kit contiene plasma derivado de sangre humana. El material original se ha analizado con pruebas serológicas autorizadas y no se ha considerado reactivo para anticuerpos del VHC, del VIH-1/2, HBsAg y anticuerpos anti-HBc. El análisis mediante métodos PCR no ha detectado la presencia de ARN del VIH-1 ni del VIH-2, ARN del VHC ni ADN del VHB. Ningún método de prueba conocido puede garantizar totalmente que un producto derivado de la sangre humana no transmita agentes infecciosos.
- Evite la exposición del reactivo MGP a fuentes de campos magnéticos.
- **No congele la sangre total ni las muestras almacenadas en tubos primarios.**
- Utilice solo el material fungible suministrado o que se requiera expresamente para garantizar el óptimo rendimiento de la prueba.

- Puede solicitar Hojas de datos de seguridad (Safety Data Sheets, SDS) al representante local de Roche.
- Siga al pie de la letra los procedimientos y las directrices que se suministran para garantizar la correcta realización de la prueba. Cualquier variación de dichos procedimientos y directrices podría afectar al rendimiento óptimo de la prueba.
- Podrían producirse falsos positivos si no se evita la contaminación por arrastre de las muestras durante la manipulación y el procesamiento de las mismas.
- Si desea conocer las advertencias, precauciones y procedimientos adicionales para reducir el riesgo de contaminación del **coBAS x 480** instrument o el **coBAS z 480 analyzer**, consulte el Manual de usuario del **coBAS<sup>®</sup> 4800 System** para la prueba **coBAS<sup>®</sup> HCV GT**. Si se sospecha de la existencia de contaminación, efectúe una limpieza y el mantenimiento semanal que se describe en el Manual de usuario del **coBAS<sup>®</sup> 4800 System** para la prueba **coBAS<sup>®</sup> HCV GT**.

**Nota:** *para obtener instrucciones específicas, consulte el apartado "Obtención, transporte y almacenamiento de las muestras".*

## Buenas prácticas de laboratorio

- No pipetee con la boca.
- No se debe comer, beber ni fumar en las áreas de trabajo del laboratorio.
- Lávese bien las manos después de manipular las muestras y los reactivos del kit, y cuando se saque los guantes.
- Utilice guantes de laboratorio, batas de laboratorio y protección ocular cuando manipule los reactivos. Evite el contacto de estos materiales con la piel, los ojos o las membranas mucosas. En caso de contacto, lave inmediatamente la zona afectada con abundante agua. Pueden producirse quemaduras si no se actúa adecuadamente. Si se producen derrames, diluya las manchas con agua antes de secarlas con un paño.
- Limpie y desinfecte minuciosamente todas las superficies de trabajo del laboratorio usando una solución recién preparada de hipoclorito de sodio al 0,5% en agua destilada o desionizada (lejía doméstica diluida a 1:10). A continuación, límpielas con un trapo impregnado en etanol al 70%.

## Manipulación de reactivos

- Manipule todos los reactivos, controles y muestras de acuerdo con las buenas prácticas de laboratorio para evitar la contaminación por arrastre de las muestras o los controles.
- Antes de utilizarlos, revise cada botella de reactivo y vial para asegurarse de que no hay signos de fugas. No utilice el material si hay alguna evidencia de fuga.
- El **coBAS<sup>®</sup> 4800 Lysis Buffer 2** contiene tiocianato de guanidina, una sustancia química potencialmente peligrosa. Evite el contacto de reactivos con la piel, los ojos o las membranas mucosas. En caso de contacto, lave inmediatamente la zona afectada con abundante agua para evitar quemaduras.
- La prueba **coBAS<sup>®</sup> HCV GT** y el **coBAS<sup>®</sup> 4800 Sample Preparation Kit 2** contienen azida sódica como conservante. Evite el contacto de reactivos con la piel, los ojos o las membranas mucosas. En caso de contacto, lave inmediatamente la zona afectada con abundante agua para evitar quemaduras. Si se producen salpicaduras de reactivos, diluya las manchas con agua antes de secarlas con un paño.
- No permita que el **coBAS<sup>®</sup> 4800 Lysis Buffer 2**, que contiene tiocianato de guanidina, entre en contacto con una solución de hipoclorito de sodio (lejía). Tales mezclas pueden producir gases de alta toxicidad.

## Contaminación

- A fin de evitar la contaminación, es obligatorio el uso de guantes durante la manipulación de las muestras y los reactivos para la prueba **cobas**® HCV GT, así como cambiarse los guantes entre un proceso y otro. Evite la contaminación de los guantes durante la manipulación de las muestras y de los controles. Utilice guantes de laboratorio, batas de laboratorio y protección ocular cuando manipule las muestras y los reactivos del kit.
- Evite la contaminación microbiana y con ribonucleasa de los reactivos.
- Podrían obtenerse falsos positivos si no se evita la contaminación por arrastre de las muestras durante su manipulación.

## Integridad

- No utilice los kits después de la fecha de caducidad.
- No haga pooles con los reactivos.
- No utilice elementos desechables caducados.
- Los elementos desechables son de un solo uso. No deben reutilizarse.
- Debe realizarse un correcto mantenimiento del equipo, de acuerdo con lo establecido en las instrucciones del fabricante.

## Eliminación de residuos

- La prueba **cobas**® HCV GT y el **cobas**® 4800 System Sample Preparation Kit 2 contienen azida sódica (consulte el apartado “**Advertencias y precauciones**”). La azida sódica puede reaccionar con las tuberías de plomo o cobre y formar azidas metálicas muy explosivas. Cuando elimine soluciones que contengan azida sódica vertiéndolas en fregaderos de laboratorio, deje correr abundante agua fría para evitar la formación de depósitos de azida.
- Deseche los reactivos no utilizados y los residuos según la reglamentación nacional, federal, estatal y local.

**Nota:** *para la eliminación de residuos líquidos, consulte el Manual del sistema correspondiente del **cobas**® 4800 System.*

## Limpieza de derrames

- El **cobas**® 4800 Lysis Buffer 2 contiene tiocianato de guanidina. Si se derrama líquido que contenga tiocianato de guanidina, límpielo con un detergente apto para laboratorio y agua. Si el líquido vertido contiene agentes potencialmente infecciosos, limpie PRIMERO el área afectada con detergente para laboratorio y agua y, a continuación, con una solución de hipoclorito de sodio al 0,5%.
- Si el derrame se produce sobre el **cobas**® 480 instrument, siga las instrucciones de limpieza que se detallan en el Manual del sistema correspondiente del **cobas**® 4800 System.
- No utilice soluciones de hipoclorito de sodio (lejía) para limpiar el **cobas x** 480 instrument o el **cobas z** 480 analyzer. Limpie el **cobas x** 480 instrument o el **cobas z** 480 analyzer según las instrucciones detalladas en el Manual del sistema correspondiente del **cobas**® 4800 System.



## Obtención, transporte y almacenamiento de las muestras

**Nota:** manipule todas las muestras como si pudieran transmitir agentes infecciosos.

Almacene todas las muestras a las temperaturas especificadas.

La estabilidad de las muestras se ve afectada por las temperaturas elevadas.

Si se utilizan muestras congeladas en tubos secundarios, deje que se descongelen a temperatura ambiente (15-30 °C) por completo y luego centrifúguelas para depositar todo el volumen de la muestra en la parte inferior del tubo.

### Obtención de las muestras

La sangre debería recogerse en tubos de separación de suero SST™, en tubos para preparación de plasma BD Vacutainer® PPT™ para métodos de pruebas de diagnóstico molecular o en tubos estériles y utilizar EDTA como anticoagulante.

**Nota:** *el usuario debe seguir las instrucciones suministradas por el fabricante de los tubos para la preparación de suero/plasma.*

### Almacenamiento y estabilidad de las muestras durante el transporte

- La sangre total recogida en tubos de separación de suero SST™, tubos para preparación de plasma BD Vacutainer® PPT™ para métodos de pruebas de diagnóstico molecular o tubos estériles con EDTA como anticoagulante pueden almacenarse y/o transportarse durante un máximo de 24 horas a una temperatura comprendida entre 2 °C y 25 °C antes de la preparación del plasma/suero y la realización de las pruebas posteriores.
- Las muestras de plasma/suero se pueden almacenar en tubos secundarios hasta 24 horas a una temperatura comprendida entre 2 °C y 25 °C, hasta 72 horas entre 2 °C y 8 °C o hasta 6 semanas a  $\leq -18$  °C. Las muestras de plasma/suero separadas en tubos secundarios se mantienen estables hasta tres ciclos de congelación/descongelación si se congelan a  $\leq -18$  °C.
- Si las muestras se van a transportar, es recomendable empaquetarlas y etiquetarlas de acuerdo con la reglamentación estatal y/o internacional relativa al transporte de muestras y agentes etiológicos.

# Instrucciones de uso

## Realización de la prueba

**Ilustración 1: Flujo de trabajo de la prueba cobas® HCV GT**

|    |  |
|----|--|
| 1  | Inicie el sistema.   |
| 2  | Efectúe el mantenimiento del equipo.   |
| 3  | Extraiga las muestras y los reactivos del almacenamiento.                          |
| 4  | Inicie la serie analítica.   |
| 5  | Cargue las muestras.   |
| 6  | Con LIS: confirme la petición de trabajo.<br>Sin LIS: cree la petición de trabajo. |
| 7  | Cargue el material fungible (placa de extracción, microplaca, bandejas de puntas). |
| 8  | Cargue los reactivos.  |
| 9  | Inicie la serie de preparación de las muestras.                                    |
| 10 | Descargue y selle la placa de PCR.   |
| 11 | Cargue la placa de PCR en el analizador.   |
| 12 | Retire las muestras, los reactivos utilizados y la placa de extracción.            |
| 13 | Revise los resultados.   |
| 14 | Con LIS: envíe los resultados al LIS.  |
| 15 | Descargue el analizador.   |

**Nota:** consulte el Manual de usuario del cobas® 4800 System para la prueba cobas® HCV GT si desea obtener información detallada sobre el funcionamiento.

### Tamaño de la serie

Los reactivos genéricos para la preparación de muestras (cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2, cobas® 4800 System Lysis Kit 2 y cobas® 4800 System Wash Buffer Kit) están disponibles en dos tamaños de kit, cada uno con cantidades suficientes para realizar 10 series de 24 ó 96 muestras, e incluyen además los controles y las muestras necesarios para realizar todos los ensayos. La prueba cobas® HCV GT se suministra con un tamaño de kit suficiente para analizar hasta 120 (10 × 12) muestras, e incluye muestras y controles. El cobas® HCV GT Control Kit se suministra con un tamaño de kit de 10 juegos de control negativo y positivo y admite todas las configuraciones de series. En cada serie de pruebas debe utilizarse un control positivo y un control negativo de HCV GT. En una serie de análisis único de la prueba cobas® HCV GT, el número máximo de muestras permitido es 30 muestras y 2 controles. El procedimiento de la prueba se describe con detalle en el Manual de usuario del cobas® 4800 System para la prueba cobas® HCV GT. En la Ilustración 1 se resume el procedimiento.

**Nota:** para un uso óptimo de los reactivos, los reactivos genéricos para la preparación de muestras pueden utilizarse para series con un total de entre 1-22 muestras (tamaño del kit de la prueba de 10 × 24) o de entre 1-30 muestras (tamaño del kit de la prueba de 10 × 96). No es posible mezclar tamaños de kit distintos del cobas® 4800 System Wash Buffer Kit, el cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2 y el cobas® 4800 System Lysis Kit 2. Por ejemplo, si se escanea una botella de reactivo de tampón de lavado para 96 pruebas al inicio de la serie analítica, también deben utilizarse reactivos con un tamaño para 96 pruebas de los otros kits de reactivos para preparación de muestras.

## Flujo de trabajo

La prueba **cobas**® HCV GT se lleva a cabo mediante el flujo de trabajo completo del **cobas**® 4800 software. Consta de la preparación de las muestras en el **cobas x 480** instrument y la posterior fase de amplificación/detección en el **cobas z 480** analyzer. El análisis puede realizarse solamente con la prueba HCV GT, o bien en formato de serie combinada con pruebas que utilizan el mismo proceso de extracción de muestras automático y perfil de la PCR para la amplificación y la detección. El software muestra las pruebas compatibles para el formato de serie combinada con **cobas**® HCV GT durante el paso de selección. Consulte el Manual de usuario del **cobas**® 4800 System para obtener información detallada al respecto.

1. Lleve a cabo los procedimientos de inicio y mantenimiento del sistema de acuerdo con las instrucciones indicadas en el capítulo “**Realizar el mantenimiento**” del Manual del sistema correspondiente del **cobas**® 4800 System para la prueba **cobas**® HCV GT.
2. Obtenga todos los reactivos y el material fungible necesarios. Todos los reactivos, excepto HCV GT MMX R2A, HCV GT MMX R2B, HCV GT MMX R2C y MMX R1, deben estar a temperatura ambiente antes de ser cargados en el **cobas x 480** instrument. Los reactivos HCV GT MMX R2A, HCV GT MMX R2B, HCV GT MMX R2C y MMX R1 pueden obtenerse directamente del almacenamiento a 2-8 °C, puesto que alcanzarán la temperatura ambiente para cuando vayan a ser utilizados después de haber sido cargados en el **cobas x 480** instrument.

**Nota:** *todos los reactivos y los depósitos de reactivos tienen códigos de barras y están diseñados para un solo uso. El **cobas**® 4800 software realiza un seguimiento del uso de los reactivos y de los depósitos de reactivos y rechaza los reactivos o depósitos de reactivos usados previamente.*

3. Inicie una serie nueva y defina una petición de trabajo para la misma. Existen tres formas de crear una petición:
  - Mediante el editor de muestras antes de cargar la bandeja de muestras en el **cobas x 480** instrument (botón “Editor” a la derecha del menú principal). Las peticiones de trabajo pueden guardarse, editarse y recargarse en caso necesario.
  - Mediante las instrucciones del asistente del programa para realizar una serie nueva y la carga de las muestras en el **cobas x 480** instrument cuando se le solicite. Los códigos de barras de las muestras se escanean automáticamente y deben definirse los resultados solicitados para cada muestra.
  - Mediante el sistema LIS de su centro.

Consulte el Manual de usuario del **cobas**® 4800 System para la prueba **cobas**® HCV GT a fin de obtener información más detallada. Cuando seleccione los resultados solicitados, elija “HCV GT”.

4. Cargue las muestras y defina/seleccione la petición de trabajo o utilice el LIS, según corresponda. El volumen de muestra mínimo depende del tipo de tubo y su tamaño. Consulte el Manual de usuario del **cobas**® 4800 System para la prueba **cobas**® HCV GT a fin de obtener información más detallada.
5. Siga las instrucciones del asistente del software y cargue el material fungible. No cargue ni extraiga puntas individuales en una bandeja de puntas parcialmente utilizada puesto que el programa controla el número de puntas que quedan. En el caso de no haber puntas suficientes para realizar la serie, el programa emitirá una alerta para el usuario.

6. Cargue los reactivos para la preparación de las muestras en los depósitos de reactivos con código de barras. Los depósitos de reactivos están disponibles en dos tamaños: 200 ml y 50 ml. Siga las instrucciones del asistente del programa para seleccionar el tamaño correcto de depósito de reactivo. Los códigos de barras de los depósitos de reactivos deben estar colocados frente al lateral derecho de la bandeja. Utilice el método de doble identificación y llenado para cargar los reactivos para la preparación de las muestras:

- Leer el código de barras de la botella de reactivo
- Leer el código de barras del depósito de reactivo
- Verter el reactivo en el depósito
- Colocar el depósito lleno de reactivo en la posición indicada de la bandeja de reactivos

**Nota:** *el cobas® 4800 System dispone de un reloj interno para controlar el tiempo que llevan cargados los reactivos. Después de escanear el LYS 2 o el WB, hay 1 hora de tiempo para completar el proceso de carga y hacer clic en el botón "Start". En la pestaña "Workplace" aparece un cronómetro de cuenta atrás. El sistema no permite iniciar la serie si se ha superado el tiempo de carga permitido.*

**Nota:** *para garantizar una transferencia precisa de MGP, agite contundentemente el vial de MGP justo antes de dispensarlo en el depósito de reactivo.*

7. Cargue los viales de reactivos de amplificación/detección (HCV GT MMX R2A, HCV GT MMX R2B, HCV GT MMX R2C y MMX R1) y los viales de control [HCV GT(+C y (-)C] directamente en la bandeja de reactivos. A fin de evitar la contaminación, cámbiese de guantes después de manipular los controles positivos.
8. Si la serie de preparación de las muestras se realiza correctamente, se activan los botones "Sample Preparation results" y "Unload". Si lo desea, seleccione el botón "Sample Preparation results" para revisar los resultados y luego seleccione "Unload" para descargar los transportadores de placas. También puede seleccionar "Unload" para descargar el transportador de placas sin revisar los resultados. Consulte el Manual de usuario del cobas® 4800 System para la prueba cobas® HCV GT.
9. Siga las instrucciones indicadas en el Manual de usuario del cobas® 4800 System para la prueba cobas® HCV GT para sellar la microplaca, transportar la placa al cobas z 480 analyzer e iniciar la serie de amplificación y detección.

**Nota:** *el cobas® 4800 System posee un reloj interno que controla el tiempo transcurrido una vez añadidas las muestras preparadas a la Master Mix activada. La amplificación y la detección se deben iniciar tan pronto como sea posible, nunca después de los 40 minutos posteriores a la finalización de la serie del cobas x 480 instrument. En la pestaña "Workplace" aparece un cronómetro de cuenta atrás. El sistema cancela la serie si el cronómetro agota el tiempo.*

10. Cuando termine la serie de amplificación y detección, descargue la placa de PCR del cobas z 480 analyzer.
11. Siga las instrucciones del Manual de usuario del cobas® 4800 System para la prueba cobas® HCV GT para revisar y aceptar los resultados.

## Resultados

El **cobas**® 4800 System determina automáticamente el genotipo y el subtipo 1a y 1b del VHC de las muestras.

### Control de calidad y validez de los resultados

- En cada serie se procesa un control negativo, (-) C, y un control positivo, HCV GT (+)C.
- Compruebe la validez de la serie en el **cobas**® 4800 software y/o en el informe.
- El **cobas**® 4800 software invalida automáticamente los resultados cuando fallan los controles positivos y negativos.

### Avisos de controles

**Tabla 1: Avisos de controles para los controles negativo y positivo**

| Control negativo | ID de aviso | Resultado | Interpretación                    |
|------------------|-------------|-----------|-----------------------------------|
| (-) C            | R21         | Invalid   | El control negativo no es válido. |
| Control positivo | ID de aviso | Resultado | Interpretación                    |
| HCV GT (+)C      | R20         | Invalid   | El control positivo no es válido. |

Si la serie no es válida, repita las pruebas para toda la serie, incluyendo muestras y controles.

### Interpretación de los resultados

*Nota: el cobas® 4800 software lleva a cabo la validación de los ensayos y las series.*

*Nota: una serie válida puede incluir resultados de muestras tanto válidos como inválidos.*

Para que una serie sea considerada válida, los resultados de las muestras deben interpretarse tal como se indica en la Tabla 2.

**Tabla 2: Resultados e interpretación**

| cobas® HCV GT             | Notificación e interpretación de los resultados  |
|---------------------------|--|
| Invalid                   | Una, dos o las tres reacciones no son válidas.<br>No se detecta el control del VHC independiente del genotipo en una reacción, en dos o en las tres. |
| Indeterminate             | Se detecta el control del VHC independiente del genotipo en las tres reacciones, pero no se identifica ni el genotipo ni el subtipo.                 |
| 1; 1a; 1b; 2; 3; 4; 5 ó 6 | Los genotipos identificados se presentan en orden alfanumérico, separados por un punto y coma.   |

## Limitaciones del procedimiento

1. El uso de la prueba **cobas**® HCV GT se ha evaluado solamente con el **cobas**® HCV GT Control Kit, el **cobas**® 4800 System Sample Preparation Kit 2, el **cobas**® 4800 System Lysis Kit 2 y el **cobas**® 4800 System Wash Buffer Kit.
2. La obtención de resultados fiables depende de que la obtención, el transporte, el almacenamiento y el procesamiento de las muestras sean adecuados. Siga los procedimientos que encontrará en este documento de instrucciones de uso (también denominado “metódica del reactivo”) y en el Manual de usuario del **cobas**® 4800 System para la prueba **cobas**® HCV GT correspondiente.
3. Esta prueba se ha validado únicamente para su uso con muestras de suero o plasma conservado en EDTA. La realización de la prueba en otros tipos de muestras puede dar lugar a resultados inexactos.
4. La identificación de los genotipos del VHC depende de las partículas víricas presentes en las muestras y se puede ver afectada por los métodos de obtención de las muestras, factores propios del paciente (tales como la edad o la presencia de síntomas) y/o la fase de infección.
5. Aunque es poco probable, las mutaciones de las regiones de unión para los cebadores y las sondas de la prueba **cobas**® HCV GT pueden afectar a la unión de cebadores y/o sondas y provocar un fallo en la identificación del genotipo de la muestra.
6. La incorporación de la enzima AmpErase a la Master Mix de la prueba **cobas**® HCV GT permite realizar una amplificación selectiva de los ácidos nucleicos del fragmento objetivo; no obstante, es imprescindible utilizar las buenas prácticas de laboratorio y cumplir estrictamente los procedimientos especificados en este documento de instrucciones de uso para evitar la contaminación de los reactivos y de las mezclas de amplificación.
7. El uso de este producto debe limitarse al personal con experiencia en el empleo de técnicas de PCR y la utilización del **cobas**® 4800 System.
8. Solamente el **cobas x** 480 instrument y el **cobas z** 480 analyzer se han validado para su uso con este producto. No debería utilizarse ningún otro equipo de preparación de muestras ni sistema de PCR con este producto.
9. Debido a las diferencias específicas entre tecnologías, se recomienda a los usuarios que realicen estudios de correlación en el laboratorio para determinar las diferencias tecnológicas antes de cambiar de una a otra. Los usuarios deberán adherirse a las políticas y los procedimientos específicos.
10. La contaminación cruzada puede causar resultados falsos positivos. Según un estudio no clínico, la tasa de contaminación cruzada entre muestras de la prueba **cobas**® HCV GT es del 0,0%. No se ha observado contaminación cruzada entre series.
11. La prueba **cobas**® HCV GT no se ha concebido para el cribado de la presencia del VHC en sangre o productos sanguíneos ni tampoco como prueba de diagnóstico para confirmar la presencia de una infección por VHC.
12. La identificación del genotipo 6 mediante la prueba **cobas**® HCV GT se limita a los subtipos 6a y 6b.

# Evaluación no clínica del rendimiento

## Características clave de rendimiento

### Precisión

La precisión de la prueba **cobas<sup>®</sup> HCV GT** se evaluó mediante el análisis de 379 muestras positivas para el VHC y la posterior comparación de los resultados con los genotipos determinados por la secuenciación de los ácidos nucleicos (Tabla 3). El estudio se realizó con dos lotes de la prueba **cobas<sup>®</sup> HCV GT**. Los resultados de los genotipos obtenidos con la prueba **cobas<sup>®</sup> HCV GT** y la secuenciación de los ácidos nucleicos coincidieron en 352 de las 353 muestras, es decir, la precisión global de los genotipos fue del 99,7%. La precisión de la prueba **cobas<sup>®</sup> HCV GT** para la identificación de los subtipos 1a y 1b del genotipo 1 se evaluó con 99 muestras de genotipo 1a y 50 muestras de genotipo 1b (Tabla 4). La precisión global del subtipo fue del 100% (148/148).

**Tabla 3: Precisión para los genotipos 1 a 6**

| Genotipos del HCV por secuenciación | Número de pruebas <sup>a</sup> | Resultados de genotipos mezclados | Resultados indeterminados <sup>b</sup> | Resultados incluidos <sup>c</sup> | Resultados de la prueba <b>cobas<sup>®</sup> HCV GT</b> concordantes con la secuenciación | Porcentaje de identificación correcta (precisión) | IC del 95% <sup>d</sup> |     |
|-------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|--|-----------------------------------|---|---|-------------------------|-----|
|                                     |                                |                                   |  |                                   |   |   | LI                      | LS  |
| 1 <sup>e</sup>                      | 151                            | 0                                 | 2                                      | 149                               | 149   | 100 (149/149)                                     | 97,6                    | 100 |
| 2                                   | 65                             | 3                                 | 0                                      | 62                                | 62  | 100 (62/62)                                       | 94,2                    | 100 |
| 3 <sup>f</sup>                      | 60                             | 1                                 | 12                                     | 47                                | 46  | 97,9 (46/47)                                      | 88,7                    | 100 |
| 4 <sup>g</sup>                      | 57                             | 2                                 | 0                                      | 55                                | 55  | 100 (55/55)                                       | 93,5                    | 100 |
| 5                                   | 27                             | 0                                 | 3                                      | 24                                | 24  | 100 (24/24)                                       | 85,8                    | 100 |
| 6 <sup>h</sup>                      | 19                             | 0                                 | 3                                      | 16                                | 16  | 100 (16/16)                                       | 79,4                    | 100 |
| Global                              | 379                            | 6                                 | 20                                     | 353                               | 352   | 99,7 (352/353)                                    | 98,4                    | 100 |

<sup>a</sup> Incluye todas las muestras con resultados válidos para la prueba **cobas<sup>®</sup> HCV GT**.

<sup>b</sup> La prueba **cobas<sup>®</sup> HCV GT** genera un resultado indeterminado ("Indeterminate") si se detecta el VHC pero no se identifica el genotipo.

<sup>c</sup> Número de pruebas - (Resultados de genotipos mezclados + Resultados indeterminados).

<sup>d</sup> Intervalo de confianza bilateral del 95%.

<sup>e</sup> Incluye 99 muestras del genotipo 1a, 50 del genotipo 1b y 2 del genotipo 1l analizadas mediante secuenciación de ácidos nucleicos.

<sup>f</sup> Una muestra con el genotipo 3 ha generado un resultado de genotipo 1a con la prueba **cobas<sup>®</sup> HCV GT**.

<sup>g</sup> Incluye 43 muestras del genotipo 4a, 9 muestras del genotipo 4 de subtipo diferente al "a" y 5 muestras del genotipo 4 de subtipo no identificado.

<sup>h</sup> Incluye 18 muestras del genotipo 6a y 1 muestra del genotipo 6b.

**Tabla 4: Precisión de los subtipos 1a y 1b del genotipo 1**

| Genotipos del HCV por secuenciación | Número de pruebas <sup>a</sup> | Resultados de subtipos mezclados | Resultados indeterminados y de genotipo 1 <sup>b</sup> | Resultados incluidos <sup>c</sup> | Resultados de la prueba cobas® HCV GT concordantes con la secuenciación | Porcentaje de identificación correcta (precisión) | IC del 95% <sup>d</sup> |     |
|-------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|--|-----------------------------------|---|---|-------------------------|-----|
|                                     |                                |                                  |  |                                   |   |   | LI                      | LS  |
| 1a                                  | 99                             | 0                                | 0  | 99                                | 99  | 100 (99/99)                                       | 96,3                    | 100 |
| 1b <sup>e</sup>                     | 50                             | 0                                | 1  | 49                                | 49  | 100 (49/49)                                       | 92,8                    | 100 |
| Global                              | 149                            | 0                                | 1  | 148                               | 148   | 100 (148/148)                                     | 97,5                    | 100 |

<sup>a</sup> Incluye todas las muestras de genotipo 1a y 1b con resultados válidos para la prueba **cobas®** HCV GT.

<sup>b</sup> La prueba **cobas®** HCV GT genera un resultado indeterminado ("Indeterminate") si se detecta el VHC pero no se identifica el genotipo. Para el cálculo de la precisión del subtipo, los resultados "gt 1" sin identificación del genotipo 1a o 1b se consideraron indeterminados.

<sup>c</sup> Número de pruebas - (Resultados de genotipos mezclados + Resultados indeterminados).

<sup>d</sup> Intervalo de confianza bilateral del 95%.

<sup>e</sup> Una muestra del genotipo 1b ha generado un resultado "gt 1" con la prueba **cobas®** HCV GT, pero sin identificación del genotipo 1a o 1b.

### Límite de detección (LoD)

El límite de detección de la prueba **cobas®** HCV GT se determinó mediante el análisis de diluciones de muestras positivas para el VHC preparadas en suero negativo para el VHC o plasma conservado en EDTA (Tabla 5). Para cada genotipo se diluyó una única muestra de VHC en plasma o suero conservados en EDTA negativos para el VHC con concentraciones de 1.000, 500, 250, 125, 50 y 25 Unidades Internacionales/ml (para el genotipo 5, las concentraciones fueron de 1.000, 750, 500, 250, 125 y 50 UI/ml). Se analizaron paneles formados por seis concentraciones de cada genotipo y una muestra de plasma o suero negativa mediante varias series, días, usuarios y equipos con tres lotes de la prueba **cobas®** HCV GT, con entre 20 y 24 mediciones por lote de reactivo, obteniendo un total de entre 60 y 72 mediciones por muestra. En la Tabla 5 se muestran las concentraciones más bajas capaces de generar un resultado de genotipo correcto en  $\geq 95\%$  de las pruebas.

**Tabla 5: Límite de detección\* (UI/ml) de la prueba cobas® HCV GT**

| Tipo de muestra | Genotipo del VHC |     |     |     |     |      |     |
|-----------------|------------------|-----|-----|-----|-----|------|-----|
|                 | 1a               | 1b  | 2   | 3   | 4   | 5    | 6   |
| Plasma          | 125              | 250 | 125 | 125 | 125 | 1000 | 125 |
| Suero           | 125              | 125 | 50  | 125 | 125 | 500  | 125 |

\* Concentraciones más bajas analizadas con resultados de genotipado correctos en un mínimo del 95% de las pruebas



## Repetibilidad

La repetibilidad de la prueba **cobas® HCV GT** se determinó mediante el análisis de un panel ciego y aleatorio de 15 miembros con 2 réplicas por serie, 2 series por día, 5 días por lote de reactivo y 3 lotes de reactivo y utilizando un equipo y un usuario, hasta obtener un total de 60 pruebas por muestra (Tabla 6). El panel estaba compuesto por dos diluciones de una muestra clínica de cada genotipo, preparadas con suero o plasma humano conservado en EDTA negativo para el VHC, y por una muestra de plasma o suero humano negativa para el VHC. Cada genotipo se incluyó en el panel con dos concentraciones: una baja (500-1.000 UI/ml) y una media (10.000-20.000 UI/ml) o alta ( $\geq 100.000$  UI/ml). La tasa global de resultados correctos para la prueba **cobas® HCV GT** fue del 99,8% (890/892).

**Tabla 6: Repetibilidad de la prueba **cobas® HCV GT****

| Genotipo     | Concentración (UI/ml) | Tipo de muestra | Número total de resultados <sup>a</sup> | Número de resultados correctos | Porcentaje de resultados correctos <sup>b</sup> |
|--------------|-----------------------|-----------------|---|--------------------------------|---|
| 1a           | 910                   | Suero           | 60                                      | 60 <sup>c</sup>                | 100 (60/60)                                     |
| 1a           | 330.000               | Plasma          | 60                                      | 60                             | 100 (60/60)                                     |
| 1b           | 970                   | Suero           | 58                                      | 58                             | 100 (58/58)                                     |
| 1b           | 350.000               | Plasma          | 59                                      | 59                             | 100 (59/59)                                     |
| 2            | 780                   | Suero           | 59                                      | 59                             | 100 (59/59)                                     |
| 2            | 13.000                | Plasma          | 60                                      | 60                             | 100 (60/60)                                     |
| 3            | 570                   | Plasma          | 60                                      | 60                             | 100 (60/60)                                     |
| 3            | 96.000                | Suero           | 60                                      | 60                             | 100 (60/60)                                     |
| 4            | 940                   | Suero           | 59                                      | 59                             | 100 (59/59)                                     |
| 4            | 180.000               | Plasma          | 59                                      | 59                             | 100 (59/59)                                     |
| 5            | 1.000                 | Suero           | 59                                      | 57 <sup>d</sup>                | 96,6 (57/59)                                    |
| 5            | 16.000                | Plasma          | 60                                      | 60                             | 100 (60/60)                                     |
| 6            | 800                   | Plasma          | 60                                      | 60                             | 100 (60/60)                                     |
| 6            | 17.000                | Suero           | 59                                      | 59                             | 100 (59/59)                                     |
| VHC negativo | 0                     | Plasma          | 30                                      | 30                             | 100 (30/30)                                     |
| VHC negativo | 0                     | Suero           | 30                                      | 30                             | 100 (30/30)                                     |
| Global       |                       |                 | 892                                     | 890                            | 99,8 (890/892)                                  |

<sup>a</sup> Ocho de las 900 pruebas totales no generaron ningún resultado debido a errores relacionados con coágulos.

<sup>b</sup> Porcentaje de resultados correctos = Número de resultados correctos/Número total de resultados.

<sup>c</sup> 58 de las 60 pruebas generaron un resultado 1; 1a, mientras que 2 pruebas generaron un resultado 1a.

<sup>d</sup> Una prueba generó un resultado indeterminado ("Indeterminate") y otra, un resultado 1; 5.

## Infecciones por genotipos mezclados

La identificación de infecciones por genotipos mezclados se evaluó mediante el análisis de todas las combinaciones posibles de dos genotipos de los genotipos 1a, 1b y 2 a 6, con tres relaciones de concentración diferentes: 1:1 (1.000:1.000 UI/ml), 1:1 (1E+06:1E+06 UI/ml), 10:1 (1E+04:1E+03 UI/ml) y 100:1 (1E+05:1E+03 UI/ml). Cada muestra se analizó por triplicado. La prueba **cobas® HCV GT** identificó ambos genotipos en el 100% (63/63) de las pruebas con una mezcla 1:1 con una concentración de 1E+06 UI/ml y en el 95,2% (60/63) de las pruebas con mezcla 1:1 con una concentración de 1.000 UI/ml (Tabla 7). La prueba **cobas® HCV GT** identificó el genotipo minoritario en el 85,7% (108/126) de las pruebas con una mezcla de 10:1 y en el 63,5% (80/126) de las pruebas con una mezcla de 100:1. La prueba **cobas® HCV GT** identificó el genotipo mayoritario en el 100% (252/252) de las pruebas con mezclas de 10:1 y 100:1.

**Tabla 7: Identificación de infecciones por genotipos mezclados**

| Concentraciones <sup>a</sup><br>(UI/ml)   | Relación de<br>concentración | Número de<br>combinaciones<br>analizadas | Pruebas<br>totales | Identificación de ambos<br>genotipos <sup>b</sup> |
|---|------------------------------|--|--------------------|---|
| 1 x 10 <sup>6</sup> : 1 x 10 <sup>6</sup> | 1:1                          | 21                                       | 63                 | 100% (63/63)                                      |
| 1 x 10 <sup>3</sup> : 1 x 10 <sup>3</sup> | 1:1                          | 21                                       | 63                 | 95,2% (60/63) <sup>c</sup>                        |
| 1 x 10 <sup>4</sup> : 1 x 10 <sup>3</sup> | 10:1                         | 42                                       | 126                | 85,7% (108/126) <sup>d</sup>                      |
| 1 x 10 <sup>5</sup> : 1 x 10 <sup>3</sup> | 100:1                        | 42                                       | 126                | 63,5% (80/126) <sup>e</sup>                       |

<sup>a</sup> Las mezclas 1:1 de alta concentración con genotipo 5 se analizaron a 1 x 10<sup>5</sup> UI/ml.

<sup>b</sup> En las mezclas de concentraciones desiguales (10:1 y 100:1), el genotipo mayoritario se identificó en el 100% (252/252) de las pruebas.

<sup>c</sup> En las mezclas 1:1 con un concentración de 1 x 10<sup>3</sup> UI/ml, el genotipo 3 se identificó en el 83% (15/18) de las pruebas. El resto de los genotipos se identificaron en el 100% de las pruebas.

<sup>d</sup> En las mezclas 10:1, el genotipo 3 se identificó en 0/18 pruebas cuando se trataba del genotipo minoritario. El resto de los genotipos se identificaron en el 100% de las pruebas cuando se trataba del genotipo minoritario.

<sup>e</sup> En las mezclas 100:1, los genotipos 1b, 2, 3 y 6 se identificaron en el 83% (15/18), el 44% (8/18), el 0% (0/18) y el 17% (3/18) de las pruebas respectivamente cuando se trataba del genotipo minoritario. Los genotipos 1a, 4 y 5 se identificaron en el 100% de las pruebas cuando se trataba del genotipo minoritario.

## Especificidad

La especificidad de la prueba **cobas® HCV GT** se determinó mediante el análisis con dos lotes de la prueba **cobas® HCV GT** de 52 muestras de plasma conservado en EDTA y 52 muestras de suero de 104 donantes individuales, normales y negativos para el VHC. La prueba **cobas® HCV GT** está diseñada para su uso en sujetos con infección crónica del VHC. La prueba detecta el VHC, independientemente del genotipo, como control interno. Cuando no se detecta el VHC, la prueba **cobas® HCV GT** genera un resultado no válido. Las 104 pruebas del estudio de especificidad generaron resultados no válidos, tal como cabía esperar de las muestras negativas para el VHC.

## Especificidad analítica

La especificidad analítica de la prueba **cobas® HCV GT** se evaluó diluyendo un panel de 27 patógenos (Tabla 8) con plasma conservado en EDTA negativo para el VHC y analizando las muestras con y sin genotipo 1a del VHC añadido con una concentración aproximada de 1.500 UI/ml. Se identificó el genotipo 1a del VHC en todas las muestras con VHC y patógenos, lo que demuestra que los patógenos no presentan interferencia alguna. Se obtuvieron resultados no válidos (los que cabe esperar en muestras negativas para el VHC) con la prueba **cobas® HCV GT** para todas las muestras de patógenos sin VHC, lo que demuestra que los patógenos no presentan reactividad cruzada con la prueba **cobas® HCV GT**. La prueba **cobas® HCV GT** detecta el VHC, independientemente del genotipo, como control interno. Cuando no se detecta el VHC, la prueba **cobas® HCV GT** genera un resultado no válido.

**Tabla 8: Patógenos analizados para reactividad cruzada**

| Virus  |  | Bacterias                      | Levadura                |
|--|--|--------------------------------|-------------------------|
| Adenovirus tipo 5  | Virus del herpes simple tipos 1 y 2      | <i>Propionibacterium acnes</i> | <i>Candida albicans</i> |
| Citomegalovirus  | Virus del papiloma humano                | <i>Staphylococcus aureus</i>   |                         |
| Virus del dengue tipos 1, 2, 3 y 4                       | Virus de la gripe A                      |                                |                         |
| Virus de Epstein-Barr                                    | Virus de la encefalitis del Valle Murray |                                |                         |
| Virus de la encefalitis por garrapatas (FSME), cepa HYPR | Virus de la encefalitis de St. Louis     |                                |                         |
| Virus de la hepatitis A                                  | Virus de la varicela zóster              |                                |                         |
| Virus de la hepatitis B                                  | Virus del Nilo Occidental                |                                |                         |
| Virus de inmunodeficiencia humana 1                      | Virus de la fiebre amarilla              |                                |                         |
| Virus linfotrópico de células T humanas tipos 1 y 2      | Virus Zika                               |                                |                         |
| Virus del herpes humano tipo 6                           |  |                                |                         |

**Especificidad analítica: sustancias interferentes**

Se analizaron muestras de plasma con niveles elevados de triglicéridos (27,9-30,0 g/l), bilirrubina conjugada (0,18-0,22 g/l), bilirrubina no conjugada (0,19-0,2 g/l), albúmina (57,8-60,6 g/l), hemoglobina (1,8-2,3 g/l) y ADN humano (2 mg/l) con la prueba **cobas® HCV GT** en presencia y ausencia del genotipo 1a del VHC, añadido con una concentración aproximada de 1.500 UI/ml. Se identificó el genotipo 1a del VHC en todas las muestras con VHC y se obtuvieron resultados no válidos (los que cabe esperar en las muestras negativas para el VHC) en todas las muestras sin VHC, lo que demuestra que las sustancias no interfieren en el rendimiento de la prueba **cobas® HCV GT**. Se analizaron muestras de plasma de donantes negativos para el VHC con marcadores para las enfermedades autoinmunes lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR) y anticuerpos antinucleares (ANA) con la prueba **cobas® HCV GT** en presencia y ausencia del genotipo 1a del VHC, añadido con una concentración aproximada de 1.500 UI/ml, y no tuvo ningún efecto en el rendimiento de la prueba **cobas® HCV GT**.

Se analizaron las muestras de plasma que contenían los fármacos enumerados en la lista de la Tabla 9 con una concentración tres veces superior al valor Cmax con la prueba **cobas® HCV GT** en presencia y ausencia del genotipo 1a del VHC, añadido con una concentración aproximada de 1.500 UI/ml. Se detectó el genotipo 1a del VHC en todas las muestras con VHC y se obtuvieron resultados no válidos (los que cabe esperar en las muestras negativas para el VHC) en todas las muestras sin VHC, lo que demuestra que los fármacos no interfieren en el rendimiento de la prueba **cobas® HCV GT**.

**Tabla 9: Compuestos farmacológicos analizados para la interferencia con la identificación del genotipo mediante la prueba cobas® HCV GT**

| Clase de fármaco  | Nombre genérico del fármaco |                |
|---|-----------------------------|----------------|
| Moduladores del sistema inmunológico                              | Peginterferón $\alpha$ -2a  | Ribavirina     |
|   | Peginterferón $\alpha$ -2b  |                |
| Inhibidor de la entrada del VIH                                   | Maraviroc                   |                |
| Inhibidores de la integrasa del VIH                               | Elvitegravir/Cobicistat     | Raltegravir    |
| Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósido del VIH     | Efavirenz                   | Nevirapina     |
|   | Etravirina                  | Rilpivirina    |
| Inhibidores de la proteasa del VIH                                | Atazanavir                  | Nelfinavir     |
|   | Darunavir                   | Ritonavir      |
|   | Fosamprenavir               | Saquinavir     |
|   | Lopinavir                   | Tipranavir     |
| Proteasa del VHC  | Boceprevir                  | Telaprevir     |
|   | Simeprevir                  |                |
| Inhibidores de la transcriptasa inversa o de la polimerasa de ADN | Abacavir                    | Ganciclovir    |
|   | Aciclovir                   | Lamivudina     |
|   | Adefovir dipivoxil          | Sofosbuvir     |
|   | Cidofovir                   | Telbivudina    |
|   | Emtricitabina               | Tenofovir      |
|   | Entecavir                   | Valganciclovir |
|   | Foscarnet                   | Zidovudina     |
| Compuestos para el tratamiento de infecciones oportunistas        | Azitromicina                | Pirazinamida   |
|   | Claritromicina              | Rifabutina     |
|   | Etambutol                   | Rifampicina    |
|   | Fluconazol                  | Sulfametoxazol |
|   | Isoniazida                  | Trimetoprima   |

## Correlación de métodos

### Evaluación del rendimiento de la prueba cobas® HCV GT en comparación con el de un producto de diagnóstico *in vitro* con marca CE

Se comparó el rendimiento de la prueba cobas® HCV GT con el de un producto de genotipado del VHC de diagnóstico *in vitro* con marca CE para la identificación de los genotipos 1 a 6 del VHC mediante el análisis con ambos métodos de 379 muestras positivas para el VHC (Tabla 10). Se obtuvieron resultados válidos para un único genotipo con ambos métodos en 334 de las 379 muestras del estudio. Dos muestras no generaron resultados con el producto de comparación debido a errores del sistema y 43 muestras generaron resultados indeterminados o de genotipo mezclado con uno o ambos métodos. El porcentaje de concordancia entre la prueba cobas® HCV GT y el producto de comparación para la identificación de los genotipos 1 a 6 del VHC fue del 99,7% (333/334). La concordancia entre el producto de comparación y la prueba cobas® HCV GT para la identificación de los subtipos 1a y 1b del genotipo 1 se determinó a partir de los resultados de 99 muestras del genotipo 1a y 50 del genotipo 1b analizadas mediante secuenciación de ácidos nucleicos. Se obtuvieron resultados válidos para la identificación del subtipo con ambos métodos en 143 de las 149 muestras. Una muestra de genotipo 1a y 4 muestras de genotipo 1b (analizadas mediante secuenciación de ácidos nucleicos) generaron resultados de genotipo 1 con el producto de comparación, sin identificación del subtipo 1a o 1b. Una muestra de genotipo 1b (analizada mediante secuenciación de ácidos nucleicos) generó un resultado indeterminado con el producto de comparación, mientras que una muestra de genotipo 1b generó un resultado de genotipo 1 con la prueba cobas® HCV GT. El porcentaje de concordancia entre la prueba cobas® HCV GT y el producto de comparación para la identificación de los subtipos 1a y 1b del VHC fue del 100,0% (142/142).

**Tabla 10: Comparación de métodos para la identificación de los genotipos 1 a 6 del VHC entre la prueba cobas® HCV GT y un dispositivo de diagnóstico *in vitro* con la marca CE**

| Resultado de genotipo del producto de comparación | Número de resultados <sup>a</sup> | Resultados de la prueba cobas® HCV GT concordantes con los del producto de comparación | Porcentaje de concordancia | IC del 95% <sup>b</sup> |     |
|---|-----------------------------------|--|----------------------------|-------------------------|-----|
|   |                                   |  |                            | LI                      | LS  |
| 1   | 150 <sup>c</sup>                  | 149 <sup>c</sup>   | 99,3 (149/150)             | 96,3                    | 100 |
| 2   | 52                                | 52   | 100,0 (52/52)              | 93,2                    | 100 |
| 3   | 44                                | 44   | 100,0 (44/44)              | 92,0                    | 100 |
| 4   | 50                                | 50   | 100,0 (50/50)              | 92,9                    | 100 |
| 5   | 24                                | 24   | 100,0 (24/24)              | 85,8                    | 100 |
| 6   | 14                                | 14   | 100,0 (14/14)              | 76,8                    | 100 |
| Global  | 334                               | 333  | 99,7 (333/334)             | 98,3                    | 100 |

<sup>a</sup> Incluye todas las muestras con un resultado de genotipo único válido obtenido tanto con el producto de comparación como con la prueba cobas® HCV GT. Se han excluido las muestras con resultados de genotipo erróneos, indeterminados o mezclados obtenidos con uno o ambos métodos.

<sup>b</sup> Intervalo de confianza bilateral del 95%.

<sup>c</sup> Una muestra con un resultado de genotipo 1 obtenido con el producto de comparación generó un resultado de genotipo 6 mediante la prueba cobas® HCV GT y la técnica de secuenciación de ácidos nucleicos. Una muestra con resultado de genotipo 1 tanto con el producto de comparación como con la prueba cobas® HCV GT obtuvo un resultado de genotipo 3 mediante la técnica de secuenciación de ácidos nucleicos.

**Tabla 11: Comparación de métodos para la identificación de los subtipos 1a y 1b del genotipo 1 entre la prueba cobas® HCV GT y un dispositivo de diagnóstico *in vitro* con la marca CE**

| Resultado de genotipo del producto de comparación | Número de resultados <sup>a</sup> | Resultados de la prueba cobas® HCV GT concordantes con los del producto de comparación | Porcentaje de concordancia | IC del 95% <sup>b</sup> |     |
|---|-----------------------------------|--|----------------------------|-------------------------|-----|
|   |                                   |  |                            | LI                      | LS  |
| 1a  | 98                                | 98   | 100,0 (98/98)              | 96,3                    | 100 |
| 1b  | 44                                | 44   | 100,0 (44/44)              | 92,0                    | 100 |
| Global  | 142                               | 142  | 100,0 (142/142)            | 97,5                    | 100 |

<sup>a</sup> Incluye todas las muestras de genotipo 1a y 1b analizadas mediante secuenciación de ácidos nucleicos que han generado resultados válidos tanto con el producto de comparación como con la prueba cobas® HCV GT. Se han excluido las muestras con resultados de genotipo erróneos, indeterminados o mezclados obtenidos con uno o ambos métodos.

<sup>b</sup> Intervalo de confianza bilateral del 95%.

### Fallo de todo el sistema

La tasa de fallo de todo el sistema, que implica la obtención de resultados negativos falsos con la prueba cobas® HCV GT, se determinó mediante el análisis de 200 réplicas totales de suero y plasma conservado en EDTA con el genotipo 1a del VHC añadido con una concentración de 375 UI/ml, aproximadamente tres veces el límite de detección del genotipo 1a. La prueba cobas® HCV GT identificó correctamente el genotipo 1a en las 200 muestras, con una tasa de fallo de todo el sistema del 0,0% (límite de confianza unilateral superior del 95% del 1,49%).

### Contaminación por arrastre

La tasa de contaminación de la prueba cobas® HCV GT se determinó mediante el análisis de ocho series de la prueba cobas® HCV GT, cada una con 15 réplicas de plasma conservado en EDTA con Armored RNA de control positivo para HCV GT a una concentración equivalente de 1,0E+08 UI/ml y 15 réplicas de plasma conservado en EDTA negativo para el VHC. Se cargaron las muestras en las posiciones correspondientes de las bandejas de muestras para obtener un patrón con configuración de tablero de ajedrez en la placa de extracción del cobas x 480 instrument. Las 120 réplicas de plasma conservado en EDTA negativo para el VHC generaron resultados no válidos, el resultado esperado para las muestras negativas para el VHC, con una tasa de contaminación cruzada del 0,0% (límite de confianza unilateral superior del 95% del 2,47%).

## Información adicional

### Características principales del ensayo

|   |  |
|---|--|
| <b>Tipo de muestra</b>                      | Plasma conservado en EDTA, suero   |
| <b>Cantidad mínima de muestra necesaria</b> | Consulte el Manual de usuario del cobas® 4800 System para la prueba cobas® HCV GT.   |
| <b>Volumen de procesamiento de muestras</b> | 400 µl   |
| <b>Genotipos y subtipos identificados</b>   | Genotipos 1-6 del VHC y subtipos a y b del genotipo 1  |
| <b>Precisión</b>                            | Para la identificación de los genotipos 1 a 6 del VHC: 99,7%<br>Para la identificación de los subtipos 1a y 1b del genotipo 1 del VHC: 100%                                    |
| <b>Sensibilidad analítica</b>               | Suero: entre 50 y 125 UI/ml (genotipos 1a, 1b, 2, 3, 4 y 6), 500 UI/ml (genotipo 5)<br>Plasma: entre 125 y 250 UI/ml (genotipos 1a, 1b, 2, 3, 4 y 6), 1.000 UI/ml (genotipo 5) |

## Símbolos

Los símbolos siguientes se emplean en el rotulado de todos los productos de diagnóstico por PCR de Roche.

**Tabla 12: Símbolos utilizados en las etiquetas de los productos de diagnóstico mediante PCR de Roche**

|   |  |   |   |
|---|--|---|---|
|    | Programa auxiliar                                |    | Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i> |
|    | Representante autorizado en la Comunidad Europea |    | Límite inferior del intervalo asignado              |
|    | Hoja de datos del código de barras               |    | Fabricante  |
|    | Código de lote                                   |    | Almacenar en la oscuridad                           |
|   | Riesgo biológico                                 |   | Suficiente para $<n>$ pruebas                       |
|  | Número de catálogo                               |  | Límite de temperatura                               |
|  | Consulte las instrucciones de uso                |  | Archivo de definición de pruebas                    |
|  | Contenido del kit                                |  | Límite superior del intervalo asignado              |
|  | Distribuido por                                  |  | Fecha de caducidad                                  |
|  | Para evaluación del rendimiento IVD únicamente   |  | Número mundial de artículo comercial                |

**CE** El presente producto cumple con los requerimientos previstos por la Directiva Europea 98/79/CE de productos sanitarios para el diagnóstico *in vitro*.

Servicio técnico para clientes de EE. UU.: 1-800-526-1247

## Fabricante y distribuidores

Tabla 13: Fabricante y distribuidores



Fabricado en los Estados Unidos  
Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Strasse 116  
68305 Mannheim, Germany



Roche Diagnostics (Schweiz) AG  
Industriestrasse 7  
6343 Rotkreuz, Switzerland

Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Strasse 116  
68305 Mannheim, Germany

Roche Diagnostics, SL  
Avda. Generalitat, 171-173  
E-08174 Sant Cugat del Vallès  
Barcelona, Spain

Roche Diagnostica Brasil Ltda.  
Av. Engenheiro Billings, 1729  
Jaguaré, Building 10  
05321-010 São Paulo, SP Brazil

Roche Diagnostics  
201, boulevard Armand-Frappier  
H7V 4A2 Laval, Québec, Canada  
(For Technical Assistance call:  
Pour toute assistance technique,  
appeler le: 1-877-273-3433)

Roche Diagnostics  
2, Avenue du Vercors  
38240 Meylan, France

Distributore in Italia:  
Roche Diagnostics S.p.A.  
Viale G. B. Stucchi 110  
20052 Monza, Milano, Italy

Distribuidor em Portugal:  
Roche Sistemas de Diagnósticos Lda.  
Estrada Nacional, 249-1  
2720-413 Amadora, Portugal

## Marcas registradas y patentes

Consulte la página <http://www.roche-diagnostics.us/patents>

## Copyright

©2015 Roche Molecular Systems, Inc.





## Bibliografia

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244(4902):359-362.
2. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med*. 2006;144(10):705-714.
3. Rustgi VK. The epidemiology of hepatitis C infection in the United States. *J Gastroenterol*. 2007;42(7):513-521.
4. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345(1):41-52.
5. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al; PEGASYS International Study Group. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004;140:346-355.
6. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;60:392-420.
7. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990;93:125-128.
8. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature*. 1995;373:487-493.
9. Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: structural basis for specificity and catalysis. *Cell*. 1995;80:869-878.
10. Center for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health HHS Publication No. (CDC) 21-1112, revised December 2009.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. CLSI Document M29-A4:Wayne, PA;CLSI, 2014.

## Revisión del documento

| Información de revisión del documento |                      |
|---------------------------------------|----------------------|
| Doc Rev. 1.0<br>07/2015               | Primera publicación. |

Farm. ROBERTA MELE MAZZA  
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e.l.  
DIVISION DIAGNOSTICA  
CO - DIRECTORA TÉCNICA

Refollado N° 180  
Direc. de Productos Médicos



## PROYECTO DE ROTULOS

- Catálogo N° 6984274 – Cobas HCV GT

### Sobre-rótulo externo colocado locamente

Directora Técnica: Farm. Vanesa Diambra – Farmacéutica  
Autorizado por la A.N.M.A.T. CERT. XXXX

Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).  
Av. Belgrano 2126  
Don Torcuato, Pcia. de Buenos Aires  
República Argentina

### **Uso profesional exclusivo**

### Rótulos externos:

Etiqueta UDI:



**GTIN** 00875197005523

**Global Trade Item Number**

**LOT** Z12345

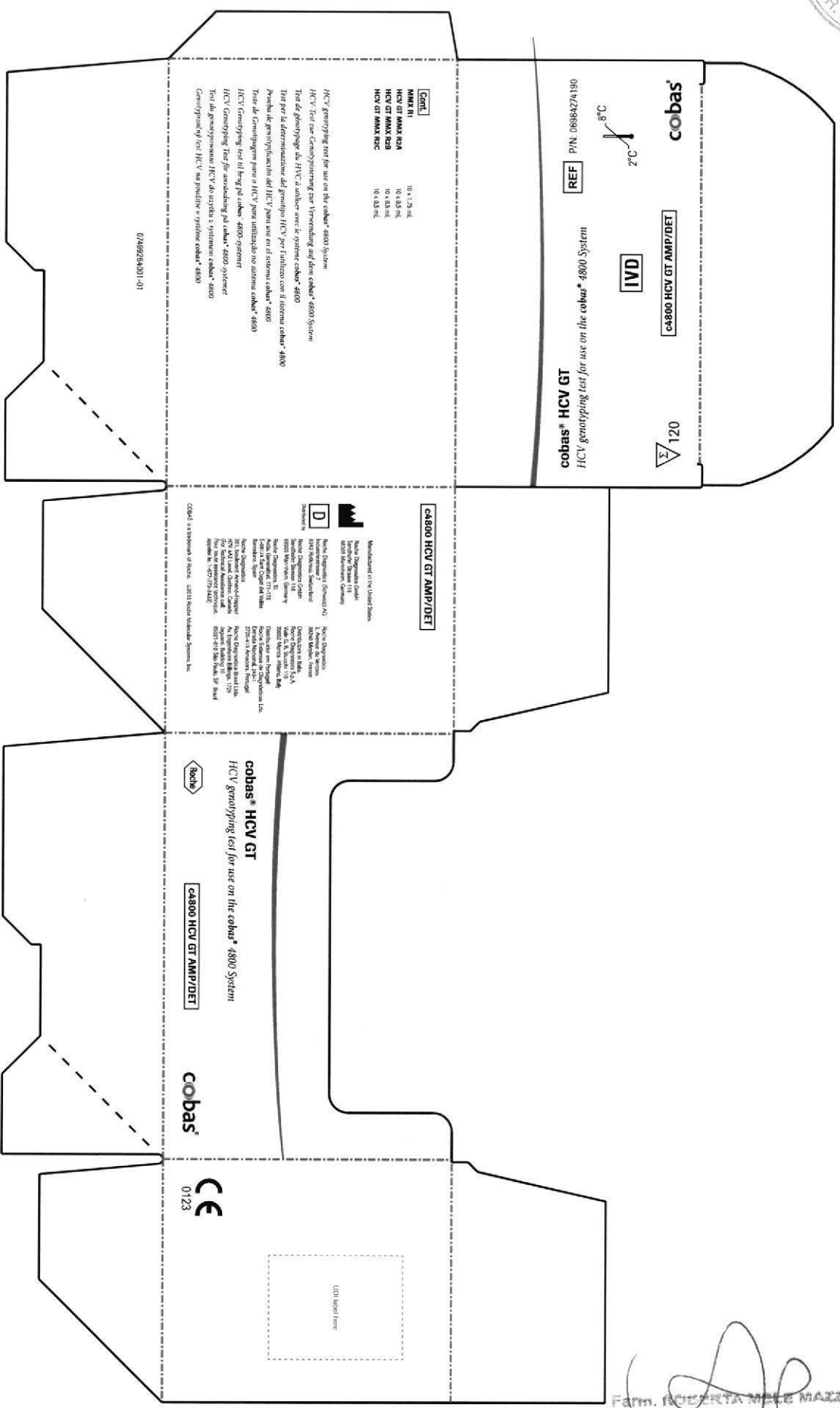


**2035-01-31**

**06984274190-01**

Farm. ROBERTA MELI MAZZA  
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.  
DIVISION DIAGNOSTICA  
CO - DIRECTORA TÉCNICA

Drawing: 23070

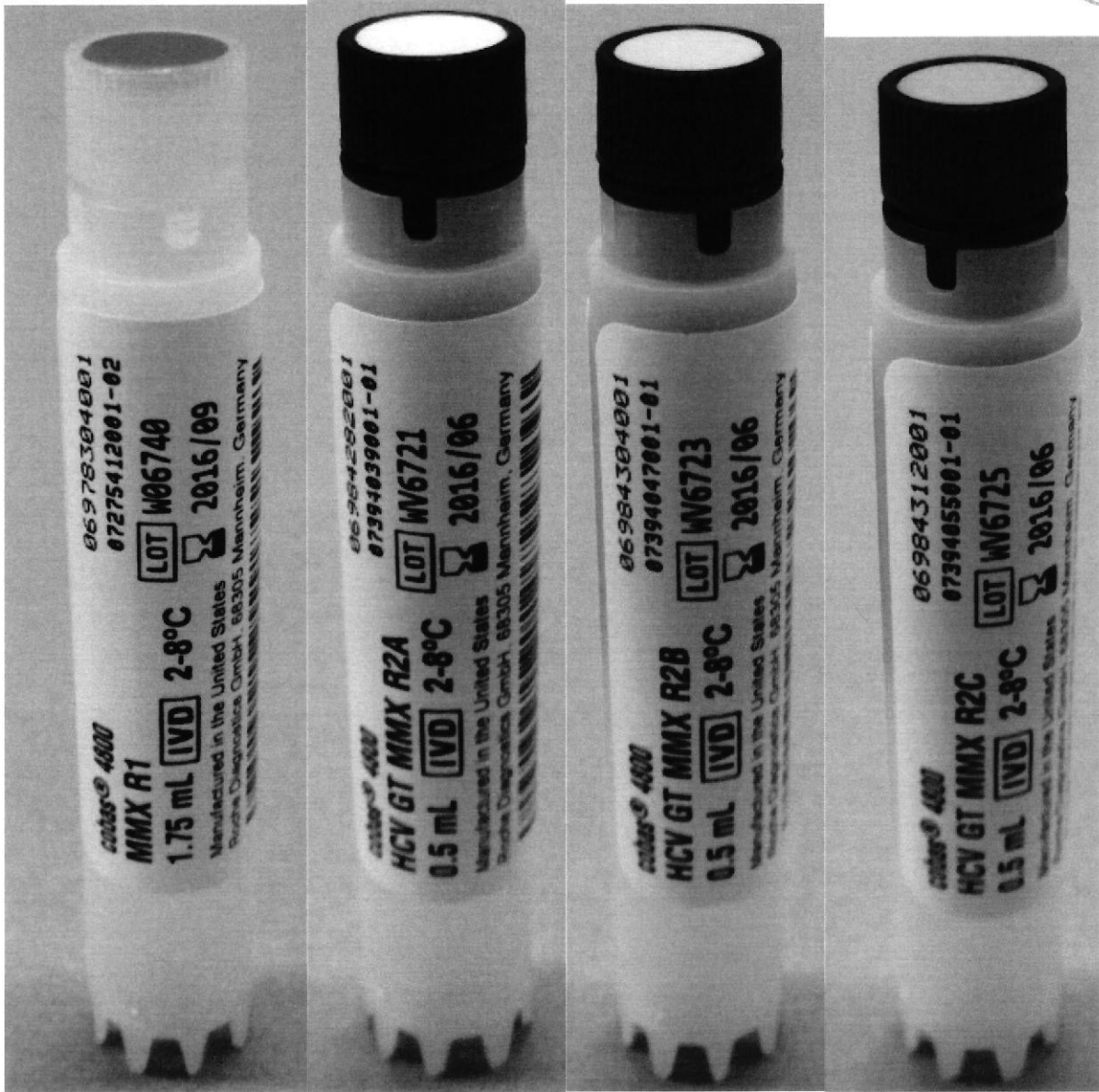


Farm. ROBERTA MELE MAZZA  
 PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.  
 DIVISION DIAGNOSTICA  
 CO-DIRECTORA TECNICA

Refoliado N° 101  
Drec. de Productos Médicos



Rótulos internos:



  
Farm. ROBERTA MOLE MAZZA  
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e.l.  
DIVISION DIAGNOSTICA  
CO - DIRECTORA TÉCNICA

Refoliado N° 192  
Direc. de Productos Médicos



- Catálogo N° 6984339 – Cobas HCV GT Control Kit 4800

Sobre-rótulo externo colocado locamente

Directora Técnica: Farm. Vanesa Diambra – Farmacéutica  
Autorizado por la A.N.M.A.T. CERT. XXXX

Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).  
Av. Belgrano 2126  
Don Torcuato, Pcia. de Buenos Aires  
República Argentina

**Uso profesional exclusivo**


Rótulos externos:

Etiqueta UDI:



**GTIN** 00875197005516  
Global Trade Item Number

**LOT** Z12345

 2035-01-31

06984339190-01

  
Farm. ROBERTA BELLE MAZZA  
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.  
DIVISION DIAGNOSTICA  
CO - DIRECTORA TÉCNICA



Rótulos internos:



Refollado N° 194  
Direc. de Productos Médicos  
A.N.M.A.T. FOLIO 194  
DIR. NAC. PROD. MED.

  
Firma: ROBERTA MELE MAZZA  
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.  
DIVISION DIAGNOSTICA  
CO - DIRECTORA TÉCNICA





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

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

**Número:**

**Referencia:** 1-47-3110-4490-16-0

---

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



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

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

Expediente nº 1-47-3110-4490/16-0

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

Nombre comercial: **1) cobas® HCV GT; 2) cobas® HCV GT control kit.**

Indicación de uso: 1) prueba de amplificación de ácidos nucleicos para la identificación cualitativa de los genotipos 1-6 y los subtipos a y b del genotipo 1 del virus de la hepatitis C (VHC) en plasma y suero humano mediante el sistema cobas® 4800. 2) kit para control positivo y control negativo de la prueba cobas® HCV GT.

Forma de presentación: 1) Presentaciones por 120 tests; 2) presentaciones por 10 tests.

Período de vida útil y condición de conservación: 1) a 2) 15 (QUINCE) meses desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8°C.

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

Nombre y dirección del fabricante: ROCHE MOLECULAR SYSTEMS INC, 1080 US Highway 202 South Branchburg, NJ 08876, Estados Unidos de América; para ROCHE DIAGNOSTICS GmbH, Sandhofer Str. 116, 68305 Mannheim, Alemania.

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO USO IN VITRO PM-740-559.

Disposición N° **004175**  
**26 ABR 2018**

  
Dr. ROBERTO LEIDE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.