



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

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-3110-2710-16-8

VISTO el expediente N° 1-47-3110-2710-16-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma ROCHEM BIOCARE ARGENTINA S.A. solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico uso In Vitro denominado **XPERT® HCV VIRAL LOAD**.

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 establecen 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) del producto médico para diagnóstico de uso In Vitro denominado **XPERT® HCV VIRAL LOAD**, de acuerdo a lo solicitado por la firma ROCHEM BIOCARE ARGENTINA S.A. con los datos característicos que figuran al pie de la presente.

ARTICULO 2º.- Autorícense los textos de los proyectos de rótulos y Manual de Instrucciones que obran en el documento N° IF-2018-09944558-APN-DNPM#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda “Autorizado por la ANMAT PM-1667-46”, 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. Inscribáse en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica al nuevo producto. Por el Departamento de Mesa de Entrada, notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, conjuntamente con rótulos e instrucciones de uso autorizados y el Certificado mencionado en el artículo 4º. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS

Nombre comercial: **XPERT® HCV VIRAL LOAD**.

Indicación de uso: Ensayo de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) concebido para la detección cuantitativa del arn del virus de la hepatitis C (HCV) en suero o plasma humano con EDTA, en los instrumentos GeneXpert®.

Forma de presentación: envases por 10 determinaciones conteniendo: 10 cartuchos con tubos de reacción integrados y pipetas desechables (10 unidades).

Período de vida útil y condición de conservación: 12 (DOCE) meses, desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 28 °C.

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

Nombre y dirección del fabricante: CEPHEID AB. Röntgenvägen 5, SE-171 54 Solna. (SUECIA).

Expediente N° 1-47-3110-2710/16-8

av



GeneXpert
Powered By CEPHEID INNOVATION

Xpert[®] HCV Viral Load

REF GXHCV-VL-CE-10


CARLOS E.G. SOBBETT
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 1.158

 **Cepheid.** Producto sanitario para diagnóstico *in vitro*

CE 0088 **IVD** 301-3019S, Rev. B Marzo de 2015


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

G



Trademark, Patents and Copyright Statements

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

Windows® is a trademark of Microsoft Corporation.

Armored RNA® is a patented technology jointly developed by Asuragen Inc. and Cenetron Diagnostics, LLC under U.S. Patent Nos. 5,677,124, 5,919,625, 5,939,262 and other patents pending.

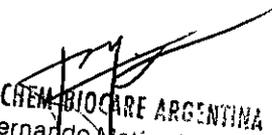
THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THIS PACKAGE INSERT. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

Copyright © Cepheid 2015. All rights reserved.



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden


CARLOS E. G. BOBBETT
DIRECTOR TECNICO
M.N. /1158


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

Xpert[®] HCV Viral Load

Solo para uso diagnóstico *in vitro*.

1 Nombre patentado

Xpert[®] HCV Viral Load

2 Denominación común o habitual

HCV VL

3 Indicaciones

El Xpert[®] HCV VL Assay, realizado en los sistemas de instrumento GeneXpert[®], está diseñado para la cuantificación rápida del ARN del virus de la hepatitis C (HCV) en suero o plasma humanos (con EDTA) procedentes de personas infectadas con el HCV. La prueba utiliza la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) y un agente fluorescente para detectar el ARN de interés para la cuantificación del HCV. El Xpert HCV VL Assay cuantifica los genotipos 1 a 6 del HCV en un intervalo de 10 a 100 000 000 UI/ml. El Xpert HCV VL Assay está indicado para utilizarse como una ayuda en el control de pacientes infectados con el HCV y tratados con antivirales. La prueba mide las concentraciones de ARN del HCV al inicio del tratamiento y durante este, y puede utilizarse para predecir la respuesta virológica sostenida y no sostenida al tratamiento para el HCV.

Los resultados del Xpert HCV VL Assay también pueden utilizarse para confirmar la infección por HCV en personas anti-HCV positivas. En personas anti-HCV positivas que dan negativo para el ARN del HCV, puede plantearse la realización de otro ensayo de anticuerpos anti-HCV para distinguir entre verdadera exposición al HCV y falsos positivos biológicos. La repetición de la prueba del ARN del HCV podría estar indicada en los casos que hayan tenido exposición al HCV en los últimos 6 meses o que tengan indicios clínicos de enfermedad por el HCV.

El ensayo no está concebido para utilizarse como una prueba de HCV para el cribado de donantes.

4 Resumen y explicación

El HCV pertenece a la familia Flaviviridae y se reconoce como agente causal de hepatopatías crónicas, como hepatitis crónica activa, cirrosis y carcinoma hepatocelular.¹ El genoma del HCV es una molécula de ARN de polaridad positiva, de aproximadamente 9500 nucleótidos.¹ El HCV se transmite por lo general a través de la exposición percutánea a sangre infectada, principalmente por el uso de drogas por vía intravenosa y la recepción de hemoderivados de donantes no sometidos a cribado. Con menos frecuencia, se ha observado que el HCV se transmite a través de exposición ocupacional, perinatal y sexual.²

Se estima que 185 millones de personas, o aproximadamente el 3 % de la población mundial, han sido infectadas con el HCV, y más del 80 % vive en países de ingresos medios y bajos (PIMB).³ La carga de la enfermedad es máxima en los países en desarrollo; los datos más altos de prevalencia conocidos se encuentran en China (3,2 %)⁴ Pakistán (4,8 %)⁴, Nigeria (18,3 %)⁵ y Egipto (22 %).⁴ Cerca de 15 millones de adultos europeos están infectados con el HCV y la mayoría de estas personas no tiene conocimiento de su infección.⁶ Cada año, de 350 000 a 500 000 personas mueren a causa de una hepatopatía relacionada con el HCV.⁷

Los antiviricos pueden curar el HCV, pero el acceso al diagnóstico y al tratamiento es bajo.⁷ Hoy día, la infección por el HCV puede curarse en la mayoría de pacientes, con combinaciones altamente eficaces, seguras y tolerables de antiviricos de acción directa (AAD) tomados durante 8 a 24 semanas.⁵ Por primera vez se habla de la erradicación del HCV.⁵

La cuantificación del ARN del HCV ha demostrado ser útil al proporcionar una métrica para evaluar la eficacia de la respuesta antivirica al tratamiento del HCV. Las directrices para el manejo y el tratamiento del HCV recomiendan pruebas cuantitativas del ARN del HCV antes del inicio del tratamiento antivirico, durante el tratamiento y después de finalizar el tratamiento. El objetivo principal del tratamiento es la respuesta virológica sostenida (RVS), definida como ARN del HCV no detectable mediante una prueba sensible 12 a 24 semanas después del final del tratamiento, en función del tratamiento anti-HCV.⁸


CARLOS E.S. BOBBETT
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 1/158



5 Principio del procedimiento

Los sistemas del instrumento GeneXpert automatizan e integran los procesos de purificación de muestras, amplificación de ácidos nucleicos y detección de la secuencia diana en muestras simples o complejas mediante RT-PCR, que utiliza un agente fluorescente para detectar el ARN de interés. Los sistemas constan de un instrumento, un ordenador personal, y software precargado para realizar las pruebas y ver los resultados. Los sistemas requieren el uso de cartuchos GeneXpert desechables, de un solo uso, que contienen los reactivos de RT-PCR y alojan dicho proceso. Al tratarse de cartuchos autónomos, la contaminación cruzada entre muestras se reduce al mínimo. Si desea obtener una descripción completa de los sistemas, consulte el *Manual del operador del GeneXpert Dx* o el *Manual del operador del GeneXpert Infinity* apropiado.

El HCV VL Assay incluye reactivos para la detección del ARN del HCV en muestras, así como dos controles internos que se utilizan para la cuantificación del ARN del HCV. Los controles internos se añaden antes del procesamiento de las muestras, y sirven para monitorizar la recuperación y la presencia de inhibidores en las reacciones de RT y PCR. El control de comprobación de la sonda (PCC) comprueba la rehidratación de los reactivos, el llenado del tubo de PCR en el cartucho, la integridad de la sonda y la estabilidad del colorante.

6 Reactivos

6.1 Materiales suministrados



El kit del HCV VL Assay contiene reactivos suficientes para procesar 10 muestras de pacientes o de control de calidad. El kit contiene lo siguiente:

Cartuchos del HCV VL Assay con tubos de reacción integrados	10
• Microesfera 1, microesfera 2 y microesfera 3 (liofilizadas)	1 de cada por cartucho
• Reactivo de lisis (tiocianato de guanidinio)	2,0 ml por cartucho
• Reactivo de enjuague	0,5 ml por cartucho
• Reactivo de elución	1,5 ml por cartucho
• Reactivo de unión	2,4 ml por cartucho
• Reactivo de proteinasa K	0,48 ml por cartucho
Pipetas de transferencia desechables de 1 ml	10 por kit
CD	1 por kit
• Archivo de definición de ensayos (ADF, Assay Definition File)	
• Instrucciones para importar los ADF en el software GeneXpert	
• Prospecto	

Nota Las fichas de datos de seguridad (SDS, Safety Data Sheets) están disponibles en www.cepheidinternational.com, en la ficha **SUPPORT** (Asistencia).

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

7 Conservación y manipulación



- Conserve los cartuchos y los reactivos del HCV VL Assay a una temperatura entre 2 °C y 28 °C.
- No abra el cartucho hasta que esté listo para realizar el ensayo.
- No utilice cartuchos que presenten fugas.
- No utilice cartuchos y reactivos del HCV VL Assay que hayan estado previamente congelados.
- No utilice los reactivos ni los cartuchos después de la fecha de caducidad indicada.

CARLOS E. TOBBETT
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 1/158

8 Materiales requeridos pero no suministrados

- Sistema GeneXpert Dx o sistemas GeneXpert Infinity (el número de catálogo varía según la configuración): Instrumento GeneXpert, ordenador con software GeneXpert Dx, versión 4.6a o posterior (sistemas GeneXpert Dx), o Xpertise 6.2a o posterior (Infinity-80/Infinity-48s) patentados, lector de códigos de barras y manual del operador.
- Impresora: Si se requiere una impresora, póngase en contacto con el servicio técnico de Cepheid para organizar la compra de una impresora recomendada.
- Lejía o hipoclorito sódico

9 Advertencias y precauciones



- Trate todas las muestras biológicas, incluidos los cartuchos usados, como posibles agentes transmisores de infecciones. Con frecuencia es imposible saber qué muestras podrían ser infecciosas, por lo que todas las muestras biológicas deben tratarse tomando las precauciones habituales. Las directrices para la manipulación de las muestras están disponibles en el Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades⁹ y el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio de EE. UU.¹⁰
- Para evitar la contaminación de las muestras o los reactivos, se recomienda seguir las buenas prácticas de laboratorio y cambiar los guantes entre manipulaciones de muestras.
- Siga los procedimientos de seguridad del centro para trabajar con productos químicos y manipular muestras biológicas.
- No sustituya los reactivos del HCV VL Assay por otros reactivos.
- No abra la tapa del cartucho del HCV VL Assay más que para añadir la muestra.
- No utilice cartuchos que se hayan caído después de extraerlos del envase.
- No agite el cartucho. Si el cartucho se agita o se deja caer después de haber abierto su tapa, es posible que se obtengan resultados no válidos.
- No utilice cartuchos con tubos de reacción dañados.
- No utilice cartuchos que presenten fugas.
- Cada cartucho de un solo uso del HCV VL Assay se utiliza para procesar una sola prueba. No vuelva a utilizar los cartuchos.
- La pipeta desechable de un solo uso se utiliza para transferir una muestra. No vuelva a utilizar las pipetas desechables usadas.
- Lleve guantes y batas de laboratorio limpios. Cámbiese los guantes después de procesar cada muestra.
- En caso de que la zona o el equipo de trabajo resulten contaminados con muestras o controles, limpie minuciosamente la zona contaminada con una dilución 1:10 de lejía clorada de uso doméstico o hipoclorito sódico y, a continuación, con una solución de etanol al 70 % o de etanol desnaturalizado al 70 %. Limpie por completo las superficies de trabajo antes de seguir.
- Consulte al personal del centro responsable de los residuos ambientales sobre la eliminación correcta de los cartuchos usados y los reactivos sin utilizar. Compruebe la normativa nacional, regional o local, ya que podría diferir de la normativa nacional de eliminación. Este material puede presentar características de residuos peligrosos sujetos a requisitos de eliminación específicos. Los centros deben consultar sus requisitos de eliminación de residuos peligrosos.
- El reactivo de lisis contiene tiocianato de guanidinio, que es tóxico si se ingiere (H302), irrita los ojos y la piel (H316, H320), y es nocivo para los organismos acuáticos (H402). Consulte la norma EC 1272/2008 (UE CLP).




CARLOS E.G. LOBBETT
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 1158

10 Recogida, conservación y transporte de las muestras

La sangre completa debe recogerse en tubos K2-EDTA, EDTA-PPT o tubos de recogida de suero, y centrifugarse para separar el plasma/suero y los eritrocitos según las instrucciones del fabricante.

Recogida

- Se requiere un mínimo de 1 ml de plasma o suero para realizar el HCV VL Assay. Si se utiliza la pipeta de transferencia incluida en el kit, se necesita un mínimo de 1,2 ml de plasma o suero. O bien, si se utiliza una pipeta de precisión, se necesita un mínimo de 1 ml de plasma o suero.
- La sangre completa puede conservarse a temperaturas de 15 °C a 35 °C durante seis horas o de 2 °C a 8 °C durante un máximo de 72 horas, antes de preparar y analizar la muestra.
- Después de la centrifugación, el plasma y el suero pueden conservarse a temperaturas de 15 °C a 35 °C durante 24 horas o de 2 °C a 8 °C durante tres días, antes de la prueba.
- Las muestras de plasma y suero son estables congeladas (-70 °C a -18 °C) durante seis semanas.
- Las muestras de plasma y suero son estables hasta un máximo de tres ciclos de congelación/descongelación.
- Las muestras de plasma y suero deben descongelarse y equilibrarse a la temperatura ambiente antes de transferirse al cartucho.

Conservación

- Las muestras de plasma y suero pueden congelarse y descongelarse hasta tres veces sin pérdida de ARN del HCV.

Transporte

- Envíe las muestras de sangre completa, plasma o suero a temperaturas de 2 °C a 8 °C.
- El transporte de muestras de sangre completa, plasma o suero debe cumplir los reglamentos nacionales, regionales y locales para el transporte de agentes etiológicos.

11 Procedimiento

11.1 Preparación de la muestra

1. Si se utilizan muestras congeladas, déjelas a la temperatura ambiente (20 °C a 35 °C) hasta que se hayan descongelado por completo y se hayan equilibrado a la temperatura ambiente antes de utilizarlas.
2. Las muestras de plasma y suero conservadas a temperaturas de 2 °C a 8 °C deben sacarse del refrigerador y equilibrarse a la temperatura ambiente antes de utilizarse.
3. Agítelas en un tubo vórtex durante 15 segundos antes de utilizarlas; si la muestra está turbia, aclárela con una centrifugación rápida.

11.2 Preparación del cartucho

1. Utilice guantes protectores desechables.
 2. Inspeccione el cartucho para comprobar que no esté dañado. Si está dañado, no lo utilice.
 3. Abra la tapa del cartucho de la prueba.
- **Opción 1:** si utiliza la pipeta de transferencia incluida en el kit (figura 1), llénela hasta justo por debajo del bulbo, pero por encima de la línea, para transferir al menos 1 ml de plasma o suero del tubo de recogida a la cámara de la muestra del cartucho de la prueba (figura 2). **!NO vierta la muestra en la cámara!**
 - **Opción 2:** si utiliza una pipeta automática, transfiera al menos 1 ml de plasma o suero a la cámara de la muestra del cartucho de la prueba (figura 2). **!NO vierta la muestra en la cámara!**

CARLOS E. ROBBETT
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11158

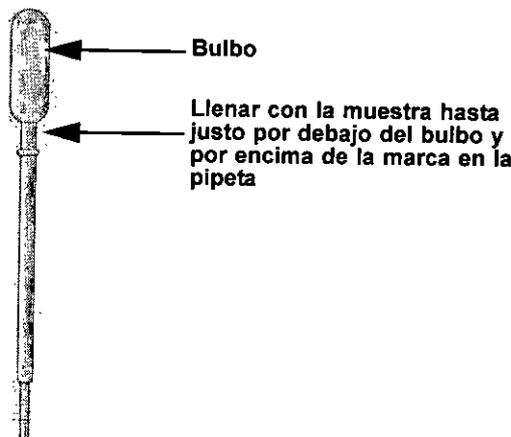


Figura 1. Pipeta de transferencia del HCV VL Assay

4. Cierre la tapa del cartucho.
5. Cargue el cartucho en el instrumento GeneXpert Dx o el sistema Infinity.

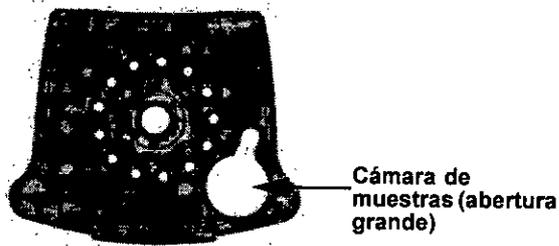


Figura 2. Cartucho del HCV VL Assay (vista superior)

11.3 Inicio de la prueba

Importante Antes de iniciar la prueba, asegúrese de que se haya importado al software el archivo de definición (ADF, Assay Definition File) del HCV VL Assay.

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

Este apartado describe los pasos básicos para realizar la prueba. Para ver instrucciones detalladas, consulte el *Manual del operador del GeneXpert Dx System* o el *Manual del operador del sistema GeneXpert Infinity*, según el modelo que se esté utilizando.

1. Encienda el instrumento GeneXpert:
 - Si está utilizando el instrumento GeneXpert Dx, encienda primero el instrumento y, a continuación, encienda el ordenador. El software GeneXpert se iniciará automáticamente. Si no lo hace, haga doble clic en el icono de acceso directo del software GeneXpert Dx en el escritorio de Windows®.
 - Si está utilizando el instrumento GeneXpert Infinity, ponga en marcha el instrumento. El software GeneXpert se iniciará automáticamente. Si no lo hace, haga doble clic en el icono de acceso directo del software Xpertise en el escritorio de Windows®.
2. Inicie una sesión en el software del sistema del instrumento GeneXpert con su nombre de usuario y su contraseña.
3. En la ventana del GeneXpert System, haga clic en **Crear prueba** (GeneXpert Dx) o **Orders (Solicitudes)** y **Order Test (Solicitar prueba)** (Infinity).
4. Escanee la ID del paciente (opcional). Si escribe la ID de la paciente, asegúrese de escribirla correctamente. La ID de la paciente se asocia al resultado de la prueba, y se muestra en la ventana View Results (Ver resultados).



5. Escanee o escriba la ID de la muestra. Si escribe la ID de la muestra, asegúrese de escribirla correctamente. La ID de la muestra se asocia al resultado de la prueba, y se muestra en la ventana View Results (Ver resultados) y en todos los informes. Aparecerá el cuadro de diálogo Scan Cartridge (Escanear cartucho).
6. Escanee el código de barras del cartucho del HCV VL Assay. Aparecerá la ventana Create Test (Crear prueba). El software utiliza la información del código de barras para rellenar automáticamente los cuadros de los campos siguientes: Select Assay (Seleccionar ensayo), Reagent Lot ID (Id. del lote de reactivo), Cartridge SN (Nº de serie del cartucho) y Expiration Date (Fecha de caducidad).
7. Haga clic en **Iniciar prueba** (GeneXpert Dx) o **Submit (Enviar)** (Infinity). Introduzca su contraseña si se le solicita.
8. En el sistema GeneXpert Infinity, coloque el cartucho en la cinta transportadora. El cartucho se cargará automáticamente, se realizará la prueba y el cartucho usado se colocará en el recipiente de residuos.

o

Para el instrumento GeneXpert Dx:

- A. Abra la puerta del módulo del instrumento que tiene la luz verde intermitente y cargue el cartucho.
- B. Cierre la puerta. La prueba se inicia y la luz verde deja de parpadear. Una vez finalizada la prueba, la luz se apaga.
- C. Espere hasta que el sistema desbloquee la puerta del módulo antes de abrirla y retirar el cartucho.
- D. Los cartuchos usados deben eliminarse en los recipientes de residuos de muestras adecuados de acuerdo con las prácticas habituales de la institución.

12 Visualización e impresión de los resultados

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

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

13 Control de calidad

CONTROL

Cada prueba incluye un control de adecuación del volumen de la muestra (SVA), un patrón cuantitativo interno alto y bajo (IQS-H e IQS-L, que también actúan como controles de procesamiento de la muestra [SPC, Specimen Processing Control]) y un control de comprobación de la sonda (PCC).

- **Adecuación del volumen de la muestra (SVA, Sample Volume Adequacy):** garantiza que la muestra se ha añadido correctamente al cartucho. El SVA verifica que se ha añadido el volumen correcto de muestra en la cámara de la muestra. El SVA se supera si cumple los criterios de aceptación validados. Si el SVA no se supera, se mostrará un **ERROR 2096** si no hay muestra o un **ERROR 2097** si no hay suficiente muestra. El sistema no dejará que el usuario reanude la prueba.
- **Patrón cuantitativo interno alto y bajo (IQS-H, Internal Quantitative Standard High, e IQS-L, Internal Quantitative Standard Low):** el IQS-H y el IQS-L son dos constructos de Armored RNA® en forma de microesfera seca que pasa por todo el proceso del ensayo. El IQS-H y el IQS-L son patrones calibrados frente al cuarto patrón internacional de la OMS para el HCV. Se utilizan para la cuantificación mediante el uso de parámetros específicos de cada lote para el cálculo de la concentración de ARN del HCV en la muestra. Además, el IQS-H y el IQS-L detectan la inhibición asociada a la muestra de la reacción RT-PCR. El IQS-H y el IQS-L se superan si cumplen los criterios de aceptación validados.
- **Control de comprobación de la sonda (PCC, Probe Check Control):** antes de iniciar la reacción PCR, el sistema del instrumento GeneXpert mide la señal de fluorescencia de las sondas para monitorizar la rehidratación de las microesferas, el llenado del tubo de reacción, la integridad de las sondas y la estabilidad de los colorantes. El PCC se supera si cumple los criterios de aceptación validados.
- **Controles externos:** los controles externos, no incluidos en el kit, deben utilizarse de acuerdo con los requisitos de las organizaciones acreditadoras locales, regionales y nacionales, según sea pertinente.

ROCHEM BIODIAGNÓSTICOS ARGENTINA S.A.
Fernando Matias Mendonça
D.N.I. 25.097.811
Aboderado



14 Interpretación de los resultados

El sistema del instrumento GeneXpert interpreta automáticamente los resultados a partir de las señales fluorescentes medidas y los algoritmos de cálculo incorporados, y los muestra claramente en la ventana View Results (Ver resultados) (figura 3 y figura 5). Los resultados posibles se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Resultados e interpretación del HCV VL Assay

Resultado	Interpretación
HCV DETECTED (HCV DETECTADO) XX IU/mL (log X.XX) (XX UI/ml (log X,XX)) Consulte la Figura 3.	Se detecta ARN del HCV a XX UI/ml. <ul style="list-style-type: none"> El ARN del HCV tiene un título dentro del intervalo lineal configurado del ensayo y un valor extremo por encima del mínimo. IQS-H e IQS-L: PASS (SUPERADO). Comprobación de la sonda: PASS (SUPERADO); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.
HCV DETECTED (HCV DETECTADO) > 1.00E08 IU/mL (> 1,00E08 UI/ml) Consulte la Figura 4.	Se detecta ARN del HCV por encima del intervalo cuantitativo del ensayo. <ul style="list-style-type: none"> IQS-H e IQS-L: PASS (SUPERADO). Comprobación de la sonda: PASS (SUPERADO); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.
HCV DETECTED (HCV DETECTADO) < 10 IU/mL (< 10 UI/ml) Consulte la Figura 5.	Se detecta ARN del HCV por debajo del intervalo cuantitativo del ensayo. <ul style="list-style-type: none"> IQS-H e IQS-L: PASS (SUPERADO). Comprobación de la sonda: PASS (SUPERADO); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.
HCV NOT DETECTED (HCV NO DETECTADO) Consulte la Figura 6.	No se detecta el ARN del HCV. <ul style="list-style-type: none"> No se detecta ARN del HCV. IQS-H e IQS-L: PASS (SUPERADO). Comprobación de la sonda: PASS (SUPERADO); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.
INVALID (NO VÁLIDO) Consulte la Figura 7.	No puede determinarse la presencia o ausencia de ARN del HCV. Repita la prueba siguiendo las instrucciones del apartado 15.2, Procedimiento de repetición de la prueba. <ul style="list-style-type: none"> IQS-H y/o IQS-L: FAIL (NO SUPERADO); los umbrales de ciclos (Ct) no están dentro del intervalo válido y el valor extremo está por debajo del valor mínimo. Comprobación de la sonda: PASS (SUPERADO); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.
ERROR Consulte la Figura 8.	No puede determinarse la presencia o ausencia de ARN del HCV. Repita la prueba siguiendo las instrucciones del apartado 15.2, Procedimiento de repetición de la prueba. <ul style="list-style-type: none"> Comprobación de la sonda: FAIL (NO SUPERADO)*; todos o uno de los resultados de la comprobación de la sonda no superan la comprobación. <p>* Si la comprobación de la sonda se superó, el error se debe a que el límite máximo de presión excedió el intervalo aceptable o a que falló un componente del sistema.</p>
NO RESULT (SIN RESULTADO)	No puede determinarse la presencia o ausencia de ARN del HCV. Repita la prueba siguiendo las instrucciones del apartado 15.2, Procedimiento de repetición de la prueba. NO RESULT (SIN RESULTADO) indica que no se han recogido suficientes datos. Por ejemplo, si el operador detiene una prueba en curso.

Nota Las capturas de pantallas del ensayo se ofrecen solo a modo de ejemplo. El nombre y el número de versión del ensayo pueden ser diferentes a los indicados en las capturas de pantalla mostradas en este prospecto.

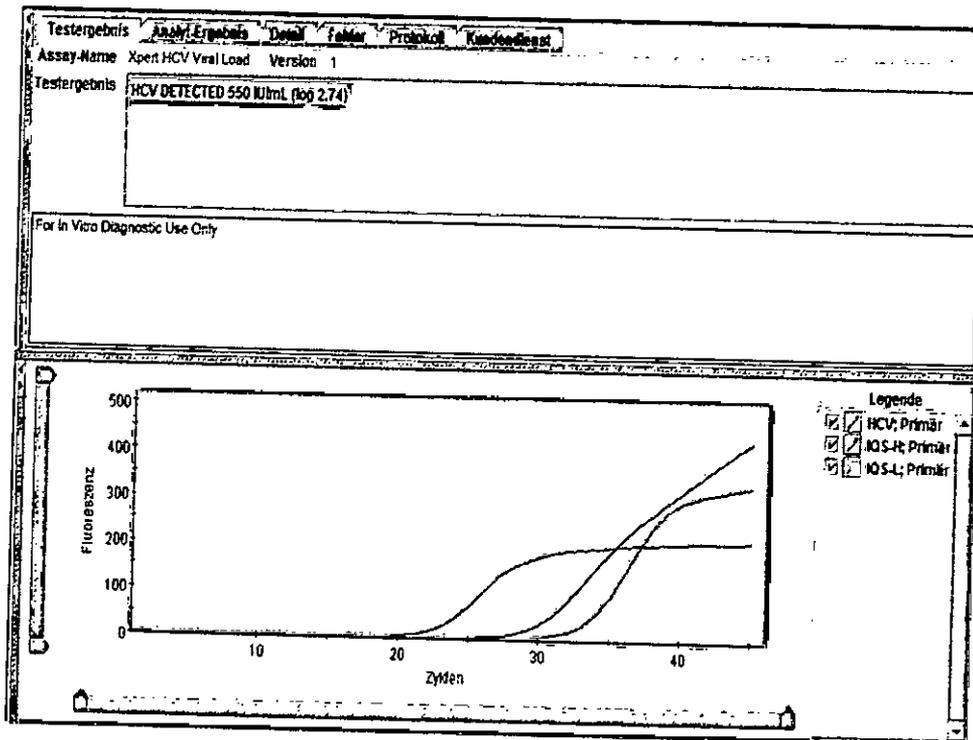


Figura 3. HCV detectado y cuantificado

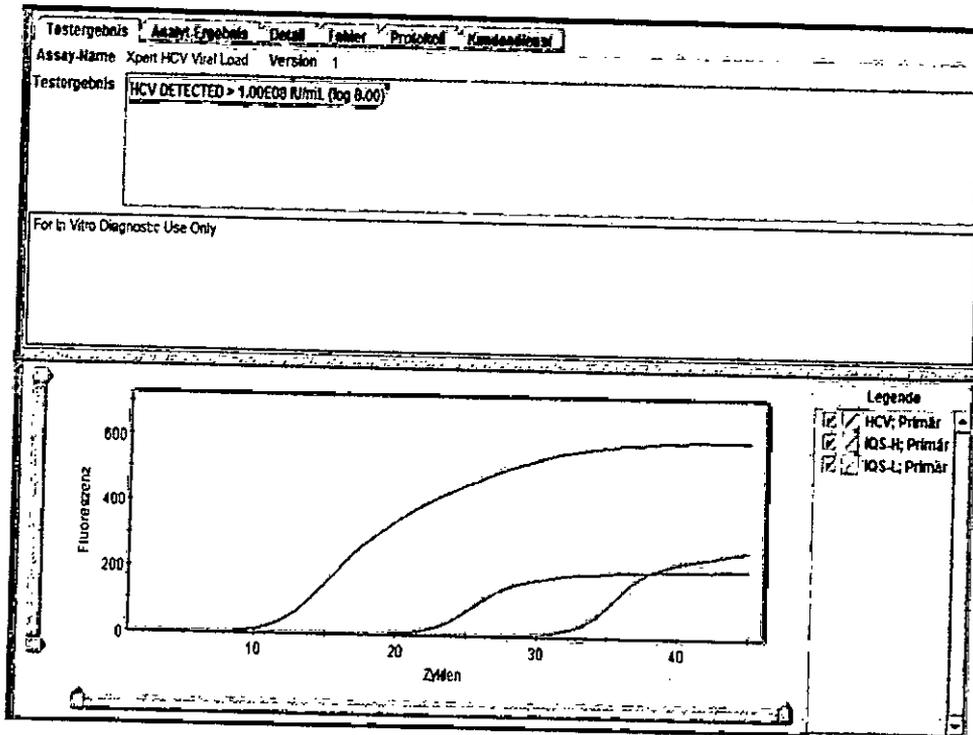


Figura 4. HCV detectado

ROCHEM BIOLAB ARGENTINA S.A.
 Fernando Matias Mendonça
 D.N.I. 25.097.811

Xpert® HCV Viral Load
 301-3019S, Rev. B Marzo de 2015

CARLOS E.G. ROBBETT
 DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 11/58

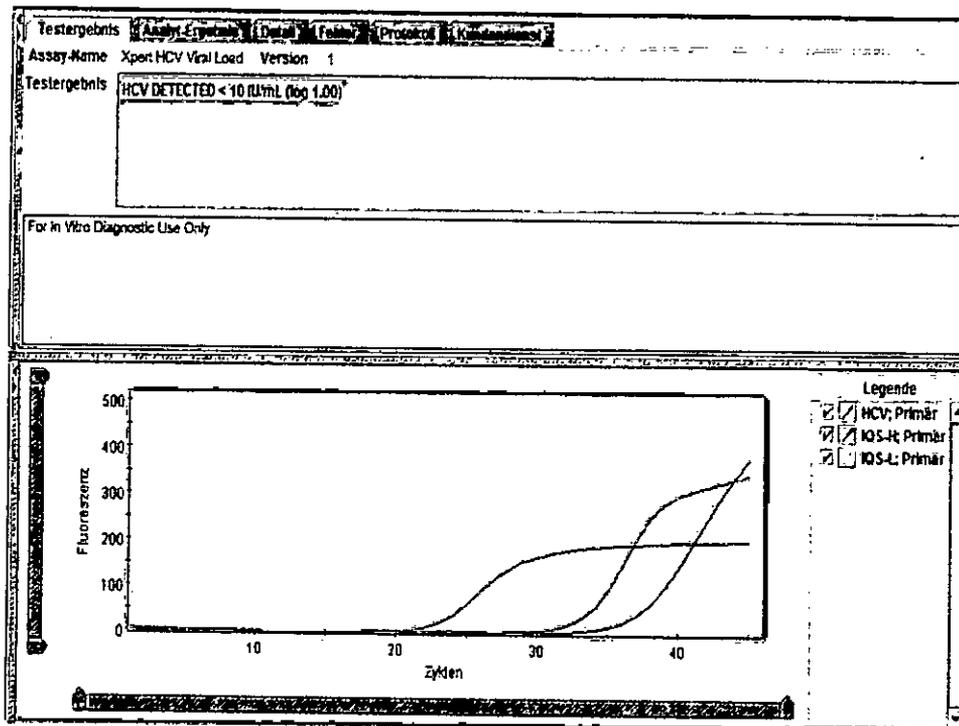


Figura 5. HCV detectado

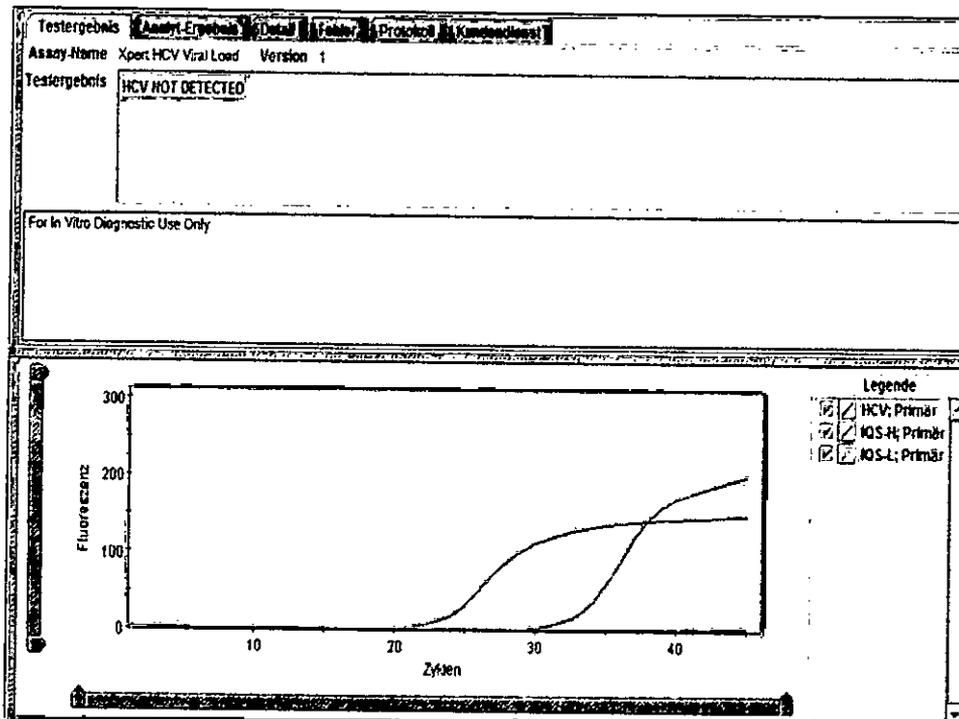


Figura 6. HCV no detectado

ROCHEM BIOSCAY ARGENTINA S.A.
Fernando Matias Mendonça
D.N.I. 25.097.811
Apodado

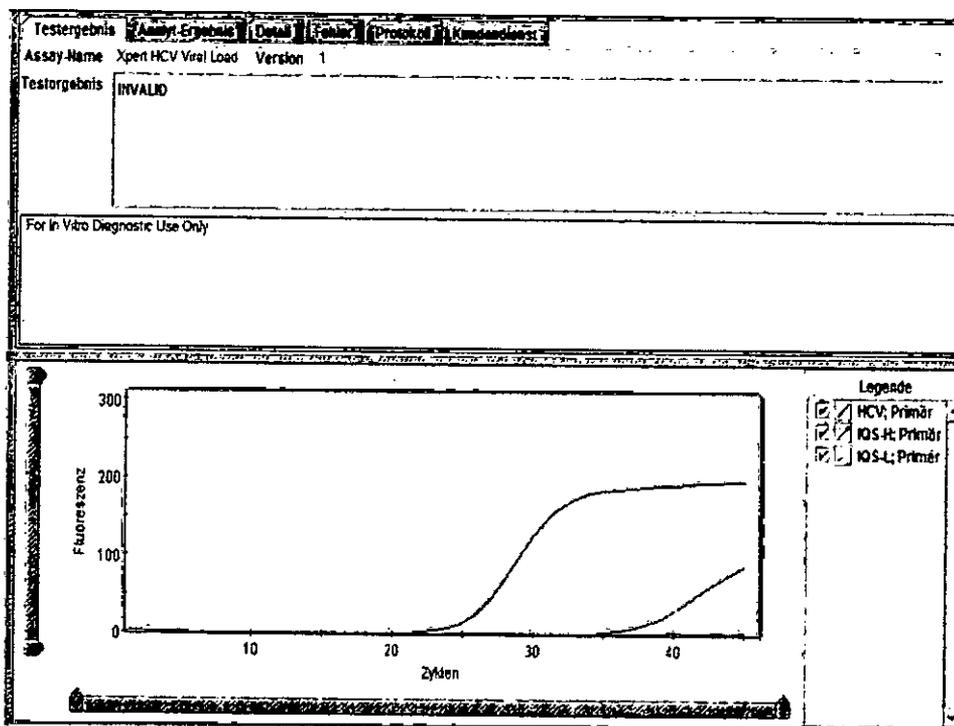


Figura 7. No válido

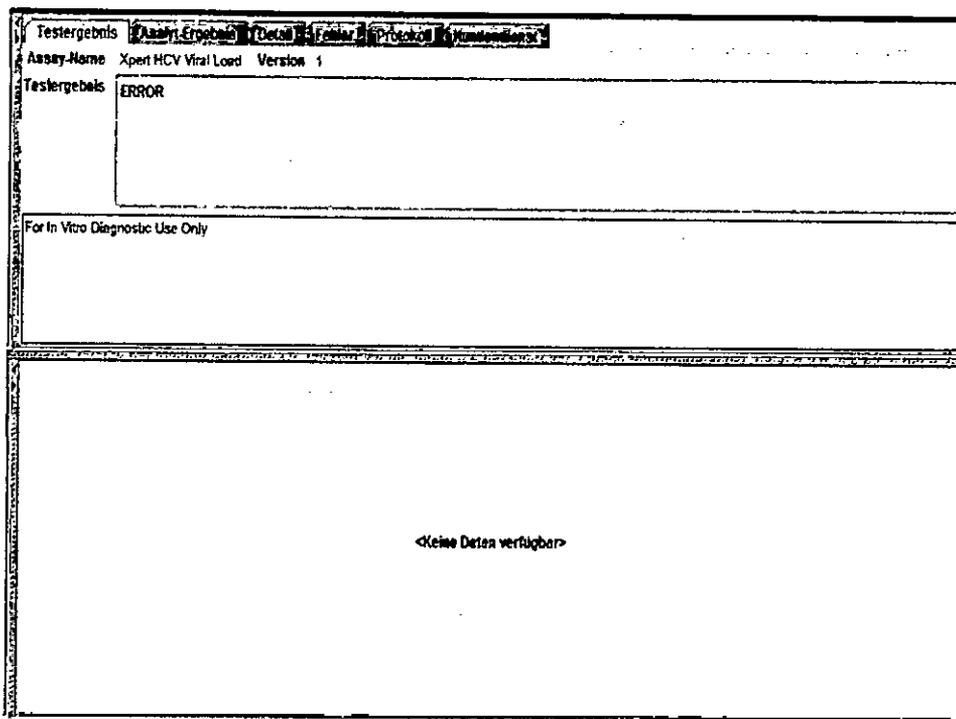


Figura 8. Error

ROCKEM BIOCIARE ARGENTINA S.A.
Fernando Matías Mendonça
D.N.I. 25.097.811
Apoderado

CARLOS E. O'BETT
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11/58

15 Repetición de pruebas

15.1 Razones para repetir el ensayo

Si se obtiene alguno de los resultados de la prueba que se mencionan a continuación, repita la prueba de acuerdo con las instrucciones del apartado 15.2, Procedimiento de repetición de la prueba.

- Un resultado **INVALID (NO VÁLIDO)** indica una o más de las siguientes causas:
 - Los Ct del IQS-H y/o del IQS-L no están dentro del intervalo válido.
 - La muestra no se procesó correctamente o la PCR se inhibió.
- Un resultado de **ERROR** indica que el ensayo se canceló. Las posibles causas son: se añadió un volumen insuficiente de muestra, el tubo de reacción no se llenó correctamente, se detectó un problema de integridad en la sonda del reactivo o se excedió el límite máximo de presión.
- **NO RESULT (SIN RESULTADO)** indica que no se han recogido suficientes datos. Por ejemplo, el operador detuvo una prueba que estaba en curso o se produjo una interrupción del suministro eléctrico.

15.2 Procedimiento de repetición de la prueba

Para repetir la prueba de un resultado **NO RESULT (SIN RESULTADO)**, **INVALID (NO VÁLIDO)** o **ERROR**, utilice un nuevo cartucho (no vuelva a utilizar el mismo cartucho) y nuevos reactivos.

1. Saque un cartucho nuevo del kit.
2. Consulte el apartado 11, Procedimiento, incluido el apartado 11.1, Preparación de la muestra, el apartado 11.2, Preparación del cartucho y el apartado 11.3, Inicio de la prueba.

16 Limitaciones

Para evitar la contaminación de las muestras o los reactivos, se recomienda seguir las buenas prácticas de laboratorio y cambiarse los guantes entre manipulaciones de muestras.

17 Eficacia diagnóstica

17.1 Límite de detección

El límite de detección (LD) del HCV VL Assay se determinó mediante el análisis de ocho diluciones diferentes preparadas a partir de un patrón de referencia del genotipo 1 del HCV en plasma con EDTA y suero HCV negativos. El material del genotipo 1 del HCV utilizado en el estudio de LD fue el cuarto patrón internacional de la OMS (NIBSC código 06/102). Se determinó el límite de detección de tres lotes de reactivos y se analizó un total de 72 o 73 réplicas por nivel de concentración. Tras el primer día de análisis, se incluyó un nivel de concentración adicional para ambos tipos de muestra. El número de réplicas analizadas para este nivel fue, por tanto, más pequeño (49 en plasma y 53 en suero). La evaluación se realizó de acuerdo con la directriz E17-A2 del CLSI. La concentración de ARN del HCV que se puede detectar con una tasa de positividad de más del 95 % se determinó mediante un análisis de regresión probit; los resultados de los lotes y muestras individuales se muestran en la Tabla 2. El LD máximo observado con el análisis probit para el genotipo 1 del HCV en plasma con EDTA es 4,0 UI/ml (IC del 95 %: 2,8-5,2). El LD máximo observado con el análisis probit para el genotipo 1 del HCV en suero es 6,1 UI/ml (IC del 95 %: 4,2-7,9).

Tabla 2. LD calculados del HCV VL Assay con regresión probit y límites de confianza superior e inferior del 95 % para muestras del genotipo 1 del HCV en plasma y suero por lote de kit

Muestra	Lote	LD 95 % (UI/ml)	IC del 95 % (UI/ml)
OMS (Plasma)	1	3,3	2,4 - 4,2
	2	4,0	2,7 - 5,2
	3	4,0	2,8 - 5,2
OMS (Suero)	1	6,1	4,2 - 7,9
	2	2,6	1,9 - 3,3
	3	2,3	1,8 - 2,9

ROCHEM BROCAE ARGENTINA S.A.
Fernando Matias Mendonça
D.N.I. 26.097.811
Apoderado

El análisis de tasa de aciertos muestra una positividad > 95 % a 6 UI/ml para el material del genotipo 1 del HCV analizado según se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. LD del HCV VL Assay para el genotipo 1 del HCV en plasma con EDTA y suero

Muestra	Concentración (UI/ml)	N.º de réplicas	N.º de positivos	Tasa de positividad (%)
OMS (Plasma)	0,5 ^a	49	24	49
	1	72	47	65
	2	72	61	85
	3	72	69	96
	4	72	67	93
	6	72	71	99
	8	73	73	100
	10	72	72	100
OMS (Suero)	0,5 ^a	53	21	40
	1	73	47	64
	2	73	64	88
	3	72	69	96
	4	73	71	97
	6	72	71	99
	8	72	70	97
	10	72	72	100

a. Se añadieron 0,5 UI/ml el día 2 debido a la alta tasa de positividad observada a 1 UI/ml después del día 1.

Adicionalmente, se analizaron diluciones de muestras clínicas representativas de los genotipos 1a, 2b, 3a, 4a, 5a y 6a del HCV en plasma humano con EDTA negativo con un solo lote de reactivos y 24 réplicas por nivel de concentración. La asignación de la concentración nominal de muestras clínicas se determinó mediante el RealTime HCV™ Assay de Abbott. El análisis de tasa de aciertos muestra una positividad >95 % para todos los genotipos a 10 UI/ml según se muestra en la Tabla 4. El LD determinado para el HCV VL Assay fue de 10 UI/ml para los genotipos 1-6 del HCV en plasma con EDTA y suero.

Tabla 4. Análisis de la tasa de aciertos de LD del HCV VL Assay para muestras de genotipos 1-6 del HCV en plasma con EDTA

Genotipo	Nivel mínimo de concentración con una tasa de aciertos > 95 % (UI/ml)	Tasa de aciertos (%)
1a	10	100
2b	4	100
3a	6	100
4a	4	100
5a	2	96
6a	4	96

ROCHEM BIO-CARE ARGENTINA S.A.
Fernando Matías Mendonça
D.N.I. 25.097.811
Apoderado

17.2 Límite de cuantificación

El error analítico total (EAT) se calculó usando valores estimados determinados a través del análisis de datos del estudio de LD (patrón de la OMS) y del estudio de precisión/reproducibilidad, de acuerdo con la directriz E17-A2 del CLSI. El EAT para las diluciones con una concentración observada en o cerca del límite de detección del ensayo de 10 UI/ml ($1,0 \log_{10}$) se presentan en la Tabla 5. El EAT se estimó mediante dos métodos diferentes.

Tabla 5. Análisis del EAT del HCV VL Assay para la determinación del LC

Muestra (estudio)	Lote DL	N	Concentración (\log_{10} UI/ml)		Sesgo	DE total	EAT ^a Sesgo absoluto + 2xDE	EAT ^b 2xSQRT (2)xDE
			Esperada	Observada				
Acrometrix (Precisión)	DL1	72	1,40	1,31	0,09	0,15	0,38	0,41
	DL2	72	1,40	1,29	0,11	0,14	0,40	0,41
	DL3	72	1,40	1,24	0,16	0,12	0,41	0,35
Acrometrix (Precisión)	DL1	72	1,00	0,92	0,08	0,22	0,52	0,62
	DL2	72	1,00	0,82	0,18	0,18	0,54	0,51
	DL3	72	1,00	0,75	0,25	0,19	0,63	0,54
OMS, plasma (LC)	DL1	24	1,00	0,91	0,09	0,21	0,51	0,59
	DL2	24	1,00	0,82	0,18	0,30	0,78	0,86
	DL3	24	1,00	0,86	0,14	0,17	0,48	0,48
OMS, suero (LC)	DL1	24	1,00	0,96	0,04	0,13	0,30	0,37
	DL2	24	1,00	0,88	0,12	0,23	0,58	0,66
	DL3	24	1,00	0,80	0,20	0,18	0,57	0,52

a. EAT calculado de acuerdo con el modelo Westgard de la directriz EP17-A2 del CLSI (apartado 6.2)
b. EAT basado en el método de la diferencia entre dos mediciones

Los resultados del análisis de EAT demuestran que el HCV VL Assay puede determinar 10 UI/ml ($1,0 \log_{10}$) con grados de exactitud y precisión aceptables.

17.3 Precisión y reproducibilidad

La precisión/reproducibilidad del HCV VL Assay se determinó mediante el análisis de diluciones paralelas de materiales de referencia del HCV en plasma con EDTA HCV negativo. La concentración nominal del material de referencia utilizado se calibró según el cuarto patrón internacional de la OMS para el HCV (06/102). Se diseñó un estudio comparativo, ciego, en dos centros, con un panel de siete miembros de material de referencia del HCV en plasma con EDTA HCV negativo, con concentraciones de ARN que abarcaban el intervalo de cuantificación del HCV VL Assay. Dos operadores en cada uno de los dos centros del estudio analizaron un panel de 21 muestras una vez al día durante seis días de análisis por lote. Un centro utilizó un instrumento Infinity-80 y el otro centro utilizó instrumentos GeneXpert Dx. Se utilizaron tres lotes de reactivos del HCV VL Assay para el estudio. La precisión/reproducibilidad se evaluó de acuerdo con el documento EP5-A2, «Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices; Approved Guideline», del CLSI. Los resultados de precisión para cada lote de reactivos se muestran en la Tabla 6.

ROCHEM BIOTEC ARGENTINA S.A.
Fernando Matias Mendonça
D.N.I. 25.097.811
Apoderado 13

CARLOS E. LOBBETT
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11158



Tabla 6. Precisión del HCV VL Assay por lote

Concentración esperada de ARN del HCV (log ₁₀ UI/ml)	Precisión total por lote					
	Lote 1		Lote 2		Lote 3	
	DE	CV ^a	DE	CV ^a	DE	CV ^a
1,0	0,23	55,8 %	0,18	44,2 %	0,20	48,1 %
1,4	0,15	35,1 %	0,15	35,8 %	0,13	29,6 %
2,7	0,09	20,7 %	0,09	20,6 %	0,09	20,2 %
4,2	0,07	16,4 %	0,08	18,9 %	0,07	15,3 %
5,4	0,12	28,3 %	0,09	19,9 %	0,07	16,2 %
6,9	0,13	31,8 %	0,09	20,9 %	0,07	17,0 %
8,2	0,10	22,7 %	0,10	23,7 %	0,08	17,8 %

a. «CV» es el logaritmo normal de CV, obtenido según la fórmula:

$$CV(\text{of the lognormal dist}) = \sqrt{10^{\ln(10) \cdot \sigma^2} - 1}$$

La reproducibilidad del HCV VL Assay se evaluó mediante análisis de varianza anidada con términos para Centro/Instrumento, Lote, Día, Operador/Ciclo e Intraciclo. Se calculó la desviación estándar y el porcentaje de variabilidad debido a cada componente de las concentraciones del HCV transformadas mediante log₁₀ (véase la tabla 7).

Tabla 7. Desviación estándar y porcentaje de variabilidad atribuible a cada término y precisión total

Concentración de ARN del HCV (log ₁₀ UI/ml)			Contribución a la varianza total, DE (CV %)										Precisión total			
			Centro/Inst		Lote		Día		Operador/Ciclo		Intraciclo		Total			
Esperada	Real	N	DE	(%) ^a	DE	(%) ^a	DE	(%) ^a	DE	(%) ^a	DE	(%) ^a	DE	IC inferior	IC superior	CV ^b
1,0	0,83	216	0,03	1,8 %	0,08	13,2 %	0,04	3,5 %	0,00	0,0 %	0,19	81,6 %	0,21	0,18	0,25	51,7 %
1,4	1,28	216	0,00	0,0 %	0,04	7,1 %	0,00	0,0 %	0,00	0,0 %	0,14	92,9 %	0,14	0,13	0,16	34,1 %
2,7	2,66	216	0,00	0,0 %	0,04	17,2 %	0,00	0,0 %	0,02	3,2 %	0,08	79,5 %	0,09	0,08	0,11	22,1 %
4,2	4,18	215	0,00	0,0 %	0,05	30,9 %	0,01	2,6 %	0,00	0,0 %	0,07	66,5 %	0,09	0,07	0,12	20,6 %
5,4	5,44	216	0,00	0,0 %	0,06	26,5 %	0,00	0,0 %	0,01	1,3 %	0,09	72,2 %	0,11	0,09	0,14	25,8 %
6,9	6,86	216	0,00	0,0 %	0,07	34,0 %	0,02	3,4 %	0,00	0,0 %	0,10	62,5 %	0,13	0,10	0,17	29,8 %
8,2	8,11	216	0,00	0,0 %	0,09	47,9 %	0,00	0,0 %	0,02	2,6 %	0,09	49,5 %	0,13	0,10	0,19	30,5 %

a. (%) es la contribución del componente de la varianza al CV logarítmico normal general

b. «CV» es el logaritmo normal de CV, obtenido según la fórmula:

$$CV(\text{of the lognormal dist}) = \sqrt{10^{\ln(10) \cdot \sigma^2} - 1}$$

17.4 Intervalo lineal e inclusividad

El intervalo lineal del HCV VL Assay se determinó mediante el análisis de un panel de doce miembros que abarcaba un intervalo de ~5 (0,75 log₁₀) a ~1 x 10⁸ (8 log₁₀) UI/ml. Los paneles se prepararon mediante diluciones paralelas del material de referencia del HCV (genotipo 1 de Armored RNA y genotipo 1 de la muestra clínica) en plasma con EDTA y suero HCV negativos. La concentración nominal del material de referencia utilizado se calibró según el cuarto patrón internacional de la OMS para el HCV (06/102). Cada miembro del panel se analizó en réplicas por cuadruplicado en cada uno de los tres días de análisis usando dos lotes del kit. En total, se analizaron 24 réplicas por miembro del panel y por tipo de muestra. El análisis de linealidad se realizó de acuerdo con la directriz EP06-A del CLSI. Los resultados combinados para ambos lotes se muestran en la Figura 9 y en la Figura 10. El HCV VL Assay es lineal dentro de un intervalo de 0,8-8,0 log₁₀ UI/ml, con un valor R² > 0,99.

CARLOS E. S. B. BETT
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11158

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

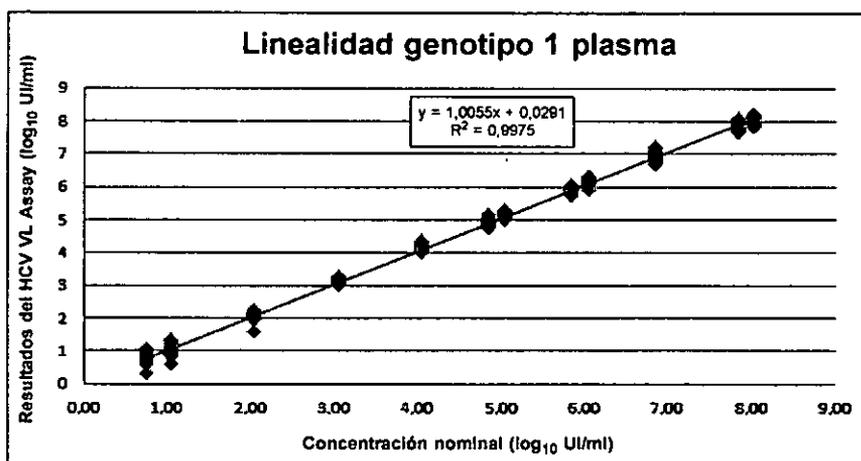


Figura 9. Linealidad del HCV VL Assay con el genotipo 1 en plasma con EDTA

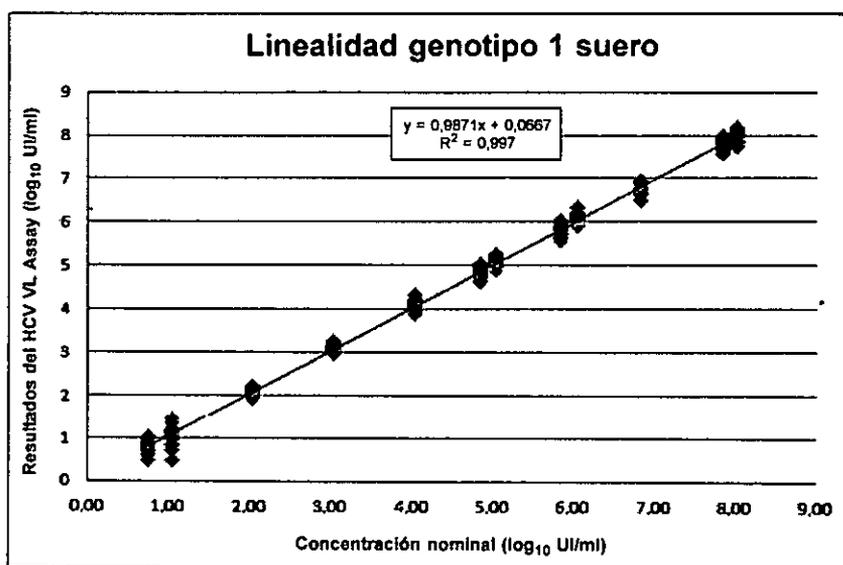


Figura 10. Linealidad del HCV VL Assay con el genotipo 1 en suero

Para confirmar el intervalo lineal y evaluar la inclusividad del HCV VL Assay, se prepararon paneles constituidos por muestras clínicas representativas de los genotipos 2-6 del HCV en Armored RNA (cuando estuvo disponible: genotipos 2 y 3 solamente) o en plasma con EDTA humano negativo. Se prepararon 7 a 13 miembros del panel por genotipo, abarcando el intervalo más amplio posible, el cual iba desde ~ 0,9 a 6 \log_{10} UI/ml para el genotipo 5 hasta ~ 0,9 a 8,3 \log_{10} para el genotipo 3, y se analizaron en réplicas por cuadruplicado en cada uno de los tres días de análisis, usando dos lotes del kit. Para cada genotipo, se analizaron 24 réplicas por miembro del panel. Las concentraciones nominales de los materiales de referencia que se utilizaron se calibraron según el cuarto patrón internacional de la OMS para el HCV (06/102). Todos los genotipos respondieron linealmente con valores de R^2 que oscilaban entre 0,994 y 0,998.

CARLOS E. G. ZABBETT
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11/58

ROCHEM ROCARE ARGENTINA S.A.
Fernando Matias Mendonça
D.N.I. 25.097.811
Apoderado

17.5 Especificidad analítica (exclusividad)

La especificidad analítica del HCV VL Assay se evaluó mediante la adición de microorganismos con posibilidad de reactividad cruzada a una concentración inicial de 1×10^5 UFC/ml, copias/ml o TCID₅₀/ml a plasma con EDTA HCV negativo y a plasma que contenía ~25 UI/ml de material de referencia del HCV (genotipo 1 en muestras clínicas). Los microorganismos analizados se indican en la Tabla 8.

Tabla 8. Microorganismos para especificidad analítica

Virus de inmunodeficiencia humana 1
Virus de inmunodeficiencia humana 2
Virus linfotrópico humano de células T I
Virus linfotrópico humano de células T II
<i>Candida albicans</i>
Citomegalovirus
Virus de Epstein-Barr
Virus de la hepatitis A
Virus de la hepatitis B
Virus herpes simple tipo 1
Virus herpes simple tipo 2
Virus herpes simple tipo 6
Virus herpes simple tipo 8
Virus varicela-zóster
Poliomavirus humano BK
Virus de Banzi
Virus de Ilheus
Virus del Nilo Occidental
Virus Zika
Virus del papiloma humano 16
Virus del papiloma humano 18
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>

No se observó reactividad cruzada con ninguno de los microorganismos analizados y todas las réplicas positivas dieron concentraciones de ARN del HCV dentro de un margen de $\pm 0,5$ log respecto a un control positivo del HCV al analizarse con el HCV VL Assay. Además de las especies indicadas en la Tabla 8, se analizaron mediante simulación informática (*in silico*) los virus del dengue y vaccinia, ya que no fue posible obtener material representativo de estos virus para el análisis. No se encontró ninguna similitud significativa práctica entre la secuencia de los virus analizados y los cebadores y sondas del Xpert HCV VL Assay.

17.6 Sustancias potencialmente interferentes

Se evaluó la sensibilidad del HCV VL Assay a las interferencias producidas por niveles elevados de sustancias endógenas, por fármacos prescritos a pacientes infectados con el HCV y por marcadores de enfermedades autoinmunitarias. Se analizó plasma con EDTA HCV negativo y plasma que contenía ~25 UI/ml de material de referencia del HCV (genotipo 1 de muestras clínicas).

Se demostró que los niveles elevados de sustancias endógenas indicados en la Tabla 9 no interfieren con la cuantificación del HCV VL Assay ni afectan a la especificidad del ensayo.

CARLOS E. C. JOBBETT
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11758

ROCHEM BIOCARE ARGENTINA S.A.
Fernando Matías Mendonça
D.N.I. 25.097.811
Apoderado

Tabla 9. Sustancias endógenas y concentración analizada

Sustancia	Concentración analizada
ADN humano	0,4 mg/dl
Albúmina	9 g/dl
Bilirrubina	20 mg/dl
Hemoglobina	500 mg/dl
Triglicéridos	3,0 mg/dl

Tras analizar tres veces el nivel máximo de concentración de cinco mezclas de fármacos, se demostró que los componentes farmacológicos indicados en la Tabla 10 no interfieren con la cuantificación del HCV VL Assay ni afectan a la especificidad del ensayo.

Tabla 10. Mezclas de fármacos analizadas

Mezcla	Fármacos
Control	N/C
1	Zidovudina, saquinavir, ritonavir, interferón alfa-2b, claritromicina
2	Abacavir sulfato, fosamprenavir cálcico, peginterferón 2b, ribavirina
3	Tenofovir disoproxil fumarato, lamivudina, (3TC), indinavir sulfato, ganciclovir, valganciclovir HCl, aciclovir
4	Estavudina (d4T), efavirenz, lopinavir, enfuvirtida (T-20), ciprofloxacino
5	Nevirapina, nelfinavir mesilato, azitromicina, valaciclovir HCl

El análisis de muestras de diez personas por cada marcador de enfermedad autoinmunitaria no mostró interferencia de los marcadores de enfermedades autoinmunitarias: lupus eritematoso sistémico (LES), anticuerpos antinucleares (AAN) o factor reumatoide (FR) con el Xpert HCV VL Assay.

17.7 Equivalencia de medios de recogida de muestras (EDTA, PPT-EDTA y suero)

Para cada medio de recogida de muestras (EDTA, PPT-EDTA y suero), se recogieron muestras emparejadas de 50 personas HCV positivas y 25 muestras HCV negativas, y se analizaron utilizando un lote del kit del Xpert HCV VL Assay.

Tal como se muestra en la Figura 11 y en la Figura 12, se obtuvo una eficacia diagnóstica equivalente del Xpert HCV VL Assay para el plasma con EDTA frente a los medios de recogida de suero y para el plasma con EDTA frente a los medios de recogida de plasma con PPT-EDTA. Todas las muestras HCV positivas recogidas en medios de suero o de plasma con PPT-EDTA produjeron concentraciones de ARN del HCV en un intervalo de $\pm 0,5 \log_{10}$ UI/ml de la muestra HCV positiva recogida en medios de plasma con EDTA cuando se analizaron con el HCV VL Assay.

CARLOS E. ROBBETT
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11/58

ROCHEM BIOCARE ARGENTINA S.A.
Fernando Matias Mendonça
D.N.I. 26.097.811
Apoderado

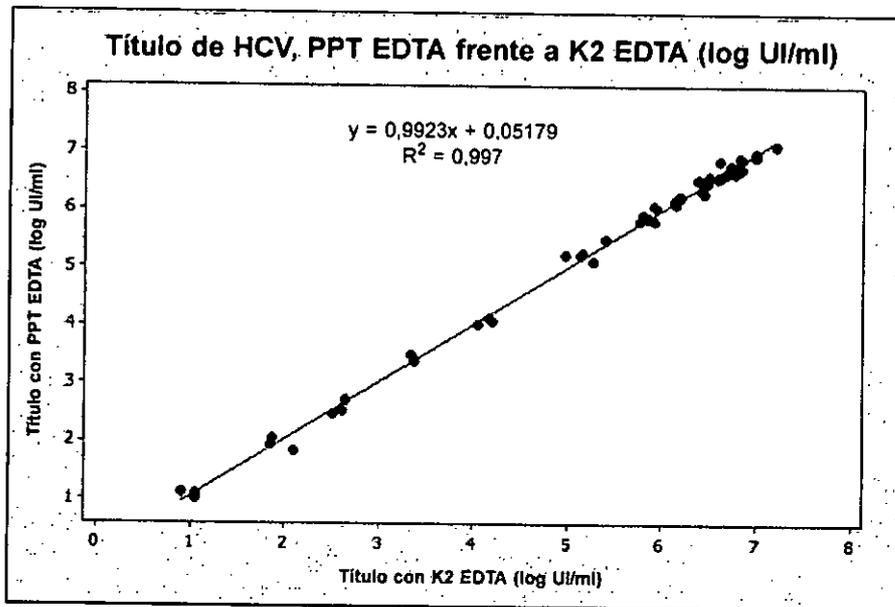


Figura 11. Diagrama de dispersión de log UI/ml con PPT-EDTA frente a log UI/ml con EDTA

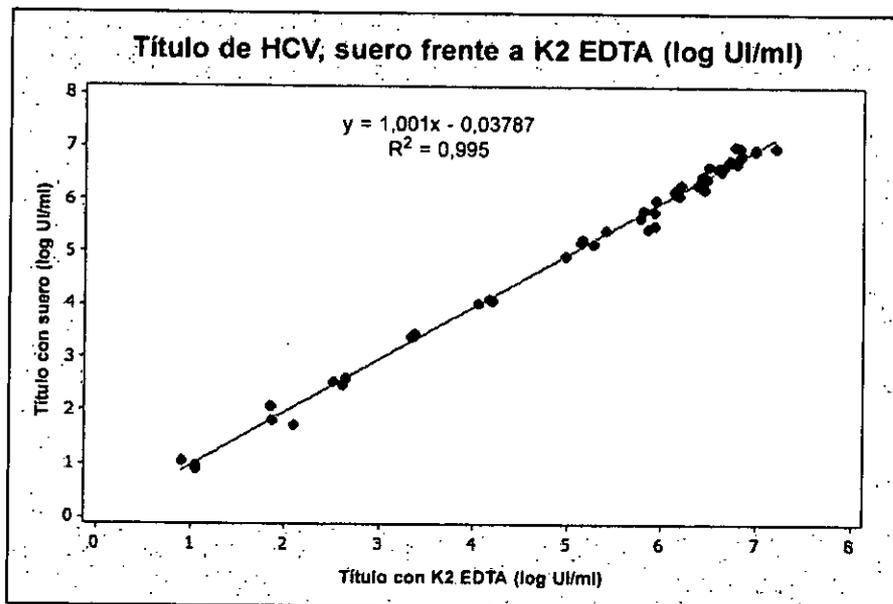


Figura 12. Diagrama de dispersión de log UI/ml con suero frente a log UI/ml con plasma con EDTA

CARLOS E. BOBBETT
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 17158

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

18 Eficacia diagnóstica: eficacia clínica

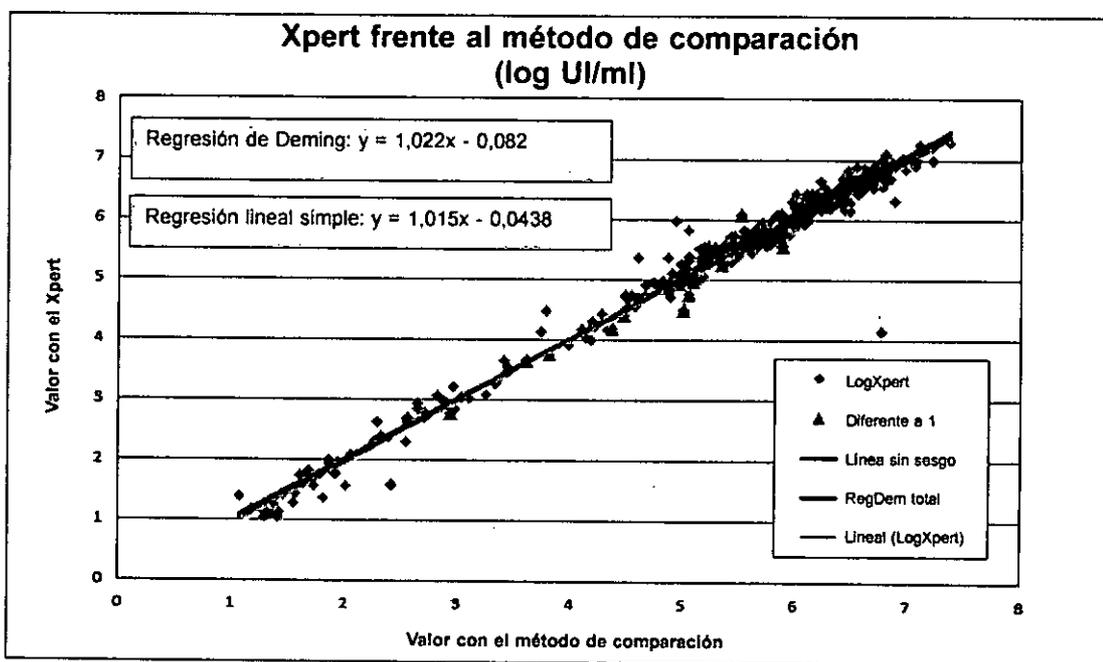
Especificidad

La especificidad del HCV VL Assay se evaluó utilizando 100 muestras de plasma con EDTA procedentes de donantes de sangre HCV negativos. Ninguna de las 100 muestras analizadas fue detectada por el Xpert HCV VL Assay, lo que equivale a una especificidad del 100 % (IC del 95 % = 96,1-100).

Correlación de métodos

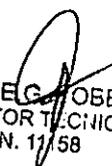
Se realizó un estudio multicéntrico para evaluar la eficacia del Xpert HCV VL Assay en relación con un método de comparación, utilizando muestras de plasma humano frescas y congeladas, recogidas de personas infectadas con el HCV. De las 607 muestras aptas, cada una de una sola persona, 408 (67,2 %) se recogieron de varones. La edad media fue de $50,2 \pm 13,2$ años, con un intervalo de edades de 21 a 86 años.

De las 607 muestras, 389 estuvieron dentro del intervalo de cuantificación de ambos ensayos, incluidas 23 muestras de genotipos del HCV diferentes al 1 (2, 2a, 2b, 2c, 3, 3a, 4 y 6) y un genotipo mezclado (HCV 1 y 6). La regresión de Deming muestra una correlación muy buena entre el Xpert HCV VL Assay y el método de comparación, con una pendiente de 1,022 y una ordenada en el origen de 0,082. El R^2 fue 0,986.



*Los genotipos del HCV diferentes al 1 se representan como triángulos. En el análisis no se incluyó el único resultado discrepante.

Figura 13. Xpert frente al método de comparación


 CARLOS E. COBBETT
 DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 11/58


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

19 Bibliografía

1. Di Bisceglie AM. *Natural history of Hepatitis C: it impact on clinical management*. Hepatology 2000; 31:1014-1018.
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatitis C. Consensus Statement. J. Hepatology 2011; vol. 55:245-264.
3. Mohd Hanafiah K., Groeger J., Flaxman AD., Wiersma S.T *Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence*. Hepatology 2013; 57(4): 1333-1342.
4. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. *Global epidemiology of hepatitis C virus infection*. Lancet Infect Dis 2005; 5:558-67. doi:10.1016/S1473-3099(05)70216-4 PMID: 16122679.
5. Graham CS., Swan T. *A Path to Eradication of Hepatitis C in Low-and-Middle-Income Countries*. Antiviral Res. 2015 Jan 20; pii: S0166-3542(15)00005-4. doi: 10.1016/j.antiviral.215.01.004. [Epub ahead of print].
6. Region H Press Release. The number of people living with HIV and hepatitis is on the rise in Europe, Oct 2014. <http://newsite.hiveurope.edu/>
7. Hepatitis C Fact Sheet No 164 Updated April 2014, accessed January 28, 2015 at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
8. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. *Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update*. Hepatology 2009;49 (4):1335-1374.
9. Centers for Disease Control and Prevention. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories* (refer to latest edition. <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections, Approved Guideline*. Document M29 (refer to latest edition).



CARLOS E. COBBETT
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 1/158



ROCHEM BIOCASE ARGENTINA S.A.
Fernando Matías Mendonça
D.N.I. 25.097.811
Apoderado



20 Oficinas centrales de Cepheid

Sede central corporativa	Sede central europea
Cepheid 904 Caribbean Drive Sunnyvale, CA 94089 EE. UU.	Cepheid Europe SAS Vira Solelh 81470 Maurens-Scopont Francia
Teléfono: +1 408.541.4191	Teléfono: +33 563 825 300
Fax: +1 408.541.4192	Fax: +33 563 825 301
www.cepheid.com	www.cepheidinternational.com

21 Asistencia técnica

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

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

Región	Teléfono	Correo electrónico
EE. UU	+1 888.838.3222	TechSupport@cepheid.com
Francia	+33 563 825 319	Support@cepheideurope.com
Alemania	+49 69 710 480 480	Support@cepheideurope.com
Reino Unido	+44 3303 332 533	Support@cepheideurope.com
Sudáfrica	+27 861 22 76 35	Support@cepheideurope.com
Otros países europeos, de Oriente Próximo y africanos	+33 563 825 319 +971 4 253 3218	Support@cepheideurope.com
Australia y Nueva Zelanda	+61 1800 107 884	Support@cepheideurope.com
Otros países no indicados anteriormente	+1 408.400.8495	TechSupport@cepheid.com

La información de contacto de otras oficinas de Cepheid está disponible en el apartado **SUPPORT** (Asistencia) de nuestros sitios web www.cepheidinternational.com. Seleccione la opción **Contact Us** (Ponerse en contacto con nosotros).

CARLOS E. COBBETT
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11/58

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

22 Tabla de símbolos

Símbolo	Significado
	Número de catálogo
	Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>
	No volver a utilizar
	Código de lote
	Precaución
	Fabricante
	Contiene una cantidad suficiente para <n> pruebas
	Control
	Fecha de caducidad
	Marca CE – Conformidad europea
	Límites de temperatura
	Riesgos biológicos
	Advertencia



Cepheid AB
 Röntgenvägen 5
 SE-171 54 Solna
 Sweden

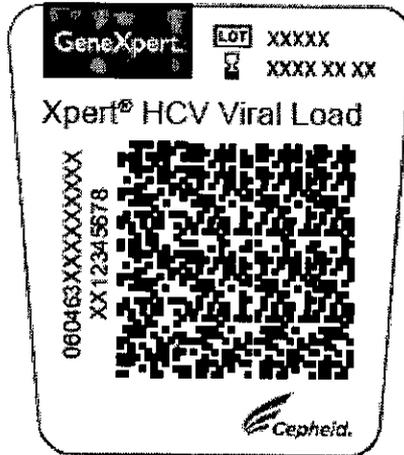
0088

CARLOS E. C. ABBOTT
 DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 17158

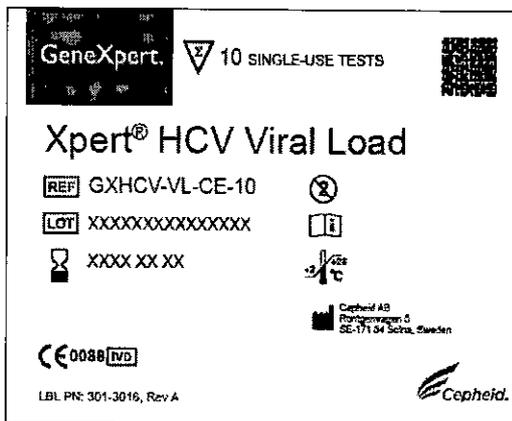
ROCHEM BIOCARE ARGENTINA S.A.
 Fernando Matias Mendonça
 D.N.I. 25.097.811
 Apoderado



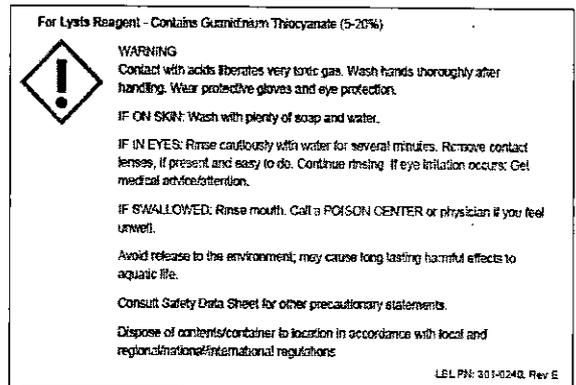
ROCHEM BIOCARE ARGENTINA S.A.
EMPRESA DEL GRUPO ROCHEM AG DE SUIZA



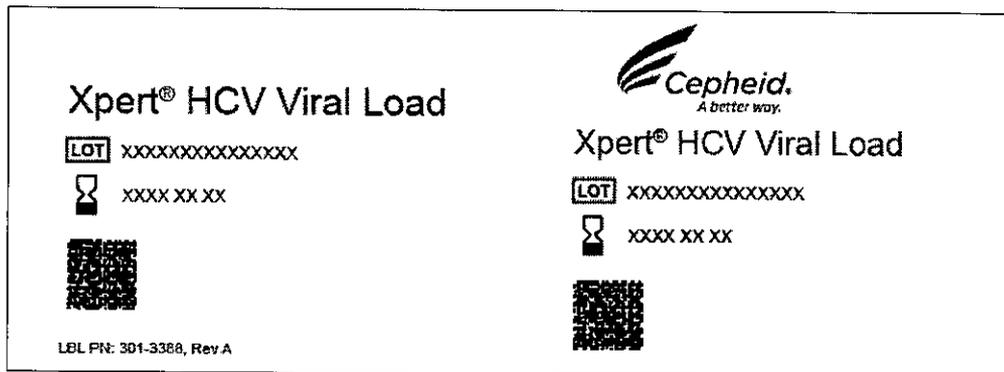
Cartridge
Stock Label p/n 300-5505, (current rev)
Imprint Label p/n 301-3015



Kit Top-Panel Label
Stock Label p/n 300-5445, (latest revision)
Imprint Label p/n 301-3015



Hazard Warning Label
Stock Label p/n 300-0240



Kit Side-Panel Label
Stock Label p/n 301-2307, (latest revision)
Imprint Label p/n 301-3388

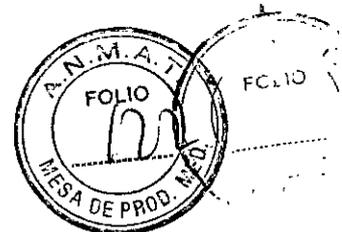
Herrera 1855 D-021 Capital Federal-Buenos Aires-Argentina. C.P: 1292

ROCHEM BIOCARE ARGENTINA S.A.
Fernando Matias Mendonça
D.N. 25.097.811
Aporerado

CARLOS E.G. ECHEBETT
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11/58



ROCHEM BIOCARE ARGENTINA S.A.
EMPRESA DEL GRUPO ROCHEM AG DE SUIZA



<p align="center">XPERT HCV-1 VIRAL LOAD</p> <p>Importado por Rochem Biocare Argentina S.A. Herrera 1855 D-021, Ciudad Autónoma de Buenos Aires Director Técnico: Carlos Bobbett (Matrícula 11158)</p>	<p>Lote #: XXXXXXXXXXXX Vence: XXXXXX Autorizado por ANMAT Certificado N° XXXXXX Para uso en diagnóstico "in vitro" Conservar entre 2 – 28°C Caja para 10 pruebas individuales</p>
<p>Cada cartucho está constituido por: Perla 1, Perla 2 y Perla 3 Liofilizadas Reactivo de lisis (tiocianato de guanidino) Reactivo de enjuague Reactivo de elución Reactivo de unión Reactivo de proteinasa K</p>	<p>Finalidad de uso del producto Prueba diseñada para la cuantificación rápida del ARN del virus de la hepatitis C (HCV) en suero o plasma humanos (con EDTA) procedentes de personas infectadas con el HCV</p>

SOBRE ROTULO EXTERNO XPERT HCV VL

Herrera 1855 D-021 Capital Federal-Buenos Aires-Argentina. C.P: 1292

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


CARLOS E. BOBBETT
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11158



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 1-47-3110-2710-16-8

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 26 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 1-47-3110-2710/16-8

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

Nombre comercial: **XPERT® HCV VIRAL LOAD.**

Indicación de uso: Ensayo de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) concebido para la detección cuantitativa del ARN del virus de la hepatitis C (HCV) en suero o plasma humano con EDTA, en los instrumentos GeneXpert®.

Forma de presentación: envases por 10 determinaciones conteniendo: 10 cartuchos con tubos de reacción integrados y pipetas desechables (10 unidades).

Período de vida útil y condición de conservación: 12 (DOCE) meses, desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 28 °C.

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

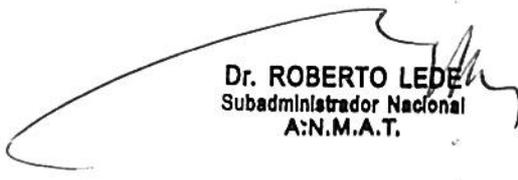
1

Nombre y dirección del fabricante: CEPHEID AB. Röntgenvägen 5, SE-171 54 Solna. (SUECIA).

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO USO IN VITRO PM-1667-46.

Disposición Nº **004227**

27 ABR 2018



Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A:N.M.A.T.