



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** 1-0047-3110-006303-22-3

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-3110-006303-22-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y:

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones ROCHEM BIOCARE Argentina S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM) de esta Administración Nacional, de un nuevo/s Producto/s Médico/s para diagnóstico in vitro denominado RT-PCR para la cuantificación de ARN del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1).

Que en el expediente de referencia consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico in vitro 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 y normas complementarias.

Que el Instituto Nacional de Productos Médicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el RPPTM del producto médico objeto de la solicitud.

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 y sus modificatorias.

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 RT-PCR para la cuantificación de ARN del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1), de acuerdo con lo solicitado por ROCHEM BIO CARE Argentina S.A. con los Datos Característicos que figuran al pie de la presente.

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de instrucciones de uso que obran en documento N° IF-2023-31644600-APN-INPM#ANMAT .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda "Autorizado por la ANMAT PM 1667-69 ", 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.- La vigencia del Certificado de Autorización será de cinco (5) años, a partir de la fecha de la presente disposición.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbese 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 CARACTERÍSTICOS

Nombre descriptivo: RT-PCR para la cuantificación de ARN del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1)

Marca comercial: Xpert® HIV-1 Viral Load XC

Modelos:

Xpert® HIV-1 Viral Load XC

Indicación/es de uso:

El ensayo Xpert® HIV-1 Viral Load XC (cobertura ampliada) es un ensayo in vitro de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) para la cuantificación de ARN del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1) en plasma humano con EDTA, utilizando el sistema GeneXpert ® automatizado.

Está indicado para utilizarse como una ayuda en el control clínico de pacientes infectados por el HIV-1.

El ensayo Xpert® HIV-1 Viral Load XC está indicado para utilizarse junto con la presentación clínica y otros marcadores de laboratorio para el pronóstico de una enfermedad, y como ayuda en la valoración de la respuesta vírica al tratamiento antirretroviral, que se mide por los cambios en los niveles plasmáticos de ARN del HIV-1 de individuos infectados por el HIV-1.

El ensayo Xpert® HIV-1 Viral Load XC está indicado para ser realizado en laboratorios por usuarios profesionales formados o trabajadores sanitarios formados.

El ensayo Xpert® HIV-1 Viral Load XC no está concebido para utilizarse como ensayo de infección por HIV-1 para el cribado de donantes.

Forma de presentación: Caja x 10 determinaciones

Contiene:

- Cartuchos de HIV-1 VL XC con tubos de reacción integrados 10 por kit

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 de 1 ml, desechables 10 por kit

-CD 1 por kit

Archivo de definición del ensayo (ADF)

Instrucciones para importar el ADF en el software GeneXpert

Instrucciones de uso (prospecto)

Período de vida útil y condición de conservación: 18 meses / 2- 28 °C.

Nombre del fabricante:

Cepheid AB

Lugar de elaboración:

Röntgenvägen 5, SE-171 54 Solna, Sweden

Condición de uso: Uso profesional exclusivo

Expediente N° 1-0047-3110-006303-22-3

N° Identificadorio Trámite: 42961

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa  
Date: 2023.04.15 00:08:45 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.04.15 00:08:50 -03:00

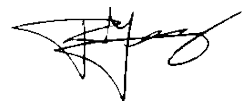


# Xpert<sup>®</sup> HIV-1 Viral Load XC

**REF** GXHIV-VL-XC-CE-10

**CE** 2797 **IVD**

  
Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158



## **Declaraciones sobre marcas comerciales, patentes y derechos de propiedad intelectual**

Cepheid<sup>®</sup>, the Cepheid logo, GeneXpert<sup>®</sup>, and Xpert<sup>®</sup> are trademarks of Cepheid.

Windows<sup>®</sup> is a trademark of Microsoft Corporation.

Armored RNA<sup>®</sup> is a registered trademark of Asuragen, Inc.

BD Vacutainer<sup>®</sup> PPT<sup>™</sup> is a trademark of Becton, Dickinson and Company.

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

**© 2020–2021 Cepheid. All rights reserved.**

Cepheid<sup>®</sup>, el logotipo de Cepheid, GeneXpert<sup>®</sup> y Xpert<sup>®</sup> son marcas comerciales de Cepheid.

Windows<sup>®</sup> es una marca comercial de Microsoft Corporation.

Armored RNA<sup>®</sup> es una marca registrada de Asuragen, Inc.

BD Vacutainer<sup>®</sup> PPT<sup>™</sup> es una marca comercial de Becton, Dickinson and Company.

LA COMPRA DE ESTE PRODUCTO OTORGA AL COMPRADOR EL DERECHO INTRANSFERIBLE DE UTILIZARLO SEGÚN ESTAS INSTRUCCIONES DE USO. NO SE OTORGA NINGÚN OTRO DERECHO DE FORMA EXPRESA, IMPLÍCITA O POR IMPEDIMENTO LEGAL. LA COMPRA DE ESTE PRODUCTO TAMPOCO OTORGA NINGÚN DERECHO DE REVENTA.

**© 2020–2021 Cepheid. Reservados todos los derechos.**

  
Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158



# Xpert<sup>®</sup> HIV-1 Viral Load XC

---

*Solo para uso diagnóstico in vitro.*

## 1 Nombre patentado

Xpert<sup>®</sup> HIV-1 Viral Load XC

## 2 Denominación común o habitual

HIV-1 VL XC

## 3 Indicaciones

El ensayo Xpert<sup>®</sup> HIV-1 Viral Load XC (cobertura ampliada) es un ensayo in vitro de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) para la cuantificación de ARN del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1) en plasma humano con EDTA, utilizando el sistema GeneXpert<sup>®</sup> automatizado.

Está indicado para utilizarse como una ayuda en el control clínico de pacientes infectados por el HIV-1.

El ensayo Xpert<sup>®</sup> HIV-1 Viral Load XC está indicado para utilizarse junto con la presentación clínica y otros marcadores de laboratorio para el pronóstico de una enfermedad, y como ayuda en la valoración de la respuesta vírica al tratamiento antirretroviral, que se mide por los cambios en los niveles plasmáticos de ARN del HIV-1 de individuos infectados por el HIV-1.

El ensayo Xpert<sup>®</sup> HIV-1 Viral Load XC está indicado para ser realizado en laboratorios por usuarios profesionales formados o trabajadores sanitarios formados.

El ensayo Xpert<sup>®</sup> HIV-1 Viral Load XC no está concebido para utilizarse como ensayo de infección por HIV-1 para el cribado de donantes.

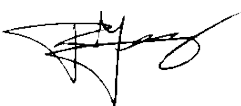
## 4 Resumen y explicación

El virus de inmunodeficiencia humana (HIV, Human Immunodeficiency Virus) es el agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). El HIV puede transmitirse por contacto sexual, exposición a sangre, líquidos corporales o hemoderivados infectados, por infección prenatal de un feto o por infección perinatal o posnatal de un recién nacido.

Una infección por HIV-1 sin tratar se caracteriza por una producción viral de alto nivel y la destrucción de las células T CD4, pese a una latencia clínica con frecuencia prolongada, hasta la pérdida neta significativa de células T CD4 y el desarrollo del sida.

El diagnóstico del HIV sigue siendo importante para gestionar el tratamiento y la atención de los pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana. La medición de la carga vírica de ARN del HIV-1 en el plasma sanguíneo mediante ensayos de diagnóstico molecular basados en ácidos nucleicos, es el método de referencia establecido para la valoración de la prognosis de pacientes HIV positivos y la respuesta a la terapia antirretroviral. La valoración de los niveles de la carga vírica es un potente predictor de la velocidad de evolución de la enfermedad y, por sí sola o junto con los recuentos de células T CD4, tiene un gran valor pronóstico.<sup>1,2</sup>

El ensayo HIV-1 VL XC utiliza tecnología de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) para lograr una elevada sensibilidad que permita la detección cuantitativa de ARN de HIV-1 en plasma humano de personas infectadas por el HIV-1.



  
Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158

## 5 Principio del procedimiento

Los sistemas del instrumento GeneXpert automatizan e integran la preparación de muestras, la extracción y amplificación de ácidos nucleicos y la detección de la secuencia diana en muestras simples o complejas mediante ensayos de RT-PCR en tiempo real. Los sistemas constan de un instrumento, un ordenador personal, y software precargado para realizar los ensayos y ver los resultados. Los sistemas requieren cartuchos GeneXpert desechables de un solo uso, que contienen los reactivos de RT-PCR y llevan a cabo los procesos de extracción de las muestras y de RT-PCR. Como los cartuchos son autónomos, el riesgo de contaminación cruzada entre muestras es 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*, adecuados.

El ensayo HIV-1 VL XC contiene reactivos para la detección de ARN del HIV-1 en las muestras, y dos controles internos que se utilizan para la cuantificación del ARN del HIV-1. Los controles internos también se utilizan para monitorizar la presencia de inhibidores en las reacciones de RT y PCR. La amplificación y la detección del ARN del HIV-1 se logra utilizando cebadores y sondas dirigidos a la región LTR altamente conservada y al gen de la polimerasa (diana doble) del genoma del HIV-1. El control de comprobación de la sonda (probe check control, PCC) comprueba la rehidratación de los reactivos, el llenado del tubo de PCR en el cartucho, la integridad de las sondas y la estabilidad del colorante.

El ensayo HIV-1 VL XC se estandarizó en comparación con el 4.º estándar internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el HIV-1 (código NIBSC: 16/194).<sup>3</sup>

## 6 Materiales suministrados

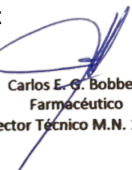
El kit del ensayo HIV-1 VL XC contiene reactivos suficientes para procesar 10 muestras. El kit contiene lo siguiente:

### Cartuchos de HIV-1 VL XC con tubos de reacción 10 integrados

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 de 1 ml, desechables CD 10 por kit

Archivo de definición del ensayo (ADF)	1 por kit
Instrucciones para importar el ADF en el software GeneXpert	
Instrucciones de uso (prospecto)	

  
Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158



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

**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 las pruebas ante y post mórtem. Durante el procesamiento, no hubo mezcla del material con otros materiales de origen animal.

## 7 Conservación y manipulación

- Almacene los cartuchos del HIV-1 VL XC a 2-28 °C.
- Antes del uso, deje los cartuchos del ensayo HIV-1 VL XC alcancen una temperatura de 15-30 °C si se han almacenado en frío.
- No abra la tapa del cartucho hasta que esté listo para realizar el ensayo.

- Utilice los cartuchos en las 4 horas siguientes a la apertura de la tapa del cartucho y la adición de la muestra.
- No utilice cartuchos que presenten fugas.
- No utilice cartuchos que se hayan congelado previamente.
- No utilice un cartucho después de la fecha de caducidad indicada.

## 8 Material requerido pero no suministrado

- Sistema GeneXpert Dx o sistema GeneXpert Infinity (el número de catálogo varía según la configuración): Instrumento GeneXpert, ordenador con software GeneXpert patentado versión 4.7b o posterior (sistema GeneXpert Dx), Xpertise™ 6.4b o posterior (sistema Infinity), lector de códigos de barras y manual del operador del sistema GeneXpert adecuado
- 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
- Etanol o etanol desnaturalizado

## 9 Declaraciones de atención y precaución

- Solo para uso diagnóstico *in vitro*.
- 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 los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (U.S. Centers for Disease Control and Prevention) y el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute).<sup>4,5</sup>
- Siga los procedimientos de seguridad de su centro para trabajar con productos químicos y manipular muestras biológicas.
- En caso de que se produzcan salpicaduras, deberán tomarse las medidas de seguridad adecuadas al utilizar lejía; en dichos casos, se recomienda disponer de las instalaciones requeridas para el lavado ocular y el enjuague cutáneo adecuados.
- Las muestras biológicas, los dispositivos de transferencia y los cartuchos usados deben ser considerados capaces de transmitir agentes infecciosos, y requieren las precauciones habituales. Siga los procedimientos de eliminación de desechos de su centro para la eliminación adecuada de los cartuchos usados y los reactivos no utilizados. Estos materiales pueden exhibir características propias de los residuos químicos peligrosos que requieren procedimientos específicos de eliminación. Si la normativa nacional o regional no proporciona instrucciones claras en cuanto a los procedimientos de eliminación adecuados, las muestras biológicas y los cartuchos usados deben desecharse de conformidad con las directrices de la OMS (Organización Mundial de la Salud) relativas a la manipulación y eliminación de residuos médicos.<sup>6</sup>
- No sustituya los reactivos del ensayo HIV-1 VL XC por otros reactivos.
- No utilice cartuchos que se hayan caído después de extraerlos del empaquetado.
- 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 coloque la etiqueta de ID de la muestra en la tapa del cartucho ni sobre la etiqueta del código de barras.
- Cada cartucho de un solo uso del ensayo HIV-1 VL XC se utiliza para procesar una sola muestra. No vuelva a utilizar los cartuchos usados.
- No utilice cartuchos con tubos de reacción dañados.
- Cada pipeta desechable de un solo uso se utiliza para transferir una sola muestra. No vuelva a utilizar las pipetas desechables usadas.
- Si está utilizando una pipeta de precisión: Cada punta de pipeta desechable de un solo uso se utiliza para transferir una sola muestra. No reutilice las puntas de pipeta usadas.
- Use guantes y bata de laboratorio limpios. Cámbiese los guantes cada vez que procese muestras diferentes.
- En caso de que la zona o el equipo de trabajo resulten contaminados con muestras, limpie minuciosamente la zona contaminada con una solución recién preparada de hipoclorito sódico al 0,5 % (o una dilución 1:10 de lejía de uso doméstico). A continuación, limpie la superficie con un paño con etanol al 70 %. Deje secar por completo las superficies de trabajo antes de seguir.
- Para obtener instrucciones de limpieza y desinfección del sistema del instrumento, consulte el *Manual del operador del sistema GeneXpert Dx* o el *Manual del operador del sistema GeneXpert Infinity* adecuados.

  
 Carlos E. G. Bobbett  
 Farmacéutico  
 Director Técnico M.N. 11.158

## 10 Peligros químicos<sup>7,8</sup>

**Palabra de advertencia: ATENCIÓN**

**Declaraciones de peligro del SGA de la ONU**

- Nocivo en caso de ingestión.
- Provoca irritación cutánea leve.
- Provoca irritación ocular.

**Declaraciones de precaución del SGA de la ONU**

**Prevención**

- Lavarse concienzudamente tras la manipulación.

**Respuesta**

- Llamar a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico en caso de malestar.
- En caso de irritación cutánea: Consultar a un médico.
- 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.
- Si persiste la irritación ocular: Consultar a un médico.

## 11 Recogida, transporte y conservación de muestras

La sangre completa debe recogerse en tubos de preparación de plasma BD Vacutainer® PPT™ para métodos de pruebas de diagnóstico molecular, o en tubos de recogida estériles utilizando EDTA K2 como anticoagulante. La sangre completa debe centrifugarse para separar el plasma y los hematíes según las instrucciones del fabricante.

- Se requiere 1 ml de plasma como mínimo para el ensayo HIV-1 VL XC. Si se usa la pipeta de transferencia incluida en el kit, llénela con plasma justo hasta debajo del bulbo para transferir el volumen requerido. De modo alternativo, si se usa una pipeta de precisión, se requiere 1 ml de plasma como mínimo. Consulte el apartado 12.2 Preparación del cartucho, paso 6.
- Antes de la separación del plasma, la sangre completa recogida en tubos de preparación de plasma BD Vacutainer PPT para métodos de pruebas de diagnóstico molecular, o en tubos de recogida estériles con EDTA K2 como anticoagulante, puede mantenerse a 2-30 °C durante 24 horas como máximo.
- El plasma deberá extraerse del tubo de recogida primario después de la centrifugación para el almacenamiento. El plasma separado de la sangre completa puede mantenerse en tubos secundarios a 2-35 °C durante 24 horas como máximo, a 2-8 °C durante 7 días como máximo, o congelado ( $\leq -18$  °C y  $\geq -70$  °C) durante 6 semanas como máximo, antes de analizarlo.
- Las muestras de plasma son estables durante cinco ciclos de congelación y descongelación como máximo. Descongele la muestra a 15-30 °C.
- El transporte de muestras de sangre completa o plasma debe cumplir la normativa local estatal, regional y nacional vigente para el transporte de agentes etiológicos.

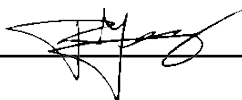


Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158

## 12 Procedimiento

### 12.1 Preparación de la muestra

1. Después del centrifugado de las muestras de sangre completa, el plasma se puede pipetear directamente al cartucho del ensayo. Es esencial utilizar un volumen suficiente para poder obtener resultados válidos en el ensayo (consulte el apartado 12.2, Preparación del cartucho).
2. Descongele por complete las muestras de plasma congelado y deje que se equilibren a 15-30 °C antes analizarlas.
3. Saque del refrigerador las muestras de plasma almacenadas a 2-8 °C y deje que se equilibren a 15-30 °C antes de analizarlas.
4. Antes de utilizar las muestras de plasma almacenadas a 2-8 °C o congeladas y descongeladas, agítelas en un mezclador vórtex durante 15 segundos.
5. Si las muestras de plasma están turbias, aclárelas mediante un centrifugado rápido (10 segundos) antes de utilizarlas.



## 12.2 Preparación del cartucho

**Importante** Comience el ensayo en las 4 horas siguientes a añadir la muestra al cartucho.

**Nota** Si no se pipetea plasma o se pipetea menos de 1 ml de plasma en el cartucho, se activará un error de volumen insuficiente (ERROR 2096 y ERROR 2097, respectivamente) y el instrumento no podrá procesar la muestra.

1. Llevar guantes de protección desechables.
2. Espere a que las muestras y los cartuchos del ensayo HIV-1 VL XC se equilibren a una temperatura de 15-30 °C antes de pipetear el plasma en el cartucho.
  - No pipetee plasma en un cartucho que esté frío (a menos de 15 °C).
3. Inspeccione el cartucho del ensayo para comprobar que no esté dañado. Si está dañado, no lo utilice.
4. Etiquete el cartucho con la identificación de la muestra.
5. Abra la tapa del cartucho del ensayo.
6. Añada la muestra al cartucho del ensayo.
  - Si se utiliza la *pipeta de transferencia* incluida en el kit (Figura 1), llénela justo hasta debajo del bulbo para transferir al menos 1 ml de plasma del tubo (Figura 1). Asegúrese de que no se formen burbujas de aire grandes en la punta de la pipeta mientras se llena la pipeta. Vacíe el contenido de la pipeta en la cámara de muestras del cartucho (Figura 2).
  - Si se utiliza una *pipeta de precisión*, humedezca previamente la punta de la pipeta una vez, para lo que deberá llenar la punta de la pipeta con plasma y vaciarla en el tubo. A continuación, utilizando la punta de pipeta prehumedecida, llene la pipeta con al menos 1 ml de plasma del tubo. Vacíe el contenido de la pipeta en la cámara de muestras del cartucho (Figura 2).

**Nota** No retire la película de plástico fina que cubre el anillo interior del cartucho.

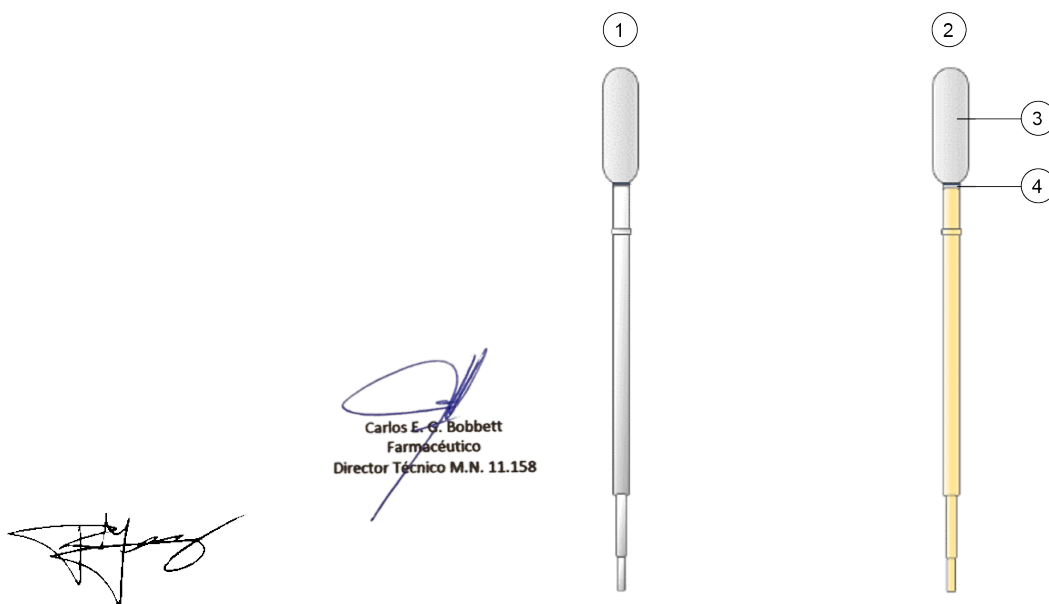


Figura 1. Pipeta de transferencia

Número	Descripción
1	Pipeta vacía
2	Pipeta llena
3	Bulbo
4	Llene con plasma hasta justo debajo del bulbo.



**Cámara de la muestra  
(abertura grande)**

**Figura 2. Cartucho (vista superior)**

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

## 12.3 Inicio del ensayo

### Importante

**Antes de iniciar el ensayo, compruebe que se haya importado al software el archivo de definición del ensayo (Assay Definition File, ADF) correcto.**

Este apartado describe los pasos básicos para realizar el ensayo. Para ver instrucciones detalladas, consulte el *Manual del operador del sistema GeneXpert Dx* o el *Manual del operador del sistema GeneXpert Infinity*, según el instrumento 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 rápido al software GeneXpert Dx en el escritorio de Windows®. O bien,
  - Si está utilizando el *instrumento GeneXpert Infinity*, ponga en marcha el instrumento. El software Xpertise se iniciará automáticamente. Si no lo hace, haga doble clic en el icono de acceso rápido al software Xpertise en el escritorio de Windows®.
2. Inicie sesión en el software del sistema GeneXpert con su nombre de usuario y su contraseña.
3. En la ventana del sistema GeneXpert, haga clic en **Crear prueba (Create Test)** (GeneXpert Dx) o en **Solicitudes (Orders)** y **Solicitar prueba (Order test)** (Infinity). Se abrirá la ventana Crear prueba (Create Test). Aparecerá el cuadro de diálogo Escanear código de barras de Id. del paciente (Scan Patient ID Barcode).
4. Escanee la Id. paciente (Patient ID) (opcional). Si escribe la Id. paciente (Patient ID), asegúrese de escribirla correctamente. La Id. paciente (Patient ID) se asocia a los resultados del ensayo, y se muestra en la ventana Ver resultados (View Results). Aparece el cuadro de diálogo Escanear código de barras de Id. de la muestra (Scan Sample ID Barcode).
5. Escanee o escriba la Id. muestra (Sample ID). Si escribe la Id. muestra (Sample ID), asegúrese de escribirla correctamente. La Id. muestra (Sample ID) se asocia a los resultados del ensayo, y se muestra en la ventana Ver resultados (View Results) y en todos los informes. Aparecerá el cuadro de diálogo Escanear código de barras de cartucho (Scan Cartridge Barcode).
6. Escanee el código de barras del cartucho del ensayo. El software utiliza la información del código de barras para rellenar automáticamente los cuadros de los campos siguientes: Seleccionar ensayo (Select Assay), Id. del lote (Reagent Lot ID), N° de serie del cartucho (Cartridge S/N) y Fecha de caducidad (Expiration Date).

**Nota** Si el código de barras del cartucho no se escanea, repita el ensayo con un cartucho nuevo.

7. Haga clic en **Iniciar prueba (Start Test)** (GeneXpert Dx) o en **Enviar (Submit)** (Infinity). Introduzca su contraseña si se le solicita.
8. Cargue y retire el cartucho:
  - En el *sistema GeneXpert Infinity*, coloque el cartucho en la cinta transportadora. El cartucho se cargará automáticamente, se realizará el ensayo y el cartucho usado se colocará en el recipiente de residuos. O bien,
  - En 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. El ensayo se inicia y la luz verde deja de parpadear. Una vez finalizado el ensayo, la luz se apaga.
    - c) Espere hasta que el sistema desbloquee la puerta del módulo antes de abrirla y retirar el cartucho.



9. Deseche los cartuchos usados en los recipientes de residuos adecuados, de acuerdo con las prácticas habituales del centro.

## 13 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 sistema GeneXpert Dx System* o el *Manual del operador del sistema GeneXpert Infinity System*, dependiendo del instrumento utilizado.

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

## 14 Control de calidad

Cada ensayo incluye un control de adecuación del volumen de la muestra (SVA), un estándar cuantitativo interno alto y bajo (IQS-H e IQS-L), parámetros específicos de lotes (LSP) y un control de comprobación de la sonda (PCC).

- **Adecuación del volumen de la muestra (SVA):** Confirma que la muestra se añadió correctamente al cartucho. El SVA verifica que se ha añadido el volumen correcto de muestra en la cámara de la muestra. El SVA se considera superado si cumple los criterios de aceptación. Si no se supera la prueba SVA, se mostrará un ERROR 2096 si no hay muestra, o un ERROR 2097 si no hay suficiente muestra. El sistema impedirá que se procese el ensayo.
- **Patrón cuantitativo interno alto y bajo (IQS-H y IQS-L):** El IQS-H y el IQS-L son dos controles Armored RNA® sin relación con el HIV que se incluyen en cada cartucho y pasan por todo el proceso del ensayo. Se utilizan para la cuantificación mediante el empleo de parámetros específicos de cada lote para el cálculo de la concentración de ARN del HIV-1 en la muestra. Además, el IQS-H y el IQS-L detectan la inhibición asociada a la muestra de la reacción RT-PCR, por lo que actúan como controles del procesamiento de la muestra. El IQS-H y el IQS-L superan la prueba si los umbrales de ciclo (Ct) están dentro del intervalo válido.
- **Parámetros específicos del lote (LSP) para la cuantificación:** Cada lote del kit tiene LSP integrados que se generan a partir de un panel de calibración del HIV-1 contrastable con el 4.º estándar internacional de la OMS para el HIV-1 (código NIBSC 16/194), y con el IQS-H y el IQS-L. Los LSP son exclusivos de cada lote del kit y se utilizan para asegurar una cuantificación correcta.
- **Control de comprobación de la sonda (PCC):** Antes de iniciar la reacción PCR, el sistema 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 la sonda y la estabilidad de los colorantes. El PCC se considera superado si las señales de fluorescencia cumplen los criterios de aceptación asignados.

## 15 Interpretación de los resultados

El sistema 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 Ver resultados (View Results) (Figura 3 y Figura 4). Los resultados posibles se muestran en la Tabla 1.

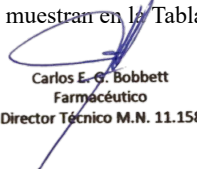
  
Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158



Tabla 1. Resultados e interpretación

Resultado	Interpretación
<b>HIV-1 DETECTADO (HIV-1 DETECTED)</b> <b>XX copias/ml (log X,XX)</b> Consulte la Figura 3.	El ARN del HIV-1 se detecta a una concentración de XX copias/ml (log X,XX) <ul style="list-style-type: none"> <li>El ARN del HIV-1 tiene un valor cuantitativo que está dentro del intervalo cuantitativo del ensayo (40–1x10<sup>7</sup> copias/ml).</li> <li>IQS-H e IQS-L: SUPERADO (PASS).</li> <li>Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.</li> </ul>
<b>HIV-1 DETECTADO (HIV-1 DETECTED)</b> <b>&gt;1 × 10<sup>7</sup> copias/ml</b> Consulte la Figura 4.	El ARN del HIV-1 se detecta por encima del intervalo de medición analítico. <ul style="list-style-type: none"> <li>IQS-H e IQS-L: SUPERADO (PASS).</li> <li>Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS). Todos los resultados de la comprobación de la sonda son aceptables.</li> </ul>
<b>HIV-1 DETECTADO (HIV-1 DETECTED)</b> <b>&lt;40 copias/ml</b> Consulte la Figura 5.	Se ha detectado ARN del HIV-1 por debajo del intervalo de medición analítico. <ul style="list-style-type: none"> <li>IQS-H e IQS-L: SUPERADO (PASS).</li> <li>Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS). Todos los resultados de la comprobación de la sonda son aceptables.</li> </ul>
<b>HIV-1 NO DETECTADO (HIV-1 NOT DETECTED)</b> Consulte la Figura 6.	No se ha detectado ARN del HIV-1. <ul style="list-style-type: none"> <li>IQS-H e IQS-L: SUPERADO (PASS).</li> <li>Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS). Todos los resultados de la comprobación de la sonda son aceptables.</li> </ul>
<b>NO VÁLIDO (INVALID)</b> Consulte la Figura 7.	La presencia o ausencia de ARN del HIV-1 no puede determinarse. Repita el ensayo siguiendo las instrucciones del apartado 16.2, Procedimiento de repetición del ensayo. <ul style="list-style-type: none"> <li>IQS-H y/o IQS-L: NO SUPERADO (FAIL); los umbrales de ciclo (Ct) no están dentro del intervalo válido.</li> <li>Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS). Todos los resultados de la comprobación de la sonda son aceptables.</li> </ul>
<b>ERROR</b> Consulte la Figura 8.	La presencia o ausencia de ARN del HIV-1 no puede determinarse. Repita el ensayo siguiendo las instrucciones del apartado 16.2, Procedimiento de repetición del ensayo. <ul style="list-style-type: none"> <li>Comprobación de la sonda: NO SUPERADO (FAIL); todos o uno de los resultados de la comprobación de la sonda no superan la comprobación.</li> </ul>
<b>SIN RESULTADO (NO RESULT)</b>	La presencia o ausencia de ARN del HIV-1 no puede determinarse. Repita el ensayo siguiendo las instrucciones del apartado 16.2, Procedimiento de repetición del ensayo. <b>SIN RESULTADO (NO RESULT)</b> indica que no se han recogido suficientes datos. Por ejemplo, si el operador detuvo un ensayo en curso.

Los resultados pueden convertirse de copias/ml a UI/ml dentro del software. Consulte el *Manual del operador del sistema GeneXpert Dx* o el *Manual del operador del sistema GeneXpert Infinity* para obtener las instrucciones sobre cómo cambiar este ajuste.

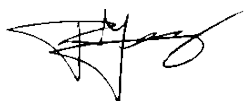
**Nota**

El factor de conversión del ensayo HIV-1 VL XC es de 1 copia = 2,06 unidades internacionales (UI).

**Nota**

Las capturas de pantalla del ensayo son solo para ejemplo. El número de versión puede variar respecto a las capturas de pantalla mostradas en este prospecto.

Carlos E. G. Bobbett  
 Farmacéutico  
 Director Técnico M.N. 11.158



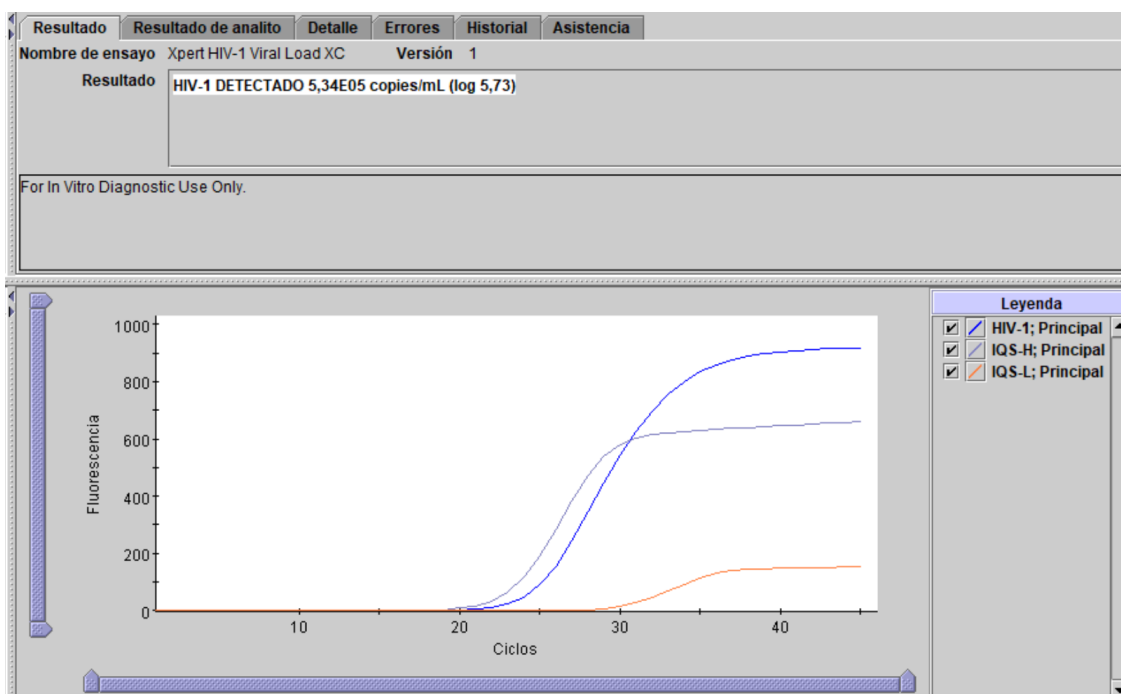


Figura 3. HIV-1 detectado y cuantificado

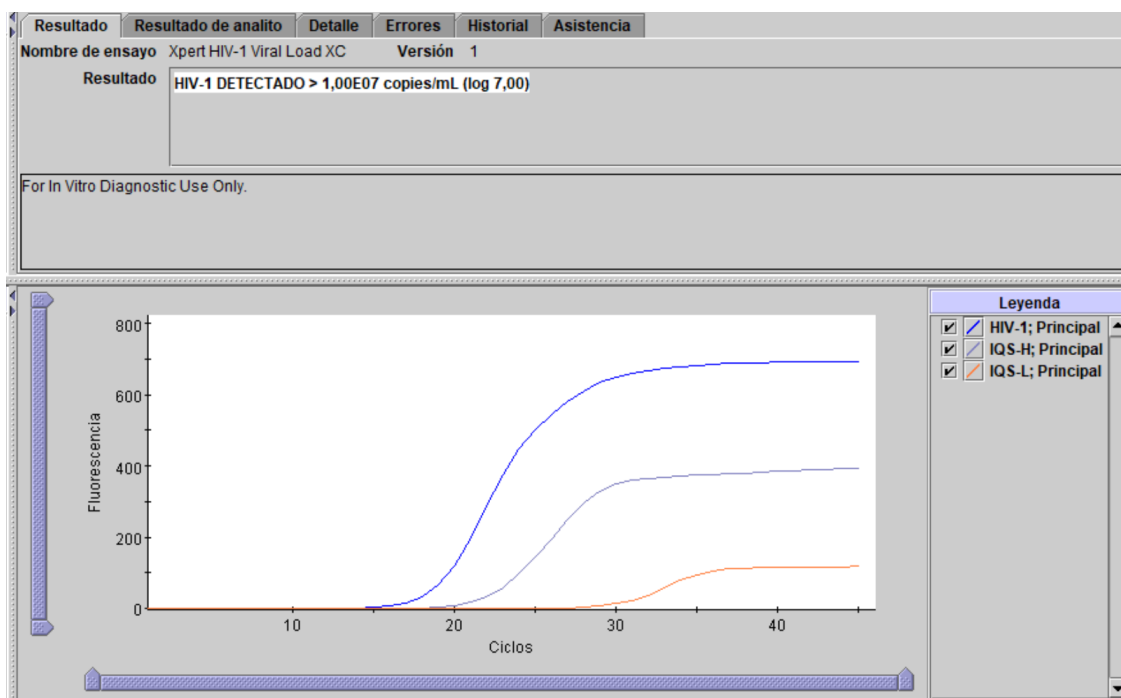
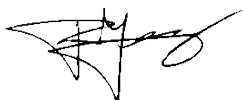


Figura 4. HIV-1 detectado, pero con el título por encima del intervalo cuantitativo del ensayo

  
 Carlos E. G. Bobbett  
 Farmacéutico  
 Director Técnico M.N. 11.158



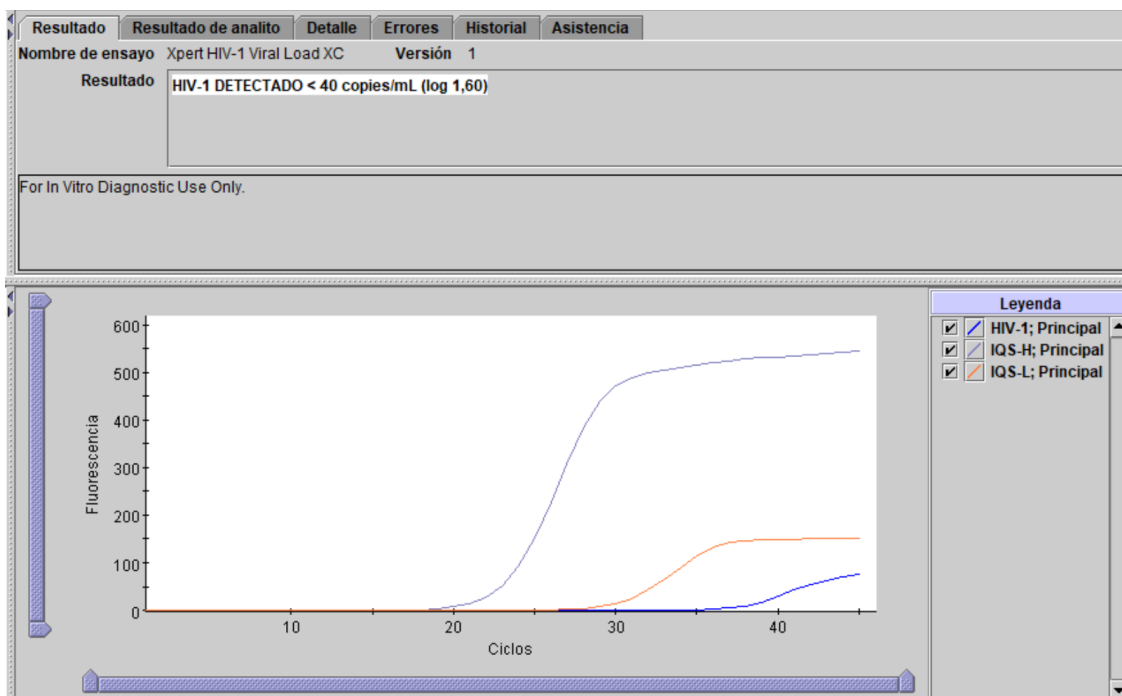


Figura 5. HIV-1 detectado, pero con el título por debajo del intervalo cuantitativo del ensayo

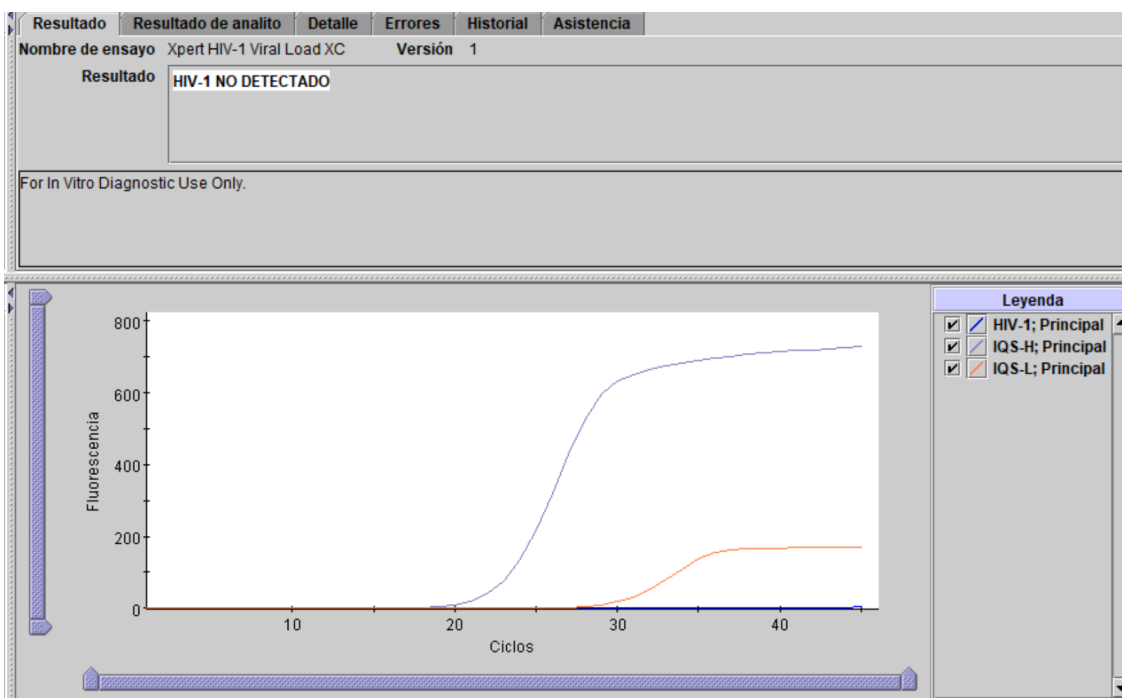


Figura 6. HIV-1 no detectado

Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158

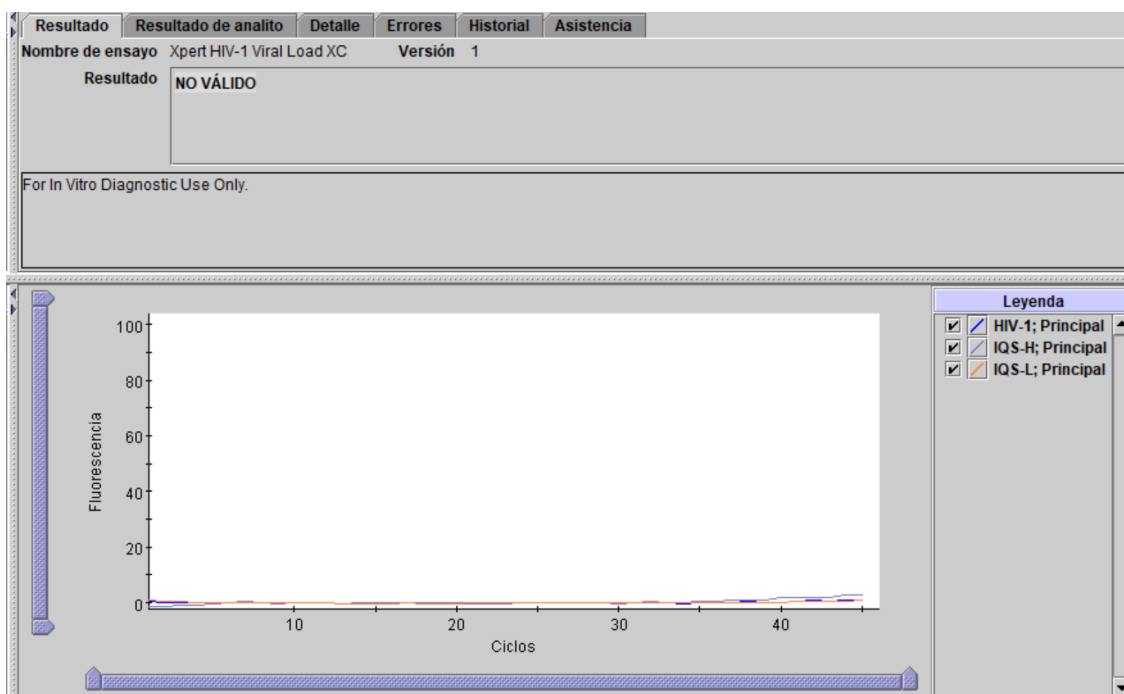


Figura 7. Resultado no válido

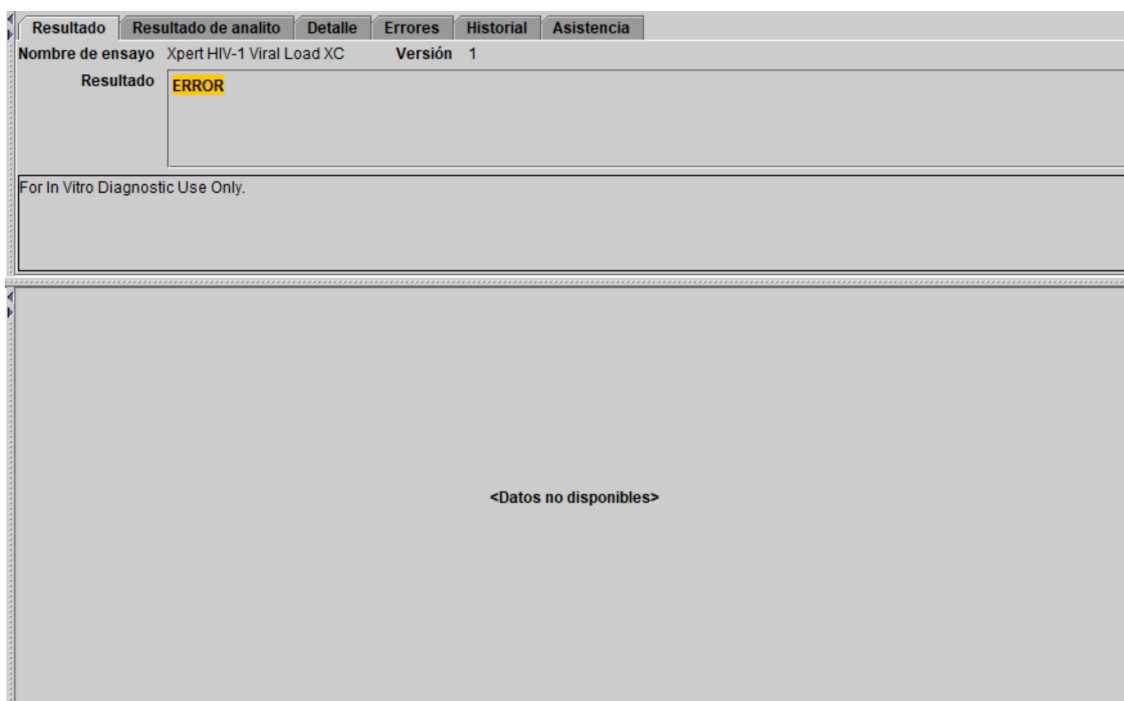


Figura 8. Error

  
 Carlos E. G. Bobbett  
 Farmacéutico  
 Director Técnico M.N. 11.158



## 16 Repetición de ensayos

### 16.1 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 16.2.

- Un resultado **NO VÁLIDO (INVALID)** indica una o más de las siguientes causas:
  - Los Ct del IQS-H o el 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 causas posibles incluyen: 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.
- **SIN RESULTADO (NO RESULT)** indica que no se han recogido suficientes datos. Por ejemplo, el operador detuvo un ensayo que estaba en curso o se produjo una interrupción del suministro eléctrico.

### 16.2 Procedimiento de repetición del ensayo

Si el resultado de un ensayo es **NO VÁLIDO (INVALID)**, **ERROR** o **SIN RESULTADO (NO RESULT)**, utilice un nuevo cartucho para repetir el ensayo en la muestra afectada (no vuelva a utilizar el mismo cartucho).

1. Saque un cartucho nuevo del kit.
2. Consulte el apartado 12, Procedimiento, incluido el apartado 12.2, Preparación del cartucho y el apartado 12.3, Inicio del ensayo.


## 17 Limitaciones

- Para evitar la contaminación de las muestras o los reactivos, se recomienda seguir las buenas prácticas de laboratorio y cambiarse de guantes entre las manipulaciones de muestras.
- Las mutaciones, eliminaciones e inserciones infrecuentes que tienen lugar en el interior de la región diana del ensayo HIV-1 VL XC pueden afectar a la unión de los cebadores o las sondas, lo que puede llevar a una subestimación de la presencia del virus o a que este no se detecte.
- El ensayo HIV-1 VL XC se ha validado solamente para su uso con plasma con EDTA K2 y PPT-EDTA. El uso de este ensayo con otros tipos de muestra puede arrojar resultados inexactos.
- Un resultado negativo del ensayo no excluye la infección por HIV-1. Los resultados del ensayo HIV-1 VL XC deben interpretarse en combinación con la presentación clínica y otros marcadores de laboratorio.
- Antes de cambiar de una tecnología a la siguiente, Cepheid recomienda que los usuarios realicen estudios de correlación de métodos en su laboratorio para cuantificar las diferencias entre las tecnologías.
- La fiabilidad de los resultados depende de la realización correcta de la recogida, el transporte, la conservación y el procesamiento de las muestras.
- La cuantificación del ARN de HIV-1 depende del número de partículas de virus presente en una muestra, y puede resultar afectada por los métodos de recogida de muestras, por factores relacionados con los pacientes (p. ej., la edad y la presencia de síntomas) y por la etapa de la infección.
- Si una muestra da un resultado de **NO VÁLIDO (INVALID)** dos veces, es posible que contenga un inhibidor; no se recomienda repetir el ensayo.

## 18 Eficacia diagnóstica

### 18.1 Límite de detección

Se determinó el límite de detección (LD) del ensayo HIV-1 VL XC para el subtipo B del grupo M analizando diluciones seriadas preparadas a partir del 4.º estándar internacional de la OMS para el HIV-1 (código NIBSC: 16/194) en plasma con EDTA K2 negativo para el HIV-1. En total se analizaron seis niveles de concentración diferentes del estándar internacional de la OMS y uno negativo con tres lotes del kit. Cada nivel de concentración se analizó durante tres días con 24 réplicas por lote del kit, lo que arrojó un total de 72 réplicas por nivel de concentración.

  
Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158

Los resultados se muestran en la Tabla 2. El estudio demostró que el ensayo HIV-1 VL XC detectó ARN del HIV-1 par el estándar internacional de la OMS a una concentración de 13,6 copias/ml en plasma con EDTA K2 con una tasa de positividad del 95 %, según se determinó mediante regresión PROBIT.

**Tabla 2. Límite de detección del ensayo HIV-1 VL XC utilizando el 4.º estándar internacional de la OMS para el HIV-1**

Grupo/subtipo	Concentración nominal de HIV-1 (copias/ml)	Número de réplicas válidas	Número de réplicas positivas	Tasa de positividad (%)	LD con probabilidad del 95 % calculado mediante Probit (intervalo de confianza del 95 %)
Subtipo B del grupo M	0	72	0	0	13,6 copias/ml (11,7-15,6)
	1	72	13	18	
	2,5	72	31	43	
	5	72	45	63	
	10	72	60	83	
	20	72	70	97	
	40	72	72	100	

El límite de detección del HIV-1 grupo M, subtipos A, C, D, F, G, H, J, K, CRF-A/B, CRF-A/E, CRF-A/G, CRF-B/C, CRF-06, grupo N, grupo O y grupo P se determinó analizando diluciones seriadas de material de cultivos celulares de partida o de muestras clínicas representativos de cada grupo y subtipo de HIV-1 en plasma con EDTA K2 negativo para HIV-1. En total, se analizaron seis niveles de concentración de cada grupo y subtipo de HIV-1 con un lote del kit durante tres días, lo que arrojó un total de 24 réplicas por nivel de concentración.

La asignación de la concentración nominal de los cultivos celulares de partida y muestras clínicas se determinó mediante ensayos de carga vírica de HIV-1 con marcado CE.

La concentración de ARN del HIV-1 que puede detectarse con una tasa de positividad del 95 % se determinó mediante regresión PROBIT. Los resultados obtenidos para cada HIV-1 de grupo M, subtipos A, C, D, F, G, H, J, K, CRF-A/B, CRF-A/E, CRF-A/G, CRF-B/C, CRF-06, grupo N, grupo O y grupo P se muestran en la Tabla 3.

**Tabla 3. Límite de detección del HIV-1 de grupo M, subtipos A, C, D, F, G, H, J, K, CRF-A/B, CRF-A/E, CRF-A/G, CRF-B/C, CRF-06, grupo N, grupo O y grupo P en plasma con EDTA K2**

Grupo	Subtipo	LD por PROBIT (copias/ml)	Intervalo de confianza del 95 % (copias/ml)
Grupo M	A	15,9	12,1-19,7
	C	13,2	10,2-16,3
	D	17,7	13,5-21,8
	F	18,1	14,5-21,6
	G	18,0	13,7-22,3
	H	7,9	6,2-9,5
	J	14,2	10,6-17,7
	K	16,9	12,7-21,0
	CRF A/B	13,1	9,9-16,3

Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158

Grupo	Subtipo	LD por PROBIT (copias/ml)	Intervalo de confianza del 95 % (copias/ml)
	CRF A/E	14,2	10,7-17,6
	CRF A/G	17,4	13,2-21,6
	CRF B/C	17,0	13,3-20,8
	CRF 06	10,8	8,4-13,2
<b>Grupo N</b>	N/A	16,5	12,2-20,8
<b>Grupo O</b>	N/A	9,0	6,8-11,1
<b>Grupo P</b>	N/A	4,9	3,9-5,9

## 18.2 Límite de cuantificación inferior


El límite de cuantificación inferior (LCI) se define como la concentración mínima de ARN de HIV-1 que puede cuantificarse con un grado de precisión y certeza aceptable, y puede determinarse usando el error analítico total (EAT) y un enfoque basado en la diferencia entre las dos mediciones. El EAT del HIV-1 VL XC se calculó utilizando estimaciones determinadas mediante análisis de los datos del estudio de LD (estándar internacional de la OMS) y de los datos de los análisis realizados con tres muestras clínicas de HIV-1 subtipo B en plasma con EDTA K2 (valor asignado con un ensayo de carga vírica de HIV-1 con marcado CE) a concentraciones de 40 copias/ml de ARN de HIV-1 utilizando dos lotes del kit con 16 réplicas por lote del kit.

El EAT se calculó con el modelo de Westgard según la directriz del CLSI con el criterio  $[(\text{Sesgo absoluto}) + 2 \text{ DE}] \leq 1 \log_{10} \text{ copias/ml}$ .<sup>9</sup> La diferencia entre el enfoque de dos mediciones se evaluó con el criterio  $[2 \times \text{SQRT}(2) \times \text{DE}] \leq 1 \log_{10} \text{ copias/ml}$ .

Los análisis del LCI de cada muestra se presentan en la Tabla 4. El resultado demuestra que el ensayo HIV-1 VL XC puede determinar 40 copias/ml de ARN de HIV-1 con un grado de certeza y precisión aceptable.

**Tabla 4. Determinación del LCI del ensayo HIV-1 VL XC**

Muestra de HIV-1 subtipo B	Lote del kit	N	Conc. nominal de HIV-1 (log <sub>10</sub> copias/ml)	Conc. observada de HIV-1 (log <sub>10</sub> copias/ml)	Sesgo	DE total	Error analítico total <sup>a</sup>	Enfoque de dos mediciones <sup>b</sup>
OMS	1	24	1,60	1,51	-0,09	0,14	0,37	0,39
	2	24	1,60	1,48	-0,12	0,17	0,47	0,49
	3	24	1,60	1,56	-0,04	0,31	0,65	0,87
Muestra clínica 1	1	16	1,60	1,65	0,05	0,10	0,25	0,29
	2	16	1,60	1,63	0,03	0,11	0,25	0,32
Muestra clínica 2	1	16	1,60	1,80	0,20	0,12	0,44	0,35
	2	16	1,60	1,73	0,13	0,12	0,37	0,34
Muestra clínica 3	1	16	1,60	1,45	-0,15	0,29	0,72	0,81
	2	16	1,60	1,62	0,02	0,16	0,33	0,45

  
 Carlos E. G. Bobbett  
 Farmacéutico  
 Director Técnico M.N. 11.158

<sup>a</sup> EAT calculado de acuerdo con el modelo Westgard en el que  $[(\text{Sesgo}) + (2 \times \text{DE})] \leq 1 \log_{10} \text{ IU/ml}$ , asegurando que haya una probabilidad del 95 % de que la medición sea menos de  $1 \log_{10} \text{ copias/ml}$  respecto al valor verdadero.

<sup>b</sup> Enfoque de dos mediciones en el que  $[2 \times (\text{SQRT}(2) \times \text{DE})] \leq 1 \log_{10} \text{ copias/ml}$  indica que una diferencia de menos de  $1 \log_{10} \text{ copias/ml}$  se puede explicar mediante un error de medición aleatorio.



### 18.3 Precisión y reproducibilidad

La precisión y la reproducibilidad del ensayo HIV-1 VL XC se estableció en un estudio ciego realizado en tres centros, en el que se utilizó un panel de siete miembros de material de referencia del HIV-1 añadidos a plasma con EDTA negativo para el HIV-1 con concentraciones de ARN que abarcaban todo el intervalo de cuantificación del ensayo HIV-1 VL XC. Dos operadores en cada uno de los tres centros del estudio analizaron un panel de siete muestras, dos veces por día, durante seis días de análisis. Dos centros utilizaron instrumentos GeneXpert Dx y el otro centro utilizó un instrumento Infinity-80. Para el estudio se utilizaron tres lotes del kit del ensayo HIV-1 VL XC. El estudio de precisión y reproducibilidad se llevó a cabo siguiendo la directriz del CLSI.<sup>10</sup>

La reproducibilidad del ensayo HIV-1 VL XC se evaluó mediante análisis de varianza anidado con términos para el centro/instrumento, lote, día, operador, día, ciclo e intraciclo. Se calcularon la desviación estándar (DE) y el porcentaje de variabilidad debido a cada componente de las concentraciones transformadas del HIV-1 mediante  $\log_{10}$  (consulte la Tabla 5).

**Tabla 5. Contribución del ensayo HIV-1 VL XC a la varianza total y a la precisión total**

Concentración de ARN del HIV-1 esperada (copias/ml)	N	Media <sup>a</sup>	Fuente de varianza													
			Centro		Lote		Operador		Día		Ciclo		Intraciclos		Total	
			DE <sup>b</sup>	(%)	DE	(%)	DE	(%)	DE	(%)	DE	(%)	DE	(%)	DE	CV (%) <sup>c</sup>
40 cp/mL	143 <sup>d</sup>	1,59	0,01	0,55	0,03	2,15	0,04	5,97	0,05	7,80	0,00	0,00	0,16	83,53	0,17	10,69
200 cp/ml	144	2,28	0,02	5,52	0,03	9,27	0,01	2,08	0,00	0,00	0,00	0,00	0,09	83,14	0,10	4,39
1x10 <sup>3</sup> cp/ml	144	2,99	0,00	0,00	0,02	9,75	0,00	0,00	0,02	13,86	0,00	0,00	0,06	76,38	0,06	2,01
1x10 <sup>4</sup> cp/ml	144	3,98	0,01	4,72	0,02	15,66	0,00	0,00	0,00	1,00	0,01	6,19	0,04	72,43	0,05	1,26
1x10 <sup>6</sup> cp/ml	143 <sup>e</sup>	6,01	0,01	3,40	0,03	15,35	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06	81,25	0,07	1,16
1x10 <sup>7</sup> cp/ml	144	6,96	0,00	0,00	0,04	17,70	0,00	0,00	0,03	10,97	0,00	0,00	0,09	71,32	0,10	1,44

<sup>a</sup> Media de  $\log_{10}$  cp/ml de ARN del HIV-1

<sup>b</sup> DE en  $\log_{10}$

<sup>c</sup> CV = (DE total/media)\*100

<sup>d</sup> Se excluyó 1 muestra con resultado «HIV-1 NO DETECTADO» (HIV-1 NOT DETECTED)

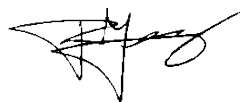
<sup>e</sup> Se excluyó 1 muestra con resultado «ERROR»

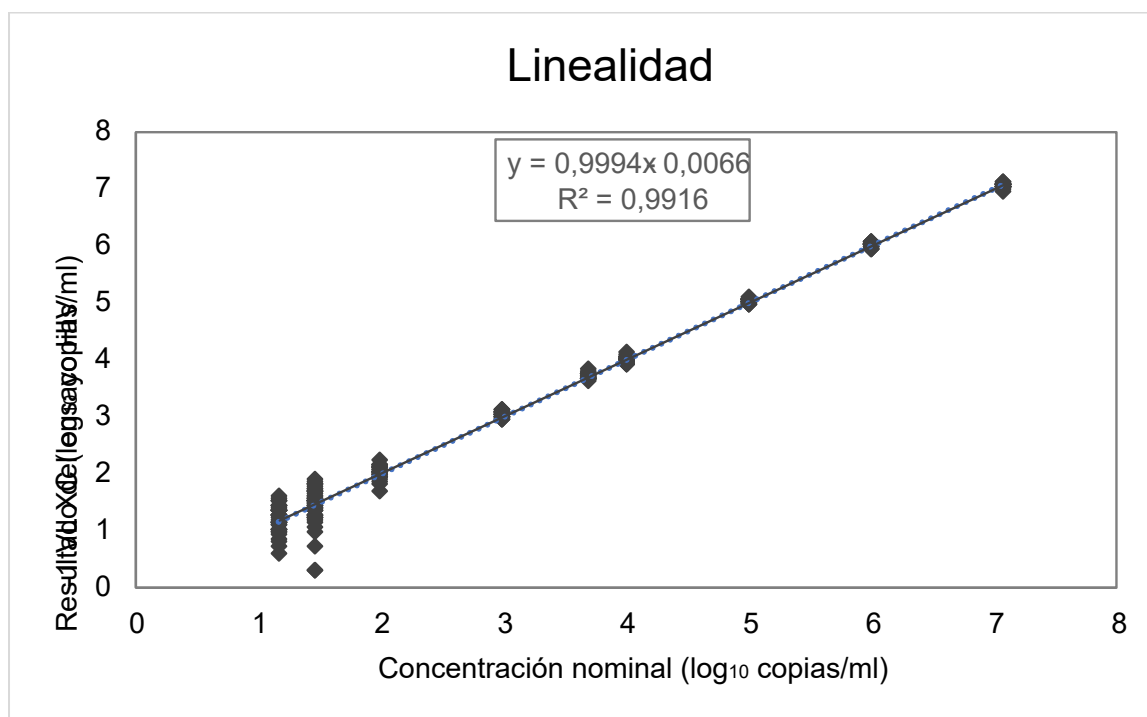
### 18.4 Intervalo lineal

El intervalo lineal del ensayo HIV-1 VL XC se determinó mediante análisis de un panel de nueve miembros que iban de 15 copias/ml a  $1,2 \times 10^7$  copias/ml, preparados mediante diluciones paralelas de material de referencia del HIV-1 (subtipo B del HIV-1) en plasma con EDTA K2 negativo para el HIV-1. El material de referencia utilizado se calibró según el 4.º estándar internacional de la OMS para el HIV-1 (código NIBSC: 16/194). El panel se analizó utilizando dos lotes del kit del ensayo HIV-1 VL XC, lo que supuso un total de 24 o 48 réplicas por miembro del panel.

El análisis de linealidad se realizó de acuerdo con la directriz del CLSI.<sup>11</sup> Los resultados se presentan en la Figura 9. El ensayo HIV-1 VL XC es lineal de 20 copias/ml a  $1 \times 10^7$  copias/ml con un  $R^2 > 99$ .

  
 Carlos E. G. Bobbett  
 Farmacéutico  
 Director Técnico M.N. 11.158





**Figura 9. Linealidad del ensayo HIV-1 VL XC**

### 18.5 Reactividad analítica (inclusividad)

La reactividad analítica (inclusividad) del ensayo HIV-1 VL XC se demostró analizando HIV-1 del grupo M, subtipos A, B, C, D, F, G, H, J, K, CRF-A/B, CRF-A/E, CRF-A/G, CRF-B/C, CRF-06, grupo N, grupo O y grupo P a varios niveles de concentración que cubrían el intervalo cuantitativo del ensayo de  $40-1 \times 10^7$  copias/ml, dependiendo del subtipo/grupo. Cada nivel de concentración se analizó en réplicas de un mínimo de ocho usando dos lotes del kit del ensayo HIV-1 VL XC. La concentración  $\log_{10}$  media obtenida para cada subtipo o grupo y el nivel de concentración se cuantificaron dentro de un intervalo de  $\pm 0,5 \log_{10}$  de la concentración de entrada asignada y cada regresión lineal tuvo un  $R^2 > 0,98$  (consulte la Tabla 6, la Tabla 7 y la Tabla 8).

**Tabla 6. Reactividad analítica (inclusividad) del ensayo HIV-1 VL XC, subtipos del grupo M del HIV-1**


Subtipo del grupo M del HIV-1	Concentración nominal ( $\log_{10}$ copias/ml)	Resultado de HIV-1 VL XC ( $\log_{10}$ copias/ml)	Delta ( $\log_{10}$ copias/ml)	$R^2$
A	6,0	5,91	0,09	0,996
	4,0	3,99	0,01	
	2,0	2,02	-0,02	
	1,3	1,37	-0,07	
B	7,0	7,02	-0,02	0,998
	5,0	5,12	-0,12	
	3,0	3,14	-0,14	
	1,3	1,34	-0,04	
C	6,0	5,89	0,11	0,994
	4,0	3,99	0,01	
	2,0	2,03	-0,03	

Subtipo del grupo M del HIV-1	Concentración nominal (log <sub>10</sub> copias/ml)	Resultado de HIV-1 VL XC (log <sub>10</sub> copias/ml)	Delta (log <sub>10</sub> copias/ml)	R <sup>2</sup>
	1,3	1,33	-0,03	
D	6,0	5,83	0,17	0,995
	4,0	3,93	0,07	
	2,0	2,00	0,00	
	1,3	1,39	-0,09	
F	6,0	5,74	0,26	0,988
	4,0	3,83	0,17	
	2,0	1,79	0,21	
	1,3	1,12	0,18	
G	6,0	5,89	0,11	0,994
	4,0	3,92	0,08	
	2,0	1,95	0,05	
	1,3	1,16	0,14	
H	5,0	4,92	0,08	0,988
	4,0	3,94	0,06	
	2,0	1,99	0,01	
	1,3	1,52	0,08	
J	2,3	2,36	-0,05	NA <sup>a</sup>
	2,0	2,05	-0,05	
	1,3	1,42	-0,12	
K	4,0	3,86	0,14	0,980
	3,0	2,84	0,16	
	2,0	1,90	0,10	
	1,3	1,11	0,19	

<sup>a</sup> El análisis de regresión lineal no se realizó para los subtipos J y CRF-A/B del grupo M de HIV-1 debido a que no se disponía de muestras que cubrieran un intervalo de concentración grande.

**Tabla 7. Reactividad analítica (inclusividad) del ensayo HIV-1 VL XC, CRF de HIV-1**

CRF de HIV-1	Concentración nominal (log <sub>10</sub> copias/ml)	Resultado de HIV-1 VL XC (log <sub>10</sub> copias/ml)	Delta (log <sub>10</sub> copias/ml)	R <sup>2</sup>
CRF-A/B	2,3	2,39	-0,09	NA <sup>a</sup>
	2,0	1,97	0,03	
	1,3	1,32	-0,02	
CRF-A/E	6,0	5,95	0,05	0,992
	4,0	3,97	0,03	
	2,0	1,96	0,04	

  
Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158

CRF de HIV-1	Concentración nominal (log <sub>10</sub> copias/ml)	Resultado de HIV-1 VL XC (log <sub>10</sub> copias/ml)	Delta (log <sub>10</sub> copias/ml)	R <sup>2</sup>
	1,3	1,11	0,19	
CRF-A/G	6,0	5,87	0,13	0,991
	4,0	3,90	0,10	
	2,0	1,86	0,14	
	1,3	1,13	0,17	
CRF-B/C	6,0	5,70	0,30	0,995
	4,0	3,74	0,26	
	2,0	1,81	0,19	
	1,3	1,11	0,19	
CRF-06	7,0	6,94	0,06	0,997
	5,0	5,04	-0,04	
	3,0	3,05	-0,05	
	1,3	1,24	0,06	

<sup>a</sup> El análisis de regresión lineal no se realizó para los subtipos J y CRF-A/B del grupo M de HIV-1 debido a que no se disponía de muestras que cubrieran un intervalo de concentración grande.

**Tabla 8. Reactividad analítica (inclusividad) del ensayo HIV-1 VL XC, grupo N, grupo O y grupo P del HIV-1**

Grupo del HIV-1	Concentración nominal (log <sub>10</sub> copias/ml)	Resultado de HIV-1 VL XC (log <sub>10</sub> copias/ml)	Delta (log <sub>10</sub> copias/ml)	R <sup>2</sup>
N	7,0	6,78	0,22	0,994
	5,0	4,84	0,16	
	3,0	2,88	0,12	
	1,3	1,26	0,04	
O	6,0	5,96	0,04	0,995
	4,0	4,07	-0,07	
	2,0	2,12	-0,12	
	1,3	1,54	-0,24	
P	5,0	5,17	-0,17	0,996
	4,0	4,21	-0,21	
	2,0	2,21	-0,21	
	1,3	1,51	-0,21	

Además, la reactividad analítica (inclusividad) del ensayo HIV-1 VL XC fue demostrada analizando muestras de HIV-1 como se muestra en la Tabla 9, representativas del HIV-1 del grupo M, subtipos A, B, C, D, F, G, H, J, K, CRF-A/E, CRF-A/G, CRF-B/C, grupo N y grupo O. Cada muestra se diluyó a 3xLCI en plasma en EDTA K2 y se analizó con un lote del kit del ensayo HIV-1 VL XC. Todas las muestras analizadas a 3xLCI se notificaron como HIV-1 DETECTED (HIV-1 DETECTADO) (Tabla 9).

Tabla 9. Muestras de HIV-1 analizadas a 3xLCI

Grupo del HIV-1	Subtipo/CRF	Número de cepas analizadas	Número de muestras notificadas como HIV-1 DETECTADO (HIV-1 DETECTED) ( )
M	A	10	10
	B	10	10
	C	10	10
	D	10	10
	F	10	10
	G	10	10
	H	10	10
	J	4	4
	K	8	8
	CRF-A/E	10	10
	CRF-A/G	11	11
CRF-B/C	5	5	
N	NA	1	1
O	NA	10	10

### 18.6 Especificidad analítica (exclusividad)

La especificidad analítica del ensayo HIV-1 VL XC se evaluó añadiendo microorganismos que podían causar una reacción cruzada o ser interferentes a una concentración de  $1 \times 10^6$  UFC/ml, en el caso de los microorganismos, o de  $1 \times 10^5$  copias/ml o TCID<sub>50</sub>, en el caso de los virus, en plasma con EDTA K2 negativo para el HIV-1 y plasma con EDTA K2 que contenía material de referencia del HIV-1 a una concentración de aproximadamente 3xLCI. El material de referencia utilizado se calibró según el 4.º estándar internacional de la OMS para el HIV-1 (código NIBSC: 16/194). Los microorganismos analizados se indican en la Tabla 10. Ninguno de los microorganismos analizados mostró reactividad cruzada ni interfirió con la cuantificación del ensayo HIV-1 VL XC.

Tabla 10. Microorganismos de especificidad analítica

Virus	Bacterias	Hongos/levadura	Parásitos
Virus Chikungunya	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Candida albicans</i>	Leishmania major
Citomegalovirus	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Candida glabrata</i>	Plasmodium falciparum
Virus de Epstein-Barr	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida tropicalis</i>	Trypanosoma brucei
Virus de la hepatitis A	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Trypanosoma cruzi
Virus de la hepatitis B	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>		
Virus de la hepatitis C			
Virus herpes simple tipo 1			

Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158

Virus	Bacterias	Hongos/levadura	Parásitos
Virus herpes simple tipo 2			
Virus herpes humano 6			
Virus de inmunodeficiencia humana 2			
Virus linfotrópico humano de células T tipo 1			
Virus linfotrópico humano de células T tipo 2			
Virus de la gripe A			

### 18.7 Sustancias potencialmente interferentes

Se evaluó la susceptibilidad del ensayo HIV-1 VL XC a la interferencia por niveles elevados de sustancias endógenas, por fármacos prescritos a pacientes infectados por el HIV-1 o para los que puedan tener una coinfección u otra comorbilidad, y por marcadores de enfermedades autoinmunitarias. Los efectos inhibidores se evaluaron en presencia y en ausencia de material de referencia de HIV-1 a una concentración de aproximadamente 3xLCI. El material de referencia utilizado se calibró según el 4.º estándar internacional de la OMS para el HIV-1 (código NIBSC: 16/194).

Se demostró que los niveles elevados de las sustancias endógenas mostradas en la Tabla 11 no interfirieron en la cuantificación del ensayo HIV-1 VL XC ni afectaron a la especificidad del ensayo cuando este se utilizó en presencia y en ausencia de ARN de HIV-1. Todas las muestras analizadas en presencia de ARN de HIV-1 y de la sustancia endógena se cuantificaron dentro de un intervalo de  $\pm 0,5 \log_{10}$  copias/ml de la muestra de referencia positiva para HIV-1. Todas las muestras analizadas en ausencia de ARN de HIV-1 se notificaron como HIV-1 NO DETECTADO (HIV-1 NOT DETECTED), lo que demostró que la especificidad del ensayo HIV-1 VL XC no se vio afectada.

**Tabla 11. Sustancias endógenas y concentración analizada**

Sustancia	Concentración analizada
Albúmina	9 g/dl
Bilirrubina	40 mg/dl
Hemoglobina	1000 mg/dl
ADN humano	0,4 mg/dl
Triglicéridos	3000 mg/dl

Se demostró que los componentes de fármacos que se presentan en la Tabla 12 no interfirieron en la cuantificación del ensayo HIV-1 VL XC ni afectaron a la especificidad de este cuando se analizaron al triple de la concentración máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) en presencia y ausencia de ARN de HIV-1.

**Tabla 12. Grupos de fármacos analizados**

Grupo	Fármacos
1	Zidovudina, claritromicina, interferón alfa-2b, maraviroc, rilpivirina, ganciclovir
2	Sulfato de abacavir, peginterferón 2a, ribavirina, emtricitabina, adefovir dipivoxil, entecavir, valganciclovir HCl
3	Fumarato de tenofovir disoproxil, lamivudina, 3TC, raltegravir, etravirina
4	Estavudina, d4T, efavirenz, lopinavir, ciprofloxacino, sulfato de indinavir, aciclovir

Grupo	Fármacos
5	Nevirapina, azitromicina, telbivudina, foscarnet <sup>a</sup> , cidofovir
6	Fosamprenavir cálcico, elvitegravir, darunavir, cobicistat, atazanavir
7	Paritaprevir, simeprevir
8	Daclatasvir, elbasvir, ledipasvir, ombitasvir, glecaprevir, velpatasvir, dasabuvir
9	Dolutegravir, bictegravir, doravirina, maraviroc
10	Paracetamol, ácido acetilsalicílico, atorvastatina, loratadina
11	Nadolol, ácido ascórbico, fenilefrina, ibuprofeno
12	Arteméter, desetilamodiaquina, mefloquina, quinina
13	Primaquina, cloroquina, doxiciclina
14	Rifampicina, INH, etambutol, pirazinamida
15	Moxifloxacino, levofloxacino, amikacina, bedaquilina <sup>a</sup>
16	Trimetoprima/sulfametoxazol, gentamicina, metronidazol, ceftriaxona

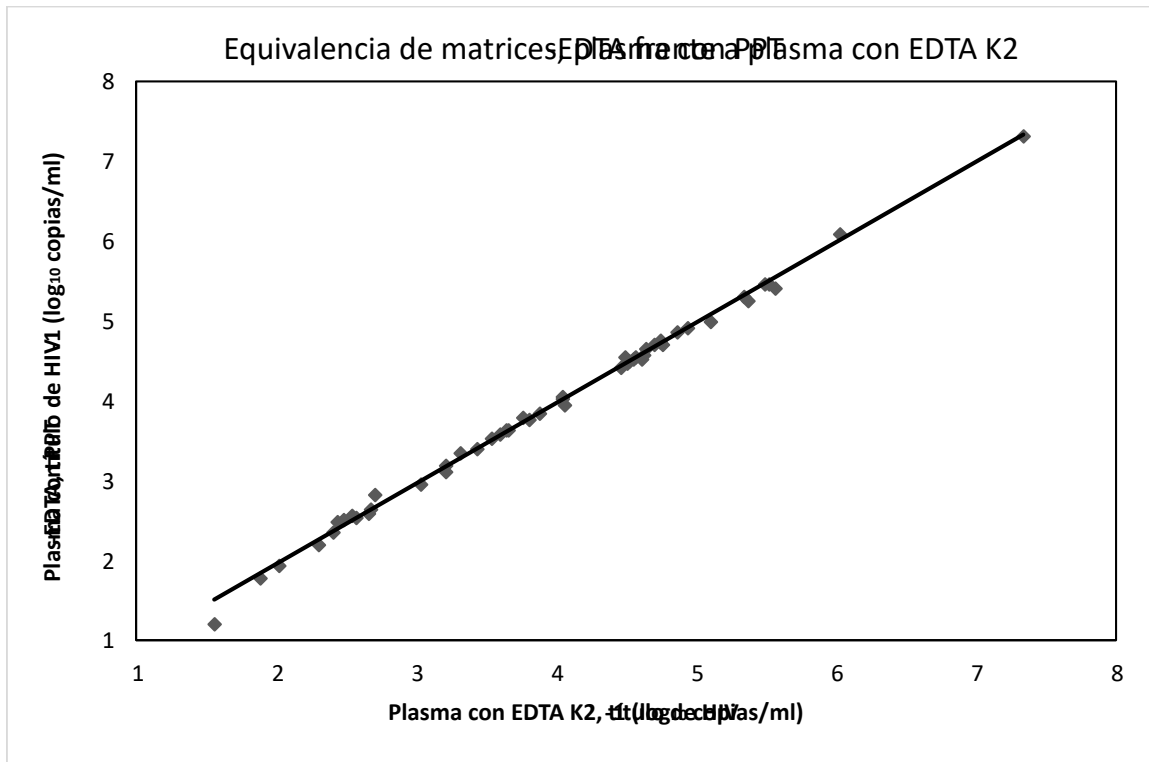
<sup>a</sup> Analizados individualmente en vez de en combinación con otros componentes de fármacos

Los análisis de muestras de plasma con EDTA K2 de cinco individuos positivos para cada uno de los marcadores de enfermedades autoinmunitarias; lupus eritematoso sistémico (LES), anticuerpos antinucleares (ANA) o factor reumatoide (FR), no mostraron ninguna interferencia con la cuantificación del ensayo HIV-1 VL XC ni ninguna afectación de la especificidad de este tanto en presencia como en ausencia de ARN de HIV-1.

## 18.8 Equivalencia de matrices (EDTA K2 y PPT-EDTA)

La equivalencia de matrices del ensayo HIV-1 VL XC se llevó a cabo con muestras clínicas emparejadas de 50 individuos HIV-1 positivos y 25 donantes de sangre HIV-1 negativos recogidas en tubos de recogida con EDTA K2 y PPT-EDTA. Los títulos de HIV-1 de las muestras emparejadas (EDTA K2 y PPT-EDTA) de individuos HIV-1 positivos cubrieron el intervalo cuantitativo del ensayo,  $40-1 \times 10^7$  copias/ml.

La equivalencia de matrices del ensayo HIV-1 VL XC se demostró como se muestra en la Figura 10. Todas las muestras HIV-1 positivas recogidas en medios con PPT-EDTA produjeron concentraciones de ARN de HIV-1 dentro del intervalo  $\pm 0,5 \log_{10}$  copias/ml de la muestra HIV-1 positiva recogida en medios de EDTA K2 cuando se analizaron mediante el ensayo HIV-1 VL XC. Todas las 25 muestras HIV-1 negativas emparejadas fueron notificadas como HIV-1 NO DETECTADO (HIV-1 NOT DETECTED).



**Figura 10.** Gráfico de regresión lineal de títulos de HIV-1 ( $\log_{10}$  copias/ml), plasma con PPT-EDTA frente a plasma con EDTA K2

## 18.9 Tasa de fallo del sistema completo

La tasa de fallo del sistema completo del ensayo HIV-1 VL XC se determinó analizando 100 réplicas de plasma con EDTA K2 a las que se añadió una muestra de HIV-1 subtipo B calibrada con el 4.º estándar internacional de la OMS para HIV-1 (código NIBSC 16/194). El plasma EDTA K2 se añadió a una concentración diana de 60 copias/ml y se analizó con un lote del kit del ensayo HIV-1 VL XC.

Los resultados de este estudio mostraron que todas las 100 réplicas fueron válidas y se notificaron como HIV-1 positivas, lo que supone una tasa de fallo del sistema completo del 0 %.

## 18.10 Contaminación por arrastre

Se analizó una muestra positiva para HIV-1 de alto título ( $>1 \times 10^7$  copias/ml); inmediatamente después se analizó una muestra negativa para HIV-1 en el mismo módulo del instrumento GeneXpert. El procedimiento se repitió veinte (20) veces en dos módulos diferentes. La tasa de arrastre del ensayo HIV-1 VL XC fue del 0 %.

# 19 Eficacia diagnóstica – Rendimiento clínico

## 19.1 Especificidad

La especificidad del ensayo HIV-1 VL XC se evaluó usando 500 muestras de plasma con EDTA de donantes de sangre HIV-1 negativos. Ninguna de las 500 muestras analizadas fueron detectadas por el ensayo HIV-1 VL XC, lo que equivale a una especificidad del 100 % (IC del 95 % = 99,2-100,0).



## 19.2 Correlación de métodos

Se realizó un estudio multicéntrico para evaluar la eficacia del ensayo HIV-1 VL XC en relación a un ensayo comparativo de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) usando muestras de plasma humano fresco y congelado procedentes de personas que se sabía que estaban infectadas por el HIV-1. De las 362 muestras, cada una de personas únicas, 206 (56,9 %) se recogieron de sujetos masculinos. La mayoría de las personas (94,5 %; 342/362) estaban en el intervalo de edad de 22 a 59 años. La clasificación de las muestras por subtipos del grupo M del HIV-1 en esta población de estudio mostró ser: 25,1 % del subtipo B, 16,1 % de subtipo no B y 58,8 % de subtipo desconocido.

Hubo 21 resultados indeterminados, de los cuales 14 se resolvieron tras la repetición del ensayo. La tasa final de indeterminados fue del 1,93 % (7/362).

De las 362 muestras, 328 estuvieron dentro del intervalo cuantitativo de Xpert HIV-1 VL XC y del ensayo comparativo. La regresión de Deming muestra una alta correlación entre el ensayo Xpert HIV-1 VL XC y el método comparativo, con una pendiente de 0,9625 y una ordenada al origen de 0,0198. El R2 fue 0,9561.

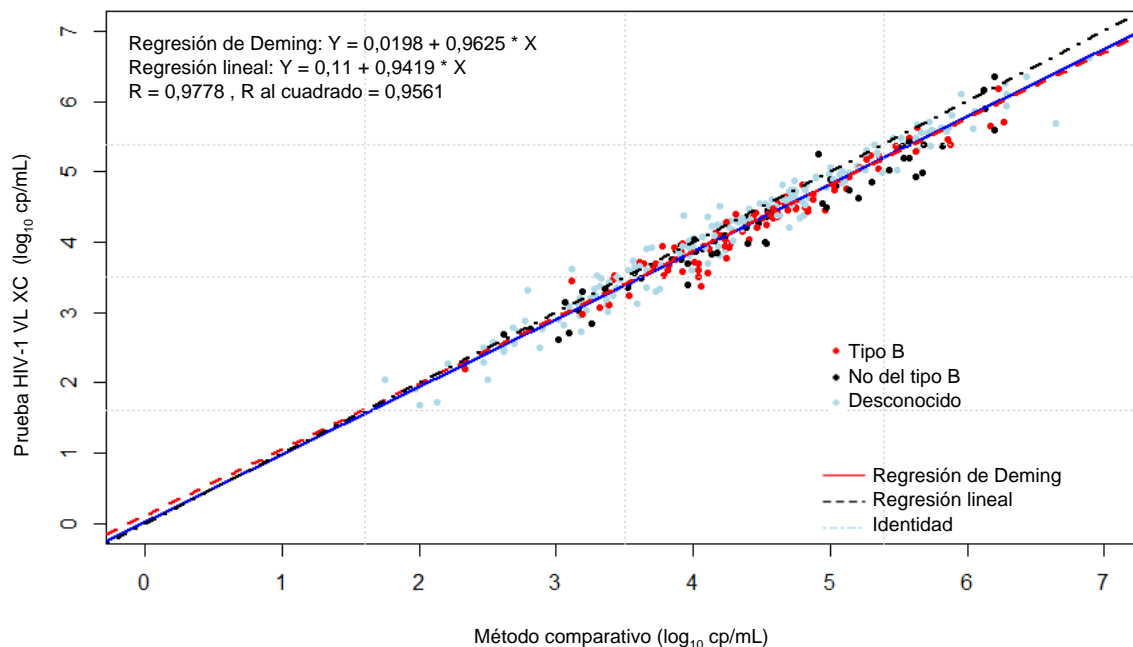


Figura 11. Correlación entre el ensayo HIV-1 VL XC con respecto a un método comparativo

## 20 Bibliografía

1. Mellors JW, Rinaldo CR, Jr., Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996; 272:1167–1170.
2. World Health Organization. What's new in Treatment Monitoring: Viral Load and CD4 Testing. Geneva. WHO. 2017
3. WHO International Standard; 4th HIV-1 International Standard (NIBSC code: 16/194). National Institute for Biological Standards and Control; 2017.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. Richmond JY and McKinney RW (eds) (1993). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Documento M29 (consultar la última edición).
6. World Health Organization. Safe management of wastes from health-care activities. 2nd Edition. WHO, 2014. Acceso el 24 de julio de 2020 en [http://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/publications/wastemanag/en/](http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/wastemanag/en/)
7. REGLAMENTO (CE) N.º 1272/2008 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 16 de diciembre de 2008 sobre el etiquetado de clasificación y el envasado de sustancias y mezclas que modifica y anula la Lista de Declaraciones de Precaución, Directivas 67/548/CEE y 1999/45/CE (que modifica la normativa (CE) N.º 1907/2006).
8. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline – Second Edition. Documento EP17-A2 del CLSI. Wayne, PA, 2012.

  
 Carlos E. G. Bobbett  
 Farmacéutico  
 Director Técnico M.N. 11.158



10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline—Third Edition. Documento EP05-A3 del CLSI. Wayne, PA, 2014.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach. Approved Guideline. Documento EP06-A del CLSI-A. Wayne, PA, 2003.

## 21 Oficinas centrales de Cepheid

### Oficinas centrales corporativas

Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA

Teléfono: + 1 408 541 4191 Fax: + 1 408 541 4192 [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com)

### Oficinas centrales europeas

Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont  
France

Teléfono: + 33 563 825 300 Fax: + 33 563 825 301 [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com)

## 22 Asistencia técnica

### Antes de ponerse en contacto con nosotros

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) del ordenador

### Estados Unidos

Teléfono: + 1 888 838 3222

Correo electrónico: [techsupport@cepheid.com](mailto:techsupport@cepheid.com)

### Francia
















Teléfono: + 33 563 825 319

Correo electrónico: [support@cepheideurope.com](mailto:support@cepheideurope.com)

La información de contacto de todas las oficinas del servicio técnico de Cepheid está disponible en nuestro sitio web: [www.cepheid.com/en/support/contact-us](http://www.cepheid.com/en/support/contact-us)





## 23 Tabla de símbolos

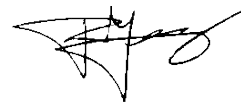
Símbolo	Significado
	Número de catálogo
	Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Marca CE: conformidad europea
	No reutilizar
	Código de lote
	Consultar las instrucciones de uso
	Fabricante
	País de fabricación
	Contiene suficiente para <i>n</i> pruebas
	Control
	Fecha de caducidad
	Límites de temperatura
	Riesgos biológicos
	Precaución
	Advertencia



Cepheid AB  
Röntgenvägen 5  
SE-171 54 Solna,  
Sweden

 2797 

  
Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158



## REFERENCIAS DEL PRODUCTO

---

### 1. NOMBRE DEL PRODUCTO

Xpert® HIV-1 Viral Load XC

### 2. FORMAS DE PRESENTACIÓN DEL PRODUCTO Y COMPOSICIÓN

#### Materiales suministrados

El kit del ensayo HIV-1 VL XC contiene reactivos suficientes para procesar 10 muestras.

El kit contiene lo siguiente:

#### **Cartuchos de HIV-1 VL XC con tubos de reacción 10 integrados**

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
<b>Pipetas de transferencia de 1 ml, desechables</b>	<b>10 por kit</b>
<b>CD</b>	<b>1 por kit</b>

Archivo de definición del ensayo (ADF)

Instrucciones para importar el ADF en el software GeneXpert

Instrucciones de uso (prospecto)

### 3. DESCRIPCIÓN DE LA FINALIDAD O USO DEL PRODUCTO

Para uso en diagnóstico in vitro.

El ensayo Xpert® HIV-1 Viral Load XC (cobertura ampliada) es un ensayo in vitro de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) para la cuantificación de ARN del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1) en plasma humano con EDTA, utilizando el sistema GeneXpert® automatizado.

Está indicado para utilizarse como una ayuda en el control clínico de pacientes infectados por el HIV-1.

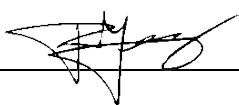
El ensayo Xpert® HIV-1 Viral Load XC está indicado para utilizarse junto con la presentación clínica y otros marcadores de laboratorio para el pronóstico de una enfermedad, y como ayuda en la valoración de la respuesta vírica al tratamiento antirretroviral, que se mide por los cambios en los niveles plasmáticos de ARN del HIV-1 de individuos infectados por el HIV-1.

El ensayo Xpert® HIV-1 Viral Load XC está indicado para ser realizado en laboratorios por usuarios profesionales formados o trabajadores sanitarios formados.

El ensayo Xpert® HIV-1 Viral Load XC no está concebido para utilizarse como ensayo de infección por HIV-1 para el cribado de donantes.

#### 4. DESCRIPCIÓN DE LAS PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS SOBRE SU USO

- Solo para uso diagnóstico *in vitro*.
- 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 los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (U.S. Centers for Disease Control and Prevention) y el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute).
- Siga los procedimientos de seguridad de su centro para trabajar con productos químicos y manipular muestras biológicas.
- En caso de que se produzcan salpicaduras, deberán tomarse las medidas de seguridad adecuadas al utilizar lejía; en dichos casos, se recomienda disponer de las instalaciones requeridas para el lavado ocular y el enjuague cutáneo adecuados.
- Las muestras biológicas, los dispositivos de transferencia y los cartuchos usados deben ser considerados capaces de transmitir agentes infecciosos, y requieren las precauciones habituales. Siga los procedimientos de eliminación de desechos de su centro para la eliminación adecuada de los cartuchos usados y los reactivos no utilizados. Estos materiales pueden exhibir características propias de los residuos químicos peligrosos que requieren procedimientos específicos de eliminación. Si la normativa nacional o regional no proporciona instrucciones claras en cuanto a los procedimientos de eliminación adecuados, las muestras biológicas y los cartuchos usados deben desecharse de conformidad con las directrices de la OMS (Organización Mundial de la Salud) relativas a la manipulación y eliminación de residuos médicos. No sustituya los reactivos del ensayo HIV-1 VL XC por otros reactivos.
- No utilice cartuchos que se hayan caído después de extraerlos del empaquetado.
- 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 coloque la etiqueta de ID de la muestra en la tapa del cartucho ni sobre la etiqueta del código de barras.
- Cada cartucho de un solo uso del ensayo HIV-1 VL XC se utiliza para procesar una sola muestra. No vuelva a utilizar los cartuchos usados.
- No utilice cartuchos con tubos de reacción dañados.
- Cada pipeta desechable de un solo uso se utiliza para transferir una sola muestra. No vuelva a utilizar las pipetas desechables usadas. Si está utilizando una pipeta de precisión: Cada punta de pipeta desechable de un solo uso se utiliza para transferir una sola muestra. No reutilice las puntas de pipeta usadas.
- Use guantes y bata de laboratorio limpios. Cámbiese los guantes cada vez que procese muestras diferentes.



- En caso de que la zona o el equipo de trabajo resulten contaminados con muestras, limpie minuciosamente la zona contaminada con una solución recién preparada de hipoclorito sódico al 0,5 % (o una dilución 1:10 de lejía de uso doméstico). A continuación, limpie la superficie con un paño con etanol al 70 %. Deje secar por completo las superficies de trabajo antes de seguir.
- Para obtener instrucciones de limpieza y desinfección del sistema del instrumento, consulte el Manual del operador del sistema GeneXpert Dx o el Manual del operador del sistema GeneXpert Infinity adecuados.

## 5. MÉTODO DE EVALUACIÓN DEL PRODUCTO EMPLEADO POR EL ESTABLECIMIENTO ELABORADOR, Y RESULTADOS QUE EXPRESAN LAS CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL DESEMPEÑO

### Características de desempeño

#### 1. Límite de detección

Se determinó el límite de detección (LD) del ensayo HIV-1 VL XC para el subtipo B del grupo M analizando diluciones seriadas preparadas a partir del 4.º estándar internacional de la OMS para el HIV-1 (código NIBSC: 16/194) en plasma con EDTA K2 negativo para el HIV-1. En total se analizaron seis niveles de concentración diferentes del estándar internacional de la OMS y uno negativo con tres lotes del kit. Cada nivel de concentración se analizó durante tres días con 24 réplicas por lote del kit, lo que arrojó un total de 72 réplicas por nivel de concentración.

Los resultados se muestran en la Tabla 2. El estudio demostró que el ensayo HIV-1 VL XC detectó ARN del HIV-1 para el estándar internacional de la OMS a una concentración de 13,6 copias/ml en plasma con EDTA K2 con una tasa de positividad del 95 %, según se determinó mediante regresión PROBIT.

**Tabla 2. Límite de detección del ensayo HIV-1 VL XC utilizando el 4.º estándar internacional de la OMS para el HIV-1**

Grupo/subtipo	Concentración nominal de HIV-1 (copias/ml)	Número de réplicas válidas	Número de réplicas positivas	Tasa de positividad (%)	LD con probabilidad del 95 % calculado mediante Probit (intervalo de confianza del 95 %)
Subtipo B del grupo M	0	72	0	0	13,6 copias/ml (11,7-15,6)
	1	72	13	18	
	2,5	72	31	43	
	5	72	45	63	
	10	72	60	83	
	20	72	70	97	
	40	72	72	100	

Carlos E.-G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158

El límite de detección del HIV-1 grupo M, subtipos A, C, D, F, G, H, J, K, CRF-A/B, CRF-A/E, CRF-A/G, CRF-B/C, CRF-06, grupo N, grupo O y grupo P se determinó analizando diluciones seriadas de material de cultivos celulares de partida o de muestras clínicas representativos de cada grupo y subtipo de HIV-1 en plasma con EDTA K2 negativo para HIV-1. En total, se analizaron seis niveles de concentración de cada grupo y subtipo de HIV-1 con un lote del kit durante tres días, lo que arrojó un total de 24 réplicas por nivel de concentración.

La asignación de la concentración nominal de los cultivos celulares de partida y muestras clínicas se determinó mediante ensayos de carga vírica de HIV-1 con marcado CE.

La concentración de ARN del HIV-1 que puede detectarse con una tasa de positividad del 95 % se determinó mediante regresión PROBIT. Los resultados obtenidos para cada HIV-1 de grupo M, subtipos A, C, D, F, G, H, J, K, CRF-A/B, CRF-A/E, CRF-A/G, CRF-B/C, CRF-06, grupo N, grupo O y grupo P se muestran en la Tabla 3.

**Tabla 3. Límite de detección del HIV-1 de grupo M, subtipos A, C, D, F, G, H, J, K, CRF-A/B, CRF-A/E, CRF-A/G, CRF-B/C, CRF-06, grupo N, grupo O y grupo P en plasma con EDTA K2**

Grupo	Subtipo	LD por PROBIT (copias/ml)	Intervalo de confianza del 95 % (copias/ml)
Grupo M	A	15,9	12,1-19,7
	C	13,2	10,2-16,3
	D	17,7	13,5-21,8
	F	18,1	14,5-21,6
	G	18,0	13,7-22,3
	H	7,9	6,2-9,5
	J	14,2	10,6-17,7
	K	16,9	12,7-21,0
	CRF A/B	13,1	9,9-16,3
	CRF A/E	14,2	10,7-17,6
	CRF A/G	17,4	13,2-21,6
	CRF B/C	17,0	13,3-20,8
	CRF 06	10,8	8,4-13,2
Grupo N	N/A	16,5	12,2-20,8
Grupo O	N/A	9,0	6,8-11,1
Grupo P	N/A	4,9	3,9-5,9

## 2. Límite de cuantificación inferior

El límite de cuantificación inferior (LCI) se define como la concentración mínima de ARN de HIV-1 que puede cuantificarse con un grado de precisión y certeza aceptable y puede determinarse usando el error analítico total (EAT) y un enfoque basado en la diferencia entre las dos mediciones. El EAT del HIV-1 VL XC se calculó utilizando estimaciones



determinadas mediante análisis de los datos del estudio de LD (estándar internacional de la OMS) y de los datos de los análisis realizados con tres muestras clínicas de HIV-1 subtipo B en plasma con EDTA K2 (valor asignado con un ensayo de carga vírica de HIV-1 con marcado CE) a concentraciones de 40 copias/ml de ARN de HIV-1 utilizando dos lotes del kit con 16 réplicas por lote del kit.

El EAT se calculó con el modelo de Westgard según la directriz del CLSI con el criterio  $[(\text{Sesgo absoluto}) + 2 \text{ DE}] \leq 1 \log_{10} \text{ copias/ml}$ . La diferencia entre el enfoque de dos mediciones se evaluó con el criterio  $[2 \times \text{SQRT}(2) \times \text{DE}] \leq 1 \log_{10} \text{ copias/ml}$ .

Los análisis del LCI de cada muestra se presentan en la Tabla 4. El resultado demuestra que el ensayo HIV-1 VL XC puede determinar 40 copias/ml de ARN de HIV-1 con un grado de certeza y precisión aceptable.

**Tabla 4. Determinación del LCI del ensayo HIV-1 VL XC**

Muestra de HIV-1 subtipo B	Lote del kit	N	Conc. nominal de HIV-1 ( $\log_{10}$ copias/ml)	Conc. observada de HIV-1 ( $\log_{10}$ copias/ml)	Sesgo	DE total	Error analítico total <sup>a</sup>	Enfoque de dos mediciones <sup>b</sup>
OMS	1	24	1,60	1,51	-0,09	0,14	0,37	0,39
	2	24	1,60	1,48	-0,12	0,17	0,47	0,49
	3	24	1,60	1,56	-0,04	0,31	0,65	0,87
Muestra clínica 1	1	16	1,60	1,65	0,05	0,10	0,25	0,29
	2	16	1,60	1,63	0,03	0,11	0,25	0,32
Muestra clínica 2	1	16	1,60	1,80	0,20	0,12	0,44	0,35
	2	16	1,60	1,73	0,13	0,12	0,37	0,34
Muestra clínica 3	1	16	1,60	1,45	-0,15	0,29	0,72	0,81
	2	16	1,60	1,62	0,02	0,16	0,33	0,45

<sup>a</sup> EAT calculado de acuerdo con el modelo Westgard en el que  $[\text{EAT} = (|\text{Sesgo}| + (2 \times \text{DE}) \leq 1 \log_{10} \text{ IU/ml}]$ , asegurando que haya una probabilidad del 95 % de que la medición sea menos de  $1 \log_{10}$  copias/ml respecto al valor verdadero.

<sup>b</sup> Enfoque de dos mediciones en el que  $[2 \times (\text{SQRT}(2) \times \text{DE}) \leq 1 \log_{10} \text{ copias/ml}]$  indica que una diferencia de menos de  $1 \log_{10}$  copias/ml se puede explicar mediante un error de medición aleatorio.

### 3. Precisión y reproducibilidad

La precisión y la reproducibilidad del ensayo HIV-1 VL XC se estableció en un estudio ciego realizado en tres centros, en el que se utilizó un panel de siete miembros de material de referencia del HIV-1 añadidos a plasma con EDTA negativo para el HIV-1 con concentraciones de ARN que abarcaban todo el intervalo de cuantificación del ensayo HIV-1 VL XC. Dos operadores en cada uno de los tres centros del estudio analizaron un panel de siete muestras, dos veces por día, durante seis días de análisis. Dos centros utilizaron instrumentos GeneXpert Dx y el otro centro utilizó un instrumento Infinity-80. Para el estudio se utilizaron tres lotes del kit del ensayo HIV-1 VL XC. El estudio de precisión y reproducibilidad se llevó a cabo siguiendo la directriz del CLSI.



La reproducibilidad del ensayo HIV-1 VL XC se evaluó mediante análisis de varianza anidado con términos para el centro/instrumento, lote, día, operador, día, ciclo e intraciclo. Se calcularon la desviación estándar (DE) y el porcentaje de variabilidad debido a cada componente de las concentraciones transformadas del HIV-1 mediante log10 (consulte la Tabla 5).

**Tabla 5. Contribución del ensayo HIV-1 VL XC a la varianza total y a la precisión total**

Concentración de ARN del HIV-1 esperada (copias/ml)	N	Media <sup>a</sup>	Fuente de varianza													
			Centro		Lote		Operador		Día		Ciclo		Intraciclos		Total	
			DE <sup>b</sup>	(%)	DE	(%)	DE	(%)	DE	(%)	DE	(%)	DE	(%)	DE	CV (%) <sup>c</sup>
40 cp/mL	143 <sup>d</sup>	1,59	0,01	0,55	0,03	2,15	0,04	5,97	0,05	7,80	0,00	0,00	0,16	83,53	0,17	10,69
200 cp/ml	144	2,28	0,02	5,52	0,03	9,27	0,01	2,08	0,00	0,00	0,00	0,00	0,09	83,14	0,10	4,39
1x10 <sup>3</sup> cp/ml	144	2,99	0,00	0,00	0,02	9,75	0,00	0,00	0,02	13,86	0,00	0,00	0,06	76,38	0,06	2,01
1x10 <sup>4</sup> cp/ml	144	3,98	0,01	4,72	0,02	15,66	0,00	0,00	0,00	1,00	0,01	6,19	0,04	72,43	0,05	1,26
1x10 <sup>6</sup> cp/ml	143 <sup>e</sup>	6,01	0,01	3,40	0,03	15,35	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06	81,25	0,07	1,16
1x10 <sup>7</sup> cp/ml	144	6,96	0,00	0,00	0,04	17,70	0,00	0,00	0,03	10,97	0,00	0,00	0,09	71,32	0,10	1,44

<sup>a</sup> Media de log<sub>10</sub> cp/ml de ARN del HIV-1

<sup>b</sup> DE en log<sub>10</sub>

<sup>c</sup> CV = (DE total/media)\*100

<sup>d</sup> Se excluyó 1 muestra con resultado «HIV-1 NO DETECTADO» (HIV-1 NOT DETECTED)

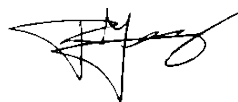
<sup>e</sup> Se excluyó 1 muestra con resultado «ERROR»

#### 4. Intervalo lineal

El intervalo lineal del ensayo HIV-1 VL XC se determinó mediante análisis de un panel de nueve miembros que iban de 15 copias/ml a 1,2 x 10<sup>7</sup> copias/ml, preparados mediante diluciones paralelas de material de referencia del HIV-1 (subtipo B del HIV-1) en plasma con EDTA K2 negativo para el HIV-1. El material de referencia utilizado se calibró según el 4.º estándar internacional de la OMS para el HIV-1 (código NIBSC: 16/194). El panel se analizó utilizando dos lotes del kit del ensayo HIV-1 VL XC, lo que supuso un total de 24 o 48 réplicas por miembro del panel.

El análisis de linealidad se realizó de acuerdo con la directriz del CLSI.11 Los resultados se presentan en la Figura 9. El ensayo HIV-1 VL XC es lineal de 20 copias/ml a 1x10<sup>7</sup> copias/ml con un R<sup>2</sup>>99.

  
 Carlos E. Bobbett  
 Farmacéutico  
 Director Técnico M.N. 11.158



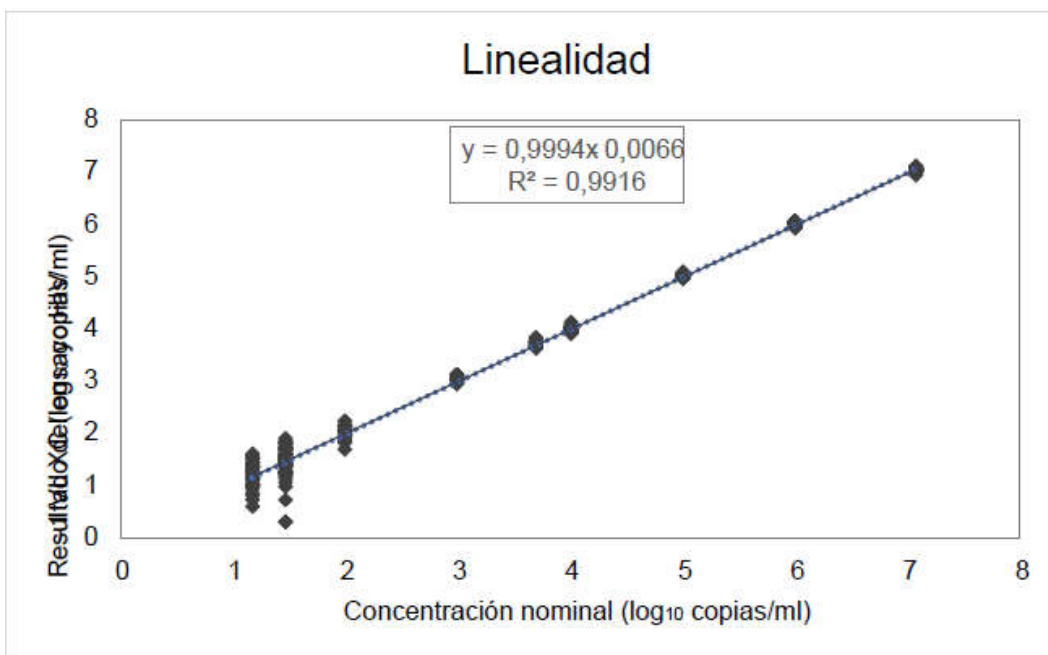


Figura 9. Linealidad del ensayo HIV-1 VL XC

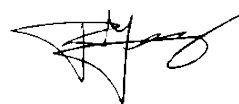
### 5. Reactividad analítica (inclusividad)

La reactividad analítica (inclusividad) del ensayo HIV-1 VL XC se demostró analizando HIV-1 del grupo M, subtipos A, B, C, D, F, G, H, J, K, CRF-A/B, CRF-A/E, CRF-A/G, CRF-B/C, CRF-06, grupo N, grupo O y grupo P a varios niveles de concentración que cubrían el intervalo cuantitativo del ensayo de 40-1x10<sup>7</sup> copias/ml, dependiendo del subtipo/grupo.

Cada nivel de concentración se analizó en réplicas de un mínimo de ocho usando dos lotes del kit del ensayo HIV-1 VL XC.

La concentración log<sub>10</sub> media obtenida para cada subtipo o grupo y el nivel de concentración se cuantificaron dentro de un intervalo de ±0,5 log<sub>10</sub> de la concentración de entrada asignada y cada regresión lineal tuvo un R<sup>2</sup> >0,98 (consulte la Tabla 6, la Tabla 7 y la Tabla 8)

  
 Carlos E. G. Bobbett  
 Farmacéutico  
 Director Técnico M.N. 11.158



**Tabla 6. Reactividad analítica (inclusividad) del ensayo HIV-1 VL XC, subtipos del grupo M del HIV-1**

Subtipo del grupo M del HIV-1	Concentración nominal (log <sub>10</sub> copias/ml)	Resultado de HIV-1 VL XC (log <sub>10</sub> copias/ml)	Delta (log <sub>10</sub> copias/ml)	R <sup>2</sup>
A	6,0	5,91	0,09	0,996
	4,0	3,99	0,01	
	2,0	2,02	-0,02	
	1,3	1,37	-0,07	
B	7,0	7,02	-0,02	0,998
	5,0	5,12	-0,12	
	3,0	3,14	-0,14	
	1,3	1,34	-0,04	
C	6,0	5,89	0,11	0,994
	4,0	3,99	0,01	
	2,0	2,03	-0,03	
	1,3	1,33	-0,03	
D	6,0	5,83	0,17	0,995
	4,0	3,93	0,07	
	2,0	2,00	0,00	
	1,3	1,39	-0,09	
F	6,0	5,74	0,26	0,988
	4,0	3,83	0,17	
	2,0	1,79	0,21	
	1,3	1,12	0,18	
G	6,0	5,89	0,11	0,994
	4,0	3,92	0,08	
	2,0	1,95	0,05	
	1,3	1,16	0,14	

  
 Carlos E. G. Bobbett  
 Farmacéutico  
 Director Técnico M.N. 11.158



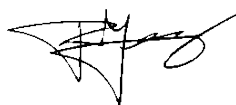
G	6,0	5,89	0,11	0,994
	4,0	3,92	0,08	
	2,0	1,95	0,05	
	1,3	1,16	0,14	
H	5,0	4,92	0,08	0,988
	4,0	3,94	0,06	
	2,0	1,99	0,01	
	1,3	1,52	0,08	
J	2,3	2,36	-0,05	NA <sup>a</sup>
	2,0	2,05	-0,05	
	1,3	1,42	-0,12	
K	4,0	3,86	0,14	0,980
	3,0	2,84	0,16	
	2,0	1,90	0,10	
	1,3	1,11	0,19	

<sup>a</sup> El análisis de regresión lineal no se realizó para los subtipos J y CRF-A/B del grupo M de HIV-1 debido a que no se disponía de muestras que cubrieran un intervalo de concentración grande.

**Tabla 7. Reactividad analítica (inclusividad) del ensayo HIV-1 VL XC, CRF de HIV-1**

CRF de HIV-1	Concentración nominal (log <sub>10</sub> copias/ml)	Resultado de HIV-1 VL XC (log <sub>10</sub> copias/ml)	Delta (log <sub>10</sub> copias/ml)	R <sup>2</sup>
CRF-A/B	2,3	2,39	-0,09	NA <sup>a</sup>
	2,0	1,97	0,03	
	1,3	1,32	-0,02	
CRF-A/E	6,0	5,95	0,05	0,992
	4,0	3,97	0,03	
	2,0	1,96	0,04	

  
 Carlos E. Bobbett  
 Farmacéutico  
 Director Técnico M.N. 11.158



	1,3	1,11	0,19	
CRF-A/G	6,0	5,87	0,13	0,991
	4,0	3,90	0,10	
	2,0	1,86	0,14	
	1,3	1,13	0,17	
CRF-B/C	6,0	5,70	0,30	0,995
	4,0	3,74	0,26	
	2,0	1,81	0,19	
	1,3	1,11	0,19	
CRF-06	7,0	6,94	0,06	0,997
	5,0	5,04	-0,04	
	3,0	3,05	-0,05	
	1,3	1,24	0,06	

<sup>a</sup> El análisis de regresión lineal no se realizó para los subtipos J y CRF-A/B del grupo M de HIV-1 debido a que no se disponía de muestras que cubrieran un intervalo de concentración grande.

**Tabla 8. Reactividad analítica (inclusividad) del ensayo HIV-1 VL XC, grupo N, grupo O y grupo P del HIV-1**

Grupo del HIV-1	Concentración nominal ( $\log_{10}$ copias/ml)	Resultado de HIV-1 VL XC ( $\log_{10}$ copias/ml)	Delta ( $\log_{10}$ copias/ml)	R <sup>2</sup>
N	7,0	6,78	0,22	0,994
	5,0	4,84	0,16	
	3,0	2,88	0,12	
	1,3	1,26	0,04	
O	6,0	5,96	0,04	0,995
	4,0	4,07	-0,07	
	2,0	2,12	-0,12	
	1,3	1,54	-0,24	
P	5,0	5,17	-0,17	0,996
	4,0	4,21	-0,21	
	2,0	2,21	-0,21	
	1,3	1,51	-0,21	

Además, la reactividad analítica (inclusividad) del ensayo HIV-1 VL XC fue demostrada analizando muestras de HIV-1 como se muestra en la Tabla 9, representativas del HIV-1 del grupo M, subtipos A, B, C, D, F, G, H, J, K, CRF-A/E, CRFA/ G, CRF-B/C, grupo N y grupo O. Cada muestra se diluyó a 3xLCl en plasma en EDTA K2 y se analizó con un lote

del kit del ensayo HIV-1 VL XC. Todas las muestras analizadas a 3xLCI se notificaron como HIV-1 DETECTED (HIV-1 DETECTADO) (Tabla 9).

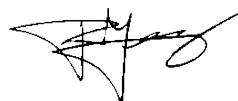
**Tabla 9. Muestras de HIV-1 analizadas a 3xLCI**

Grupo del HIV-1	Subtipo/CRF	Número de cepas analizadas	Número de muestras notificadas como HIV-1 DETECTADO (HIV-1 DETECTED) ( )
M	A	10	10
	B	10	10
	C	10	10
	D	10	10
	F	10	10
	G	10	10
	H	10	10
	J	4	4
	K	8	8
	CRF-A/E	10	10
	CRF-A/G	11	11
	CRF-B/C	5	5
N	NA	1	1
O	NA	10	10

## 6. Especificidad analítica (exclusividad)

La especificidad analítica del ensayo HIV-1 VL XC se evaluó añadiendo microorganismos que podían causar una reacción cruzada o ser interferentes a una concentración de  $1 \times 10^6$  UFC/ml, en el caso de los microorganismos, o de  $1 \times 10^5$  copias/ml o TCID<sub>50</sub>, en el caso de los virus, en plasma con EDTA K2 negativo para el HIV-1 y plasma con EDTA K2 que contenía material de referencia del HIV-1 a una concentración de aproximadamente 3xLCI. El material de referencia utilizado se calibró según el 4.º estándar internacional de la OMS para el HIV-1 (código NIBSC: 16/194). Los microorganismos analizados se indican en la Tabla 10. Ninguno de los microorganismos analizados mostró reactividad cruzada ni interfirió con la cuantificación del ensayo HIV-1 VL XC.

  
 Carlos E. G. Bobbett  
 Farmacéutico  
 Director Técnico M.N. 11.158





**Tabla 10. Microorganismos de especificidad analítica**

Virus	Bacterias	Hongos/levadura	Parásitos
Virus Chikungunya	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Candida albicans</i>	Leishmania major
Citomegalovirus	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Candida glabrata</i>	Plasmodium falciparum
Virus de Epstein-Barr	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida tropicalis</i>	Trypanosoma brucei
Virus de la hepatitis A	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Trypanosoma cruzi
Virus de la hepatitis B	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>		
Virus de la hepatitis C			
Virus herpes simple tipo 1			
Virus herpes simple tipo 2			
Virus herpes humano 6			
Virus de inmunodeficiencia humana 2			
Virus linfotrópico humano de células T tipo 1			
Virus linfotrópico humano de células T tipo 2			
Virus de la gripe A			

**7. Sustancias potencialmente interferentes**

Se evaluó la susceptibilidad del ensayo HIV-1 VL XC a la interferencia por niveles elevados de sustancias endógenas, por fármacos prescritos a pacientes infectados por el HIV-1 o para los que puedan tener una coinfección u otra comorbilidad, y por marcadores de enfermedades autoinmunitarias. Los efectos inhibidores se evaluaron en presencia y en ausencia de material de referencia de HIV-1 a una concentración de aproximadamente 3xLCI. El material de referencia utilizado se calibró según el 4.º estándar internacional de la OMS para el HIV-1 (código NIBSC: 16/194).

Se demostró que los niveles elevados de las sustancias endógenas mostradas en la Tabla 11 no interfirieron en la cuantificación del ensayo HIV-1 VL XC ni afectaron a la especificidad del ensayo cuando este se utilizó en presencia y en ausencia de ARN de HIV-1. Todas las muestras analizadas en presencia de ARN de HIV-1 y de la sustancia endógena se cuantificaron dentro de un intervalo de  $\pm 0,5 \log_{10}$  copias/ml de la muestra de referencia positiva para HIV-1. Todas las muestras analizadas en ausencia de ARN de HIV-1 se notificaron como HIV-1 NO DETECTADO (HIV-1 NOT DETECTED), lo que demostró que la especificidad del ensayo HIV-1 VL XC no se vio afectada.

**Tabla 11. Sustancias endógenas y concentración analizada**

Sustancia	Concentración analizada
Albúmina	9 g/dl
Bilirrubina	40 mg/dl
Hemoglobina	1000 mg/dl
ADN humano	0,4 mg/dl
Triglicéridos	3000 mg/dl

Se demostró que los componentes de fármacos que se presentan en la Tabla 12 no interfirieron en la cuantificación del ensayo HIV-1 VL XC ni afectaron a la especificidad de este cuando se analizaron al triple de la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) en presencia y ausencia de ARN de HIV-1.

**Tabla 12. Grupos de fármacos analizados**

Grupo	Fármacos
1	Zidovudina, claritromicina, interferón alfa-2b, maraviroc, rilpivirina, ganciclovir
2	Sulfato de abacavir, peginterferón 2a, ribavirina, emtricitabina, adefovir dipivoxil, entecavir, valganciclovir HCl
3	Fumarato de tenofovir disoproxilo, lamivudina, 3TC, raltegravir, etravirina
4	Estavudina, d4T, efavirenz, lopinavir, ciprofloxacino, sulfato de indinavir, aciclovir
5	Nevirapina, azitromicina, telbivudina, foscarnet <sup>a</sup> , cidofovir
6	Fosamprenavir cálcico, elvitegravir, darunavir, cobicistat, atazanavir
7	Paritaprevir, simeprevir
8	Daclatasvir, elbasvir, ledipasvir, ombitasvir, glecaprevir, velpatasvir, dasabuvir
9	Dolutegravir, bictegravir, doravirina, maraviroc
10	Paracetamol, ácido acetilsalicílico, atorvastatina, loratadina
11	Nadolol, ácido ascórbico, fenilefrina, ibuprofeno
12	Arteméter, desetilamodiaquina, mefloquina, quinina
13	Primaquina, cloroquina, doxiciclina
14	Rifampicina, INH, etambutol, pirazinamida
15	Moxifloxacino, levofloxacino, amikacina, bedaquilina <sup>a</sup>
16	Trimetoprima/sulfametoxazol, gentamicina, metronidazol, ceftriaxona

<sup>a</sup> Analizados individualmente en vez de en combinación con otros componentes de fármacos

Los análisis de muestras de plasma con EDTA K2 de cinco individuos positivos para cada uno de los marcadores de enfermedades autoinmunitarias; lupus eritematoso sistémico

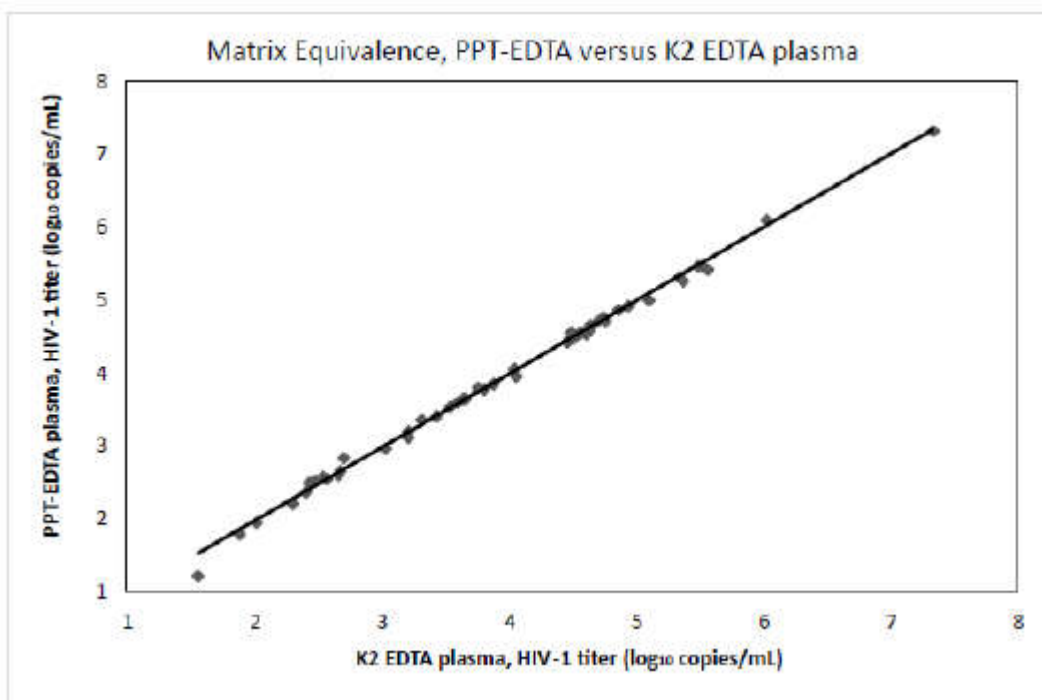


(LES), anticuerpos antinucleares (ANA) o factor reumatoide (FR), no mostraron ninguna interferencia con la cuantificación del ensayo HIV-1 VL XC ni ninguna afectación de la especificidad de este tanto en presencia como en ausencia de ARN de HIV-1.

### 8. Equivalencia de matrices (EDTA K2 y PPT-EDTA)

La equivalencia de matrices del ensayo HIV-1 VL XC se llevó a cabo con muestras clínicas emparejadas de 50 individuos HIV-1 positivos y 25 donantes de sangre HIV-1 negativos recogidas en tubos de recogida con EDTA K2 y PPT-EDTA. Los títulos de HIV-1 de las muestras emparejadas (EDTA K2 y PPT-EDTA) de individuos HIV-1 positivos cubrieron el intervalo cuantitativo del ensayo, 40-1x10<sup>7</sup> copias/ml.

La equivalencia de matrices del ensayo HIV-1 VL XC se demostró cómo se muestra en la Figura 10. Todas las muestras HIV-1 positivas recogidas en medios con PPT-EDTA produjeron concentraciones de ARN de HIV-1 dentro del intervalo  $\pm 0,5$  log<sub>10</sub> copias/ml de la muestra HIV-1 positiva recogida en medios de EDTA K2 cuando se analizaron mediante el ensayo HIV-1 VL XC. Todas las 25 muestras HIV-1 negativas emparejadas fueron notificadas como HIV-1 NO DETECTADO (HIV-1 NOT DETECTED).



  
Carlos E. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158



Figure 10. Linear Regression of HIV-1 titer (log<sub>10</sub> copies/mL), PPT-EDTA plasma versus K2 EDTA plasma

### 9. Tasa de fallo del sistema completo

La tasa de fallo del sistema completo del ensayo HIV-1 VL XC se determinó analizando 100 réplicas de plasma con EDTA K2 a las que se añadió una muestra de HIV-1 subtipo B calibrada con el 4.º estándar internacional de la OMS para HIV-1 (código NIBSC 16/194). El plasma EDTA K2 se añadió a una concentración diana de 60 copias/ml y se analizó con un lote del kit del ensayo HIV-1 VL XC.

Los resultados de este estudio mostraron que todas las 100 réplicas fueron válidas y se notificaron como HIV-1 positivas, lo que supone una tasa de fallo del sistema completo del 0 %.

## **10. Contaminación por arrastre**

Se analizó una muestra positiva para HIV-1 de alto título ( $>1 \times 10^7$  copias/ml); inmediatamente después se analizó una muestra negativa para HIV-1 en el mismo módulo del instrumento GeneXpert. El procedimiento se repitió veinte (20) veces en dos módulos diferentes. La tasa de arrastre del ensayo HIV-1 VL XC fue del 0 %.

### **Desempeño clínico**

#### **1. Especificidad**

La especificidad de la prueba HIV-1 VL XC se evaluó utilizando 500 muestras de plasma con EDTA de donantes de sangre negativos para el VIH-1. Ninguna de las 500 muestras analizadas fue detectada por la prueba HIV-1 VL XC equivalente al 100 % de especificidad (IC del 95 % = 99,2-100,0).

#### **2. Correlación de métodos**

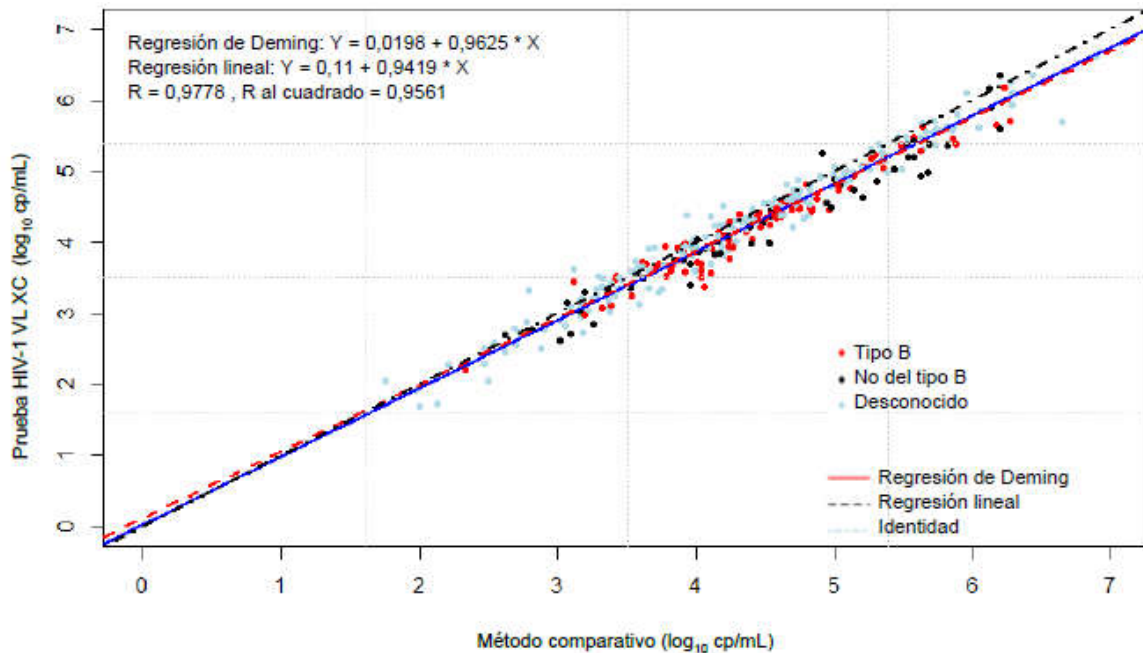
Se realizó un estudio multicéntrico para evaluar la eficacia del ensayo HIV-1 VL XC en relación a un ensayo comparativo de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) usando muestras de plasma humano fresco y congelado procedentes de personas que se sabía que estaban infectadas por el HIV-1. De las 362 muestras, cada una de personas únicas, 206 (56,9 %) se recogieron de sujetos masculinos. La mayoría de las personas (94,5 %; 342/362) estaban en el intervalo de edad de 22 a 59 años. La clasificación de las muestras por subtipos del grupo M del HIV-1 en esta población de estudio mostró ser: 25,1 % del subtipo B, 16,1 % de subtipo no B y 58,8 % de subtipo desconocido.

Hubo 21 resultados indeterminados, de los cuales 14 se resolvieron tras la repetición del ensayo. La tasa final de indeterminados fue del 1,93 % (7/362).

De las 362 muestras, 328 estuvieron dentro del intervalo cuantitativo de Xpert HIV-1 VL XC y del ensayo comparativo. La regresión de Deming muestra una alta correlación entre el ensayo Xpert HIV-1 VL XC y el método comparativo, con una pendiente de 0,9625 y una ordenada al origen de 0,0198. El  $R^2$  fue 0,9561.

  
Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158





**Figura 11. Correlación entre el ensayo HIV-1 VL XC con respecto a un método comparativo**

## **Estabilidad y condiciones de conservación**

### **1. Abstract**

Cinco lotes de Xpert HIV-1 Viral Load XC test (Extended Coverage) catálogo N°GXHIV-VL-XC-CE-10 fueron puestos en estabilidad a varias temperaturas y luego fueron analizados funcionalmente. Dos lotes fueron sometidos a simulaciones de envío seguido de pruebas funcionales.

Los datos en tiempo real de todos los lotes muestran que el desempeño se mantiene dentro de los criterios de aceptación para el control positivo bajo específico (PCLL) y para el control positivo alto y bajo (PCL y PCH) que amplifican los VIH-1 target (LTR y Pol) hasta los puntos de tiempo actuales a temperaturas declaradas de 2-28°C así como para los lotes de envío.

Se ha establecido una vida útil del kit de 18 meses a 2-28°C. Los datos funcionales en tiempo real recopilados después de la simulación de envío están dentro de los criterios de aceptación.

### **2. Propósito**

Este documento resume los datos actuales recopilados y evaluados con Xpert HIV-1 Viral Load XC para respaldar la vida útil del producto.

  
 Carlos E. Bobbett  
 Farmacéutico  
 Director Técnico M.N. 11.158



Kit Lot	Stability	Shipping	Status
10351	X		13M
10251*	X		25M
		X	19M
10471	X		25M
			13M
10671*	X		25M
11302	X		19M
			13M
11301		X	19M

### 3. Diseño del estudio

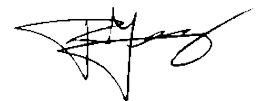
#### 3.1 Pruebas funcionales

Se estudió la estabilidad de cinco lotes de Xpert HIV-1 Viral Load XC que representan la configuración final del kit a temperaturas de 2-8 °C y 28 °C.

**Table 1 – Testing Schedule for Stability Studies, lots 10351, 10251, 10471**

Time Point	2-8°C	28°C
T=0	10+10 Neg 10+10 PCL 10+10 PCLP 10+10 PCLL 10+10 PCH	
0.5 months	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH
1 month	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH
1.5 months	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH
2 months	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH
3 months	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH

Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158



<b>6 months</b>	8 Neg 8 PCL 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH	8 Neg 8 PCL 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH
<b>9 months<sup>±</sup></b>	8 Neg 8 PCL 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH	8 Neg 8 PCL 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH
<b>10 months<sup>±</sup></b>	8 Neg 8 PCL 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH	8 Neg 8 PCL 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH
<b>12 months</b>	8 Neg 8 PCL	8 Neg 8 PCL
	8 PCLP 8 PCLL 8 PCH	8 PCLP 8 PCLL 8 PCH
<b>13 months</b>	8 Neg 8 PCL 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH 8 ClinP	8 Neg 8 PCL 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH 8 ClinP
<b>18 months<sup>**</sup></b>	8 Neg 8 PCL 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH 8 ClinP	8 Neg 8 PCL 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH 8 ClinP
<b>19 months</b>	8 Neg 8 PCL 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH 8 ClinP	8 Neg 8 PCL 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH 8 ClinP
<b>25 months</b>	8 Neg 8 PCL 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH	

\*Lote 10351 analizado a 9M, Lote 10251 analizado a 10M, Lote 10471 analizado a 9 y 10M.

\*\*ClinP analizado para el lote 10251.

  
 Carlos E. G. Bobbett  
 Farmacéutico  
 Director Técnico M.N. 11.158



**Table 2 –Testing Schedule for Stability Studies, lot 10671**

Time Point	2-8°C	28°C
T=0	10+10 Neg 10+10 PCL 10+10 PCLP 10+10 PCLL 10+10 PCH	
0.5 months	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH
1 month	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH
1.5 months	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH
2 months	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH
6 months	8 Neg 8 PCL 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH	8 Neg 8 PCL 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH

  
 Carlos E. Bobbett  
 Farmacéutico  
 Director Técnico M.N. 11.158



9 months	8 Neg 8 PCL 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH 8 ClinP	8 Neg 8 PCL 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH 8 ClinP
10 months	8 Neg 8 PCL 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH 8 ClinP	8 Neg 8 PCL 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH 8 ClinP
11 months	8 Neg 8 PCL 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH 8 ClinP	8 Neg 8 PCL 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH 8 ClinP
12 months	8 Neg 8 PCL 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH 8 ClinP	8 Neg 8 PCL 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH 8 ClinP
13 months	8 Neg 8 PCL 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH 8 ClinP	8 Neg 8 PCL 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH 8 ClinP
18 months	8 Neg 8 PCL 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH	8 Neg 8 PCL 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH
19 months	8 Neg 8 PCL 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH 8 ClinP	8 Neg 8 PCL 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH 8 ClinP
25 months	8 Neg 8 PCL 8 PCLP 8 PCLL 8 PCH	

Table 3 –Testing Schedule for Stability Studies, lot 11302.

Time point	2-8°C	28°C
T = 0 (Reference)	10+10 Neg 10+10 PCLP 10+10 PCLL 10+10 PCL 10+10 PCH 10+10 PCLO 10+10 ClinP	

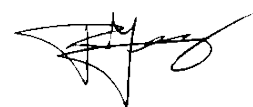
Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158





0.5 months	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCL 8 PCH 8 PCLO	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCL 8 PCH 8 PCLO
1 month	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCL 8 PCH 8 PCLO 8 ClinP	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCL 8 PCH 8 PCLO 8 ClinP
1.5 months	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCL 8 PCH 8 PCLO	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCL 8 PCH 8 PCLO
2 months	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCL 8 PCH 8 PCLO	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCL 8 PCH 8 PCLO
3 months	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCL 8 PCH 8 PCLO 8 ClinP	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCL 8 PCH 8 PCLO 8 ClinP
6 months	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCL 8 PCH 8 PCLO 8 ClinP	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCL 8 PCH 8 PCLO 8 ClinP
10 months	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCL 8 PCH 8 PCLO	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCL 8 PCH 8 PCLO
12 months	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCL 8 PCH 8 PCLO	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCL 8 PCH 8 PCLO
13 months	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCL 8 PCH 8 PCLO 8 ClinP	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCL 8 PCH 8 PCLO 8 ClinP
15 months	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCL 8 PCH	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCL 8 PCH
	8 PCLO 8 ClinP	8 PCLO 8 ClinP
18 months	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCL 8 PCH 8 PCLO	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCL 8 PCH 8 PCLO
19 months	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCL 8 PCH 8 PCLO 8 ClinP	8 Neg 8 PCLP 8 PCLL 8 PCL 8 PCH 8 PCLO 8 ClinP

  
 Carlos E. G. Bobbett  
 Farmacéutico  
 Director Técnico M.N. 11.158





#### 4. Análisis de datos

4.1. Los datos se analizan usando regresión lineal generada por el software de análisis de datos de estabilidad del producto validado para Ct, punto final de fluorescencia (EPF) y log de los valores de título.

4.2 La evaluación de la estabilidad del producto de los lotes 10251 y 11301 sujetos a simulación de envío se basó en la comparación de las medias de Ct, EPF y log del título con los criterios de aceptación establecidos en T=0 por cartuchos no enviados.

#### 5. Criterios de aceptación

5.1 Los datos analizados se compararon con los criterios de aceptación definidos en la Tabla 7. El intervalo de confianza del 95 % de la regresión se compara con los criterios de aceptación.

5.2 Los datos de desempeño recopilados de los lotes 10251 y 11301 sujetos a simulación de envío se compararon con los criterios de aceptación detallados en la Tabla 7.

5.3 El RQL acumulativo (tasa no determinada y tasa de error) debe ser  $\leq 5\%$  para cada lote, incluida la temperatura declarada para todos los puntos de prueba disponibles. Además, las pruebas de PCLP (FIO) y ClinP para todos los lotes están incluidas en el RQL.

Table 7 – Acceptance Criteria

Sample Level	Parameter	HIV-1	IQS-L <sup>±</sup>	IQS-H <sup>±</sup>	Acceptance Criteria
Neg (Negative control)	Test Result		X		Test result is "HIV-1 Not Detected" per replicate
	Ct		X	X	Mean Ct $\leq$ Mean Ct <sub>T0</sub> +2
	EPF		X	X	Mean EPFs $\geq$ 3X the test threshold
PCL (Positive Control Low)	Titer (copies/mL)		X		Log Mean copies/mL within Log Mean N <sub>T0</sub> $\pm$ 0.3 copies/mL
	Ct	X	X	X	Mean Ct $\leq$ Mean Ct <sub>T0</sub> +2
	EPF	X	X	X	Mean EPFs $\geq$ 3X the test threshold
PCLP (Positive Control Low Pol)	Titer (copies/mL)		X		FIO (Log Mean copies/mL within Log Mean N <sub>T0</sub> $\pm$ 0.3 copies/mL)
	Ct	X	X	X	FIO (Mean Ct $\leq$ Mean Ct <sub>T0</sub> +2)
	EPF	X	X	X	FIO (Mean EPFs $\geq$ 3X the test threshold)

  
 Carlos E. G. Bobbett  
 Farmacéutico  
 Director Técnico M.N. 11.158



PCLL (Positive Control Low LTR)	Titer (copies/mL)	X			Log Mean copies/mL within Log Mean $N_{T0} \pm 0.3$ copies/mL
	Ct	X	X	X	Mean Ct $\leq$ Mean Ct <sub>T0</sub> +2
	EPF	X	X	X	Mean EPFs $\geq$ 3X the test threshold
PCH (Positive Control High)	Titer (copies/mL)	X			Log Mean copies/mL within Mean $N_{T0} \pm 0.2$ Log copies/mL
	Ct	X	X	X	Mean Ct $\leq$ Mean Ct <sub>T0</sub> +2
	EPF	X	X	X	Mean EPFs $\geq$ 3X the test threshold
ClinP (Clinical Pol specimen)	Titer (copies/mL)	X			Log Median copies/mL within Median $N_{T0} \pm 0.5$ Log copies/mL**
	Ct	X	X	X	Mean Ct $\leq$ Mean Ct <sub>T0</sub> +2
	EPF	X	X	X	Mean EPFs $\geq$ 3X the test threshold
PCLO (Positive Control Low group O)	Titer (copies/mL)	X			Log Mean copies/mL within Log Mean $N_{T0} \pm 0.3$ copies/mL
	Ct	X	X	X	Mean Ct $\leq$ Mean Ct <sub>T0</sub> +2
	EPF	X	X	X	Mean EPFs $\geq$ 3X the test threshold

\*La regresión lineal para los targets de IQS (Ct y EPF para IQS-L e IQS-H) se representan para todos los controles en un gráfico. El IQS-H y el IQS-L son controles internos que están diseñados para dar el mismo resultado independientemente del material de control agregado y, por lo tanto, se pueden graficar juntos.

\*\* Se utilizan valores de la mediana ya que los datos no siempre siguen una distribución normal. Cuando los datos muestran una distribución normal, los valores de la mediana y la mediana serán muy similares, lo que justifica el uso de los valores de la mediana como comparación.

## 6. Materiales utilizados

Los siguientes materiales de control se utilizaron en el estudio de estabilidad:

- Negativo: virus recombinante no infeccioso Acrometrix que contiene una secuencia target del VHC en Basematrix a una concentración de 50 UI/mL.
- PCLP (Pol target positivo bajo): virus VIH-1 inactivo mutado LTR en Basematrix a una concentración de 200 copias/mL.
- PCLL (LTR target positivo bajo): virus VIH-1 inactivo mutado Pol en Basematrix a una concentración de 200 copias/mL.
- PCL (positivo bajo): virus VIH-1 inactivo Acrometrix en Basematrix a una concentración de 200 copias/mL.
- PCH (positivo alto): virus VIH-1 Acrometrix en Basematrix a una concentración de 1e5 copias/mL.
- ClinP (muestra clínica Pol): muestra clínica positiva para VIH-1 con deleciones en la región de la sonda LTR 100 copias/mL (LTR negativa/no detectada).
- PCLO (grupo O positivo bajo): VIH-1 Grupo O 120 copias/mL.
- Instrumentos GeneXpert calibrados

  
 Carlos E. G. Bobbett  
 Farmacéutico  
 Director Técnico M.N. 11.158

## 7. Resultados

### 7.1 Xpert HIV-1 Viral Load XC lot 10351

El lote 10351 tiene 13 meses de datos en tiempo real debido a la escasez de cartuchos. Los datos se compararon con los criterios de aceptación. El rendimiento del producto permanece dentro de estas especificaciones después de 13 meses de almacenamiento a 2-28 °C para PCLL, PCL y PCH.

La muestra ClinP se analizó a una concentración de 100 copias/mL. Los resultados están dentro de los criterios de aceptación tanto para VIH-1 Ct como para Log Titer a los 13 meses, ver tabla

Table 9. ClinP testing for lot 10351.

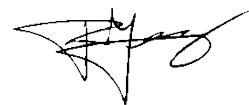
	2-8°C (ref)			28°C			Difference to median ref (28°C - 2-8°C)
	Average	SD	Median	Average	SD	Median	
<b>Log Titer</b>							
13M	2.17	0.06	2.17	1.99	0.13	2.00	-0.17
<b>HIV-1 Ct</b>							
13M	35.2	0.3	35.2	36.0	0.4	35.9	0.7

### 7.2 Xpert HIV-1 Viral Load XC lot 10251

El lote 10251 tiene 25 meses de datos en tiempo real que se compararon con los con los criterios de aceptación. El rendimiento del producto permanece dentro de estos criterios de aceptación durante 25 meses a 2-8 °C para PCLL, PCL y PCH. El rendimiento del producto permanece dentro de estas especificaciones durante 21 meses a 28 °C para PCLL, PCL y PCH.

La muestra ClinP se analizó a una concentración de 100 copias/mL. Los resultados están dentro de los criterios de aceptación para Log Título en todos los puntos de tiempo estudiados. El Ct del VIH-1 está 0,1 Ct por encima de los criterios de aceptación (definidos como: Ct mediana a 28 °C ≤ Ct mediana N2-8 °C + 2 Ct) a los 19 meses, consulte la Tabla 10. La causa raíz subyacente fue una réplica analizada de 28°C a 19M que mostró un alto valor de Ct del VIH-1 (40,2), lo que dio como resultado un ligero aumento de los valores promedio, SD y mediana. Esto no afectó el título logarítmico notificado que seguía estando dentro de los criterios de aceptación.

  
Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158



**Table 10. ClinP testing for lot 10251.**

	2-8°C (ref)			28°C			Difference to median ref (28°C - 2-8°C)
	Average	SD	Median	Average	SD	Median	
<b>Log Titer</b>							
13M	2.17	0.12	2.15	1.95	0.15	1.93	-0.21
18M	2.05	0.16	2.10	1.85	0.14	1.83	-0.27
19M	2.19	0.08	2.17	1.73	0.23	1.74	-0.43
<b>HIV-1 Ct</b>							
13M	35.2	0.4	35.3	36.3	0.6	36.4	1.1
18M	35.6	0.6	35.4	37.0	0.5	36.9	1.5
19M	35.3	0.2	35.2	37.6	1.1	37.3	2.1

### 7.3 Xpert HIV-1 Viral Load XC lot 10471

El lote 10471 tiene 25 meses de datos en tiempo real, que se compararon con las con los criterios de aceptación. El rendimiento del producto permanece dentro de estas especificaciones durante 25 meses a 2-28 °C para PCLL, PCL y PCH.

La muestra ClinP se analizó a una concentración de 100 copias/mL. Los resultados están dentro de los criterios de aceptación para Log Título y Ct VIH-1 en todos los puntos de tiempo analizados, consulte la Tabla 11.

**Table 11. ClinP testing for lot 10471.**

	2-8°C (ref)			28°C			Difference to median ref (28°C - 2-8°C)
	Average	SD	Median	Average	SD	Median	
<b>Log Titer</b>							
13M	2.20	0.06	2.19	2.01	0.08	2.02	-0.17
19M	2.03	0.09	2.04	2.20	0.06	2.21	0.17
<b>HIV-1 Ct*</b>							
13M	35.4	0.2	35.4	35.9	0.3	35.9	0.5
19M	36.0	0.3	36.0	35.1	0.2	35.1	-0.9

### 7.4 Carga viral Xpert HIV-1 XC lote 10671

El lote 10671 tiene 25 meses de datos en tiempo real que se compararon con los criterios de aceptación. El rendimiento del producto permanece dentro de estas especificaciones durante 25 meses a 2-8 °C para PCLL, PCL y PCH. El rendimiento del producto permanece dentro de estas especificaciones durante 23 meses a 28 °C para PCLL, PCL y PCH.

La muestra ClinP se analizó a una concentración de 100 copias/mL. Los resultados están dentro de los criterios de aceptación para Log Título y Ct VIH-1 en todos los puntos de tiempo analizados, excepto a los 11 y 19 meses, consulte la Tabla 12

**Table 12. ClinP testing for lot 10671.**

	2-8°C (ref)			28°C			Difference to median ref (28°C - 2-8°C)
	Average	SD	Median	Average	SD	Median	
<b>Log Titer</b>							
9M	1.91	0.23	1.98	1.38	0.59	1.67	-0.30
10M	1.99	0.28	2.08	1.74	0.36	1.92	-0.15
11M	1.99	0.10	1.97	1.44	0.35	1.44	-0.53
12M	1.98	0.18	2.05	1.68	0.21	1.70	-0.35
13M	1.93	0.20	1.99	1.49	0.33	1.61	-0.38
19M	2.02	0.18	2.04	1.27	0.59	1.44	-0.60
<b>HIV-1 Ct</b>							
9M	35.9	0.9	35.7	38.1	2.6	37.0	1.3
10M	35.6	1.0	35.3	36.9	1.5	36.2	0.9
11M	35.7	0.4	35.8	37.9	1.4	37.9	2.2
12M	35.8	0.6	35.6	37.1	0.9	37.2	1.7
13M	35.9	0.7	35.7	37.7	1.2	37.0	1.4
19M	35.5	0.6	35.3	38.7	2.3	38.0	2.7

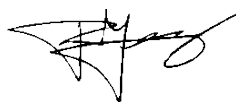
### 7.5 Xpert HIV-1 carga viral XC lote 11302

El lote 11302 actualmente tiene 19 meses de datos en tiempo real que se compararon con los criterios de aceptación. Se agregaron dos materiales de control adicionales al monitoreo de este lote, ClinP para evaluar el target Pol y PCLO para evaluar el desempeño de VIH- 1 Grupo O. El rendimiento del producto permanece dentro de estas especificaciones durante 19 meses a 2-28 °C para todos los materiales de control.

### 8. Conclusión

- La vida útil es de 18 meses a 2-28°C según datos en tiempo real de cinco lotes (lote 10351, 10251, 10471, 10671, 11302).
- La estabilidad del producto no se ve afectada por la simulación de envío durante 19 meses (lote 10251 y 11301)

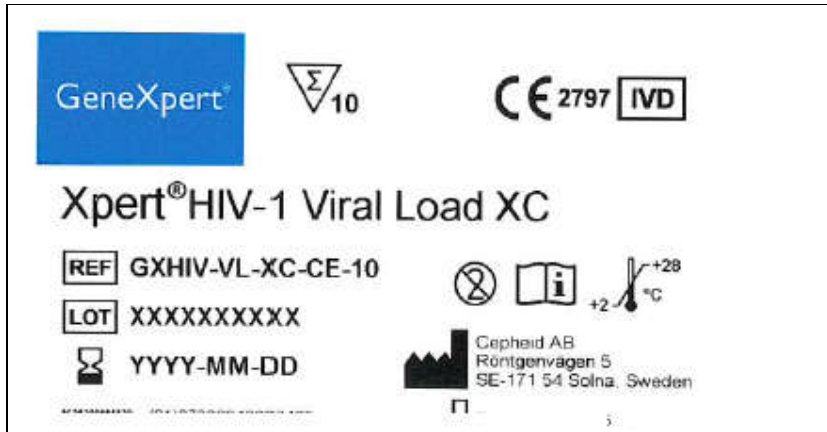
  
 Carlos E. G. Bobbett  
 Farmacéutico  
 Director Técnico M.N. 11.158



## PROYECTO DE RÓTULO EXTERNO

---

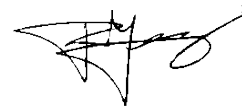
### RÓTULO EXTERNO DE ORIGEN



### SOBRERÓTULO

Rochem Biocare Argentina S.A.  
Agustín Magaldi N° 1765, PB, Nave III, Depósito 4, Ciudad Autónoma de Buenos Aires S.A.  
Director Técnico: Farm. Carlos Bobbett  
"USO PROFESIONAL EXCLUSIVO - VENTA EXCLUSIVA A LABORATORIOS DE ANÁLISIS CLÍNICOS"  
Autorizado por ANMAT- PM 1667-69

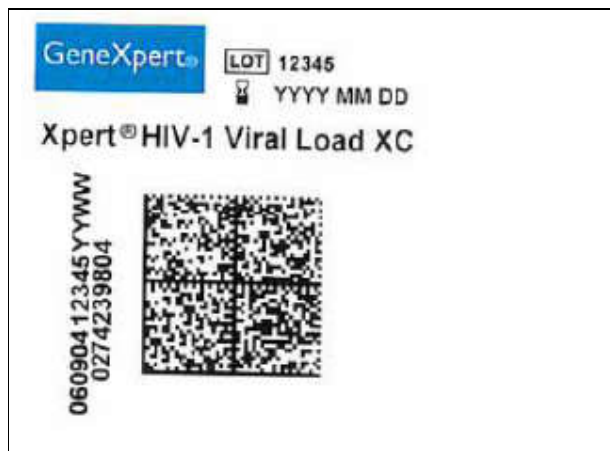
  
Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158



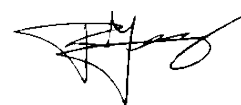


## PROYECTO DE RÓTULO INTERNO

---



  
Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

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

**Número:**

**Referencia:** Rot, e, inst, de uso-ROCHEM BIOCARE Argentina S.A.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 55 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.03.22 12:10:02 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.03.22 12:10:04 -03:00





**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Certificado - Redacción libre**

**Número:**

**Referencia:** 1-0047-3110-006303-22-3

---

**CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN E INSCRIPCIÓN  
PRODUCTO MÉDICO PARA DIAGNÓSTICO IN VITRO**

Expediente N° 1-0047-3110-006303-22-3

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo con lo solicitado por 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 con los siguientes datos identificatorios característicos:

**DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS**

Nombre Descriptivo: RT-PCR para la cuantificación de ARN del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1)

Marca comercial: Xpert® HIV-1 Viral Load XC

Modelos:

Xpert® HIV-1 Viral Load XC

Indicación/es de uso:

El ensayo Xpert® HIV-1 Viral Load XC (cobertura ampliada) es un ensayo in vitro de reacción en cadena de la

polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) para la cuantificación de ARN del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1) en plasma humano con EDTA, utilizando el sistema GeneXpert® automatizado.

Está indicado para utilizarse como una ayuda en el control clínico de pacientes infectados por el HIV-1.

El ensayo Xpert® HIV-1 Viral Load XC está indicado para utilizarse junto con la presentación clínica y otros marcadores de laboratorio para el pronóstico de una enfermedad, y como ayuda en la valoración de la respuesta vírica al tratamiento antirretroviral, que se mide por los cambios en los niveles plasmáticos de ARN del HIV-1 de individuos infectados por el HIV-1.

El ensayo Xpert® HIV-1 Viral Load XC está indicado para ser realizado en laboratorios por usuarios profesionales formados o trabajadores sanitarios formados.

El ensayo Xpert® HIV-1 Viral Load XC no está concebido para utilizarse como ensayo de infección por HIV-1 para el cribado de donantes.

Forma de presentación: Caja x 10 determinaciones

Contiene:

- Cartuchos de HIV-1 VL XC con tubos de reacción integrados 10 por kit

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 de 1 ml, desechables 10 por kit

-CD 1 por kit

Archivo de definición del ensayo (ADF)

Instrucciones para importar el ADF en el software GeneXpert

Instrucciones de uso (prospecto)

Período de vida útil: 18 meses / 2- 28 °C.

Nombre del fabricante:

Cepheid AB

Lugar de elaboración:

Röntgenvägen 5, SE-171 54 Solna, Sweden

Grupo de Riesgo: Grupo C

Condición de uso: Uso profesional exclusivo

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del PRODUCTO PARA DIAGNÓSTICO IN VITRO PM 1667-69 , con una vigencia de cinco (5) años a partir de la fecha de la Disposición autorizante.

Expediente N° 1-0047-3110-006303-22-3

Nº Identificadorio Trámite: 42961

AM

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.04.15 00:26:36 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.04.15 00:26:37 -03:00