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

Disposición

Número: DI-2018-2868-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 20 de Diciembre de 2018

Referencia: 1-47-3110-1574/17-4

VISTO el expediente N° 1-47-3110-1574/17-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Medica y,

CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica) solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico uso In Vitro denominado Elecsys HBsAg II.

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

Que se ha dado cumplimiento a los términos que establece la Ley N° 16.463, Resolución Ministerial N° 145/98 y Disposición ANMAT N° 2674/99.

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

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

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

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

D I S P O N E:

ARTÍCULO 1°.- Autorizase 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 Elecsys HBsAg II (Ref. 7251076190), de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica) con los datos característicos que figuran al pie de la presente.

ARTICULO 2°.- Autorícense los textos de los proyectos de rótulos y Manual de Instrucciones que obran en el documento N° IF-2018-45046217-APN-DNPM#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda "Autorizado por la ANMAT PM-740-588", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la normativa vigente.

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

ARTÍCULO 5°.- Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Productores y Productos deTecnología 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 4°. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS

Nombre comercial: Elecsys HBsAg II (Ref. 7251076190)

Indicación de uso: Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia para la determinación cualitativa del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) en suero y plasma humanos para ser utilizado en el analizador cobas e 801.

Forma de presentación: Envases por 300 determinaciones, conteniendo: 1 cartucho integral de reactivos (Reactivo M: Micropartículas recubiertas x 14.1 ml, Reactivo R1: Anticuerpo anti-HBsAg-biotina x 15.8 ml y Reactivo R2: Anticuerpo anti-HBsAg marcado con quelato de Rutenio x 13.9 ml); HBSAG 2 Cal1: 1 frasco x 1.3 ml; y HBSAG 2 Cal2: 1 frasco x 1.3 ml.

Período de vida útil y condición de conservación: 12 (DOCE) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 y 8°C.

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

Nombre y dirección del fabricante: ROCHE DIAGNOSTICS GmbH. Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim (ALEMANIA).

Expediente N° 1-47-3110-1574/17-4

av

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2018.12.20 13:23:22 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

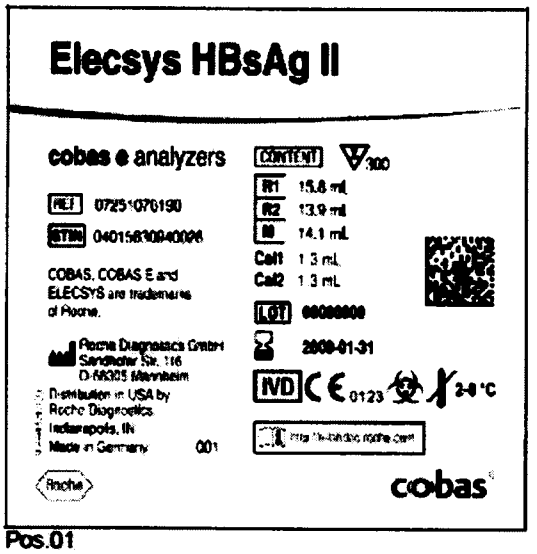
Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.12.20 13:23:40 -03'00'

A.N.M.A.T. FOLIO 17 MESA DE PROD. MED.

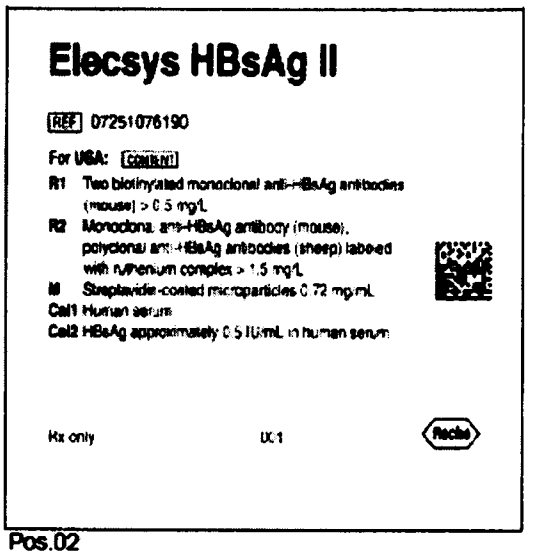
PROYECTO DE ROTULOS

- **Catálogo N° 7251076 – Elecsys HBsAg II**

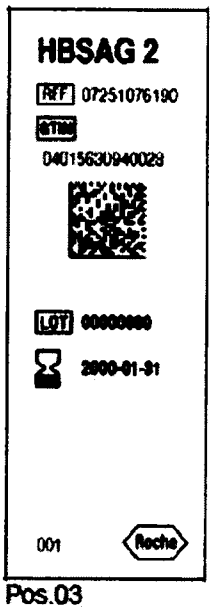
Rótulos externos:



Pos.01



Pos.02



Pos.03

Sobre-rótulo externo colocado locamente

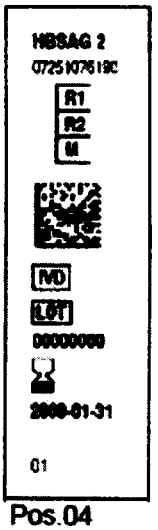
Directora Técnica: Farm. Vanesa Diambra – Farmacéutica
Autorizado por la A.N.M.A.T. CERT. XXXX

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

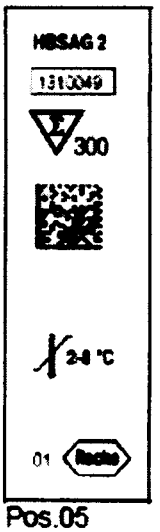
Uso profesional exclusivo

IF-2018-45046217-APN-DNPM#ANMAT

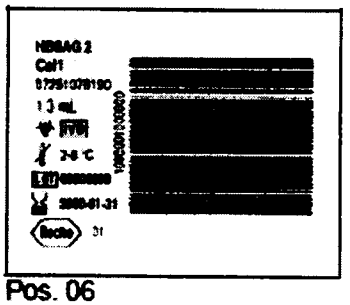
Rótulos internos **Elecsys HBsAg II**:



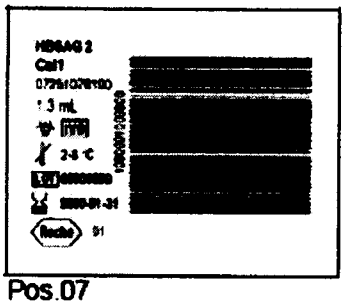
Pos.04



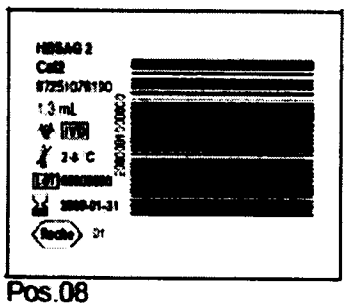
Pos.05



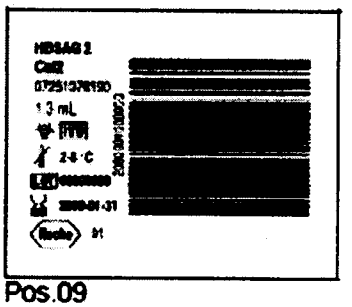
Pos. 06



Pos.07



Pos.08



Pos.09

A.N.M.A.T.
FOLIO
18
DE PROD. MED.

DIAGNOSTICA
CO-DTA APODERADA LEGAL

07251076500V1.0

Elecsys HBsAg II

cobas

REF		Σ	SYSTEM
07251076190	07251076500	300	cobas e 801

Español

Información del sistema

Nombre abreviado	ACN (código de aplicación)
HBSAG 2	10049

Uso previsto

Test inmunológico in vitro para la determinación cualitativa del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) en suero y plasma humanos.

Este inmunoensayo "ECLIA" (electrochemiluminescence immunoassay) de electroquimioluminiscencia está concebido para ser utilizado en el inmunoanalizador **cobas e** 801.

Aprobación regulatoria

El presente test ha obtenido el marcado CE cumpliendo con la Directiva 98/79/CE. El funcionamiento del test ha sido establecido y certificado por un organismo de notificación según las especificaciones técnicas comunes (CTS) para el uso diagnóstico y el cribado de donaciones de sangre.

Características

El antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg), un polipéptido de tamaño variable, es un componente de la envoltura externa de la partícula del virus de la hepatitis B (HBV).[1,2] La sangre de personas infectadas con HBV contiene, adicionalmente a las partículas infecciosas intactas de HBV, un exceso de partículas más pequeñas "vacías" no infecciosas o filamentos, formados por HBsAg.[3]

Todas las partículas tienen en común al determinante "a" del HBsAg, contra el cual se dirige principalmente la respuesta inmune. Bajo la denominación de determinante 'a' se agrupan varios subtipos de HBsAg denominados d, y, w1-w4, r y q.[4] En un ambiente de presión selectiva (causada por un tratamiento antiviral o por el sistema inmunológico mismo), el virus puede expresar diferentes tipos de mutantes de HBsAg viables (los así llamados mutantes de escape). Algunos mutantes pueden hacer que las pruebas HBsAg de uso comercial pierdan su capacidad de detección.[2,5]

El test Elecsys HBsAg II fue concebido especialmente para detectar una multitud de estos mutantes. El HBsAg constituye el primer marcador inmunológico de la infección por el HBV y generalmente está presente días o incluso semanas antes de que aparezcan los síntomas clínicos. La detección del HBsAg en suero o plasma humano indica una infección aguda o crónica por el HBV.[6]

La determinación del HBsAg se aplica en el proceso diagnóstico para identificar a personas infectadas por el virus de la hepatitis B así como para evitar su transmisión mediante la sangre y los hemoderivados.[3,7]

Las pruebas de HBsAg también se emplean para controlar el curso de la enfermedad y la eficacia del tratamiento en personas con una infección aguda o crónica por el HBV.[8]

Adicionalmente, las pruebas de HBsAg se recomiendan como parte del cuidado prenatal, a fin de iniciar medidas apropiadas para prevenir en lo posible la transmisión de una infección de HBV al recién nacido.[9]

El test Elecsys HBsAg II emplea anticuerpos monoclonales y policlonales anti-HBs (de ratón y oveja) para la determinación del HBsAg.

Principio del test

Principio sándwich. Duración total del test: 18 minutos.

- 1.ª incubación: 30 µL de muestra, dos anticuerpos monoclonales biotinilados anti-HBsAg y una mezcla de anticuerpos monoclonales anti-HBsAg y anticuerpos policlonales anti-HBsAg marcados con quelato de rutenio[a)] forman un complejo sándwich.
- 2ª incubación: Después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de medida donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con ProCell II M. Al aplicar una corriente eléctrica controlada se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- El software proporciona automáticamente los resultados comparando la señal de electroquimioluminiscencia obtenida del producto de reacción de la muestra con la señal del valor de corte obtenido anteriormente por calibración.

a) Quelato Tris (2,2'-bipiridina) rutenio (II) ($Ru(bpy)_3^{2+}$)

Reactivos - Soluciones de trabajo

El **cobas e** pack (M, R1, R2) está etiquetado como HBSAG 2.

M Micropartículas recubiertas de estreptavidina, 1 frasco, 14.1 mL: Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL, conservante.

R1 Anticuerpo anti-HBsAg-biotina, 1 frasco, 15.8 mL: Dos anticuerpos monoclonales biotinilados anti-HBsAg (ratón) > 0.5 mg/L; tampón fosfato 100 mmol/L, pH 7.5; conservante.

R2 Anticuerpo anti-HBsAg-$Ru(bpy)_3^{2+}$, 1 frasco, 13.9 mL: Anticuerpo monoclonal anti-HBsAg (ratón), anticuerpos policlonales anti-HBsAg (oveja) marcados con quelato de rutenio > 1.5 mg/L; tampón fosfato 100 mmol/L, pH 8.0; conservante.

HBSAG 2 Cal1 Calibrador 1 negativo, 1 frasco de 1.3 mL: Suero humano, conservante.

HBSAG 2 Cal2 Calibrador 2 positivo, 1 frasco de 1.3 mL: HBsAg aproximadamente. 0.5 UI/mL en suero humano, conservante.

Medidas de precaución y advertencias

Producto sanitario para diagnóstico in vitro.
Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos.
Elimine los residuos según las normas locales vigentes.
Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

Todo el material de origen humano debe considerarse como potencialmente infeccioso.

Los calibradores han sido preparados exclusivamente con sangre de donantes analizados individualmente que no presentaron anticuerpos anti-HCV, anti-HIV ni HBsAg (sólo HBSAG 2 Cal1).

Los métodos analíticos aplicados fueron aprobados por la FDA o cumplen con la Directiva Europea 98/79/CE, Anexo II, Lista A.

El suero que contiene HBsAg (HBSAG 2 Cal2) fue inactivado utilizando β-propiolactona y rayos ultravioleta.

Dado que ni la inactivación ni el método de test pueden excluir con total seguridad el riesgo de infección, se recomienda tratar este tipo de material con el mismo cuidado que una muestra de paciente. En caso de exposición, proceda según las instrucciones de las autoridades sanitarias competentes.[10,11]

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

Preparación de los reactivos

Los reactivos contenidos en el estuche (M, R1 y R2) están listos para el uso y se suministran en **cobas e** packs.

Calibradores

Los calibradores se suministran listos para el uso en frascos compatibles con el sistema.

Si no se requiere el volumen total para la calibración en el analizador, trasvasar las alícuotas de los calibradores listos para el uso a los frascos vacíos de cierre hermético (CalSet Vials). Adherir las etiquetas suministradas a estos frascos adicionales. Conservar las alícuotas que se necesiten más tarde a 2-8 °C.

Efectuar **un solo** procedimiento de calibración por alícuota.

La información necesaria para el correcto funcionamiento está disponible a través de **cobas** link.

A.N.M.A.T. FOLIO 24 MESA PROD. MED.
DR. RODRIGO KYLE MAZZA
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA
CO-DIRECTOR APODERADA LEGAL

Elecsys HBsAg II

cobas®

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

No congelar.

Conservar el **cobas e** pack **en posición vertical** para garantizar la disponibilidad total de las micropartículas durante la mezcla automática antes del uso.

Estabilidad del **cobas e** pack:	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
en el analizador **cobas e** 801	16 semanas

Estabilidad de los calibradores:	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
una vez abierto, a 2-8 °C	16 semanas
En el analizador **cobas e** 801, a 20-25 °C	emplear una sola vez

Conservar los calibradores **en posición vertical** a fin de evitar que la solución se adhiera a la tapa hermética.

Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado y considerado apto el tipo de muestras aquí indicado.

Suero recogido en tubos estándar de muestra o en tubos que contienen gel de separación.

Plasma tratado con heparina de litio, heparina de sodio, EDTA di y tripotásico, ACD, CPD, CP2D, CPDA y citrato de sodio.

Pueden emplearse tubos para plasma que contengan gel de separación.

Criterio: Identificación correcta de las muestras negativas y positivas.

Estable durante 6 días a 20-25 °C, 14 días a 2-8 °C, 6 meses a -20 °C (± 5 °C). Las muestras pueden congelarse 6 veces.

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras o sistemas seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugar las muestras que contienen precipitado antes de realizar el ensayo.

No emplear muestras inactivadas por calor.

No utilizar muestras ni controles estabilizados con azida.

Se debe garantizar una temperatura de 20-25 °C para la medición de muestras y calibradores.

Para evitar posibles efectos de evaporación, determinar las muestras y los calibradores que se sitúan en los analizadores dentro de un lapso de 2 horas.

El buen funcionamiento del test Elecsys HBsAg II ha sido establecido sin el uso de muestras de cadáveres o fluidos corporales que no sean suero y plasma.

Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

- 2 x 6 etiquetas para los frascos

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- REF 04687876190, PreciControl HBsAg II, 16 x 1.3 mL
- REF 11820648122, HBsAg Confirmatory Test, 2 x 1 mL de reactivo de confirmación y reactivo de control
- REF 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 frascos vacíos de cierre hermético
- Equipo usual de laboratorio
- Analizador **cobas e** 801

Accesorios para el analizador **cobas e** 801:

- REF 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L solución de sistema
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solución detergente para la célula de medida
- REF 07485409001, Reservoir Cups, 8 recipientes para ProCell II M y CleanCell M
- REF 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L de solución de lavado
- REF 05694302001, Bandeja de Assay Tip/Assay Cup, 6 x 6 bandejas, cada una con 105 cubetas y 105 puntas de pipeta (3780 determinaciones), 3 cartones de residuos sólidos
- REF 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 recipientes para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de detección Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- REF 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 recipiente para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de prelavado Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución detergente para el sistema

Realización del test

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metódica referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso.

Colocar el **cobas e** pack refrigerado (a 2-8 °C) en el gestor de reactivos (reagent manager). Evitar la formación de espuma. El analizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y tapar el **cobas e** pack.

Calibradores:

Colocar los calibradores en la zona prevista para las muestras.

Introducir toda la información necesaria para la calibración del test.

Calibración

Trazabilidad: Este método ha sido estandarizado frente al estándar del NIBSC (número de código: 00/588; Segundo Estándar Internacional de la OMS para HBsAg, subtipo adw2, genotipo A; UI/mL).

También se analizaron los siguientes materiales de referencia del Instituto Paul Ehrlich de Langen, Alemania, (resultados expresados en U/mL) y se compararon con el estándar de la OMS:

Estándar AD del Instituto Paul Ehrlich (IPE): ficha informativa 1985, subtipo AD; 1000 U/mL; inactivado

Estándar AY del IPE: ficha informativa 1985, subtipo AY; 1000 U/mL; inactivado

(1 UI/mL del estándar de la OMS corresponde a 0.34 U/mL del estándar AY del IPE y 1 UI/mL del estándar de la OMS corresponde a 0.44 U/mL del estándar AD del IPE)

Intervalo de calibraciones:

Efectuar la calibración una vez por lote de reactivos con los calibradores HBSAG 2 Cal1, HBSAG 2 Cal2 y reactivos frescos de un **cobas e** pack registrado como máximo 24 horas antes en el analizador.

Se recomienda repetir la calibración:

- después de 12 semanas si se trata del mismo lote de reactivos
- después de 28 días (al emplear el mismo **cobas e** pack en el analizador)
- en caso necesario: p.ej. si el control de calidad PreciControl HBsAg II está fuera del intervalo definido

Intervalo de las señales de electroquimioluminiscencia (counts) para los calibradores:
Calibrador negativo (HBSAG 2 Cal1): 300-1500,
Calibrador positivo (HBSAG 2 Cal2): 2500-11000

Control de calidad

Efectuar el control de calidad con PreciControl HBsAg II.

Los controles de los diferentes intervalos de concentración deberían efectuarse junto con el test en determinaciones simples por lo menos 1 vez cada 24 horas, con cada **cobas e** pack y después de cada calibración.

Elecsys HBsAg II

cobas

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados deben estar dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de que los valores se sitúen fuera de los límites definidos.

Si fuera necesario, repetir la medición de las muestras en cuestión.

Deben cumplirse las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad vigentes.

Cálculo

El analizador calcula automáticamente el punto de corte basándose en la medición de HBSAG 2 Cal1 y HBSAG 2 Cal2.

El resultado de la muestra se indica como reactivo, indeterminado o no reactivo así como en forma de índice de corte (señal muestra/punto de corte).

Interpretación de los resultados

Resultado numérico	Mensaje del resultado	Interpretación/ acciones posteriores
COI[b] < 0.90	No reactivo	Negativo para HBsAg, no se requieren análisis posteriores.
COI ≥ 0.90 hasta < 1.0	Indeterminado	Se recomienda volver a analizar por duplicado con el test Elecsys HBsAg II todas las muestras inicialmente reactivas o limítrofes.
COI ≥ 1.0	Reactivo	

b) COI = índice de corte

Resultado de la repetición del test	Resultado final/ interpretación	Medidas posteriores
COI ≥ 0.90 para una o ambas pruebas analizadas por duplicado.	Repetidamente reactivo	La muestra debe analizarse empleando un ensayo de neutralización independiente (Elecsys HBsAg Confirmatory Test). Los resultados confirmados por neutralización con anticuerpos humanos anti-HBs se consideran positivos para HBsAg.
COI < 0.90 para ambas pruebas analizadas por duplicado.	Negativo para HBsAg	No se requieren análisis posteriores.

El análisis repetido de las muestras con un índice de corte inicial ≥ 0.90 puede efectuarse automáticamente (ver la sección "**cobas e flow**").

cobas e flow

cobas e flow son procedimientos programados en el sistema para facilitar una secuencia completamente automatizada de mediciones y el cálculo de combinaciones de ensayo para establecer algoritmos de decisión.
Un **cobas e** flow es capaz de efectuar automáticamente mediciones repetidas por duplicado de muestras con un índice de corte inicial ≥ 0.90. Se documentarán ambos resultados individuales y el mensaje de resultado completo.

Limitaciones del análisis - interferencias

Se analizaron los efectos de las siguientes sustancias endógenas y los siguientes compuestos farmacéuticos sobre el funcionamiento del test sin que se hayan observado interferencias.

Sustancias endógenas

Sustancia	Concentración analizada
Bilirrubina	≤ 428 µmol/L o ≤ 25 mg/dL
Hemoglobina	≤ 0.621 mmol/L o ≤ 1000 mg/dL
Intralipid	≤ 1500 mg/dL
Biotina	≤ 123 nmol/L o ≤ 30 ng/mL
Factores reumatoides	≤ 1000 UI/mL
Albúmina	≤ 7.0 g/dL
IgG	≤ 4.0 g/dL
IgA	≤ 1.6 g/dL
IgM	≤ 1.0 g/dL

Criterio: Identificación correcta de las muestras negativas y positivas. Muestras con un COI < 0.7: recuperación < COI + 0.3; muestras con un COI ≥ 0.7: recuperación de ± 20 %.

Muestras simples con un COI > 1: recuperación de 60-140 %.

En pacientes en tratamiento con altas dosis de biotina (> 5 mg/día), no recoger la muestra antes de transcurridas como mínimo 8 horas tras la última administración.

No se detectaron resultados falsos negativos debidos al efecto prozona con el test Elecsys HBsAg II hasta una concentración de 1.5 millones de UI/mL.

Compuestos farmacéuticos

Se analizaron in vitro 16 fármacos de uso extendido sin encontrar interferencias con el presente ensayo.

Adicionalmente se analizaron los siguientes fármacos especiales empleados para el tratamiento de la hepatitis B sin encontrar interferencias con el presente ensayo.

Fármacos especiales

Fármaco	Concentración analizada mg/L
Peginterferón alfa-2a	≤ 0.18
Peginterferón alfa-2b	≤ 1.6
Lamivudina	≤ 300
Adefovir	≤ 10
Entecavir	≤ 10
Telbivudina	≤ 600
Tenofovir	≤ 245

Los conocimientos científicos actuales aún no permiten comprobar siempre y sin excepción todas las muestras o personas infectadas con HBsAg con los métodos de ensayo disponibles. Un resultado de test negativo no descarta con absoluta seguridad la posibilidad de una exposición o una infección por el virus de la hepatitis B. Resultados negativos para muestras de personas expuestas al virus pueden deberse a concentraciones de antígenos inferiores al límite de detección o a la falta de reactividad de los antígenos frente a los anticuerpos empleados en este ensayo.

En casos aislados pueden presentarse interferencias por títulos extremadamente altos de anticuerpos dirigidos contra anticuerpos específicos del analito, la estreptavidina o el rutenio. Estos efectos se han minimizado gracias a un adecuado diseño del test.

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, el análisis clínico así como los resultados de otros exámenes.

Límites e intervalos

Límite de detección

La sensibilidad fue obtenida midiendo la concentración del HBsAg correspondiente a la señal de medición del valor de corte en curvas estándar de diluciones seriadas de estándares de HBsAg (ad y ay) en suero humano negativo para el HBV.

	Estándares del Instituto Paul Ehrlich		Estándar 00/588 de la OMS	
	Subtipo ad, 1985	Subtipo ay, 1985	Subtipo ad	
Muestra	COI	COI	COI	UI/mL

A.N.M.A.T. FOLIO 94 MSP PROD. NPD.
ROBERTA MARIELE MAZZA
PROFESIONAL ... A.N.M.A.T.
DIVISION DIAGNOSTICA
IF-2017-00000217-APN-DNPM#ANMAT

	Estándares del Instituto Paul Ehrlich				Estándar 00/588 de la OMS	
	Subtipo ad, 1985		Subtipo ay, 1985		Subtipo ad	
1	88.4	1.999	566	10.0	39.4	2.00
2	44.7	1.005	289	5.04	19.9	0.998
3	3.09	0.047	12.7	0.200	1.64	0.052
4	0.396	0.000	0.421	0.000	0.409	0.000
Sensibilidad de corte (punto de corte = 0.9)	≤ 0.04 U/mL		≤ 0.04 U/mL		≤ 0.1 UI/mL	

Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos del funcionamiento del test en el analizador. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

Precisión

La precisión ha sido determinada mediante reactivos Elecsys, muestras y controles según un protocolo (EP05-A3) del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 ciclos diarios por duplicado, cada uno durante 21 días (n = 84). Se obtuvieron los siguientes resultados:

Analizador **cobas e** 801					
		Repetibilidad[c]		**Precisión intermedia**[d]	
Muestra	Media COI	DE COI	CV %	DE COI	CV %
SH[e], negativo	0.329	0.038	11.6	0.048	14.6
SH, ligeramente positivo	1.31	0.045	3.5	0.056	4.3
SH, positivo	4.63	0.112	2.4	0.156	3.4
PC[f] HBsAg II 1	0.384	0.030	7.9	0.035	9.0
PC HBsAg II 2	4.22	0.095	2.2	0.145	3.4

c) Repetibilidad = precisión intraserie

d) Precisión intermedia = precisión interserie

e) SH = suero humano

f) PC = PreciControl

Especificidad analítica

Con el test Elecsys HBsAg II se han analizado 1596 muestras que contienen sustancias potencialmente interferentes incluyendo muestras:

- con anticuerpos contra HAV, HCV, HIV, HTLV, CMV, EBV, HSV, rubéola, parvovirus, virus varicela-zoster, *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*, borrelia y listeriosis
- con autoanticuerpos (ANA, LES), títulos elevados de factor reumatoide o anticuerpos HAMA
- positivas para paperas, sarampión, malaria
- tras vacunación contra el HBV y la influenza
- de pacientes con gammapatía monoclonal y mieloma/linfoma múltiple, pacientes bajo diálisis o pacientes con hepatopatías alcohólicas
- de embarazadas

No se registraron resultados falsos positivos. 14 muestras fueron positivas para HBsAg (1 muestra de cada grupo de pacientes con resultados positivos para los anticuerpos contra HAV, HIV, HTLV y EBV; 1 muestra de un paciente bajo diálisis y 9 muestras de embarazadas). 2 muestras (1 muestra tras vacunación contra el HBV y 1 muestra con FR elevados) fueron inicialmente positivas pero negativas tras realizar una segunda medición. La especificidad general fue del 100 % (límite inferior de confianza del 95 %, unilateral: 99.81 %).

Sensibilidad clínica

Con el test Elecsys HBsAg II se analizó un total de 1025 muestras confirmadas positivas para HBsAg de varias etapas de la enfermedad. 1024 muestras fueron identificadas correctamente (1 muestra fue repetidamente negativa (COI de 0.81-0.88), neutralizada positiva con el test Elecsys HBsAg Confirmatory Test; negativa en un tercer análisis de HBsAg, negativa para anticuerpos anti-HBs, negativa para anticuerpos anti-HBe, negativa para el HBeAg y positiva para los anticuerpos anti-HBc). La sensibilidad en este grupo de 1025 muestras fue del 99.9 %.

Un total de 156 muestras genotipizadas (genotipo A (30), B (8), C (11), C/E (1), D (68), E (17), F (17), G (3), sin asignar (1)) y todos los subtipos conocidos del HBsAg (CNTS "Centre National de la Transfusion Sanguine", n = 9 paneles de subtipos) fue analizado con el test Elecsys HBsAg II. Todas las muestras fueron positivas excepto 6 (2 del genotipo A, 1 del genotipo D y 3 del genotipo E) de ADN del HBV negativo o bajo (también negativas en los otros test de HBsAg). Un total de 115 muestras que comprenden diferentes mutaciones del HBsAg fueron analizadas con el test Elecsys HBsAg II y comparadas con otras 3 pruebas de HBsAg registradas.

Panel de mutantes	**Analizado/positivo con Elecsys HBsAg II**
Panel 1 de muestras nativas mutantes (cepas mostrando substituciones de aminoácidos relacionadas a resistencia contra las vacunas, resistencia contra el tratamiento con inmunoglobulina humana contra la HB o reactividad menoscabada del HBsAg)	41/40[g]
Panel 2 de muestras nativas mutantes (cepas mostrando alteraciones de otros aminoácidos)	24/24
Panel 3 de muestras nativas mutantes	19/17[h]
Panel de muestras mutantes recombinantes	31/31
Total	115/112

g) muestra (mutación G145R) negativa en todos los análisis (COI de 0.1-0.8); todas las mediciones fueron efectuadas con una dilución a 1:40 (SFB: suero fetal bovino)

h) muestras (mutación M133L/M143T/G145R y mutación T45S/I49R/I113T114/I186P, respectivamente) negativas en todas las pruebas, la primera mutación fue analizada con 3 pruebas (COI de 0.03-0.76), la segunda mutación fue analizada con 4 pruebas (COI de 0.03-0.78)

El test Elecsys HBsAg II muestra una muy buena concordancia con los datos indicados en la información del producto de 8 paneles de funcionamiento (Boston Biomedica, Inc.), con 140 muestras positivas de 150 muestras analizadas. Todas las muestras declaradas como positivas fueron positivas en el test Elecsys HBsAg II dando una sensibilidad del 100 %.

Especificidad clínica

La especificidad del test Elecsys HBsAg II comprobada en un grupo de 6360 donantes de sangre dio los siguientes resultados: muestras inicialmente reactivas (IR) 99.91 %; muestras repetidamente reactivas (RR) 99.98 %.

En un grupo de 3593 muestras de la rutina diaria (pacientes hospitalizados, pacientes ambulatorios, pacientes preoperatorios, profesionales de la salud y voluntarios anónimos), la especificidad (IR y RR) fue del 99.88 %.

Grupo	**Número**	**Inicialmente reactivo**	**Repetidamente reactivo**	**Confirmado positivo**
Donantes de sangre	6360	8	3	2
Pacientes hospitalizados	3593	181	176[i]	122[j]

i) 5 muestras no pudieron reanalizarse debido a que el volumen de muestra no era suficiente

j) 55 muestras no pudieron ser neutralizadas debido a que el volumen de muestra no era suficiente, 1 muestra fue negativa con el test Elecsys HBsAg II

Elecsys HBsAg II

cobas

A.N.M.A.T. FOLIO 26 MEDICAMENTOS DE PROD. MED.

Paneles de seroconversión

La sensibilidad de seroconversión del test Elecsys HBsAg II ha sido demostrada en el análisis de 56 paneles comerciales de seroconversión y comparada con pruebas HBsAg registradas. El test Elecsys HBsAg II demostró detectar la seroconversión en todos los paneles de forma equivalente o más temprana que otros test de HBsAg.

Referencias bibliográficas

1 Seeger C, Zoulim F, Mason WS. Hepadnaviruses. In: Field's Virology, Knipe DM, Howley RM (eds), 2007 5th edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA. Chapter 76, pp2977-3029.

2 Lee JM, Ahn SH. Quantification of HBsAg: basic virology for clinical practice. World J Gastroenterol 2011;17:283-289.

3 Liaw YF. Clinical utility of hepatitis B surface antigen quantification in patients with chronic hepatitis B: a review. Hepatology 2011;54:W1-E9.

4 Norder H, Couroucé AM, Coursaget P, et al. Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes and HBsAg subtypes. Intervirology 2004;47:289-309.

5 Gerlich W. Diagnostic problems caused by HBsAg mutants – a consensus report of an expert meeting. Intervirology 2004;47:310-313.

6 Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B infection. Lancet 2009;373:582-592.

7 WHO. Hepatitis B. Fact sheet N°204. Available at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en, accessed March 2015.

8 Sonneveld MJ, Zoutendijk R, Janssen HLA. Hepatitis B surface antigen monitoring and management of chronic hepatitis B. J Viral Hepat 2011;18:449-457.

9 US Preventative Services Task Force. Screening for hepatitis B virus infection in pregnancy: US Preventative Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. Ann Int Med 2009;150:569-873.

10 Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.

11 Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.

Para más información acerca de los componentes, consultar el manual del operador del analizador, las hojas de aplicación, la información de producto y las metódicas correspondientes (disponibles en su país).

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

Símbolos

Roche Diagnostics emplea los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1.

CONTENT	Contenido del estuche
SYSTEM	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
REAGENT	Reactivo
CALIBRATOR	Calibrador
→	Volumen tras reconstitución o mezcla
GTIN	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2016, Roche Diagnostics

CE 0123

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

Roche

MELE MAZZA
ROCHE S.A.Q.e I.
DIVISION DIAGNOSTICA
APODERADA LEGAL

IF-2018-45046217-APN-DNPM#ANMAT

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-45046217-APN-DNPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 12 de Septiembre de 2018

Referencia: 1-47-3110-1574-17-4

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.12 16:17:30 -03'00'

Mariano Pablo Manenti
Jefe I
Dirección Nacional de Productos Médicos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.12 16:17:32 -03'00'

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

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

Expediente nº 1-47-3110-1574-17-4

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

Nombre Comercial: **Elecsys HBsAg II (Ref. 7251076190)**

Indicación de uso: Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia para la determinación cualitativa del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) en suero y plasma humanos para ser utilizado en el analizador cobas e 801.

Forma de presentación: Envases por 300 determinaciones, conteniendo: 1 cartucho integral de reactivos (Reactivo M: Micropartículas recubiertas x 14.1 ml, Reactivo R1: Anticuerpo anti-HBsAg-biotina x 15.8 ml y Reactivo R2: Anticuerpo anti-HBsAg marcado con quelato de Rutenio x 13.9 ml); HBSAG 2 Cal1: 1 frasco x 1.3 ml; y HBSAG 2 Cal2: 1 frasco x 1.3 ml.

WJB

Período de vida útil y condición de conservación: 12 (DOCE) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 y 8ºC.

Nombre y dirección del fabricante: ROCHE DIAGNOSTICS GmbH. Sandhofer Strasse 116; 68305 Mannheim. (ALEMANIA).

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

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO USO IN VITRO PM-740-588.

Expediente Nº 1-47-3110-1574-17-4

Disposición Nº

Dr. Waldo Belloso
Subadministrador Nacional
ANMAT