



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

### **Disposición**

**Número:**

**Referencia:** 1-47-3110-4003/16-9

---

VISTO el expediente N° 1-47-3110-4003/16-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica) solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico uso In Vitro denominado **cobas<sup>®</sup> HIV-1**.

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

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

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

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

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 el por el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

## DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) del productos médico para diagnóstico de uso In Vitro denominado **cobas<sup>®</sup> HIV-1**, de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica) con los datos característicos que figuran al pie de la presente.

ARTICULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulos y Manual de Instrucciones que obran en el documento N° IF-2018-00509428-APN-DNPM#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda “Autorizado por la ANMAT PM-740-560”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la normativa vigente.

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

ARTÍCULO 5º.- Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica al nuevo producto. Por el Departamento de Mesa de Entrada, notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, conjuntamente con rótulos e instrucciones de uso autorizados y el Certificado mencionado en el artículo 4º. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

### DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS

Nombre comercial: **cobas<sup>®</sup> HIV-1**.

Indicación de uso: Prueba de amplificación de ácidos nucleicos para la detección y cuantificación del virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (HIV-1) en plasma humano conservado en EDTA.

Forma de presentación: Envases por 120 determinaciones, conteniendo: 1 cassette integral de reactivos.

Período de vida útil y condición de conservación: 16 meses, conservado a 2 y 8°C.

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

Nombre y dirección del fabricante: ROCHE MOLECULAR SYSTEMS Inc. 1080 US Highway 202 South Branchburg, NJ 08876, (USA) para ROCHE DIAGNOSTICS GmbH. Sandhofer Strasse 116; 68305 Mannheim. (ALEMANIA).

Expediente N° 1-47-3110-4003/16-9



# **PROYECTO DE MANUAL DE INSTRUCCIONES**



# **cobas<sup>®</sup> HIV-1**

**Prueba cuantitativa de ácidos nucleicos**

**para uso en el cobas<sup>®</sup> 4800 System**

*Para diagnóstico in vitro*

<b>cobas<sup>®</sup> HIV-1</b>	120 Tests	P/N: 06979599190
<b>cobas<sup>®</sup> HBV/HCV/HIV-1 Control Kit</b>	10 Sets	P/N: 06979572190
<b>cobas<sup>®</sup> 4800 System Sample Preparation Kit 2</b>	240 Tests 960 Tests	P/N: 06979513190 P/N: 06979521190
<b>cobas<sup>®</sup> 4800 System Wash Buffer Kit</b>	240 Tests 960 Tests	P/N: 05235863190 P/N: 05235871190
<b>cobas<sup>®</sup> 4800 System Specimen Diluent 2</b>	240 Tests	P/N: 06979556190
<b>cobas<sup>®</sup> 4800 System Lysis Kit 2</b>	240 Tests 960 Tests	P/N 06979530190 P/N 06979548190

## TABLA DE CONTENIDO

### Uso previsto

#### Resumen y explicación de la prueba

Información de referencia.....	4
Motivos para el uso de la prueba del VIH-1.....	4
Explicación de la prueba.....	5
Principios del procedimiento .....	5

#### Materiales y reactivos

Reactivos.....	7
Requisitos de almacenamiento y manipulación.....	12
Material adicional necesario .....	12
Equipos y programas necesarios pero no suministrados.....	13

#### Precauciones y requisitos de manipulación

Advertencias y precauciones.....	13
Buenas prácticas de laboratorio.....	14
Manipulación de reactivos .....	14
Contaminación .....	15
Integridad .....	15
Eliminación de residuos .....	15
Limpieza de derrames.....	15
Obtención, transporte y almacenamiento de las muestras.....	16
Obtención de las muestras .....	16
Almacenamiento y estabilidad de las muestras durante el transporte.....	16

#### Instrucciones de uso

Realización de la prueba.....	17
Volumen de procesamiento de muestras.....	17
Flujo de trabajo.....	17
Tamaño de la serie.....	18
Flujo de trabajo.....	18

#### Resultados

Control de calidad y validez de los resultados.....	20
Avisos de controles.....	20
Interpretación de los resultados .....	21
Limitaciones del procedimiento.....	22

#### Evaluación no clínica del rendimiento

Características clave de rendimiento .....	23
--	----

---

Estándar internacional de la OMS .....	23
Intervalo lineal .....	24
Precisión intralaboratorio .....	26
Verificación del grupo/subtipo .....	26
Especificidad .....	28
Correlación de métodos .....	29
Fallo de todo el sistema .....	30
Contaminación cruzada .....	30

**Información adicional**

Características principales del ensayo .....	31
Símbolos .....	32
Fabricante y distribuidores .....	33
Marcas registradas y patentes .....	33
Copyright .....	33
Bibliografía .....	34
Revisión del documento .....	35

## Uso previsto

cobas® HIV-1 es una prueba de amplificación de ácidos nucleicos *in vitro* para la cuantificación del virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) en plasma conservado en EDTA de pacientes infectados por el VIH-1.

Esta prueba se emplea junto con datos clínicos u otros marcadores de laboratorio de la evolución de la enfermedad, para el seguimiento clínico de los pacientes infectados por el VIH-1. La prueba se puede usar para confirmar la infección por el VIH-1 en pacientes con anticuerpos reactivos y para valorar el pronóstico del paciente por medio de la determinación de la carga viral del VIH-1 o monitorizar los efectos de la terapia antirretroviral por medio de la determinación de los cambios de los niveles de ARN del VIH-1 durante el curso del tratamiento antirretroviral.

## Resumen y explicación de la prueba

### Información de referencia

El VIH es el agente etiológico del Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Tras la seroconversión, las personas infectadas, por lo general, entran en una fase relativamente asintomática, clínicamente estable, que puede prolongarse durante años. El periodo asintomático se caracteriza por una viremia plasmática persistente en determinados momentos condicionada por la genética del paciente y por una pérdida gradual de linfocitos T CD4<sup>+</sup>. Aunque las concentraciones de virus en sangre periférica son relativamente bajas durante la fase asintomática de la infección, la replicación y eliminación del virus son procesos dinámicos en los que los altos índices de producción de virus e infección de los linfocitos CD4<sup>+</sup> quedan equilibrados por los altos índices de eliminación vírica, muerte de las células infectadas y reabastecimiento de linfocitos CD4<sup>+</sup>, lo que da lugar a niveles relativamente estables de viremia plasmática y linfocitos CD4<sup>+</sup> durante aproximadamente 8 años en la mayoría de personas infectadas por el VIH.

La cuantificación de la viremia plasmática para el VIH ha demostrado que una carga viral elevada está relacionada con una progresión clínica más rápida de la enfermedad del VIH.<sup>1,2</sup> Además, casi dos décadas de ensayos clínicos han determinado que la reducción de la carga viral en plasma por acción de los tratamientos antirretrovirales (TAR) reduce significativamente el riesgo de progresión clínica, incluidos la muerte, el desarrollo del SIDA, infecciones oportunistas y la morbilidad asociada al VIH.<sup>3</sup> La carga viral del VIH también constituye un factor predictivo del riesgo de transmisión del VIH, y los ensayos clínicos controlados y aleatorizados han establecido que un inicio temprano del tratamiento TAR con supresión de la carga viral reduce la transmisión del VIH en un 96%.<sup>4</sup>

### Motivos para el uso de la prueba del VIH-1

En la actualidad existe un gran número de fármacos antirretrovirales que atacan la proteasa viral, la integrasa, la cápside y la transcriptasa inversa. Los análisis genotípicos de virus de diferentes clases han puesto de manifiesto cambios de nucleótidos, polimorfismos y mutaciones secundarias en las regiones de la transcriptasa inversa, integrasa y proteasa del gen pol del VIH-1 producidos tanto de forma natural como inducidos por los fármacos. Los análisis de resistencia se han convertido en una herramienta de diagnóstico fundamental para la monitorización de las infecciones por el VIH-1 y se inician cuando la carga viral del paciente aumenta a un nivel capaz de ser detectado mediante ensayos de secuenciación. Y, lo que es más importante, se ha demostrado que la monitorización de la carga viral reduce el riesgo de resistencia a los fármacos y se considera clínicamente un indicador centinela de replicación viral activa consecuencia de la evolución viral en pacientes sometidos a tratamiento.<sup>5,6</sup> Por este motivo, múltiples directrices tanto nacionales como internacionales recomiendan la cuantificación de la carga viral del VIH-1.<sup>3,7-9</sup>

Durante muchos años, las directrices indicaban que el objetivo principal del tratamiento era la supresión de la carga viral del VIH-1 por debajo del límite de detección de una prueba (p. ej., 50 copias/ml). En el año 2011, en las directrices para el tratamiento del VIH de los Estados Unidos se empezó a indicar que una carga viral de 200 copias/ml en pacientes sometidos a tratamiento TAR no significaba necesariamente que el tratamiento hubiera fallado.<sup>3</sup> Las directrices europeas siguen recomendando el uso de 50 copias/ml como umbral para determinar si el tratamiento es fallido.<sup>7</sup> No se ha determinado el umbral correcto que se debe utilizar con ningún ensayo clínico riguroso. Las pequeñas diferencias existentes entre unas pruebas de carga viral y otras pueden generar diferencias significativas en la interpretación clínica de los resultados de la carga viral durante la monitorización de la respuesta al tratamiento,<sup>10,11</sup> dado que el objetivo del tratamiento es la supresión del virus a un nivel por debajo del cual es menos probable que se produzca una resistencia a los fármacos.

Además de la monitorización de la respuesta al tratamiento, las directrices recomiendan valorar la carga viral para determinar si un paciente con un recuento de células CD4+ > 500 células/mm<sup>3</sup> (carga viral > 100.000 copias/ml) debería iniciar un tratamiento TAR y para garantizar que la secuenciación de resistencia a los fármacos será satisfactoria en los pacientes correspondientes (pacientes con una carga viral > 1.000 copias/ml o con una respuesta subóptima de carga viral tras el TAR). La valoración de la carga viral debería realizarse en el ámbito prenatal para determinar si es necesario practicar una cesárea a fin de evitar la transmisión madre-hijo de la infección por el VIH (para mujeres embarazadas con una carga viral > 1.000 copias/ml).

## Explicación de la prueba

cobas® HIV-1 es una prueba de ácidos nucleicos cuantitativa que se realiza en el cobas® 4800 System. La prueba cobas® HIV-1 permite la detección y cuantificación de ARN del VIH en plasma conservado en EDTA de pacientes infectados. Se emplean dos sondas que detectan y cuantifican, pero no discriminan, los subtipos de los grupos M, N y O. La cuantificación de la carga viral se realiza mediante un estándar de cuantificación de Armored RNA diferente del VIH (RNA QS) que se añade a cada una de las muestras durante el procesamiento. El RNA QS actúa como control interno para monitorizar todo el proceso de preparación de las muestras y amplificación mediante PCR. Además, la prueba utiliza tres controles externos: uno positivo de título alto, uno positivo de título bajo y uno negativo.

## Principios del procedimiento

La prueba cobas® HIV-1 se basa en la preparación de muestras totalmente automática (extracción y purificación de ácidos nucleicos) seguida de un proceso de amplificación y detección mediante PCR. El cobas® 4800 System incluye el cobas x 480 instrument, para la preparación de muestras, y el cobas z 480 analyzer, para realizar la PCR a tiempo real. La gestión de datos automática se realiza mediante el cobas® 4800 software, que asigna los resultados de la prueba a todas las pruebas como fragmento objetivo no detectado, < LLoQ (límite de cuantificación inferior), > ULoQ (límite de cuantificación superior) o ARN de VIH detectado, un valor del intervalo lineal  $LLoQ \leq x \leq ULoQ$ . Los resultados pueden revisarse directamente en la pantalla del sistema, exportarse o imprimirse como informe.

La extracción de ácidos nucleicos de las muestras de paciente, controles externos y moléculas de RNA QS se realiza simultáneamente. En resumen, los ácidos nucleicos víricos se liberan al añadir proteinasa y reactivo de lisis a la muestra. Los ácidos nucleicos liberados se unen a la superficie de sílice de las partículas de vidrio magnéticas añadidas. Las sustancias sin unir y las impurezas, como las proteínas desnaturalizadas, los desechos celulares y posibles inhibidores de la PCR se eliminan en pasos posteriores con el reactivo de lavado, mientras que los ácidos nucleicos purificados se eluyen de las partículas de vidrio magnéticas mediante el tampón de elución a temperatura elevada.

La amplificación selectiva de los ácidos nucleicos del fragmento objetivo de la muestra se lleva a cabo mediante cebadores que van en un sentido y en sentido contrario específicos del virus para el fragmento objetivo que se seleccionan de regiones altamente conservadas del VIH. La prueba cobas® HIV-1 amplifica el gen gag del VIH-1 y la región LTR del VIH-1 (fragmento objetivo doble). La amplificación selectiva de RNA QS se realiza mediante cebadores que van en un sentido y en sentido contrario específicos de la secuencia que se seleccionan de modo que no presenten homología alguna con el genoma del VIH. Para los procesos de transcripción inversa y amplificación mediante PCR se utiliza una enzima ADN polimerasa termoestable. La amplificación de las secuencias objetivo y de RNA QS se realiza simultáneamente mediante un perfil universal de amplificación mediante PCR con unos pasos de temperatura y número de ciclos predefinidos. El reactivo Master Mix incluye trifosfato de deoxiuridina (dUTP), en lugar de trifosfato desoxitimidina (dTTP), que se incorpora al ADN recién sintetizado (amplicón).<sup>12-14</sup> La enzima AmpErase, que se incluye en la Master Mix para PCR cuando se calienta durante la primera ciclación térmica, elimina los amplicones contaminados de las series de PCR anteriores. Sin embargo, no se elimina ningún amplicón nuevo porque la enzima AmpErase se inactiva cuando se expone a temperaturas superiores a los 55 °C.

El reactivo Master Mix de la prueba cobas® HIV-1 contiene dos sondas de detección específicas para las secuencias objetivo del VIH-1 y una para RNA QS. Las sondas están marcadas con marcadores emisores fluorescentes que permiten la detección simultánea del fragmento objetivo del VIH-1 y el RNA QS en dos canales de detección distintos.<sup>15,16</sup> Cuando no se unen a la secuencia objetivo, las señales fluorescentes de las sondas intactas se eliminan mediante un marcador silenciador. Durante el paso de amplificación mediante PCR, la hibridación de las sondas con la plantilla específica de ADN monocatenario provoca la escisión de la sonda por la actividad de la exonucleasa 5' a 3' de la ADN polimerasa, lo que produce la separación de los marcadores emisor y silenciador y la emisión de una señal fluorescente. Con cada ciclo de PCR, se generan cantidades crecientes de sondas escindidas y la señal acumulada del marcador emisor aumenta concomitantemente. La detección y diferenciación en tiempo real de los productos de PCR se consigue mediante cuantificación de la fluorescencia liberada por los marcadores emisores para los fragmentos objetivo vírico y RNA QS respectivamente.

## Materiales y reactivos

### Reactivos

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

Kit	Componentes e ingredientes de los reactivos	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia <sup>a</sup>
cobas® HIV-1 120 pruebas (P/N: 06979599190)	<b>MMX R1</b> (cobas® Master Mix Reagent 1) Acetato de manganeso, hidróxido potásico, < 0,1% de azida sódica	10 x 1,75 ml	N/A
	<b>HIV-1 MMX R2</b> (cobas® HIV-1 Master Mix Reagent 2) Tampón Tricina, acetato de potasio, 18% de sulfóxido de dimetilo, glicerol, < 0,1% de Tween 20, EDTA, < 0,12% de dATP, dCTP, dGTP, dUTPs, < 0,01% de cebadores para VIH, < 0,01% de cebadores que van en un sentido y en sentido contrario para el estándar de cuantificación, < 0,01% de sondas oligonucleótidas marcadas con fluorescente específicas para VIH y el estándar de cuantificación, < 0,01% de aptámero oligonucleótido, < 0,01% de ADN polimerasa Z05D (microblano), < 0,01% de enzima AmpErase (uracil-N-glicosilasa) (microblana), < 0,1% de azida sódica	10 x 0,5 ml	N/A
	<b>RNA QS</b> (cobas® RNA Quantitation Standard) Tampón Tris, < 0,05% de EDTA, < 0,001% de constructo de Armored RNA diferente del VIH que contiene regiones de secuencia específicas del cebador y la sonda (ARN no infeccioso encapsulado en bacteriófago MS2), < 0,1% de azida sódica	10 x 1,75 ml	N/A

Kit	Componentes e ingredientes de los reactivos	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia <sup>o</sup>
<b>cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit</b> (Kit de control cobas® HBV/HCV/HIV-1) 10 juegos (P/N: 06979572190)	<b>HBV/HCV/HIV-1 L(+)<sup>C</sup></b> (Control positivo bajo para cobas® HBV/HCV/HIV-1) < 0,001% de ARN (Armored) sintético de VIH-1 grupo M encapsulado en proteína recubierta de bacteriófago MS2, < 0,001% de ADN (plásmido) sintético de VHB encapsulado en proteína recubierta de bacteriófago Lambda, < 0,001% de ARN (Armored) sintético de VHC encapsulado en proteína recubierta de bacteriófago MS2, plasma humano normal, no reactivo según las pruebas autorizadas para anticuerpos frente al VIH 1/2, anticuerpos frente al VHC, HBsAg y anticuerpos anti-HBc; ARN de VIH-1, ARN de VIH-2, ARN de VHC y ADN de VHB no detectables mediante métodos de PCR. 0,1% de conservante ProClin® 300	10 x 0,75 ml	  <b>Atención</b> H317 Puede provocar una reacción alérgica en la piel. P261 Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol. P272 Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo. P280 Utilice guantes protectores. P333 + P313 En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico. P362 + P364 Quitarse las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas. P501 Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada.  55965-84-9, mezcla de: 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona [n.º CE 247-500-7] y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona [n.º CE 220-239-6] (3:1)
	<b>HBV/HCV/HIV-1 H(+)<sup>C</sup></b> (Control positivo alto para cobas® HBV/HCV/HIV-1) < 0,001% de ARN (Armored) sintético de VIH-1 grupo M encapsulado en proteína recubierta de bacteriófago MS2, < 0,001% de ADN (plásmido) sintético de VHB encapsulado en proteína recubierta de bacteriófago Lambda, < 0,001% de ARN (Armored) sintético de VHC encapsulado en proteína recubierta de bacteriófago MS2, plasma humano normal, no reactivo según las pruebas autorizadas para anticuerpos frente al VIH 1/2, anticuerpos frente al VHC, HBsAg y anticuerpos anti-HBc; ARN de VIH-1, ARN de VIH-2, ARN de VHC y ADN de VHB no detectables mediante métodos de PCR. 0,1% de conservante ProClin® 300	10 x 0,75 ml	
	<b>(-) C</b> (Control negativo 2 para cobas®) Plasma humano normal, no reactivo según pruebas autorizadas para anticuerpos del VIH-1/2, anticuerpos del VHC, HBsAg y anticuerpos anti-HBc; ARN de VIH-1, ARN de VIH-2, ARN de VHC y ADN de VHB no detectables mediante métodos de PCR < 0,1% de conservante ProClin® 300	10 x 0,75 ml	

Kit	Componentes e ingredientes de los reactivos	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia*
cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2 (Kit de preparación de muestras 2 para el cobas® 4800 System) 240 pruebas (P/N: 06979513190)	<b>MGP 2</b> (cobas® 4800 MGP Reagent 2) Partículas de vidrio magnéticas, tampón Tris, 0,1% de metil-4 hidroxibenzoato, < 0,1% de azida sódica	10 x 8 ml	N/A
	<b>EB 2</b> (cobas® 4800 Elution Buffer 2) Tampón Tris, 0,2% de metil-4-hidroxibenzoato	10 x 17 ml	
cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2 (Kit de preparación de muestras 2 para el cobas® 4800 System) 960 pruebas (P/N: 06979521190)	<b>MGP 2</b> (cobas® 4800 MGP Reagent 2) Partículas de vidrio magnéticas, tampón Tris, 0,1% de metil-4 hidroxibenzoato, < 0,1% de azida sódica	10 x 16 ml	N/A
	<b>EB 2</b> (cobas® 4800 Elution Buffer 2) Tampón Tris, 0,2% de metil-4-hidroxibenzoato	10 x 17 ml	
cobas® 4800 System Wash Buffer Kit (Kit de tampón de lavado para el cobas® 4800 System) 240 pruebas (P/N: 05235863190)	<b>WB</b> (cobas® 4800 System Wash Buffer) Citrate de sodio dihidratado, 0,05% de N-metilisotiazolona-HCl	10 x 55 ml	N/A
cobas® 4800 System Wash Buffer Kit (Kit de tampón de lavado para el cobas® 4800 System) 960 pruebas (P/N: 05235871190)	<b>WB</b> Citrate de sodio dihidratado, 0,05% de N-metilisotiazolona-HCl	10 x 200 ml	N/A
cobas® 4800 System Specimen Diluent 2 (Diluyente de muestras 2 para el cobas® 4800 System) 240 pruebas (P/N: 06979556190)	<b>SD 2</b> Tampón Tris, 0,1% de metil-4 hidroxibenzoato, < 0,1% de azida sódica	10 x 8 ml	N/A

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

Kit	Componentes e ingredientes de los reactivos	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia <sup>a</sup>
<b>cobas® 4800 System</b> Lysis Kit 2 (Kit de lisis 2 para el <b>cobas® 4800 System</b> ) 960 pruebas (P/N: 08979548190)	<b>P 2</b> <b>(cobas® 4800 Protease 2)</b> Tampón Tris, < 0,05% de EDTA, cloruro de calcio, acetato de calcio, 8% (p/v) de proteinasa	10 x 1,0 ml	 <p>Peligro</p> <p>H302+H332 Nocivo en caso de ingestión y inhalación.</p> <p>H315: Provoca irritación cutánea.</p> <p>H318 Provoca lesiones oculares graves.</p> <p>H334 Puede provocar síntomas de alergia o asma o dificultades respiratorias en caso de inhalación.</p> <p>H412 Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.</p>
	<b>LYS 2</b> <b>(cobas® 4800 Lysis Buffer 2)</b> 42,56% (p/p) de tiocianato de guanidina, 5% (p/v) de polidocanol, 2% (p/v) de ditiotreitol, citrato de sodio dihidratado	10 x 84 ml	<p>EUH032 En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos.</p> <p>P261 Evitar respirar el polvo/el humo/ el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.</p> <p>P280 Llevar guantes/gafas/máscara de protección.</p> <p>P284 Llevar equipo de protección respiratoria.</p> <p>P305 + P351 + P338 + P310 EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando. Llamar inmediatamente a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico.</p> <p>P342 + P311 En caso de síntomas respiratorios: Llamar a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico.</p> <p>P362 + P364 Quitarse las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.</p>

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

## Requisitos de almacenamiento y manipulación

Reactivo	Temperatura de almacenamiento	Período de almacenamiento
cobas <sup>®</sup> HIV-1	2-8 °C	Estable hasta la fecha de caducidad indicada
cobas <sup>®</sup> HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	2-8 °C	Estable hasta la fecha de caducidad indicada
cobas <sup>®</sup> 4800 System Sample Preparation Kit 2	2-8 °C	Estable hasta la fecha de caducidad indicada
cobas <sup>®</sup> 4800 System Wash Buffer Kit	15-25 °C	Estable hasta la fecha de caducidad indicada
cobas <sup>®</sup> 4800 System Specimen Diluent 2	2-8 °C	Estable hasta la fecha de caducidad indicada
cobas <sup>®</sup> 4800 System Lysis Kit 2	2-8 °C	Estable hasta la fecha de caducidad indicada

No congele los reactivos.

## Material adicional necesario

Material	P/N
Placa de extracción (poquillos profundos) de 2,0 ml para el cobas <sup>®</sup> 4800 System	06884008001
Placa de amplificación y detección (microplaca) de 0,3 ml para el cobas <sup>®</sup> 4800 System	05232724001
Sellador	04800383001
Puntas CORE, 1.000 µl, bandeja de 96	04639842001
Depósito de reactivo de 200 ml	05232759001
Depósito de reactivo de 50 ml	05232732001
Transportador de 24 posiciones	04639502001
Transportador de 32 posiciones	04639529001
Bolsa para residuos sólidos	05530873001 (pequeña) o 04691989001 (grande)
Salida de plástico Hamilton STAR	04639669001
Guantes de laboratorio, sin polvo	Se aceptan todos los tipos de guantes de laboratorio sin polvo.
Agitador (un solo tubo)	Se aceptan todos los tipos de agitadores.
Centrífuga equipada con un rotor para placas basculante con una FCR mínima de 1.500	Se aceptan todos los tipos de centrifugas con características similares.

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

## Equipos y programas necesarios pero no suministrados

Equipos y programas necesarios, no suministrados
<b>cobas® 4800 System</b> cobas x 480 instrument cobas z 480 analyzer Unidad de control
Programa de aplicaciones (core) para el <b>cobas® 4800 System</b> versión 2.1.0 o posterior
<b>cobas® 4800 System cobas® HIV-1 AP v1.0.0 o posterior</b>

Consulte el Manual de usuario del **cobas® 4800 System**, versión de software 2.1 o posterior, para la prueba **cobas® HIV-1** para uso con el **cobas® 4800 System** (de ahora en adelante Manual de usuario del **cobas® 4800 System** para la prueba **cobas® HIV-1**) si desea obtener información adicional sobre los tubos primarios y secundarios compatibles con cada equipo.

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

## Precauciones y requisitos de manipulación

### Advertencias y precauciones

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

- Para diagnóstico in vitro exclusivamente.
- No se ha evaluado el uso de la prueba **cobas® HIV-1** para el cribado de la presencia de VIH-1 en sangre o productos sanguíneos.
- Todas las muestras de pacientes deben tratarse como si fueran infecciosas, utilizando los procedimientos de laboratorio recomendados que se describen en la publicación Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories y en el documento M29-A4 del CLSI.<sup>12,18</sup> Este procedimiento solamente debería llevarlo a cabo personal experto en la manipulación de material biopeligroso y en el uso de la prueba **cobas® HIV-1** y el **cobas® 4800 System**.
- Todos los materiales de origen humano deben considerarse potencialmente infecciosos y manipularse teniendo en cuenta las precauciones generales.
- **cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit** contiene plasma derivado de sangre humana. Se ha analizado el material original mediante una prueba para anticuerpos autorizada y no se ha considerado reactivo para la presencia de anticuerpos del VHC, anticuerpos del VIH-1/2, anticuerpos anti-HBsAg y anticuerpos anti-HBc. El análisis mediante métodos PCR no ha detectado la presencia de ARN del VIH-1 ni del VIH-2, ARN del VHC ni ADN del VHB. Ningún método de prueba conocido puede garantizar totalmente que un producto derivado de la sangre humana no transmita agentes infecciosos.
- Evite la exposición del reactivo MGP a fuentes de campos magnéticos.
- No congele la sangre total ni las muestras almacenadas en tubos primarios.

- Utilice solo el material fungible suministrado o que se requiera expresamente para garantizar el óptimo rendimiento de la prueba.
- Puede solicitar Hojas de datos de seguridad (Safety Data Sheets, SDS) al representante local de Roche.
- Siga al pie de la letra los procedimientos y las directrices que se suministran para garantizar la correcta realización de la prueba. Cualquier variación de dichos procedimientos y directrices podría afectar al rendimiento óptimo de la prueba.
- Podrían producirse falsos positivos si no se evita la contaminación por arrastre de las muestras durante la manipulación y el procesamiento de las mismas.
- Si desea conocer las advertencias, precauciones y procedimientos adicionales para reducir el riesgo de contaminación del cobas x 480 instrument o el cobas z 480 analyzer, consulte el Manual de usuario del cobas® 4800 System para la prueba cobas® HIV-1. Si se sospecha de la existencia de contaminación, efectúe una limpieza y el mantenimiento semanal que se describe en el Manual de usuario correspondiente del cobas® 4800 System para la prueba cobas® HIV-1 y el Manual del sistema del cobas® 4800 System.

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

## Buenas prácticas de laboratorio

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

## Manipulación de reactivos

- Manipule todos los reactivos, controles y muestras de acuerdo con las buenas prácticas de laboratorio para evitar la contaminación por arrastre de las muestras o los controles.
- Antes de utilizarlos, revise cada botella de reactivo y vial para asegurarse de que no hay signos de fugas. No utilice el material si hay alguna evidencia de fuga.
- El cobas® 4800 Lysis Buffer 2 contiene tiocianato de guanidina, una sustancia química potencialmente peligrosa. Evite el contacto de reactivos con la piel, los ojos o las membranas mucosas. En caso de contacto, lave inmediatamente la zona afectada con abundante agua para evitar quemaduras.
- La prueba cobas® HIV-1, el cobas® 4800 Sample Preparation Kit 2 y el cobas® 4800 System Specimen Diluent 2 contienen azida sódica como conservante. Evite el contacto de reactivos con la piel, los ojos o las membranas mucosas. En caso de contacto, lave inmediatamente la zona afectada con abundante agua para evitar quemaduras. Si se producen salpicaduras de reactivos, diluya las manchas con agua antes de secarlas con un paño.
- No permita que el cobas® 4800 Lysis Buffer 2, que contiene tiocianato de guanidina, entre en contacto con una solución de hipoclorito de sodio (lejía). Tales mezclas pueden producir gases de alta toxicidad.

## Contaminación

- A fin de evitar la contaminación, es obligatorio el uso de guantes durante la manipulación de las muestras y los reactivos para la prueba cobas® HIV-1, así como cambiarse los guantes entre un proceso y otro. Evite la contaminación de los guantes durante la manipulación de las muestras y de los controles. Utilice guantes de laboratorio, batas de laboratorio y protección ocular cuando manipule las muestras y los reactivos del kit.
- Evite la contaminación microbiana y con ribonucleasa de los reactivos.
- Podrían obtenerse falsos positivos si no se evita la contaminación por arrastre de las muestras durante su manipulación.

## Integridad

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

## Eliminación de residuos

- La prueba cobas® HIV-1, el cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2 y el cobas® 4800 System Specimen Diluent 2 contienen azida sódica (consulte el apartado "Advertencias y precauciones"). La azida sódica puede reaccionar con las tuberías de plomo o cobre y formar azidas metálicas muy explosivas. Cuando elimine soluciones que contengan azida sódica vertiéndolas en fregaderos de laboratorio, deje correr abundante agua fría para evitar la formación de depósitos de azida.
- Deseche los reactivos no utilizados y los residuos según la reglamentación nacional, federal, estatal y local.

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

## Limpieza de derrames

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

## Obtención, transporte y almacenamiento de las muestras

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

Almacene todas las muestras a las temperaturas especificadas.

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

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

### Obtención de las muestras

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

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

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

- La sangre total recogida en tubos para preparación de plasma BD Vacutainer® PPT™ para métodos de pruebas de diagnóstico molecular o tubos estériles con EDTA como anticoagulante pueden almacenarse y/o transportarse durante un máximo de 24 horas a una temperatura comprendida entre 2 °C y 25 °C antes de la preparación del plasma y la realización de las pruebas posteriores.
- Las muestras de plasma se pueden almacenar en tubos secundarios hasta 24 horas a una temperatura comprendida entre 2 °C y 30 °C, hasta 72 horas entre 2 °C y 8 °C o hasta 6 semanas a  $\leq -18$  °C. Las muestras de plasma separadas en tubos secundarios se mantienen estables hasta tres ciclos de congelación/descongelación si se congelan a  $\leq -18$  °C.
- Si las muestras se van a transportar, es recomendable empaquetarlas y etiquetarlas de acuerdo con la reglamentación estatal y/o internacional relativa al transporte de muestras y agentes etiológicos.

## Instrucciones de uso

### Realización de la prueba

#### Volumen de procesamiento de muestras

El volumen de procesamiento de muestras predeterminado para la prueba cobas® HIV-1 es de 400 µl. Para muestras con un volumen inferior, se puede elegir un volumen de procesamiento de 200 µl. En estos casos, el cobas® 4800 System Specimen Diluent 2 debe cargarse en el sistema como un reactivo adicional. El asistente del software instará al usuario a realizar la carga si durante la creación de la petición de trabajo se ha seleccionado el tipo de muestra "Diluted Plasma".

#### Flujo de trabajo

Ilustración 1: Flujo de trabajo de la prueba cobas® HIV-1

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

**Nota:** consulte el Manual de usuario del cobas® 4800 System para la prueba cobas® HIV-1 a fin de obtener instrucciones de funcionamiento detalladas.

## Tamaño de la serie

La prueba cobas® HIV-1 puede ejecutarse con los volúmenes de muestra mínimos obligatorios descritos en el Manual de usuario del cobas® 4800 System para la prueba cobas® HIV-1. El cobas® 4800 System admite la modalidad de lote mixto. Los reactivos genéricos para la preparación de muestras (cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2, cobas® 4800 System Lysis Kit 2 y cobas® 4800 System Wash Buffer Kit) están disponibles en dos tamaños de kit, cada uno con cantidades suficientes para realizar 10 series de 24 ó 96 muestras, e incluyen además los controles y las muestras necesarios para realizar todos los ensayos. La prueba cobas® HIV-1 se suministra en un único tamaño de kit suficiente para analizar hasta 120 (10×12) muestras, e incluye muestras y controles. En cada serie de pruebas, debe utilizarse un control positivo bajo para el VHB/VHC/VIH-1, un control positivo alto para el VHB/VHC/VIH-1 y un control negativo. Para una serie de análisis individual, el número máximo de muestras permitido es 93 muestras y 3 controles. El procedimiento de la prueba se describe con detalle en el Manual de usuario del cobas® 4800 System para la prueba cobas® HIV-1. En la Ilustración 1 se resume el procedimiento.

**Nota:** *para un uso óptimo de los reactivos, los reactivos genéricos para la preparación de muestras pueden utilizarse para series con un total de entre 1-21 muestras (tamaño del kit de la prueba de 10×24) o de entre 1-93 muestras (tamaño del kit de la prueba de 10×96). Sin embargo, no es posible mezclar tamaños de kit distintos del cobas® 4800 System Wash Buffer Kit, el cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2 y el cobas® 4800 System Lysis Kit 2. Por ejemplo, si se escanea una botella de reactivo de tampón de lavado para 96 pruebas al inicio de la serie analítica, también deben utilizarse reactivos con un tamaño para 96 pruebas de los otros kits de reactivos para preparación de muestras.*

## Flujo de trabajo

La prueba cobas® HIV-1 se realiza a partir del flujo de trabajo completo del cobas® 4800 software. Consta de la preparación de las muestras en el cobas x 480 instrument y la posterior fase de amplificación/detección en el cobas z 480 analyzer. El análisis puede realizarse solamente con la prueba para el VIH-1, o bien en formato de serie combinada con pruebas que utilizan el mismo proceso de extracción de muestras automático y perfil de la PCR para la amplificación y la detección. El software muestra las pruebas compatibles para el formato de serie combinada con cobas® HIV-1 durante el paso de selección. Consulte el Manual de usuario del cobas® 4800 System para la prueba cobas® HIV-1 a fin de obtener información más detallada.

1. Lleve a cabo los procedimientos de inicio y mantenimiento del sistema de acuerdo con las instrucciones indicadas en el capítulo "Realizar el mantenimiento" del Manual del sistema del cobas® 4800 System para la prueba cobas® HIV-1.
2. Obtenga todos los reactivos y el material fungible necesarios. Todos los reactivos, excepto HIV-1 MMX R2 y MMX R1, deben estar a temperatura ambiente antes de introducirlos en el cobas x 480 instrument. Los reactivos HIV-1 MMX R2 y MMX R1 pueden obtenerse directamente del almacenamiento a 2-8 °C, puesto que alcanzarán la temperatura ambiente para cuando vayan a ser utilizados después de cargarse en el cobas x 480 instrument.

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

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

Consulte el Manual de usuario del cobas® 4800 System para la prueba cobas® HIV-1 a fin de obtener información más detallada. Cuando seleccione los resultados solicitados, elija "HIV-1".

4. Cargue las muestras y defina/seleccione la petición de trabajo o utilice el LIS, según corresponda. El volumen de muestra mínimo depende del tipo de tubo y su tamaño. Consulte el Manual de usuario del cobas® 4800 System para la prueba cobas® HIV-1 a fin de obtener información más detallada.
5. Siga las instrucciones del asistente del software y cargue el material fungible. No cargue ni extraiga puntas individuales en una bandeja de puntas parcialmente utilizada puesto que el programa controla el número de puntas que quedan. En el caso de no haber puntas suficientes para realizar la serie, el programa emitirá una alerta para el usuario.
6. Cargue los reactivos para la preparación de las muestras en los depósitos de reactivos con código de barras. Los depósitos de reactivos están disponibles en dos tamaños: 200 ml y 50 ml. Siga las instrucciones del asistente del programa para seleccionar el tamaño correcto de depósito de reactivo. Los códigos de barras de los depósitos de reactivos deben estar colocados frente al lateral derecho de la bandeja. Utilice el método de doble identificación y llenado para cargar los reactivos para la preparación de las muestras:
  - Leer el código de barras de la botella de reactivo
  - Leer el código de barras del depósito de reactivo
  - Verter el reactivo en el depósito
  - Colocar el depósito lleno de reactivo en la posición indicada de la bandeja de reactivos

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

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

7. Cargue los viales de reactivos de amplificación/detección (HIV-1 MMX R2, MMX R1 y RNA QS), los viales de control [HBV/HCV/HIV-1 L(+)C, HBV/HCV/HIV-1 H(+)C y (-) C] y los viales de reactivos genéricos (P2 y SD2, como corresponda) directamente en la bandeja de reactivos. Para evitar las cancelaciones de series innecesarias y la contaminación, es necesario realizar un movimiento hacia abajo con los viales de reactivo a fin de impedir la formación de burbujas o películas de líquido y cambiarse los guantes después de manipular los controles positivos.
8. Si la serie de preparación de las muestras se realiza correctamente, se activan los botones "Sample Preparation results" y "Unload". Si lo desea, seleccione el botón "Sample Preparation results" para revisar los resultados y luego seleccione "Unload" para descargar los transportadores de placas. También puede seleccionar "Unload" para descargar el transportador de placas sin revisar los resultados. Consulte el Manual de usuario del cobas® 4800 System para la prueba cobas® HIV-1.
9. Siga las instrucciones indicadas en el Manual de usuario del cobas® 4800 System para la prueba cobas® HIV-1 para sellar la microplaca, transportar la placa al cobas z 480 analyzer e iniciar la serie de amplificación y detección.

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

10. Cuando termine la serie de amplificación y detección, descargue la microplaca del cobas z 480 analyzer.

11. Siga las instrucciones del Manual de usuario del cobas® 4800 System para la prueba cobas® HIV-1 para revisar y aceptar los resultados.

## Resultados

El cobas® 4800 System determina automáticamente la concentración de ARN del HIV-1 en muestras y controles. La concentración de ARN del VIH-1 se expresa en copias por mililitro (cp/ml) o Unidades Internacionales por mililitro (UI/ml). El factor de conversión para la prueba cobas® HIV-1 es de 0,6 cp/UI.

### Control de calidad y validez de los resultados

- Con cada lote se procesan un control negativo (-) C y dos controles positivos, un control positivo bajo HBV/HCV/HIV-1 L(+)C y un control positivo alto HBV/HCV/HIV-1 H(+)C.
- Compruebe la validez de la serie en el cobas® 4800 software y/o en el informe.
- El cobas® 4800 software invalida automáticamente los resultados cuando fallan los controles positivos y negativos.

### Avisos de controles

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

Control negativo	ID de aviso	Resultado	Interpretación
(-) C	R4803, R4804 (Serie de control errónea)	Invalid	Un resultado inválido o el resultado del título calculado del control negativo no es negativo.
Control positivo	ID de aviso	Resultado	Interpretación
HBV/HCV/HIV-1 L(+)C	R4803, R4804 (Serie de control errónea)	Invalid	Un resultado inválido o el resultado del título calculado para el control positivo bajo no está dentro del intervalo asignado.
HBV/HCV/HIV-1 H(+)C	R4803, R4804 (Serie de control errónea)	Invalid	Un resultado inválido o el resultado del título calculado para el control positivo alto no está dentro del intervalo asignado.

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

## Interpretación de los resultados

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

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

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

**Tabla 2: Resultados de fragmento objetivo para la interpretación de los resultados de fragmento objetivo individuales**

cobas® HIV-1	Notificación e interpretación de los resultados
Target Not Detected	No se ha detectado ARN del VIH. Los resultados se indican como "VIH no detectado".
< Titer Min	El título calculado está por debajo del límite inferior de cuantificación (LLOQ) del ensayo. Los resultados se indican como "VIH detectado, inferior a (título mínimo)". Título mínimo = 2,00E+01 cp/ml y 3,33E+01 UI/ml (400 µl) Título mínimo = 6,00E+01 cp/ml y 1,00E+02 UI/ml (200 µl)
Titer	El título calculado está comprendido en el intervalo lineal del ensayo: mayor o igual que el título mínimo y menor o igual que el título máximo. Los resultados se indican como "(Título) de VIH-1 detectado".
> Titer Max <sup>a</sup>	El título calculado está por encima del límite superior de cuantificación (ULOQ) del ensayo. Los resultados se indican como "VIH detectado, superior a (título máximo)". Título máximo = 1,00E+07 cp/ml y 1,67E+07 UI/ml (400 µl y 200 µl)

<sup>a</sup> Un resultado de muestra "> Titer Max" hace referencia a las muestras positivas para VIH-1 detectadas con títulos superiores al límite de cuantificación superior (ULOQ). Si se desea obtener un resultado cuantitativo, debe diluirse la muestra original con plasma conservado en EDTA negativo para el VIH-1 y repetirse la prueba. Multiplique el resultado comunicado por el factor de dilución.

## Limitaciones del procedimiento

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

## Evaluación no clínica del rendimiento

### Características clave de rendimiento

#### Límite de detección (LoD)

#### Estándar internacional de la OMS

El límite de detección de la prueba cobas® HIV-1 se determinó mediante el análisis de diluciones en serie del estándar internacional de la OMS para ARN del VIH-1 en ensayos mediante tecnología de amplificación de ácidos nucleicos (segundo estándar internacional de la OMS) para el grupo M subtipo B obtenido de NIBSC, en plasma conservado en EDTA negativo para el VIH con volúmenes de procesamiento de muestras de 400 µl y 200 µl. Se analizaron paneles con seis niveles de concentración más uno negativo con tres lotes de reactivos de la prueba cobas® HIV-1, múltiples series analíticas, días, usuarios y equipos.

Los resultados del plasma conservado en EDTA correspondientes a los dos volúmenes de procesamiento se resumen en la Tabla 3 y la Tabla 4. El estudio demuestra que la prueba cobas® HIV-1 es capaz de detectar ARN del VIH-1 con una tasa de positividad  $\geq 95\%$ , según el análisis de PROBIT, en una concentración de 14,2 cp/ml (23,7 UI/ml) para el volumen de procesamiento de muestras de 400 µl y en una concentración de 43,9 cp/ml (73,4 UI/ml) para el volumen de procesamiento de muestras de 200 µL.

Tabla 3: Límite de detección en plasma conservado en EDTA (400 µl)

Concentración del título de entrada (ARN del VIH-1 cp/ml)	Concentración del título de entrada (ARN del VIH-1 UI/ml)	Número de réplicas válidas	Número de positivos	Tasa de positividad
80,0	100,0	252	252	100,0%
30,0	50,0	251	251	100,0%
20,0	33,3	252	247	98,0%
10,0	16,7	252	227	90,1%
5,0	8,3	252	160	63,5%
2,0	3,3	252	86	34,1%
0,0	0,0	71	0	0,0%
LoD según PROBIT con una tasa de positividad del 95%		14,2 cp/ml; intervalo de confianza del 95%: 12,5-16,6 cp/ml 23,7 UI/ml; intervalo de confianza del 95%: 20,8-27,7 UI/ml)		

Tabla 4: Límite de detección en plasma conservado en EDTA (200 µl)

Concentración del título de entrada (ARN del VIH-1 cp/ml)	Concentración del título de entrada (ARN del VIH-1 UI/ml)	Número de réplicas válidas	Número de positivos	Tasa de positividad
100,0	186,7	251	251	100,0%
60,0	100,0	251	249	99,2%
30,0	50,0	251	227	90,4%
15,0	25,0	250	172	68,8%
7,0	11,7	250	110	44,0%
3,5	5,8	250	83	33,2%
0,0	0,0	68	0	0,0%
LoD según PROBIT con una tasa de positividad del 95%		43,9 cp/ml; intervalo de confianza del 95%: 37,7-52,7 cp/ml 73,4 UI/ml; intervalo de confianza del 95%: 62,0-89,1 UI/ml)		

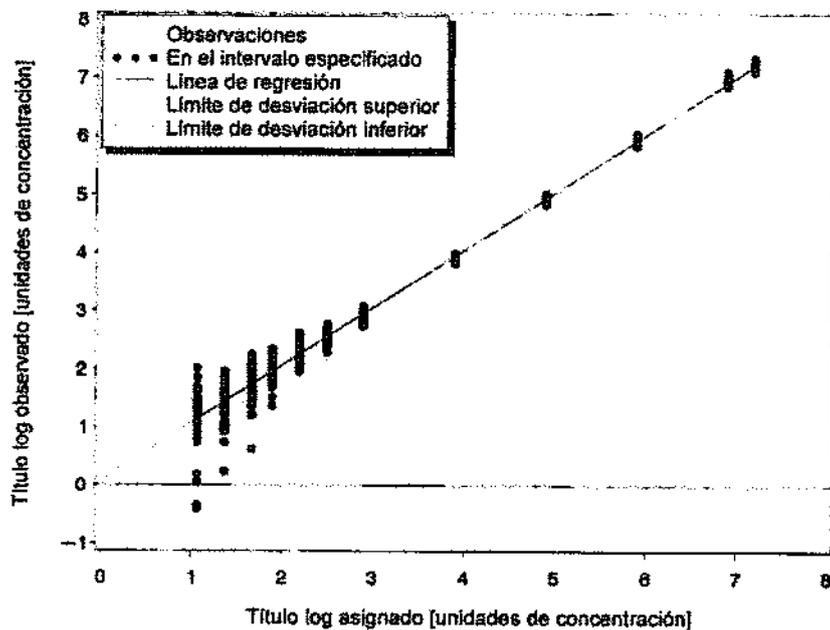
### Intervalo lineal

La linealidad de la prueba cobas<sup>®</sup> HIV-1 se determinó mediante el análisis con una serie de diluciones formadas por un panel de 12 miembros (volumen de procesamiento de muestras de 400 µl) y un panel de 11 miembros (volumen de procesamiento de muestras de 200 µl) en los que el grupo M subtipo B predominante del VIH-1 abarcaba el intervalo lineal del ensayo. Los miembros del panel se prepararon a partir de muestras de sobrenadante de cultivos celulares positivos para el ARN del VIH-1.

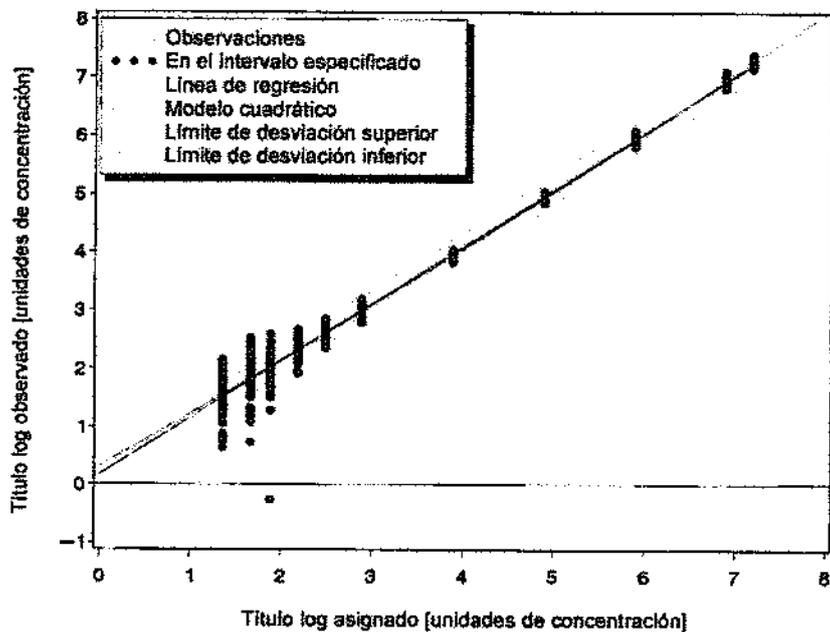
Para el volumen de procesamiento de 400 µl, la prueba cobas<sup>®</sup> HIV-1 fue lineal de 20,0 cp/ml a 1,00E+07 cp/ml (33,3 UI/ml a 1,67E+07 UI/ml) y presentó una desviación máxima respecto al mejor ajuste de la regresión no lineal inferior a  $\pm 0,07 \log_{10}$  (consulte la Ilustración 2). En el intervalo lineal, la exactitud de la prueba estuvo comprendida entre  $\pm 0,18 \log_{10}$ .

Para el volumen de procesamiento de 200 µl, la prueba cobas<sup>®</sup> HIV-1 fue lineal de 60,0 cp/ml a 1,00E+07 cp/ml (100,0 UI/ml a 1,67E+07 UI/ml) y presentó una desviación máxima respecto al mejor ajuste de la regresión no lineal inferior a  $\pm 0,08 \log_{10}$  (consulte la Ilustración 3). En el intervalo lineal, la exactitud de la prueba estuvo comprendida entre  $\pm 0,19 \log_{10}$ .

**Ilustración 2: Determinación del intervalo lineal en plasma conservado en EDTA (400 µl)**



**Ilustración 3: Determinación del intervalo lineal en plasma conservado en EDTA (200 µl)**



## Precisión intralaboratorio

La precisión de la prueba cobas® HIV-1 se determinó mediante el análisis de diluciones en serie de una muestra positiva alta para VIH-1 (grupo M subtipo B; cultivos de virus) en plasma conservado en EDTA negativo para el VIH. Se analizaron siete niveles de dilución (volumen de procesamiento de muestras de 400 µl) y cinco niveles de dilución (volumen de procesamiento de muestras de 200 µl) en 16 réplicas para cada nivel y volumen de procesamiento de muestras con tres lotes de los reactivos de la prueba cobas® HIV-1 en tres instrumentos distintos y con cuatro usuarios diferentes durante 12 días. Los resultados se muestran en la Tabla 5 y la Tabla 6.

La prueba cobas® HIV-1 presentó una precisión excelente para los tres lotes de reactivo analizados en un intervalo de concentración de 60,0 cp/ml a 2,00E+07 cp/ml con un volumen de procesamiento de muestras de 400 µl y de 1,00E+04 cp/ml a 2,00E+07 cp/ml con un volumen de procesamiento de muestras de 200 µl.

**Tabla 5: Precisión intralaboratorio de la prueba cobas® HIV-1 (muestras de plasma conservado en EDTA – volumen de procesamiento de muestras de 400 µl)\***

Concentración nominal (cp/ml)	Concentración asignada (cp/ml)	Material de origen	Plasma conservado en EDTA			
			Lote 1	Lote 2	Lote 3	Todos los lotes
			SD	SD	SD	SD agrupada
2,0E+07	1,54E+07	Cultivo celular	0,05	0,05	0,04	0,05
1,0E+06	7,70E+05	Cultivo celular	0,05	0,05	0,05	0,05
1,0E+05	7,70E+04	Cultivo celular	0,05	0,05	0,05	0,05
1,0E+04	7,70E+03	Cultivo celular	0,04	0,08	0,07	0,06
1,0E+03	7,70E+02	Cultivo celular	0,09	0,10	0,07	0,09
4,0E+02	3,08E+02	Cultivo celular	0,08	0,10	0,09	0,09
6,0E+01	7,70E+01	Cultivo celular	0,18	0,24	0,15	0,19

\* Se considera que los datos de título cuentan con una distribución log-normal y se analizan según la transformación de  $\log_{10}$ . Las columnas de desviaciones estándar (SD) presentan el total del título log-transformado para cada uno de los tres lotes de reactivo.

**Tabla 6: Precisión intralaboratorio de la prueba cobas® HIV-1 (muestras de plasma conservado en EDTA – volumen de procesamiento de muestras de 200 µl)\***

Concentración nominal (cp/ml)	Concentración asignada (cp/ml)	Material de origen	Plasma conservado en EDTA			
			Lote 1	Lote 2	Lote 3	Todos los lotes
			SD	SD	SD	SD agrupada
2,0E+07	1,54E+07	Cultivo de virus	0,04	0,04	0,04	0,04
1,0E+07	7,70E+06	Cultivo de virus	0,04	0,04	0,04	0,04
1,0E+06	7,70E+05	Cultivo de virus	0,03	0,04	0,05	0,04
1,0E+05	7,70E+04	Cultivo de virus	0,04	0,05	0,03	0,04
1,0E+04	7,70E+03	Cultivo de virus	0,05	0,04	0,04	0,04

\* Se considera que los datos de título cuentan con una distribución log-normal y se analizan según la transformación de  $\log_{10}$ . Las columnas de desviaciones estándar (SD) presentan el total del título log-transformado para cada uno de los tres lotes de reactivo.

## Verificación del grupo/subtipo

Se evaluó el rendimiento de la prueba cobas® HIV-1 para los subtipos del grupo M, el grupo O y el grupo N del VIH-1 mediante:

- Verificación del límite de detección para los subtipos del grupo M, el grupo O y el grupo N
- Verificación de la linealidad para los subtipos del grupo M, el grupo O y el grupo N
- Asignación de título realizada mediante cobas® HIV-1.

### Verificación del límite de detección para los subtipos del grupo M, el grupo O y el grupo N

Se diluyeron cultivos de muestras del VIH-1 para VIH-1 M (A, C, D, F, G, H, CRF01\_AE, CRF02\_AG), VIH-1 O y VIH-1 N en plasma conservado en EDTA utilizando la concentración LoD del grupo/subtipo predominante (VIH-1M subtipo B) según el análisis de LoD de la tasa de positividad del 95% (20,0 cp/ml). El análisis de la tasa de positividad se realizó con 42 réplicas de cada grupo/subtipo. Estos resultados verifican que la prueba cobas® HIV-1 es capaz de detectar el VIH para VIH-1 M (A, C, D, F, G, H, CRF01\_AE, CRF02\_AG), VIH-1 O y VIH-1 N en la concentración de 20 cp/ml con un intervalo de confianza unilateral superior del 95% mayor que la tasa de positividad esperada del 95%.

**Tabla 7: Verificación del LoD para los subtipos del grupo M, el grupo O y el grupo N del VIH-1 en 400 µl de plasma conservado en EDTA**

Grupo	Subtipo	Concentración analizada: 20,0 cp/ml		
		Número de réplicas positivas	Número de réplicas válidas	Tasa de posit. en % (IC unilateral superior del 95%)
M	A	39	42	92,86% (98,02%)
	C	42	42	100% (100%)
	D	41	42	97,62% (99,88%)
	F	39	42	92,86% (98,02%)
	G	38	42	90,48% (96,88%)
	H	41	42	97,62% (99,88%)
	CRF01_AE	40	42	95,24% (99,15%)
	CRF02_AG	41	42	97,62% (99,88%)
	O	39	42	92,86% (98,02%)
N		41	42	97,62% (99,88%)

### Verificación del intervalo de linealidad para los subtipos del grupo M, el grupo O y el grupo N

La serie de diluciones utilizada para la verificación del estudio de linealidad de los subtipos de la prueba cobas® HIV-1 de un panel de siete miembros con el que se cubre el intervalo lineal. Los miembros del panel se prepararon a partir de muestras de sobrenadante de cultivos celulares positivos para el ARN del VIH-1 de título elevado del grupo/subtipo respectivo. El intervalo lineal analizado de la prueba cobas® HIV-1 abarcaba desde el LLoQ (20,0 cp/ml para un volumen de procesamiento de muestras de 400 µl) hasta el ULoQ (1,0E+07 cp/ml) e incluía al menos dos puntos de decisión médica. Se analizaron 12 réplicas por nivel en plasma conservado en EDTA.

Se verificó el intervalo lineal de la prueba cobas® HIV-1 para los subtipos del grupo M, el grupo O y el grupo N. La desviación máxima entre la regresión lineal y el mejor ajuste de la regresión no lineal fue inferior a 0,12 log<sub>10</sub>.

## Especificidad

La especificidad de la prueba cobas<sup>®</sup> HIV-1 se determinó mediante el análisis de muestras de plasma conservadas en EDTA negativas para el VIH obtenidas de donantes individuales. Se analizaron 614 muestras individuales de plasma conservado en EDTA con tres lotes de reactivo de cobas<sup>®</sup> HIV-1. Todas las muestras dieron negativo para ARN del VIH-1. En el panel de la prueba, la especificidad de la prueba cobas<sup>®</sup> HIV-1 fue del 100,0% [el límite inferior del intervalo de confianza unilateral del 95% (Clopper Pearson) fue del 99,5%].

## Especificidad analítica

La especificidad analítica de la prueba cobas<sup>®</sup> HIV-1 se evaluó mediante la dilución de un panel de patógenos en plasma conservado en EDTA positivo para ARN del VIH y negativo para ARN del VIH (Tabla 8). Los patógenos se añadieron al plasma conservado en EDTA negativo al virus y se analizaron con y sin ARN del VIH. Ninguno de los patógenos distintos del VIH interfirió en el rendimiento de la prueba. La prueba cobas<sup>®</sup> HIV-1 generó resultados negativos para todas las muestras de patógenos sin fragmento objetivo del VIH-1 y resultados positivos para todas las muestras de patógenos con fragmento objetivo del VIH-1. Además, el título  $\log_{10}$  medio de cada una de las muestras positivas para el VIH-1 con organismos de posible reacción cruzada se situó en  $\pm 0,32 \log_{10}$  del título  $\log_{10}$  medio del control positivo respectivo añadido.

Tabla 8: Patógenos analizados para reactividad cruzada

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

## Especificidad analítica: sustancias interferentes

Se analizaron niveles elevados de triglicéridos (27,9-29,0 g/l), bilirrubina conjugada (0,18-0,22 g/l), bilirrubina no conjugada (0,19-0,2 g/l), albúmina (57,8-60,6 g/l), hemoglobina (1,8-2,3 g/l) y ADN humano (2 mg/l) en muestras en presencia y ausencia de ARN del VIH. El análisis de las sustancias demostró que no interferían con el rendimiento de la prueba cobas<sup>®</sup> HIV-1. Asimismo, se analizó la presencia de marcadores de enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR) y anticuerpos antinucleares (ANA).

Además, se analizaron los compuestos farmacológicos de la Tabla 9 con una concentración tres veces superior a la  $C_{max}$  tanto en presencia como en ausencia de ARN del VIH.

Se ha demostrado que ninguna de las posibles sustancias interferentes afecta al rendimiento de la prueba. La prueba cobas<sup>®</sup> HIV-1 generó resultados negativos para todas las muestras sin fragmento objetivo del VIH y resultados positivos para todas las muestras con fragmento objetivo del VIH-1. Además, el título  $\log_{10}$  medio de cada una de las muestras positivas para el VIH-1 con sustancias potencialmente interferentes se situó en  $\pm 0,20 \log_{10}$  del título  $\log_{10}$  medio del control positivo respectivo añadido.

**Tabla 8: Compuestos farmacológicos analizados para la interferencia mediante cuantificación del ARN del VIH con la prueba cobas® HIV-1**

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

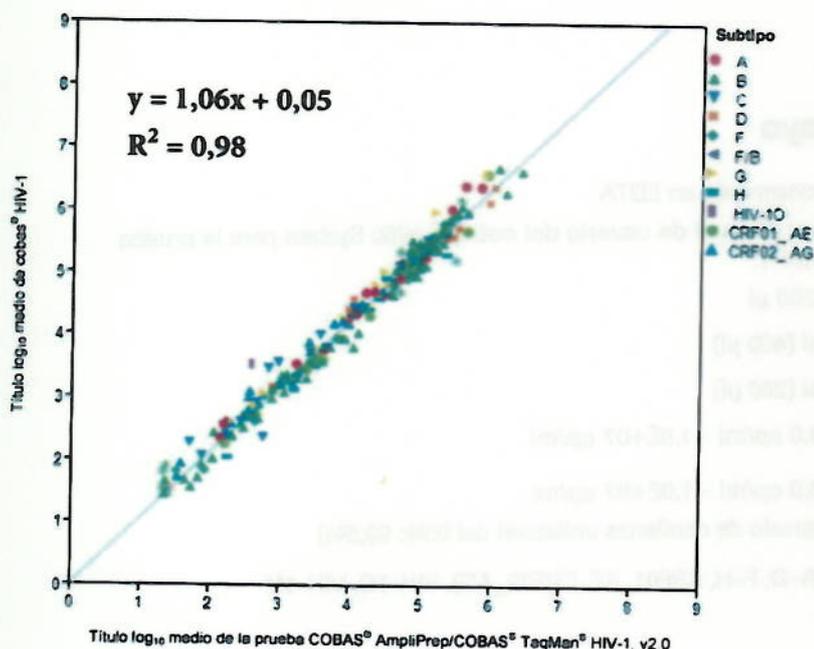
## Correlación de métodos

### Evaluación del rendimiento de la prueba cobas® HIV-1 en comparación con la prueba COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1, v2.0

Se comparó el rendimiento de la prueba cobas® HIV-1 y la prueba COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 v2.0 (prueba TaqMan® HIV-1, v2.0) mediante el análisis de 243 muestras de plasma conservado en EDTA de pacientes infectados por el VIH-1. Las muestras que contenían VIH-1 M (A-D, F-H, F/B, CRF01\_AE, CRF02\_AG) y VIH-1 O se analizaron por duplicado en un laboratorio externo. Se realizó una regresión de Deming con los títulos log-transformados.

En la ilustración 4 se muestran los resultados de la regresión de Deming. El símbolo \* de las ilustraciones indica una única determinación. El color representa el subtipo.

**Ilustración 4: Comparación del análisis de regresión entre las pruebas cobas® HIV-1 y TaqMan® HIV-1, v2.0 en muestras de plasma conservado en EDTA**



### Fallo de todo el sistema

La tasa de fallo de todo el sistema de la prueba cobas® HIV-1 se determinó mediante el análisis de 100 réplicas de plasma conservado en EDTA al que se añadió VIH-1 grupo M subtipo B. Dichas muestras se analizaron con una concentración de fragmento objetivo de aproximadamente 3 x LoD.

Los resultados del estudio indican que todas las réplicas fueron válidas y positivas para el fragmento objetivo del VIH-1, lo que representa una tasa de fallo de todo el sistema del 0,0%. El intervalo de confianza bilateral exacto del 95% fue del 0,0% para el límite inferior y del 3,6% para el límite superior [0%: 3,6%].

### Contaminación cruzada

La tasa de contaminación cruzada de la prueba cobas® HIV-1 se determinó mediante el análisis de 230 réplicas de muestras de plasma conservado en EDTA negativo al VIH y 235 réplicas de una muestra de VIH-1 con un título alto de 1,9E+07 cp/ml. En total, se realizaron cinco series con muestras positivas y negativas utilizando un método de ensayo con configuración de tablero de ajedrez.

Las 230 réplicas de las muestras negativas resultaron negativas, por lo que la tasa de contaminación cruzada fue del 0,0% (intervalo de confianza unilateral superior del 95% del 1,3%).

## Información adicional

### Características principales del ensayo

<b>Tipo de muestra</b>	Plasma conservado en EDTA
<b>Cantidad mínima de muestra necesaria</b>	Consulte el Manual de usuario del cobas® 4800 System para la prueba cobas® HIV-1.
<b>Volumen de procesamiento de muestras</b>	400 µl o 200 µl
<b>Sensibilidad analítica</b>	14,2 cp/ml (400 µl) 43,9 cp/ml (200 µl)
<b>Intervalo lineal</b>	400 µl: 20,0 cp/ml - 1,0E+07 cp/ml 200 µl: 60,0 cp/ml - 1,0E+07 cp/ml
<b>Especificidad</b>	100% (intervalo de confianza unilateral del 95%: 99,5%)
<b>Genotipos detectados</b>	VIH-1M (A-D, F-H, CRF01_AE, CRF02_AG), VIH-1O, VIH-1N

## Símbolos

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

Tabla 10: Símbolos utilizados en las etiquetas de los productos de diagnóstico mediante PCR de Roche

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



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

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

## Fabricante y distribuidores

Tabla 11: Fabricante y distribuidores



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



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

Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Strasse 116  
68305 Mannheim, Germany

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

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

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

Roche Diagnostics  
2, Avenue du Vercors  
38240 Meylan, France

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

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

## Marcas registradas y patentes

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

## Copyright

©2015 Roche Molecular Systems, Inc.



## Bibliografia

1. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med.* 1997;126(12):946-954.
2. Mellors JW, Margolick JB, Phair JP, et al. Prognostic value of HIV-1 RNA, CD4 cell count, and CD4 Cell count slope for progression to AIDS and death in untreated HIV-1 infection. *JAMA.* 2007;297(21):2349-2350.
3. Guidelines for the use of antiviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services (DHHS); 2015.
4. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2011;365(6):493-505.
5. Phillips AN, Pillay D, Garnett G, et al. Effect on transmission of HIV-1 resistance of timing of implementation of viral load monitoring to determine switches from first to second-line antiretroviral regimens in resource-limited settings. *AIDS.* 2011;25(6):843-850.
6. Sigaloff KC, Hamers RL, Wallis CL, et al. Unnecessary antiretroviral treatment switches and accumulation of HIV resistance mutations; two arguments for viral load monitoring in Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;58(1):23-31.
7. European AIDS Clinical Society 2013 Guidelines. <http://www.eacsociety.org/Guidelines.aspx>.
8. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection – Recommendations for a public health approach. World Health Organization HIV/AIDS Programme, Geneva. June 2013.
9. Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ, et al.; Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society – USA panel. *JAMA.* 2014;312:410-25.
10. Do T, Duncan J, Butcher A, Liegler T. Comparative frequencies of HIV low-level viremia between real-time viral load assays at clinically relevant thresholds. *J Clin Virol.* 2011;52 Suppl 1:S83-S89.
11. Paba P, Fabeni L, Ciccozzi M, Perno CF, Ciotti M. Performance evaluation of the COBAS/TaqMan HIV-1 v2.0 in HIV-1 positive patients with low viral load: a comparative study. *J Virol Methods.* 2011;173(2):399-402.
12. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene.* 1990;93:125-128.
13. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature.* 1995;373:487-493.
14. Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: structural basis for specificity and catalysis. *Cell.* 1995;80:869-878.
15. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (NY).* 1992;10:413-417.
16. Heid CA, Stevens J, Livak JK, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res.* 1996;6:986-994.
17. Center for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories, 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health HHS Publication No. (CDC) 21-1112, revised December 2009.
18. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. CLSI Document M29-A4;Wayne, PA;CLSI, 2014.

## Revisión del documento

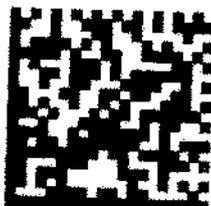
Información de revisión del documento	
Doc Rev. 1.0 08/2015	Primera publicación.

# **PROYECTO DE ROTULOS**

## PROYECTO DE ROTULO

Rótulos externos: ver a continuación la impresión del envase secundario. La información de lote y vencimiento será codificada bajo el sistema UDI.

Etiqueta UDI



**GTIN** 00875197005547  
Global Trade Item Number

**LOT** Z12345

 2035-01-31

66979599196-01

### Sobre-rótulo externo colocado localmente

Directora Técnica: Vanesa Diambra - Farmacéutica  
Autorizado por la A.N.M.A.T. CERT XXXX  
Establecimiento importador:  
Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).  
Av. Belgrano 2126 - Don Torcuato, Pcia. de Buenos Aires  
República Argentina

Uso profesional exclusivo

Rótulos internos



Imagen del producto



**cobas**

**COB800 HIV-1 AMP/DET**

2°C

**IVD**

**120**

**cobas® HIV-1**

Quantitative nucleic acid test  
for use on the cobas® 4800 System

**REF** P/N 0897569

**Cont**  
MMX R1 10 x 1.75 mL  
HIV-1 MMX R2 10 x 0.5 mL  
RNA CS 10 x 1.75 mL

Quantitative nucleic acid test for use on the cobas® 4800 System

Quantitativer Nukleinsäuretest zur Verwendung auf dem cobas® 4800 System

Per quantitatív a áacido nucleic que a utilitzar amb el sistema cobas® 4800

Per quantitatív a áacido nucleic que a utilizar amb el sistema cobas® 4800

Prueba cuantitativa de ácido nucleico para uso en el sistema cobas® 4800

Teste de ácido nucleico quantitativo para utilização no sistema cobas® 4800

Kvantitatív nukleinsäuretest för användning på cobas® 4800 systemet

Kvantitatív nukleinsäuretest för användning på cobas® 4800 systemet

Испытание на количественное определение нуклеиновой кислоты в системе cobas® 4800

Kvantitatív nukleinsäuretest för användning på cobas® 4800 systemet

0793924800-1-01

**COB800 HIV-1 AMP/DET**

Made in Germany or the United States

**Roche Diagnostics GmbH**  
Bldg. 303, Grenacherstr. 12  
D-68299 Mannheim, Germany

**Roche Diagnostics GmbH**  
Bldg. 303, Grenacherstr. 12  
D-68299 Mannheim, Germany

**Roche Diagnostics GmbH**  
Bldg. 303, Grenacherstr. 12  
D-68299 Mannheim, Germany

**Roche Diagnostics GmbH**  
Bldg. 303, Grenacherstr. 12  
D-68299 Mannheim, Germany

**Roche Diagnostics GmbH**  
Bldg. 303, Grenacherstr. 12  
D-68299 Mannheim, Germany

**Roche Diagnostics GmbH**  
Bldg. 303, Grenacherstr. 12  
D-68299 Mannheim, Germany

**Roche Diagnostics GmbH**  
Bldg. 303, Grenacherstr. 12  
D-68299 Mannheim, Germany

**Roche Diagnostics GmbH**  
Bldg. 303, Grenacherstr. 12  
D-68299 Mannheim, Germany

**Roche Diagnostics GmbH**  
Bldg. 303, Grenacherstr. 12  
D-68299 Mannheim, Germany

**Roche Diagnostics GmbH**  
Bldg. 303, Grenacherstr. 12  
D-68299 Mannheim, Germany

**Roche Diagnostics GmbH**  
Bldg. 303, Grenacherstr. 12  
D-68299 Mannheim, Germany

**Roche Diagnostics GmbH**  
Bldg. 303, Grenacherstr. 12  
D-68299 Mannheim, Germany

**Roche Diagnostics GmbH**  
Bldg. 303, Grenacherstr. 12  
D-68299 Mannheim, Germany

**Roche Diagnostics GmbH**  
Bldg. 303, Grenacherstr. 12  
D-68299 Mannheim, Germany

**Roche Diagnostics GmbH**  
Bldg. 303, Grenacherstr. 12  
D-68299 Mannheim, Germany

**Roche Diagnostics GmbH**  
Bldg. 303, Grenacherstr. 12  
D-68299 Mannheim, Germany

**Roche Diagnostics GmbH**  
Bldg. 303, Grenacherstr. 12  
D-68299 Mannheim, Germany

**Roche Diagnostics GmbH**  
Bldg. 303, Grenacherstr. 12  
D-68299 Mannheim, Germany

**Roche Diagnostics GmbH**  
Bldg. 303, Grenacherstr. 12  
D-68299 Mannheim, Germany

**Roche Diagnostics GmbH**  
Bldg. 303, Grenacherstr. 12  
D-68299 Mannheim, Germany

**Roche Diagnostics GmbH**  
Bldg. 303, Grenacherstr. 12  
D-68299 Mannheim, Germany

**Roche Diagnostics GmbH**  
Bldg. 303, Grenacherstr. 12  
D-68299 Mannheim, Germany

**cobas® HIV-1**  
Quantitative nucleic acid test  
for use on the cobas® 4800 System

**COB800 HIV-1 AMP/DET**

**cobas**

**CE**  
0123

UDI label here





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018

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

**Número:**

**Referencia:** 1-47-3110-4003-16-9

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 42 pagina/s.



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

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

Expediente nº 1-47-3110-4003/16-9

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo con lo solicitado por la 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: **cobas® HIV-1.**

Indicación de uso: Prueba de amplificación de ácidos nucleicos para la detección y cuantificación del virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (HIV-1) en plasma humano conservado en EDTA.

Forma de presentación: Envases por 120 determinaciones, conteniendo: 1 cassette integral de reactivos.

Período de vida útil y condición de conservación: 16 meses, conservado a 2 y 8°C.

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

Nombre y dirección del fabricante: ROCHE MOLECULAR SYSTEMS Inc. 1080 US Highway 202 South Branchburg, NJ 08876, (USA) para ROCHE DIAGNOSTICS GmbH. Sandhofer Strasse 116; 68305 Mannheim. (ALEMANIA).

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO USO IN VITRO PM-740-551.

Disposición Nº **001409**  
**15 FEB 2018**

**DR. ROBERTO LEDE**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.