



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

DISPOSICIÓN N° 7 0 6 9

BUENOS AIRES 30 JUN 2016

VISTO, el expediente n° 1-47-3110-2662/15-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones 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 de uso "in Vitro" denominado COBAS® HIV-1 / PRUEBA DE AMPLIFICACIÓN DE ÁCIDOS NUCLÉICOS *IN VITRO* PARA LA CUANTIFICACIÓN DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA DE TIPO 1 (HIV-1), EN PLASMA CONSERVADO EN EDTA DE PACIENTES INFECTADOS CON HIV-1, EN LOS INSTRUMENTOS COBAS® 6800/8800 SYSTEMS.

Que a fojas 280 consta el informe de evaluación técnica de la documentación, realizada por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que los productos reúnen las condiciones de aptitud requeridas para su autorización, asimismo se deberá comunicar por nota al Servicio de Productos para Diagnóstico la primer importación del producto de referencia con el objetivo de efectuar la evaluación del primer lote en el país.

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



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

DISPOSICIÓN Nº 7069

Que se ha dado cumplimiento a los términos que establecen la Ley 16.463, Resolución Ministerial Nº 145/98 y Disposición ANMAT Nº 2674/99.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1490/92 y por el Decreto Nº 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

D I S P O N E:

ARTICULO 1º.- Autorízase la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso "in Vitro" denominado COBAS® HIV-1 / PRUEBA DE AMPLIFICACIÓN DE ÁCIDOS NUCLÉICOS *IN VITRO* PARA LA CUANTIFICACIÓN DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA DE TIPO 1 (HIV-1), EN PLASMA CONSERVADO EN EDTA DE PACIENTES INFECTADOS CON HIV-1, EN LOS INSTRUMENTOS COBAS® 6800/8800 SYSTEMS que será elaborado por ROCHE MOLECULAR SYSTEMS, Inc. 1080 US Highway 202 South, Branchburg, NJ 08876 (USA) para ROCHE DIAGNOSTICS GmbH. Sandhofer Strasse 116; 68305 Mannheim. (ALEMANIA) e importado por PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I. (DIVISIÓN DIAGNÓSTICA) a expendirse en envases conteniendo (Nº de catálogo: 07000995190) CASSETTE INTEGRAL DE REACTIVOS PARA 96 DETERMINACIONES; cuya composición se detalla a fojas 28 y 29 con un período de vida útil de 7 (SIETE) meses desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8 °C .



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

DISPOSICIÓN N° 7069

ARTICULO 2º.- Acéptense los rótulos y manual de instrucciones obrantes a fojas 51 a 163, desglosándose las fojas 57 a 93 debiendo constar en los mismos que la fecha de vencimiento es la declarada por el elaborador impreso en los rótulos de cada partida.

ARTICULO 3º.- Extiéndase el Certificado correspondiente.

ARTICULO 4º.- LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA, se reserva el derecho de reexaminar los métodos de control, estabilidad y elaboración cuando las circunstancias así lo determinen.

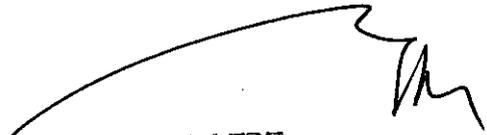
ARTICULO 5º.- Regístrese; gírese a Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos, por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágasele entrega de la copia autenticada de la presente Disposición junto con la copia de los proyectos de rótulos, manual de instrucciones y el Certificado correspondiente. Cumplido, archívese.-

Expediente nº: 1-47-3110-2662/15-0.

DISPOSICIÓN N°:

av.

7069


DR. ROBERTO LEDESMA
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

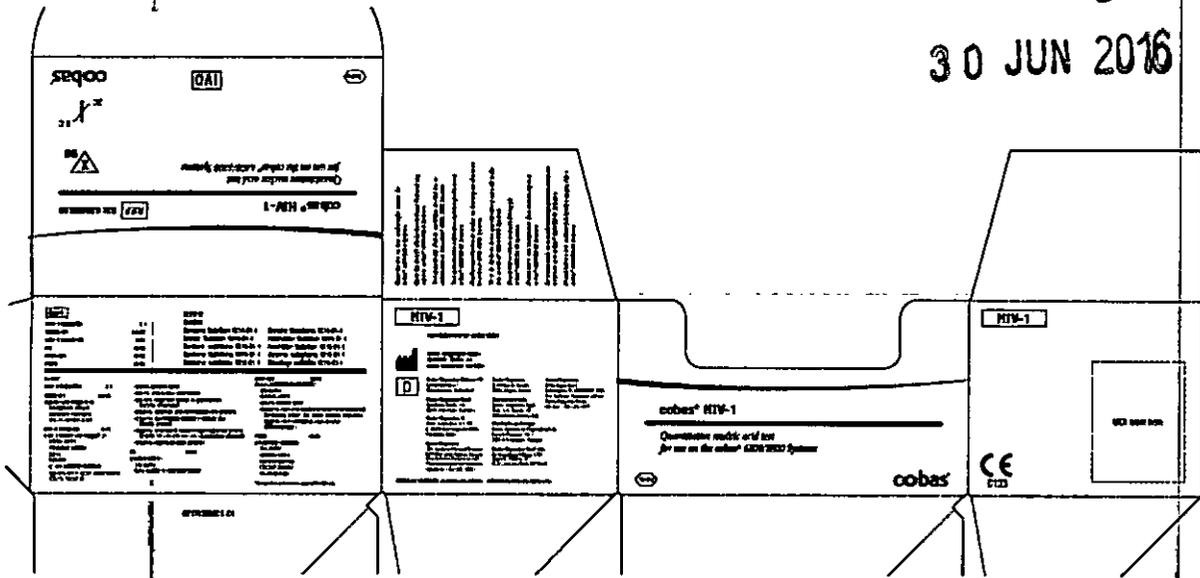
PROYECTO DE RÓTULO:

cobas HIV-1 (catálogo N° 7000995)



7069

30 JUN 2016

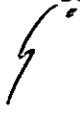


Establecimiento importador:

Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).
Av. Belgrano 2126
Don Torcuato, Pcia. de Buenos Aires
República Argentina
Director Técnico: Dr. Aldo Chiarelli - Farmacéutico

"Autorizado por la A.N.M.A.T."

Certificado N°:



Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.
DIVISION DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

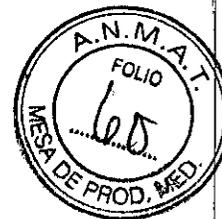
7069



PROYECTO DE INSTRUCCIONES DE USO

Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e.L.
DIVISION DIAGNOSTICA
DIRECTOR TECNICO

7069

**cobas[®]****cobas[®] HIV-1****Prueba cuantitativa de ácidos nucleicos
para uso en los cobas[®] 6800/8800 Systems***Para diagnóstico in vitro***cobas[®] HIV-1**

P/N: 07000995190

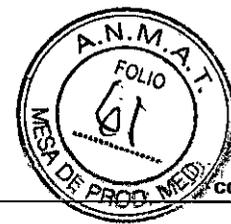
cobas[®] HBV/HCV/HIV-1 Control Kit

P/N: 06997767190

cobas[®] NHP Negative Control Kit

P/N: 07002220190

Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e.L.
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA
DIRECTOR TÉCNICO



7069

cobas® HIV-1

Tabla de contenido

- Uso previsto 4**
- Resumen y explicación de la prueba..... 4**
- Reactivos y materiales..... 7**
 - Reactivos y controles de cobas' HIV-1 7
 - Reactivos cobas omni para la preparación de muestras..... 10
 - Requisitos de almacenamiento y manipulación..... 11
 - Material adicional necesario 12
 - Instrumentos y software necesarios..... 12
- Precauciones y requisitos de manipulación 13**
 - Advertencias y precauciones..... 13
 - Manipulación de reactivos 14
 - Buenas prácticas de laboratorio..... 14
- Obtención, transporte y almacenamiento de las muestras..... 14**
 - Muestras 15
- Instrucciones de uso 16**
 - Notas sobre el procedimiento..... 16
 - Ejecución de la prueba cobas' HIV-1..... 16
- Resultados 17**
 - Control de calidad y validez de los resultados..... 17
 - Interpretación de los resultados 18
 - Limitaciones del procedimiento..... 18
- Evaluación no clínica del rendimiento 19**
 - Características clave de rendimiento 19
 - Límite de detección (LoD)..... 19
 - Intervalo lineal 20
 - Precisión intralaboratorio..... 22

07175426001-02ES

Doc Rev. 1.0

Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e.L.
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA
DIRECTOR TÉCNICO



Verificación de los subtipos..... 23

Especificidad..... 25

Especificidad analítica..... 25

Especificidad analítica: sustancias interferentes..... 26

Comparación del rendimiento con la prueba COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1, v2.0..... 27

Fallo de todo el sistema..... 28

Contaminación por arrastre..... 28

Información adicional 29

Características principales de la prueba 29

Fabricante y distribuidores 31

Marcas registradas y patentes 31

Copyright..... 31

Bibliografía 32

Revisión del documento 34

Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROGER S.A.Q. e.I.
DIVISION DIAGNOSTICA
DIRECTOR TECNICO

7069



cobas® HIV-1

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 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 virus de la inmunodeficiencia humana (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+. 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+ quedan equilibrados por los altos índices de eliminación vírica, muerte de las células infectadas y reabastecimiento de linfocitos CD4+, lo que da lugar a niveles relativamente estables de viremia plasmática y linfocitos CD4+ 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.^{1,2} 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.³ 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%.⁴

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. 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.^{5,6} Por este motivo, múltiples directrices tanto nacionales como internacionales recomiendan la cuantificación de la carga viral del VIH-1.^{3,7-9}

07175426001-02ES

Doc Rev. 1.0

4

Dr. ALDO A. CHEARELLI
PRODUCTOS BOEHRER S.A.Q. e.L.
DIVISION DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

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 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, puesto que algunos pacientes pueden presentar un nivel bajo de viremia sin que se produzca un avance de la carga viral.³ En Europa, las directrices siguen indicando que el objetivo pasa por reducir los resultados de la carga viral por debajo de 50 copias/ml.⁷ 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,^{10,11} 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 y que, por otra parte, todavía está por definir.¹² En julio de 2013, la OMS también empezó a recomendar la utilización de pruebas de carga viral en situaciones de recursos limitados y estableció en 1.000 copias/ml el umbral para determinar un fracaso virológico que exija decisiones de gestión del tratamiento.⁸

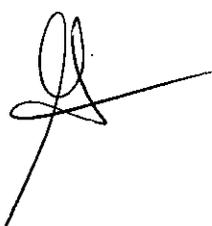
Además de la monitorización de la respuesta al tratamiento, las directrices recomiendan valorar la carga viral para determinar si un paciente con un recuento de células CD4+ > 500 células/mm³ (carga viral > 100.000 copias/ml) debería iniciar un tratamiento TAR y para garantizar que la secuenciación de 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

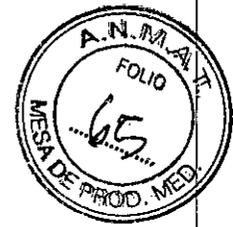
La prueba cobas® HIV-1 es una prueba cuantitativa realizada en el cobas® 6800 System y en el cobas® 8800 System. La prueba cobas® HIV-1 permite la detección y cuantificación de ARN del VIH-1 en plasma conservado en EDTA de pacientes infectados. La detección y la cuantificación se realizan mediante dos sondas, que no discriminan entre los subtipos del grupo M del VIH-1 ni entre los grupos O y N del VIH-1. La carga viral se cuantifica mediante un estándar de cuantificación de Armored RNA diferente del VIH-1 (RNA-QS) y que se añade a cada una de las muestras durante su 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. Los cobas® 6800/8800 Systems constan del módulo de suministro de muestras, el módulo de transferencia, el módulo de procesamiento y el módulo analítico. La gestión de datos automática se realiza mediante el software cobas® 6800/8800, 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-1 detectado, un valor del intervalo lineal LLoQ < x < ULoQ. Los resultados pueden revisarse directamente en la pantalla del sistema, exportarse o imprimirse como informe.



7069



064

cobas® HIV-1.

La extracción de ácidos nucleicos de las muestras de paciente, controles externos y moléculas de Armored RNA añadido (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 restos celulares y potenciales inhibidores de la PCR se eliminan en los siguientes pasos con el reactivo de lavado y los ácidos nucleicos purificados se eluyen de las partículas de vidrio magnéticas mediante el buffer 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 genoma del VIH-1. 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-1. 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 de Master Mix incluye trifosfato de deoxiuridina (dUTP), en lugar de trifosfato desoxitimidina (dTTP), que se incorpora al ADN recién sintetizado (amplicón).¹³⁻¹⁵ 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 eliminan los amplicones nuevos porque la enzima AmpErase se inactiva cuando se expone a temperaturas superiores a los 55 °C.

El reactivo Master Mix de 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 objetivo distintos.^{16,17} Cuando no se une a la secuencia objetivo, la señal fluorescente de las sondas intactas se elimina 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.

07175426001-02ES

Doc Rev. 1.0

Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.
DIVISION DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO



065

7069

cobas® HIV-1

Reactivos y materiales

Reactivos y controles de cobas® HIV-1

Todos los reactivos y controles sin abrir deben almacenarse como se recomienda en la Tabla 1 a Tabla 4.

Tabla 1 cobas® HIV-1

cobas® HIV-1		
Almacenar a 2-8 °C		
Casete para 96 pruebas (P/N 07000995190)		
Componentes del kit	Ingredientes del reactivo	Cantidad por kit 96 pruebas
Solución de proteinasa (PASE)	Buffer Tris, < 0,05% de EDTA, cloruro de calcio, acetato de calcio, 8% (p/v) de proteinasa EUH210: Puede solicitarse la ficha de datos de seguridad. EUH208: Puede provocar una reacción alérgica. Contiene: Subtilisina, 9014-01-1	13 ml
Estándar de cuantificación del ARN (RNA-QS)	Buffer Tris, < 0,05% de EDTA, < 0,001% de constructo de Armored RNA diferente del VIH que contiene regiones de secuenciación específicas del cebador y la sonda (ARN no infeccioso encapsulado en bacteriófago MS2), < 0,1% de azida sódica	13 ml
Buffer de elución (EB)	Buffer Tris, 0,2% de metil-4-hidroxibenzoato	13 ml
Reactivo 1 de Master Mix (MMX-R1)	Acetato de manganeso, hidróxido potásico, < 0,1% de azida sódica	5,5 ml
Reactivo 2 de Master Mix para VIH-1 (HIV-1 MMX-R2)	Buffer 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 que van en un sentido y en sentido contrario 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 del VIH, < 0,01% de aptámero oligonucleótido, < 0,1% de ADN polimerasa Z05D, < 0,1% de enzima AmpErase (uracil-N-glicosilasa) (microbiana), < 0,1% de azida sódica	6 ml

07175426001-02ES

Doc Rev. 1.0

Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e.L.
DIVISIÓN DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

7



066

7069

cobas® HIV-1

Tabla 2 cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit

cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit

Almacenar a 2-8 °C

(P/N: 06997767190)

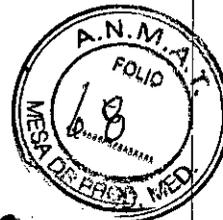
Componentes del kit	Ingredientes del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia
Control positivo bajo para VHB/VHC/VIH-1 (HBV/HCV/HIV-1 L(+))C	< 0,001% de Armored ARN de VIH-1 grupo M encapsulado en proteína recubierta de bacteriófago MS2, < 0,001% de ADN (plásmido) sintético de VHB 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 VHC y el VIH-1/2, HBsAg y anticuerpos anti-HBc; ARN de VIH-1, ARN de VIH-2, ARN de VHC, ADN de VHB, ARN de VHE, ARN de VNO y ADN de CMV no detectables mediante métodos de PCR. 0,1% de conservante ProClin® 300	5,2 ml (8 x 0,65 ml)	  Advertencia 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. P302 + P352: EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL, lavar con agua y jabón abundantes. P333 + P313: En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico. P363: Lavar las prendas contaminadas antes de volver a usarlas.
Control positivo alto para VHB/VHC/VIH-1 (HBV/HCV/HIV-1 H(+))C	< 0,001% de ARN (Armored) sintético de VIH-1 grupo M de título alto 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 VHC y el VIH-1/2, HBsAg y anticuerpos anti-HBc; ARN de VIH-1, ARN de VIH-2, ARN de VHC, ADN de VHB, ARN de VHE, ARN de VNO y ADN de CMV no detectables mediante métodos de PCR. 0,1% de conservante ProClin® 300	5,2 ml (8 x 0,65 ml)	  Advertencia 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. P302 + P352: EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL, lavar con agua y jabón abundantes. P333 + P313: En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico. P363: Lavar las prendas contaminadas antes de volver a usarlas.

07175426001-02ES

Doc Rev. 1.0

8


Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHA S.A.Q. e.L.
DIVISION DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO



067

7 0 6 9

cobas® HIV-1

Tabla 3 cobas® NHP Negative Control Kit

cobas® NHP Negative Control Kit

Almacenar a 2-8 °C

(P/N 07002220190)

Componentes del kit	Ingredientes del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia
Control negativo para plasma humano normal (NHP-NC)	<p>Plasma humano normal, no reactivo según las pruebas autorizadas para anticuerpos frente al VHC, anticuerpos frente al VIH-1/2, HBsAg y anticuerpos anti-HBc; ARN de VIH-1, ARN de VIH-2, ARN de VHC, ADN de VHB, ARN de VHE, ARN de VNO y ADN de CMV no detectables mediante métodos de PCR.</p> <p>< 0,1% de conservante ProClin® 300</p>	16 ml (16 x 1 ml)	  <p>Advertencia</p> <p>H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel.</p> <p>P261: Evitar respirar el polvo/el humo/ el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.</p> <p>P272: Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo.</p> <p>P280: Utilice guantes protectores.</p> <p>P302 + P352: EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL, lavar con agua y jabón abundantes.</p> <p>P333 + P313: En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico.</p> <p>P363: Lavar las prendas contaminadas antes de volver a usarlas.</p>

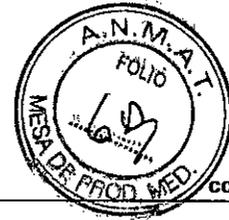
E

07175426001-02ES

Doc Rev. 1.0

9

Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.
DIVISION DIAGNOSTICA
DIRECTOR TECNICO



cobas® HIV-1

Reactivos cobas omni para la preparación de muestras

7069

Tabla 4 Reactivos cobas omni para la preparación de muestras*

Reactivos	Ingredientes del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia
cobas omni MGP Reagent (MGP) Almacenar a 2-8 °C (P/N: 06997546190)	Partículas de vidrio magnéticas, buffer Tris, 0,1% de metil-4 hidroxibenzoato, < 0,1% de azida sódica	480 pruebas	No aplicable
cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Almacenar a 2-8 °C (P/N: 06997511190)	Buffer Tris, 0,1% de metil-4 hidroxibenzoato, < 0,1% de azida sódica	4 x 875 ml	No aplicable
cobas omni Lysis Reagent (LYS) Almacenar a 2-8 °C (P/N: 06997538190)	42,56% (p/p) de tiocianato de guanidina, 5% (p/v) de polidocanol, 2% (p/v) de ditiotreitol, citrato de sodio dihidratado	4 x 875 ml	 Peligro H302: Nocivo por ingestión. H318: Provoca lesiones oculares graves. H412: Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos. EUH032: En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos. P301 + P312: EN CASO DE INGESTIÓN: Llamar a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico en caso de malestar. P264: Lavarse la piel concienzudamente tras la manipulación. P270: No comer, beber ni fumar durante su utilización. P273: Evítese su liberación al medio ambiente. P280: Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección. P305 + P351 + P338: 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. P310: Llamar inmediatamente a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico. P330: Enjuagarse la boca.
cobas omni Wash Reagent (WASH) Almacenar a 15-30 °C (P/N: 06997503190)	Citrato de sodio dihidratado, 0,1% de metil-4-hidroxibenzoato	4,2 l	No aplicable

* Estos reactivos no están incluidos en el kit de la prueba cobas® HIV-1. Consulte el listado de material adicional necesario (Tabla 7).

07175426001-02ES

Doc Rev. 1.0

10

Dr. ALDO A. CHIARELLI
 PRODUCTOS ROCHE S.A. Q. de L.
 DIVISIÓN DIAGNOSTICA
 DIRECTOR TÉCNICO



Requisitos de almacenamiento y manipulación

Los reactivos deben almacenarse y manipularse según las indicaciones de la Tabla 5 y la Tabla 6.

Cuando los reactivos no están cargados en los cobas® 6800/8800 Systems, almacénelos a la temperatura correspondiente especificada en la Tabla 5.

Tabla 5 Almacenamiento de reactivos (cuando el reactivo no está cargado en el sistema)

Reactivo	Temperatura de almacenamiento
cobas® HIV-1	2-8 °C
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	2-8 °C
cobas® NHP Negative Control Kit	2-8 °C
cobas® omni Lysis Reagent	2-8 °C
cobas® omni MGP Reagent	2-8 °C
cobas® omni Specimen Diluent	2-8 °C
cobas® omni Wash Reagent	15-30 °C

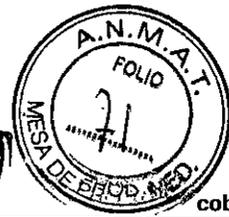
Los reactivos cargados en los cobas® 6800/8800 Systems se almacenan a la temperatura correspondiente adecuada y el sistema controla su fecha de caducidad. Los cobas® 6800/8800 Systems solamente permiten utilizar los reactivos cuando se cumplen todas las condiciones indicadas en la Tabla 6. El sistema evita automáticamente el uso de reactivos caducados. La Tabla 6 ayuda al usuario a entender las condiciones de manipulación de los reactivos de los cobas® 6800/8800 Systems.

Tabla 6 Condiciones de caducidad de los reactivos de los cobas® 6800/8800 Systems

Reactivo	Fecha de caducidad del kit	Estabilidad del kit abierto	Serie en las que se puede utilizar el kit	Período de estabilidad (horas acumuladas de carga fuera de la nevera)
cobas® HIV-1	No caducado	30 días desde el primer uso	Máx. 10 series	Máx. 8 horas
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	No caducado	No aplicable	No aplicable	Máx. 8 horas
cobas® NHP Negative Control Kit	No caducado	No aplicable	No aplicable	Máx. 10 horas
cobas® omni Lysis Reagent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable
cobas® omni MGP Reagent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable
cobas® omni Specimen Diluent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable
cobas® omni Wash Reagent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable

* El tiempo se calcula desde la primera vez que se carga el reactivo en los cobas® 6800/8800 Systems.

7069



070

cobas® HIV-1

Material adicional necesario

Tabla 7 Materiales y material fungible para uso con los **cobas®** 6800/8800 Systems

Material	P/N
cobas omni Processing Plate	05534917001
cobas omni Amplification Plate	05534941001
cobas omni Pipette Tips	05534925001
cobas omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Bolsa para residuos sólidos	07435967001
Recipiente de residuos sólidos	07094361001

Instrumentos y software necesarios

Es necesario instalar el software **cobas®** 6800/8800 y el paquete de análisis **cobas®** HIV-1 en los instrumentos. El IG (Instrument Gateway) se suministra con el sistema.

Tabla 8 Instrumentos

Equipo	P/N
cobas® 6800 System (opción móvil)	05524245001 y 06379672001
cobas® 6800 System (fijo)	05524245001 y 06379664001
cobas® 8800 System	05412722001
Módulo de suministro de muestras	06301037001

Consulte el Manual de usuario de los **cobas®** 6800/8800 Systems para obtener información adicional sobre los tubos primarios y secundarios compatibles con cada instrumento.

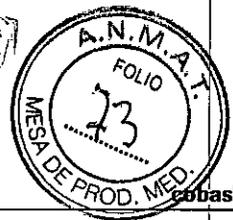
Nota: póngase en contacto con su representante local de Roche para obtener una lista de pedido detallada para racks de muestras, racks para puntas obstruidas y bandejas de racks compatibles con cada instrumento.

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 de esta prueba, deben extremarse las precauciones para evitar cualquier tipo de contaminación de los reactivos 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 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.^{18,19} 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 los cobas® 6800/8800 Systems.
- Todos los materiales de origen humano deben considerarse potencialmente infecciosos y manipularse teniendo en cuenta las precauciones generales. En caso de que se produzca un derrame, desinfecte de inmediato con una solución recién preparada de hipoclorito de sodio al 0,5% en agua destilada o desionizada (lejía doméstica diluida a 1:10) o siga los procedimientos apropiados del laboratorio.
- El cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit y el cobas® NHP Negative Control Kit contienen plasma procedente de sangre humana. Se ha analizado el material original mediante las pruebas para anticuerpos autorizadas y no se ha considerado reactivo para la presencia de anticuerpos del VHC, del VIH-1/2, HBsAg y anticuerpos anti-HBc. En el análisis del plasma humano normal con métodos de PCR no se ha detectado ARN de VIH-1 (grupos M y O), ARN de VIH-2, ARN de VHC, ADN de VHB, ARN de VHE, ARN de VNO o ADN de CMV. Ningún método de prueba conocido puede garantizar totalmente que un producto derivado de la sangre humana no transmita agentes infecciosos.
- **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.



Manipulación de reactivos

- Manipule todos los reactivos, controles y muestras de acuerdo con las prácticas de laboratorio recomendadas para evitar la contaminación por arrastre de las muestras o los controles.
- Antes de utilizarlos, revise cada casete de reactivo, diluyente, reactivo de lisis y reactivo de lavado para asegurarse de que no hay signos de fugas. No utilice el material si hay alguna evidencia de fuga.
- El **cobas omni** Lysis Reagent 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.
- Los kits de la prueba **cobas® HIV-1**, el **cobas omni** MGP Reagent y el **cobas omni** Specimen Diluent 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 omni** Lysis Reagent, que contiene tiocianato de guanidina, entre en contacto con la solución de hipoclorito de sodio (lejía). Tales mezclas pueden producir gases de alta toxicidad.
- Elimine todos los materiales que hayan estado en contacto con las muestras y los reactivos de acuerdo con la reglamentación nacional, estatal y local.

Buenas prácticas de laboratorio

- No pipetee con la boca.
- No se debe comer, beber ni fumar en las áreas de trabajo.
- Utilice guantes, bata de laboratorio y protección ocular cuando manipule las muestras y los reactivos. Es necesario cambiarse los guantes entre la manipulación de las muestras y de los kits **cobas® HIV-1** y los reactivos **cobas omni** para evitar la contaminación. Evite la contaminación de los guantes durante la manipulación de las muestras y de los controles.
- Lávese bien las manos después de manipular las muestras y los reactivos del kit, y cuando se saque los guantes.
- 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%.
- Si se produce algún derrame sobre el **cobas® 6800/8800** instrument, siga las instrucciones descritas en el Manual de usuario de los **cobas® 6800/8800** Systems para limpiar y descontaminar correctamente la superficie de los instrumentos.

Obtención, transporte y almacenamiento de las muestras

Nota: manipule todas las muestras y los controles como si pudieran transmitir agentes infecciosos.

Almacene todas las muestras a las temperaturas especificadas.

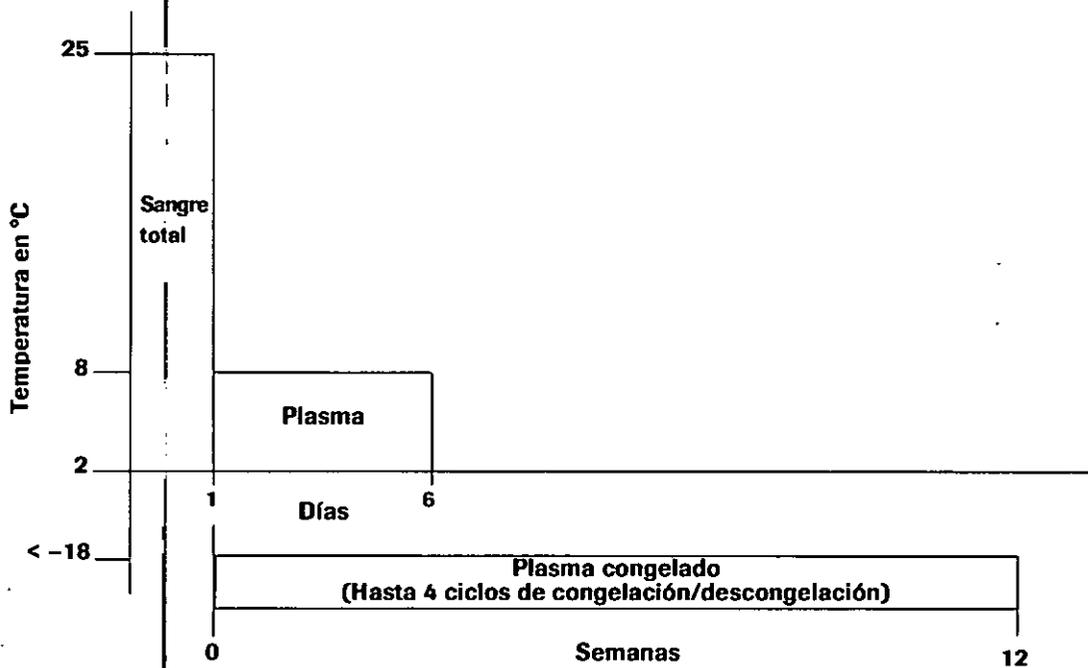
La estabilidad de las muestras se ve afectada por las temperaturas elevadas.

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.

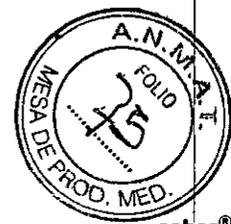
Muestras

- 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. Siga las instrucciones del fabricante de los tubos de recogida de muestras. Consulte la Ilustración 1.
- La sangre total recogida en tubos EDTA puede almacenarse un máximo de 24 horas a una temperatura comprendida entre 2 °C y 25 °C antes de la preparación del plasma. La centrifugación debe realizarse conforme a las instrucciones del fabricante.
- Después de la separación, las muestras de plasma conservadas en EDTA pueden almacenarse durante un máximo de 6 días a una temperatura comprendida entre 2 °C y 8 °C o un máximo de 12 semanas a ≤ -18 °C. Para un almacenamiento a más largo plazo se recomiendan temperaturas ≤ -60 °C.
- Las muestras de plasma se mantienen estables hasta un máximo de cuatro ciclos de congelación/descongelación si se congelan a ≤ -18 °C.

Ilustración 1 Condiciones del almacenamiento de muestras



- 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

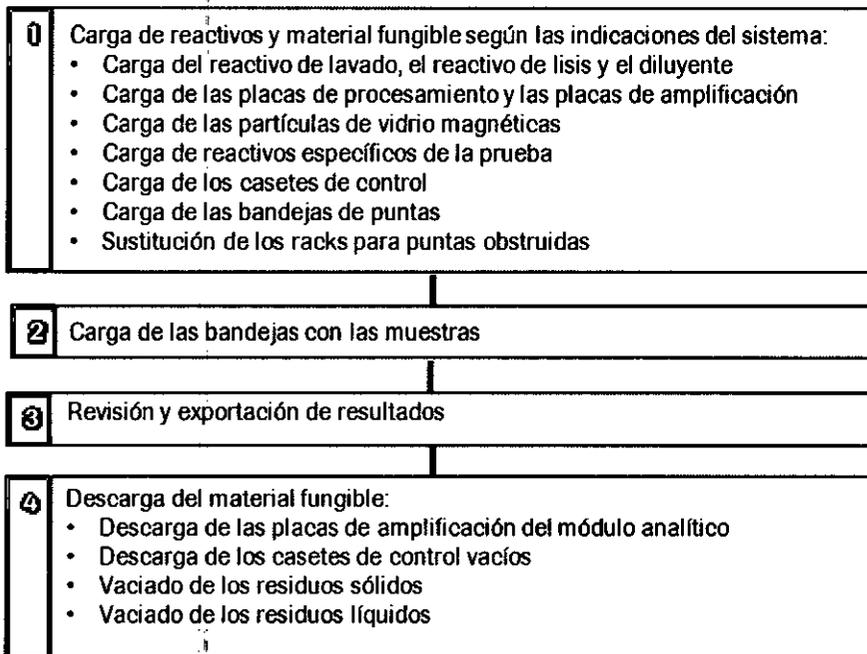
Notas sobre el procedimiento

- No utilice los reactivos de la prueba cobas® HIV-1, el cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit, el cobas® NHP Negative Control Kit o los reactivos cobas omni después de la fecha de caducidad.
- No reutilice el material fungible. Es de un solo uso.
- Consulte el Manual de usuario de los cobas® 6800/8800 Systems para obtener información sobre el correcto mantenimiento de los instrumentos.

Ejecución de la prueba cobas® HIV-1

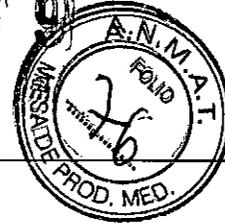
La prueba cobas® HIV-1 puede ejecutarse con dos volúmenes de muestra mínimos obligatorios: 350 µl (para el flujo de trabajo de muestras de 200 µl) y 650 µl (para el flujo de trabajo de muestras de 500 µl). El procedimiento de la prueba se describe con detalle en el Manual de usuario de los cobas® 6800/8800 Systems. En la Ilustración 2 se resume el procedimiento.

Ilustración 2 Procedimiento de la prueba cobas® HIV-1



E

7069



cobas® HIV-1

Resultados

Los cobas® 6800/8800 Systems determinan automáticamente la concentración de ARN del VIH-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 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 (HIV-1 L(+)C) y un control positivo alto (HIV-1 H(+)C).
- Compruebe la validez de la serie en el software cobas® 6800/8800 y/o en el informe.
- La serie se considera válida siempre y cuando no haya avisos para ninguno de los tres controles, es decir, el control negativo y los dos controles positivos: HIV-1 L(+)C y HIV-1 H(+)C. El resultado del control negativo se muestra como (-) C, mientras que los controles positivos bajo y alto se presentan como HxV L(+)C y HxV H(+)C.

El software cobas® 6800/8800 invalida automáticamente los resultados cuando fallan los controles positivos y negativos.

Avisos de controles

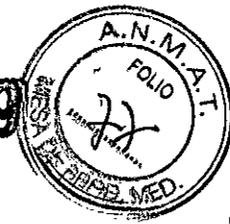
Tabla 9 Avisos de controles para los controles negativo y positivo

Control negativo	Aviso	Resultado	Interpretación
(-) C	Q02 (Serie de control errónea)	Invalid	Un resultado inválido o el resultado del título calculado del control negativo no es negativo.
Control positivo	Aviso	Resultado	Interpretación
HxV L(+)C	Q02 (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.
HxV H(+)C	Q02 (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.

En el software cobas® 6800/8800, HxV L(+)C hace referencia al control positivo bajo cobas® HBV/HCV/HIV-1 y HxV H(+)C, al control positivo alto cobas® HBV/HCV/HIV-1.

7069



076

cobas® HIV-1

Interpretación de los resultados

En las series válidas, compruebe cada muestra para detectar avisos en el software **cobas**® 6800/8800 y/o en el informe. La interpretación de resultados se debe realizar del siguiente modo:

- Una serie válida puede incluir resultados de muestras tanto válidos como inválidos.

Tabla 10 Resultados de fragmento objetivo para la interpretación de los resultados de fragmento objetivo individuales

Resultados	Interpretación
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 = 20 cp/ml y 33 UI/ml (500 µl) Título mínimo = 50 cp/ml y 83 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 ^a	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 (500 µl y 200 µl)

^a 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 desea obtener resultados cuantitativos, diluya la muestra original con plasma conservado en EDTA negativo al VIH-1 (según el tipo de la muestra original) y repita la prueba. Multiplique el resultado comunicado por el factor de dilución.

Limitaciones del procedimiento

- La prueba **cobas**® HIV-1 se ha evaluado para ser utilizada únicamente con el **cobas**® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit, el **cobas**® NHP Negative Control Kit, el **cobas omni** MGP Reagent, el **cobas omni** Lysis Reagent, el **cobas omni** Specimen Diluent y el **cobas omni** Wash Reagent y exclusivamente en los **cobas**® 6800/8800 Systems.
- La obtención de resultados fiables depende de que los procedimientos de recogida, almacenamiento y manipulación de muestras sean adecuados.
- 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.
- 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.
- 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.
- La prueba **cobas**® HIV-1 no se ha concebido para el cribado de la presencia de VIH-1 en sangre o productos sanguíneos.

07175426001-02ES

Doc Rev. 1.0

18

Dr. ALDO A. CHIARELLI
 PRODUCTOS RODRE S.A.Q. e.L.
 DIVISION DIAGNOSTICA
 DIRECTOR TÉCNICO

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 humano conservado en EDTA negativo al VIH con volúmenes de procesamiento de muestras de 500 µl y 200 µl. Se analizaron paneles con cinco niveles de concentración más uno negativo con tres lotes de reactivo de la prueba cobas® HIV-1, con múltiples series analíticas, días, operadores e instrumentos.

Los resultados del plasma conservado en EDTA correspondientes a los dos volúmenes de procesamiento se resumen en la Tabla 11 y la Tabla 12. El estudio demuestra que la prueba cobas® HIV-1 es capaz de detectar ARN del VIH-1 en una concentración de 13,2 cp/ml (22,0 UI/ml) según el análisis Probit con una tasa de positividad del 95% para el volumen de procesamiento de muestras de 500 µl y en una concentración de 35,5 cp/ml (59,2 UI/ml) o superior según el análisis Probit con una tasa de positividad del 95% para el volumen de procesamiento de muestras de 200 µl.

Tabla 11 Límite de detección en plasma conservado en EDTA (500 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 posit. en %
40,0	66,7	189	189	100,0%
20,0	33,3	189	186	98,4%
10,0	16,7	189	171	90,5%
5,0	8,3	189	125	66,1%
2,5	4,2	189	67	35,4%
0,0	0,0	189	0	0,0%
LoD según PROBIT con una tasa de positividad del 95%		13,2 cp/ml; intervalo de confianza del 95%: 11,4-15,9 cp/ml 22,0 UI/ml; intervalo de confianza del 95%: 19,0-26,5 UI/ml)		



Tabla 12 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 posit. en %
200,0	333,3	189	189	100,0%
100,0	166,7	188	188	100,0%
50,0	83,3	189	186	98,4%
25,0	41,7	189	164	86,8%
12,5	20,8	189	112	59,3%
0,0	0,0	188	0	0,0%
LoD según PROBIT con una tasa de positividad del 95%		35,5 cp/ml; intervalo de confianza del 95%: 30,8-43,2 cp/ml 59,2 UI/ml; intervalo de confianza del 95%: 51,3-72,0 UI/ml)		

Intervalo lineal

El estudio de linealidad de la prueba **cobas**® HIV-1 se llevó a cabo con una serie de diluciones formada por un panel de 12 miembros (volumen de procesamiento de muestras de 500 µl) y un panel de 11 miembros (volumen de procesamiento de muestras de 200 µl) con el que se cubría el intervalo lineal para el VIH-1 grupo M subtipo B. Los miembros del panel se prepararon a partir de una muestra de sobrenadante de cultivos celulares positivos para ARN del VIH-1 de título elevado. La evaluación se realizó según las directrices del EP06-A del CLSI.²⁰ Se analizaron tres lotes de reactivo en tres **cobas**® 6800/8800 Systems, con tres operadores y un total de 16 réplicas por miembro del panel y lote durante cuatro días de análisis (cuatro réplicas por lote de kit y día).

Para el volumen de procesamiento de 500 µl, la prueba **cobas**® HIV-1 es lineal de 20 cp/ml a 1,00E+07 cp/ml (de 33,3 UI/ml a 1,67E+07 UI/ml) y presenta una desviación absoluta respecto al mejor ajuste de la regresión no lineal inferior a $\pm 0,2 \log_{10}$ en plasma humano conservado en EDTA (consulte la Ilustración 3). En el intervalo lineal, la exactitud de la prueba estuvo comprendida entre $\pm 0,2 \log_{10}$.

Para el volumen de procesamiento de 200 µl, la prueba **cobas**® HIV-1 es lineal de 50 cp/ml a 1,00E+07 cp/ml (de 83,3 UI/ml a 1,67E+07 UI/ml) y presenta una desviación absoluta respecto al mejor ajuste de la regresión no lineal inferior a $\pm 0,2 \log_{10}$ en plasma humano conservado en EDTA (consulte la Ilustración 4). En el intervalo lineal, la exactitud de la prueba estuvo comprendida entre $\pm 0,2 \log_{10}$.

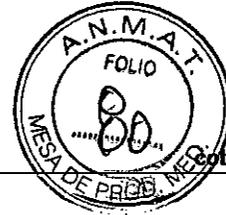


Ilustración 3 Determinación del intervalo lineal en plasma conservado en EDTA (500 µl)

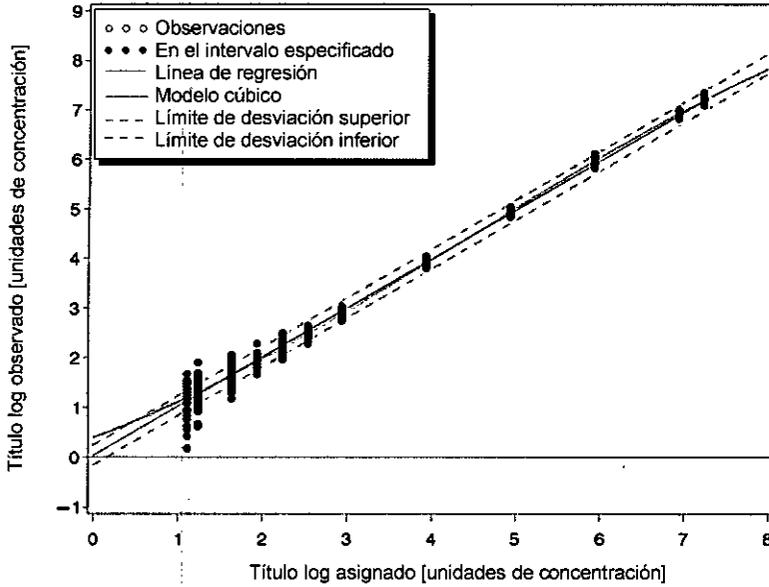
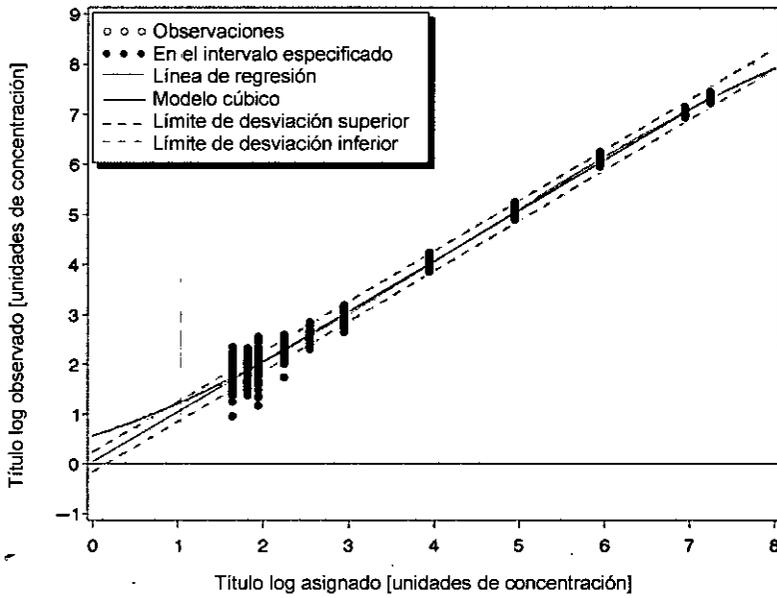
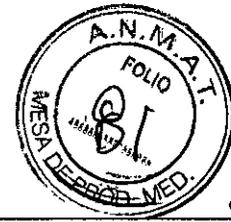


Ilustración 4 Determinación del intervalo lineal en plasma conservado en EDTA (200 µl)



[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



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 ocho niveles de dilución (volumen de procesamiento de muestras de 500 µl) y siete niveles de dilución (volumen de procesamiento de muestras de 200 µl) en 48 réplicas para cada nivel y volumen de procesamiento con tres lotes de los reactivos de la prueba cobas® HIV-1 en tres instrumentos distintos y con tres operadores diferentes durante 12 días. Cada muestra se sometió al procedimiento completo de la prueba cobas® HIV-1 en los cobas® 6800/8800 Systems totalmente automatizados. Los resultados de precisión mostrados en este documento engloban todos los aspectos del procedimiento de la prueba. Los resultados se muestran en la Tabla 13 y la Tabla 14.

La prueba cobas® HIV-1 presentó una alta precisión para los tres lotes de reactivo analizados en un intervalo de concentración de 1,00E+02 cp/ml a 1,00E+07 cp/ml con un volumen de procesamiento de muestras de 500 µl y de 2,00E+02 cp/ml a 1,00E+07 cp/ml con un volumen de procesamiento de muestras de 200 µl.

Tabla 13 Precisión intralaboratorio de la prueba cobas® HIV-1 (muestras de plasma conservado en EDTA – volumen de procesamiento de 500 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
1,00E+07	8,67E+06	Cultivo celular	0,04	0,06	0,03	0,05
1,00E+06	8,67E+05	Cultivo celular	0,06	0,05	0,04	0,05
1,00E+05	8,67E+04	Cultivo celular	0,05	0,07	0,04	0,05
1,00E+04	8,67E+03	Cultivo celular	0,06	0,06	0,04	0,05
1,00E+03	8,67E+02	Cultivo celular	0,07	0,06	0,07	0,07
4,00E+02	3,47E+02	Cultivo celular	0,09	0,10	0,09	0,09
2,00E+02	1,73E+02	Cultivo celular	0,11	0,08	0,14	0,11
1,00E+02	8,67E+01	Cultivo celular	0,15	0,11	0,10	0,12

* Se considera que los datos de título cuentan con una distribución log-normal y se analizan según la transformación de log₁₀. Las columnas de desviaciones estándar (SD) presentan el total del título log-transformado para cada uno de los tres lotes de reactivo.

Tabla 14 Precisión intralaboratorio de la prueba cobas® HIV-1 (muestras de plasma conservado en EDTA – volumen de procesamiento de 200 µl)*

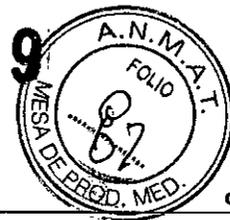
Concentración nominal (cp/ml)	Concentración asignada (cp/ml)	Material de origen	Plasma conservado en EDTA			
			Lote 1	Lote 2	Lote 3	Todos los lotes
			SD	SD	SD	SD agrupada
1,00E+07	8,67E+06	Cultivo de virus	0,04	0,05	0,04	0,04
1,00E+06	8,67E+05	Cultivo de virus	0,07	0,05	0,05	0,06
1,00E+05	8,67E+04	Cultivo de virus	0,07	0,07	0,06	0,07
1,00E+04	8,67E+03	Cultivo de virus	0,08	0,08	0,06	0,08
1,00E+03	8,67E+02	Cultivo de virus	0,12	0,12	0,08	0,11
4,00E+02	3,47E+02	Cultivo de virus	0,11	0,13	0,09	0,11
2,00E+02	1,73E+02	Cultivo de virus	0,20	0,12	0,15	0,16

* Se considera que los datos de título cuentan con una distribución log-normal y se analizan según la transformación de log₁₀. Las columnas de desviaciones estándar (SD) presentan el total del título log-transformado para cada uno de los tres lotes de reactivo.

07175426001-02ES

Doc Rev. 1.0

22



cobas® HIV-1

Verificación de los subtipos

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

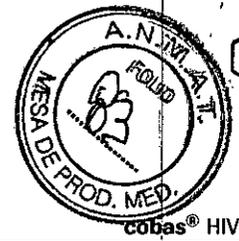
Se diluyeron cultivos de muestras del VIH-1 para VIH-1M (A, C, D, F, G, H, CRF01_AE, CRF02_AG), VIH-1O y VIH-1N a tres niveles de concentración diferentes en plasma conservado en EDTA. La determinación de la tasa de positividad se llevó a cabo con 63 réplicas para cada nivel. El análisis se realizó con 1 lote de reactivo de cobas® HIV-1. En la Tabla 15 se muestran los resultados obtenidos con el plasma conservado en EDTA con un volumen de 500 µl. Estos resultados verifican que la prueba cobas® HIV-1 es capaz de detectar el VIH para VIH-1M (A, C, D, F, G, H, CRF01_AE, CRF02_AG), VIH-1O y VIH-1N en la concentración esperada de 20 cp/ml o inferior con un intervalo de confianza unilateral superior del 95% igual o mayor que la tasa de positividad esperada del 95%.

Tabla 15 Verificación del LoD para los subtipos del grupo M, el grupo O y el grupo N del VIH-1 en 500 µl de plasma conservado en EDTA

Grupo	Subtipo	10 cp/ml			20 cp/ml			40 cp/ml		
		Número de réplicas válidas	Número de positivos	Tasa de posit. en % (IC del 95% *)	Número de réplicas válidas	Número de positivos	Tasa de posit. en % (IC del 95% *)	Número de réplicas válidas	Número de positivos	Tasa de posit. en % (IC del 95% *)
M	A	63	59	93,7% (97,8%)	63	63	100% (100%)	63	63	100% (100%)
	C	63	51	81,0% (88,6%)	63	61	96,8% (99,4%)	63	63	100% (100%)
	D	63	48	76,2% (84,7%)	62	60	96,8% (99,4%)	63	63	100% (100%)
	F	63	59	93,7% (97,8%)	63	63	100% (100%)	63	63	100% (100%)
	G	63	54	85,7% (92,3%)	63	63	100% (100%)	63	63	100% (100%)
	H	63	52	82,5% (89,9%)	63	63	100% (100%)	63	63	100% (100%)
	CRF01_AE	63	52	82,5% (89,9%)	63	62	98,4% (99,9%)	63	63	100% (100%)
	CRF02_AG	63	56	88,9% (94,7%)	63	62	98,4% (99,9%)	63	63	100% (100%)
O		63	49	77,8% (86,0%)	63	57	90,5% (95,8%)	63	63	100% (100%)
N		63	57	90,5% (95,8%)	63	63	100% (100%)	63	63	100% (100%)

* Intervalo de confianza unilateral superior del 95%

7069



082

Asimismo, se verificó el límite de detección para los 10 subtipos analizados con un volumen inicial de 200 µl. Los datos se resumen en la Tabla 16. Los resultados verifican que la prueba cobas® HIV-1 es capaz de detectar ARN del VIH para VIH-1M (A, C, D, F, G, H, CRF01_AE, CRF02_AG), y VIH-1N a la concentración esperada de 50 cp/ml o inferior con un intervalo de confianza unilateral superior del 95% igual o mayor que la tasa de positividad esperada del 95%. La verificación del VIH-1O se realizó con 100 cp/ml.

Tabla 16 Verificación del LoD para los subtipos del grupo M, el grupo O y el grupo N del VIH-1 en 200 µl de plasma conservado en EDTA

Grupo	Subtipo	25 cp/ml			50 cp/ml			100 cp/ml		
		Número de réplicas válidas	Número de positivos	Tasa de posit. en % (IC del 95% *)	Número de réplicas válidas	Número de positivos	Tasa de posit. en % (IC del 95% *)	Número de réplicas válidas	Número de positivos	Tasa de posit. en % (IC del 95% *)
M	A	63	54	85,7% (92,3%)	63	60	95,2% (98,7%)	63	63	100% (100%)
	C	63	50	79,4% (87,3%)	63	62	98,4% (99,9%)	63	63	100% (100%)
	D	63	51	81,0% (88,6%)	63	63	100% (100%)	63	63	100% (100%)
	F	63	56	88,9% (94,7%)	63	62	98,4% (99,9%)	63	63	100% (100%)
	G	63	52	82,5% (89,9%)	63	62	98,4% (99,9%)	63	63	100% (100%)
	H	63	61	96,8% (99,4%)	63	63	100% (100%)	63	63	100% (100%)
	CRF01_AE	63	53	84,1% (91,1%)	63	57	90,5% (95,8%)	63	63	100% (100%)
	CRF02_AG	63	49	77,8% (86,0%)	63	63	100% (100%)	63	63	100% (100%)
O		63	44	69,8% (79,3%)	63	56	88,9% (94,7%)	63	63	100% (100%)
N		63	55	87,3% (93,5%)	63	63	100% (100%)	63	63	100% (100%)

* Intervalo de confianza unilateral superior del 95%



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** consta de siete miembros del panel (volumen de procesamiento de muestras de 500 µl) y seis miembros del panel (volumen de procesamiento de muestras de 200 µl) que abarcan la totalidad del intervalo de linealidad. 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 subtipo respectivo. El análisis se realizó con dos lotes de reactivo de **cobas® HIV-1**; se analizaron 14 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 igual a o inferior a $0,2 \log_{10}$.

Especificidad

La especificidad de la prueba **cobas® HIV-1** se determinó mediante el análisis de muestras de plasma conservadas en EDTA negativas para el VIH obtenidas de donantes individuales. Se analizaron 600 muestras de plasma conservado en EDTA con dos lotes de reactivo de **cobas® HIV-1**. Todas las muestras dieron negativo para ARN del VIH-1. En el panel de la prueba, la especificidad de la prueba **cobas® HIV-1** fue del 100% (límite de confianza del 95%: $\geq 99,5\%$).

Especificidad analítica

La especificidad analítica de la prueba **cobas® HIV-1** se evaluó mediante la dilución de un panel de microorganismos en plasma conservado en EDTA positivo para ARN del VIH y negativo para ARN del VIH. Los microorganismos se añadieron al plasma humano 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® HIV-1** generó resultados negativos para todas las muestras de microorganismos sin fragmento objetivo del VIH-1 y resultados positivos para todas las muestras de microorganismos con fragmento objetivo del VIH-1. El título \log_{10} medio de cada una de las muestras positivas para VIH-1 con organismos de posible reacción cruzada se situó entre $\pm 0,3 \log_{10}$ del título \log_{10} medio del control positivo respectivo añadido.

Tabla 17 Microorganismos analizados para reactividad cruzada

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

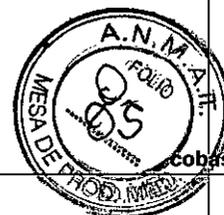
07175426001-02ES

Doc Rev. 1.0

25

Dr. ALDO A. CHIARELLI
 PRODUCTOS ROCHE S.A. Q. S. R.
 DIVISIÓN DIAGNÓSTICA
 DIRECTOR TÉCNICO

7069



cobas® HIV-1

Especificidad analítica: sustancias interferentes

Se analizaron niveles elevados de triglicéridos (hasta 34,5 g/l), bilirrubina conjugada (0,25 g/l), bilirrubina no conjugada (0,25 g/l), albúmina (58,7 g/l), hemoglobina (2,9 g/l) y ADN humano (2 mg/l) en muestras, así como la presencia de enfermedades autoinmune como el lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoidea (AR) y anticuerpos anti-nucleares (ANA), en presencia y ausencia de ARN del VIH.

También se analizaron los compuestos farmacológicos de la Tabla 18 con una concentración tres veces superior a la C_{max} tanto en presencia como en ausencia de ARN del VIH.

Ninguna de las posibles sustancias interferentes afecta al rendimiento de la prueba. La prueba cobas® 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. El título \log_{10} medio de cada una de las muestras positivas para el VIH-1 con organismos potencialmente interferentes se situó entre $\pm 0,3 \log_{10}$ del título \log_{10} medio del control positivo respectivo añadido.

Tabla 18 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 alfa-2a	
	Peginterferón alfa-2b	
	Ribavirina	
Inhibidor de la entrada del VIH	Maraviroc	
Inhibidores de la integrasa del VIH	Elvitegravir/Cobicistat	Raltegravir
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos del VIH	Efavirenz	Nevirapina
	Etravirine	Rilpivirina
Inhibidores de la proteasa del VIH	Atazanavir	Lopinavir
	Tipranavir	Nelfinavir
	Darunavir	Ritonavir
	Fosamprenavir	Saquinavir
Inhibidores de la proteasa del VHC	Boceprevir	Telaprevir
	Simeprevir	
Inhibidores de la transcriptasa inversa o de la polimerasa de ADN	Abacavir	Tenofovir
	Emtricitabina	Adefovir dipivoxil
	Entecavir	Telbivudina
	Foscarnet	Zidovudina
	Cidofovir	Aciclovir
	Lamivudina	Valganciclovir
	Ganciclovir	Sofosbuvir
Compuestos para el tratamiento de infecciones oportunistas	Azitromicina	Pirazinamida
	Claritromicina	Rifabutina
	Etambutol	Rifampicina
	Fluconazol	Sulfametoxazol (SMX)
	Isoniazida	Trimetoprima (TMP)

07175426001-02ES

Doc Rev. 1.0

26

Dr. ALDO A. CHIARELLI
 PRODUCTOS ROCHE S.A. Q. e. L.
 DIVISIÓN DIAGNÓSTICA
 DIRECTOR TÉCNICO

7069



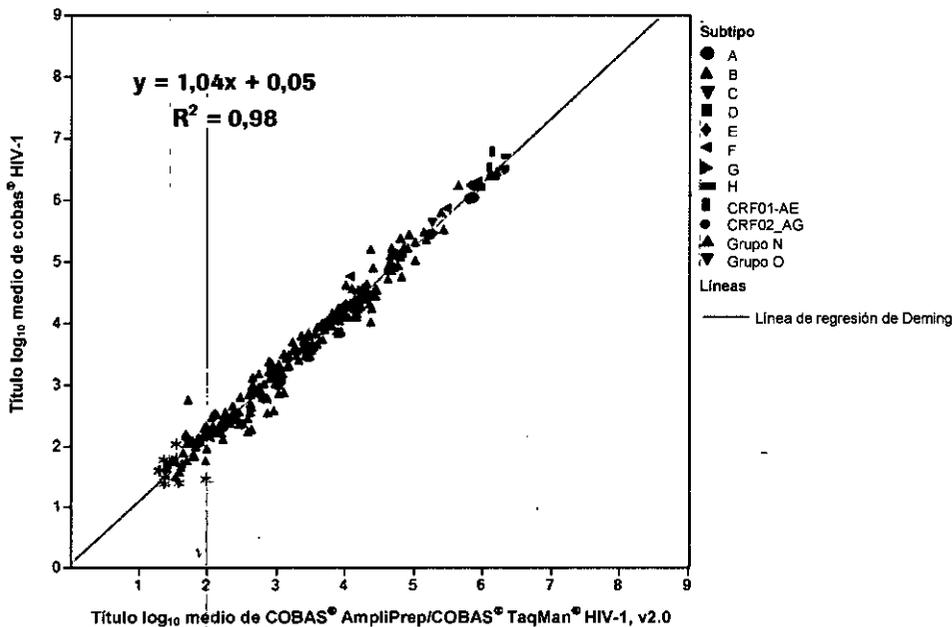
cobas® HIV-1

Comparación del rendimiento 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 251 muestras de plasma conservado en EDTA de pacientes infectados por el VIH-1 y el análisis de 16 sobrenadantes de cultivos celulares diluidos. Las muestras contenían VIH-1 M (A-D, F-H, CRF01_AE, CRF02_AG), VIH-1 O y VIH-1N y se analizaron por duplicado en un laboratorio externo. Se generaron títulos inferiores al intervalo de cuantificación inferior (< 20 cp/ml) para una de las dos réplicas de cinco muestras tanto en el COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® System como en los cobas® 6800/8800 Systems, y para cinco muestras en el COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® System exclusivamente. Una muestra en el COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® generó una alícuota válida solamente. Los títulos inferiores al intervalo de cuantificación se excluyeron del análisis. Se realizó una regresión de Deming con los títulos log-transformados. En el caso de las muestras para las que ambas réplicas se situaron dentro del intervalo de cuantificación, se utilizó el título log₁₀ medio para el análisis.

En la Ilustración 5 se muestran los resultados de la regresión de Deming. El símbolo * en Ilustración 5 indica una única determinación.

Ilustración 5 Comparación del análisis de regresión entre las pruebas cobas® HIV-1 y TaqMan® HIV-1, v2.0 en muestras de plasma conservado en EDTA



E



086

7069

cobas® HIV-1

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%. El intervalo de confianza bilateral exacto del 95% fue del 0% para el límite inferior y del 3,6% para el límite superior [0%: 3,6%].

Contaminación por arrastre

La tasa de contaminación por arrastre de la prueba **cobas**® HIV-1 se determinó mediante el análisis de 240 réplicas de una muestra de plasma humano conservado en EDTA negativo al virus VIH y de 225 réplicas de una muestra de VIH-1 con un título alto de 4,00E+06 cp/ml. El estudio se realizó mediante el **cobas**® 6800 System. En total, se realizaron cinco series con muestras positivas y negativas utilizando un método de ensayo con configuración de tablero de ajedrez.

Las 240 réplicas de la muestra negativa resultaron negativas, por lo que la tasa de contaminación por arrastre fue del 0%. El intervalo de confianza bilateral exacto del 95% fue del 0% para el límite inferior y del 1,5% para el límite superior [0%: 1,5%].



cobas® HIV-1

Información adicional

Características principales de la prueba

Tipo de muestra	Plasma conservado en EDTA
Cantidad mínima de muestra necesaria	650 µl o 350 µl
Volumen de procesamiento de muestras	500 µl o 200 µl
Sensibilidad analítica	13,2 cp/ml (500 µl) 35,5 cp/ml (200 µl)
Intervalo lineal	500 µl: 20 cp/ml - 1,0E+07 cp/ml 200 µl: 50 cp/ml - 1,0E+07 cp/ml
Especificidad	100% (intervalo de confianza unilateral del 95%: 99,5%)
Genotipos detectados	VIH-1M (A-D, F-H, CRF01_AE, CRF02_AG), VIH-1O, VIH-1N

7060

Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e.L.
DIVISION DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO



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

Tabla 19 Símbolos utilizados en las etiquetas de los productos de PCR para diagnóstico de Roche

7069

	Programa auxiliar		Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Representante autorizado en la Comunidad Europea		Límite inferior del intervalo asignado
	Hoja de datos del código de barras		Fabricante
	Código de lote		Almacenar en la oscuridad
	Riesgo biológico		Suficiente para <n> pruebas
	Número de catálogo		Límite de temperatura
	Consulte las instrucciones de uso		Archivo de definición de pruebas
	Contenido del kit		Límite superior del intervalo asignado
	Distribuido por		Fecha de caducidad
	Para evaluación del rendimiento IVD únicamente		Número mundial de artículo comercial
	El presente producto cumple con los requerimientos previstos por la Directiva Europea 98/79/CE de productos sanitarios para el diagnóstico <i>in vitro</i> .		

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



Fabricante y distribuidores

Tabla 20 Fabricante y distribuidores

7069



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
9115 Hague Road
Indianapolis, IN 46250-0457 USA
(For Technical Assistance call the
Roche Response Center
toll-free: 1-800-526-1247)

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

©2014 Roche Molecular Systems, Inc.



Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. eL
DIVISION DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

7069

Bibliografía

1. Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med.* 1997;126:946-954.
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;297:2349-2350.
3. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Updated 2013.
4. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. HPTN Study Team. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2011;365:493-505.
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;25:843-50.
6. Sigaloff KC, Hamers RL, Wallis CL, et al.; PharmAccess African Studies to Evaluate Resistance (PASER). Unnecessary antiretroviral treatment switches and accumulation of HIV resistance mutations; two arguments for viral load monitoring in Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;58:23-31.
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;173:399-402.
12. Deeks SG. Durable HIV treatment benefit despite low-level viremia: reassessing definitions of success or failure. *JAMA.* 2011;286:224-226.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (NY).* 1992;10:413-417.

07175426001-02ES

Doc Rev. 1.0

32


Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e.L.
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA
DIRECTOR TÉCNICO



091

069

66bas® HIV-1

17. Heid CA, Stevens J, Livak JK, Williams PM. Real time quantitative PCR. Genome Res. 1996;6:986-994.
18. 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.
19. 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.
20. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) EP06-A. Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures: A statistical approach. CLSI Document EP06-A:Wayne, PA; CLSI, 2003.

E.



Cobas® HIV-1

7069

Revisión del documento

Información de revisión del documento	
Doc Rev. 1.0 10/2014	Primera publicación.

07175426001-02ES

Doc Rev. 1.0

Dr. ALDO A. CHIARELLI
 PRODUCTOS ROCHE S.A. Q. de C.
 DIVISION DIAGNOSTICA
 DIRECTOR TÉCNICO



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

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

Expediente nº:1-47-3110-2662/15-0

Se autoriza a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I. (DIVISIÓN DIAGNÓSTICA) a importar y comercializar el Producto para Diagnóstico de uso "in vitro" denominado COBAS® HIV-1 / PRUEBA DE AMPLIFICACIÓN DE ÁCIDOS NUCLÉICOS *IN VITRO* PARA LA CUANTIFICACIÓN DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA DE TIPO 1 (HIV-1), EN PLASMA CONSERVADO EN EDTA DE PACIENTES INFECTADOS CON HIV-1, EN LOS INSTRUMENTOS COBAS® 6800/8800 SYSTEMS, en envases conteniendo (Nº de catálogo: 07000995190) CASSETTE INTEGRAL DE REACTIVOS PARA 96 DETERMINACIONES. Se le asigna la categoría: Venta a laboratorios de Análisis clínicos por hallarse comprendido en las condiciones establecidas en la Ley 16.463, y Resolución M.S. y A.S. Nº 145/98. Lugar de elaboración: ROCHE MOLECULAR SYSTEMS, Inc. 1080 US Highway 202 South, Branchburg, NJ 08876 (USA) para ROCHE DIAGNOSTICS GmbH. Sandhofer Strasse 116; 68305 Mannheim. (ALEMANIA). Periodo de vida útil: 7 (SIETE) meses, desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8 °C. En las etiquetas de los envases, anuncios y Manual de instrucciones deberá constar PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO DE USO "IN VITRO" USO PROFESIONAL

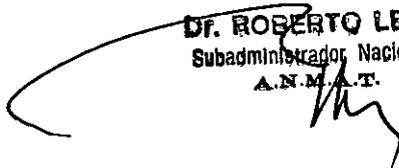
[Handwritten signatures and initials]

EXCLUSIVO AUTORIZADO POR LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA.

Certificado nº: **008447**

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA
MÉDICA.

DR. ROBERTO LEÓN
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



Firma y sello

Buenos Aires,

30 JUN 2016