



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

DISPOSICIÓN Nº

4996

BUENOS AIRES,

04 MAYO 2016

VISTO el expediente Nº 1-47-3110-2796/15-4 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 de los Productos para diagnóstico de uso "in vitro" denominados 1) COBAS® MPX / PRUEBA CUALITATIVA PARA LA DETECCIÓN DIRECTA DEL ARN DEL GRUPO M DEL VIRUS HIV-1, ARN DEL GRUPO O DEL VIRUS HIV-1, ARN DEL VIRUS HIV-2, ARN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C (HCV) Y ADN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (HCB), EN PLASMA O SUERO HUMANOS, EN LOS INSTRUMENTOS COBAS® 6800/8800 SYSTEMS; 2) COBAS® MPX CONTROL KIT/ PARA CONTROL DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON LA PRUEBA COBAS® MPX .

Que a fojas 354 consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico de que establecen que los productos reúnen las condiciones de aptitud requeridas para su autorización asimismo se deberá comunicar por nota al Servicio de Productos para Diagnóstico de uso In Vitro – Dirección Nacional de Productos Médicos la primer importación del producto de referencia con el objetivo que la ANMAT proceda a su verificación y fiscalización

Handwritten signature



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

DISPOSICIÓN N°

14990

para la liberación del primer lote en el país, quedando su comercialización sujeta a los resultados de las mismas.

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

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 presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y por el Decreto N° 101/15 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

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

D I S P O N E:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase la venta a laboratorios de análisis clínicos de los productos de diagnóstico para uso in Vitro denominados 1) COBAS® MPX / PRUEBA CUALITATIVA PARA LA DETECCIÓN DIRECTA DEL ARN DEL GRUPO M DEL VIRUS HIV-1, ARN DEL GRUPO O DEL VIRUS HIV-1, ARN DEL VIRUS HIV-2, ARN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C (HCV) Y ADN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (HCB), EN PLASMA O SUERO HUMANOS, EN LOS INSTRUMENTOS COBAS® 6800/8800 SYSTEMS; 2) COBAS® MPX CONTROL KIT/ PARA CONTROL DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON LA PRUEBA COBAS® MPX, los que serán elaborados por ROCHE DIAGNOSTICS INTERNATIONAL Ltd. Forrenstrasse 2,

[Handwritten signature]



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

DISPOSICIÓN Nº

4996

6343 Rotkreuz. (SUIZA) para ROCHE DIAGNOSTICS GmbH. Sandhofer Strasse 116; 68305 Mannheim. (ALEMANIA) e importado terminado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica) a expendirse en envases conteniendo: 1) (Nº de catálogo: 06997708190) CASSETTE INTEGRAL DE REACTIVOS PARA 96 DETERMINACIONES Y (Nº de catálogo: 06997716190) CASSETTE INTEGRAL DE REACTIVOS PARA 480 DETERMINACIONES; 2) (Nº de catálogo: 06997724190) ENVASES CONTENIENDO: CONTROL POSITIVO MULTIPLE DE MPX (MPX M [+] C: 4 x 1 ml), CONTROL POSITIVO PARA HIV-1 O DÉ MPX (MPX O [+] C: 4 x 1 ml) Y CONTROL POSITIVO PARA HIV-2 DE MPX (MPX 2 [+] C: 4 x 1 ml) , con una vida útil de 1) y 2) DIEZ (10) meses, desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8 °C y que la composición se detalla a fojas 32 s 35.

ARTICULO 2º.- Acéptense los proyectos de rótulos y Manual de Instrucciones a fojas 75 a 247. Desglosándose fojas 89 a 145 debiendo constar en los mismos que la fecha de vencimiento es la declarada por el elaborador impreso en los rótulos de cada partida.

ARTÍCULO 3º.- Extiéndase el Certificado correspondiente.

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



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

DISPOSICIÓN N° 4996

ARTÍCULO 5º.- Regístrese, gírese a la 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 N° 1-47-3110-2796/15-4

DISPOSICIÓN N°:

Fd

4996


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

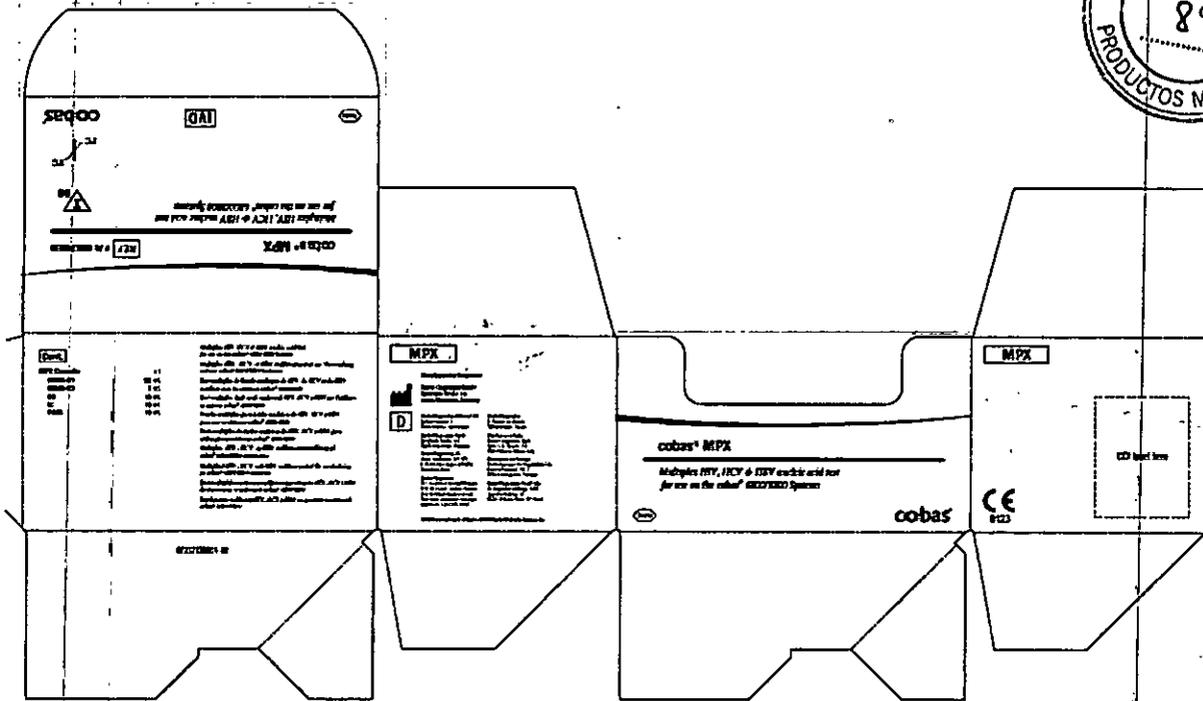
4996

088

PROYECTO DE RÓTULO:

cobas MPX (catálogo N° 6997708 – 96 pruebas)

6 MAYO 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°:

Handwritten mark resembling the number '5'.

Handwritten signature of Aldo Chiarelli.

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

Handwritten signature or mark at the bottom center.

cobas

IVD



20
89



Multiplex HIV, HCV & HBV nucleic acid test
for use on the cobas® 6800/8800 Systems

REF P/N: 08997208190

cobas® MPX

Cont.

MPX Cassette	x 1
MMX-R1	5.5 mL
MMX-R2	6 mL
EB	13 mL
IC	13 mL
PHASE	13 mL

Multiplex HIV, HCV & HBV nucleic acid test
for use on the cobas® 6800/8800 Systems

Multiplex-HIV, -HCV & -HBV-Nukleinsäuretest zur Verwendung
auf den cobas® 6800/8800 Systemen

Test multiplex de l'acide nucléique du HIV, du HCV et du HBV
à utiliser avec les systèmes cobas® 6800/8800

Test multiplex degli acidi nucleici di HIV, HCV e HBV per l'utilizzo
su sistemi cobas® 6800/8800

Prübe multiplex pour acides nucléiques du HIV, HCV et HBV
pour use on systèmes cobas® 6800/8800

Teste multiplex de ácidos nucleicos do HIV, HCV e HBV para
utilização nos sistemas cobas® 6800/8800

Multiplex-HIV-, -HCV- og -HBV-nukleinsyretest til brug på
cobas® 6800/8800-systemerne

Multiplex HIV-, HCV- och HBV-nukleinsyretest för användning
på cobas® 6800/8800-systemerna

Test multiplexowy kwasu nukleinowego wirusów HIV, HCV i HBV
do stosowania w systemach cobas® 6800/8800

Test kopřiny nukleovj HIV, HCV a HBV na použití v systémech
cobas® 6800/8800

07237120001-02

MPX

Manufactured in Switzerland



D

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

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 110
66305 Mannheim, Germany

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

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 110
66305 Mannheim, Germany

Roche Diagnostics, S.L.
Avda. Generalità, 371-373
E-48178 Sant Cugat del Valles
Barcelona, Spain

Roche Diagnostics
201, Boulevard Armand-Frappier
1714-424 Laval, Québec, Canada
Pour l'information technique, voir
le numéro de téléphone technique
appeler le: 1-877-234-3632

Roche Diagnostics
2, Avenue des Sciences
96240 Meylan, France

Dirección en Suiza
Roche Diagnostics S.p.A.
Viale U. S. Sacco 1, 5
20122 Monza, Milano, Italy

Distribuição em Portugal
Roche Sistemas de Diagnósticos Lda.
Estrada Nacional, 760-1
2720-413 Amadora, Portugal

Roche Diagnostics Brazil Ltda -
Av. Engenheiro Mário, 1725
Anápolis, Building 10
05311-010 São Paulo, SP, Brazil

COBAS is a trademark of Roche. ©2014 Roche Molecular Systems, Inc.

cobas® MPX

Multiplex HIV, HCV & HBV nucleic acid test
for use on the cobas® 6800/8800 Systems



cobas

CE
0123

MPX

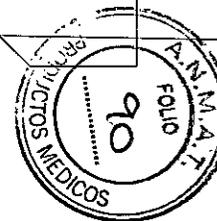
UDI label here

629
9687

Print Date: 23-Apr-2015 19:43:41 (UTC)
Print Comment: Drawing: CAM12010
Title: ART7237120001
Version: 02
Confidentiality: Confidential

Dr. ALDO A. CAVARET
PRODUCTOS ROCHE S.A.
DIVISION DIAGNOSTIC
DIRECTOR TECNICO

Status: Effective

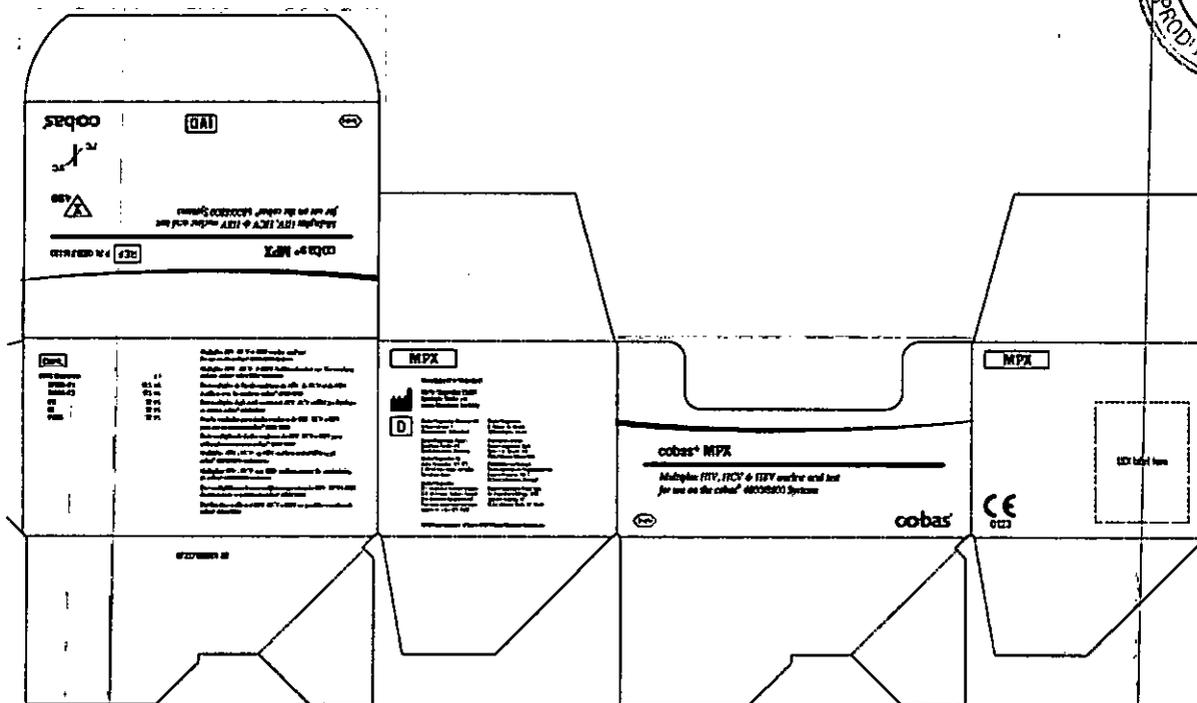


Document Number: 00000000000120000069197
Valid from: 22-Apr-2014 16:08:59 (UTC)
Content Page 1 (1)

PROYECTO DE RÓTULO:

cobas MPX (catálogo N° 6997716 – 480 pruebas)

499 090



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.
DIVISIÓN DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

cobas

IVD

Roche



Multiplex HIV, HCV & HBV nucleic acid test
for use on the cobas® 6800/8800 Systems

REF P/N: 06997718190

cobas® MPX

Cont.

MPX Cassette
MMX-R1
MMX-R2
EB
IC
PAGE

A 1
14.5 mL
175 mL
38 mL
38 mL
38 mL

Multiplex HIV, HCV & HBV nucleic acid test
for use on the cobas® 6800/8800 Systems
Multiplex-HIV-, HCV- & HBV-Nukleinsäuretest zur Verwendung
auf den cobas® 6800/8800 Systemen
Test multiplex de l'acide nucléique du HIV, du HCV et du HBV
à utiliser avec les systèmes cobas® 6800/8800
Test multiplex degli acidi nucleici di HIV, HCV e HBV per l'utilizzo
su sistemi cobas® 6800/8800
Prueba multiplex para ácidos nucleicos de HIV, HCV y HBV
para uso en sistemas cobas® 6800/8800
Este multiplex de ácidos nucleicos de HIV, HCV e HBV para
utilizá-lo nos sistemas cobas® 6800/8800
Multiplex- HIV-, HCV- og HBV-nukleinsyretest til brug på
cobas® 6800/8800-systemerne
Multiplex HIV-, HCV- og HBV-nukleinsyretest for anvendning
på cobas® 6800/8800-systemer
Test multiplexowy kwasu nukleinowego wirusów HIV, HCV i HBV
do stosowania w systemach cobas® 6800/8800
Test kystynny nukleynowy HIV, HCV a HBV na použitie v systémoch
cobas® 6800/8800

07237103001-02

MPX

Manufactured in Switzerland



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim, Germany



Roche Diagnostics (Schweiz) AG
Pöschelstrasse 2
6840 Netelma, Switzerland

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim, Germany

Roche Diagnostics, SL
Avda. General de 171-173
E-48170 San Cugat del Valles
Barcelona, Spain

Roche Diagnostics
211, Boulevard de Messis-Frapier
1171 A-12 Level, Québec, Québec
City Technical Assistance call
Pour toute assistance contactez
nosse à 1-877-375-3423

COBAS is a trademark of Roche, ©2014 Roche Molec. Sys., Inc.

Roche Diagnostics
Z. Avenue de Venise
26146 Meylan, France

Distributore in Italia
Roche Diagnostics S.p.A.
Viale G. S. Suzzani 116
20157 Monza, Milano, Italy

Distribuidor em Portugal
Roche (Suécia) de Diagnostica Ltd.
Larssonsgatan 29A
77200-13 Jönköping, Portugal

Roche Diagnostics Brasil Ltda.
Av. Engenheiro J. Ruge, 1729
Jaguari, Building 10
05331-010 São Paulo, SP, Brazil
telefone 81-1-877-375-3423

cobas® MPX

Multiplex HIV, HCV & HBV nucleic acid test
for use on the cobas® 6800/8800 Systems

Roche

cobas®

CE
0123

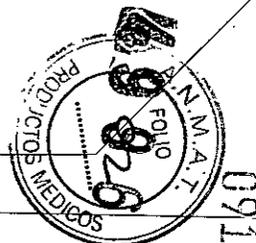
MPX

UDI label here

Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCER'S ROCHE S.A.Q. S.T.
DIVISION DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

Print Date: 23-Apr-2015 19:43:13 (UTC)
Print Comment: Drawing: CAM12010
Title: ART7237103001
Version: 02
Confidentiality: Confidential

Status: Effective



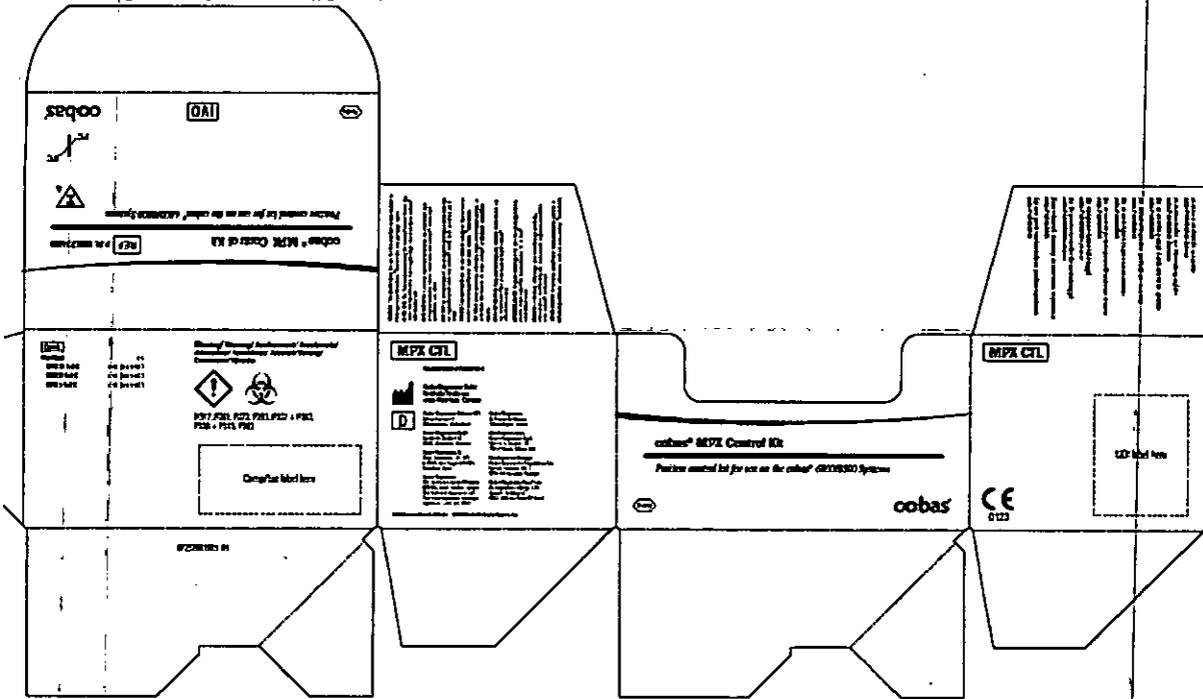
Document Number: 000000000001200000069932
Valid from: 22-Apr-2014 18:08:34 (UTC)
Content Page 1 (1)

499



PROYECTO DE RÓTULO EXTERNO:

cobas MPX Control Kit (catálogo N° 6997724)



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°:

E

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

cobas® IVD

Positive control kit for use on the **cobas® 6800/8800 Systems**

REF P/N: 0697724190

8°C 2°C

Roche

Cont.

MindRack x 4

MPX M (+) C 4 mL (4 x 1 mL)

MPX D (+) C 4 mL (4 x 1 mL)

MPX R (+) C 4 mL (4 x 1 mL)

Warning/ Warnung/ Avertissement/ Advertimento/ Advertencia/ Adversel/ Varning/ Ostrzeżenie/ Výstraha



H317, P261, P272, P280, P302 + P352, P333 + P313, P365

Comp/Lot label here

07237081001-01

MPX CTL

Manufactured in Switzerland

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 118
68305 Mannheim, Germany

Roche Diagnostics (Switzerland) AG
Kulmbacherstrasse 1
8540 Pfäfers, Switzerland

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 118
68305 Mannheim, Germany

Roche Diagnostics, S.L.
Avda. General de Urdal, 171-179
E-48941 San Cugat del Valles
Barcelona, Spain

Roche Diagnostics
SRL, Industriale Area Nord-Frascati
Via A21 Locali, 07040, Canalicchio
07040 Canalicchio, Italy
Pour toute assistance technique
appeler le +47 273 4533

Roche Diagnostics
2 Avenue du Vesinet
68242 Meylan, France

Overseas in India:
Roche Diagnostics S.A.
Vile Parle, B. Sanjay 112
20820 Mumbai, India, India

Distribuidor em Portugal:
Roche Sistemas de Diagnóstico Lda
Esquadra Nacional, 246-2
2700-452 Amadora, Portugal

Roche Diagnostics Brasil Ltda.
Av. Engenheiro Sérgio, 1723
Jardim, Itaquape 11
05311-010 São Paulo, SP, Brazil

COBAS is a trademark of Roche. ©2014 Roche Molecular Systems, Inc.

NOTICE: The instructions for use for this product are contained in the user manual. Please read the user manual before using this product. Do not use this product if the packaging or the product shows signs of damage or if the instructions for use are not legible. For further information, please contact your local Roche representative.

WARNING: Do not use this product if the packaging or the product shows signs of damage or if the instructions for use are not legible. For further information, please contact your local Roche representative.

CAUTION: This product contains a biohazardous agent. Handle with care and follow the instructions for use. Do not use this product if the packaging or the product shows signs of damage or if the instructions for use are not legible. For further information, please contact your local Roche representative.

PRECAUTION: This product contains a biohazardous agent. Handle with care and follow the instructions for use. Do not use this product if the packaging or the product shows signs of damage or if the instructions for use are not legible. For further information, please contact your local Roche representative.

AVVERTENZA: Questo prodotto contiene un agente biologico potenzialmente infettivo. Maneggiare con cautela e seguire le istruzioni per l'uso. Non utilizzare questo prodotto se il packaging o il prodotto mostra segni di danni o se le istruzioni per l'uso non sono leggibili. Per ulteriori informazioni, contattare il proprio rappresentante Roche locale.

ATTENCIÓN: Este producto contiene un agente biológico potencialmente infeccioso. Manejar con cuidado y seguir las instrucciones de uso. No utilizar este producto si el packaging o el producto muestra signos de daño o si las instrucciones de uso no son legibles. Para más información, contactar a su representante Roche local.

ATTENTION: Ce produit contient un agent biologique potentiellement infectieux. Manipuler avec précaution et suivre les instructions d'usage. Ne pas utiliser ce produit si le packaging ou le produit présente des signes de dommages ou si les instructions d'usage ne sont pas lisibles. Pour plus d'informations, contactez votre représentant Roche local.

OPROUWENDELIJKHEID: Het product kan besmettelijk zijn. Het product niet gebruiken als het verpakking of het product schade vertoont of als de gebruiksaanwijzing niet leesbaar is. Voor meer informatie, contacteer uw lokale Roche-representant.

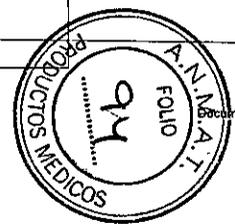
OPROUWENDELIJKHEID: Het product kan besmettelijk zijn. Het product niet gebruiken als het verpakking of het product schade vertoont of als de gebruiksaanwijzing niet leesbaar is. Voor meer informatie, contacteer uw lokale Roche-representant.

cobas® MPX Control Kit

Positive control kit for use on the **cobas® 6800/8800 Systems**

cobas® CE 0123

4996



Positive control kit for use on the cobas® 6800/8800 systems

Kit de controlo positivo para uso em sistemas cobas® 6800/8800

Kit de control positivo para uso en sistemas cobas® 6800/8800

Kit de controle positivo para uso em sistemas cobas® 6800/8800

Kit de control pozitivno za uporabo na sistemih cobas® 6800/8800

Kit for positive control for cobas® 6800/8800 systems

Kit for positive control for cobas® 6800/8800 systems

System positive kontrol kit za uporabo na sistemih cobas® 6800/8800

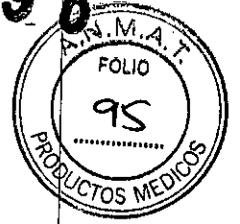
UDI label here

Dr. ALDO A. CHARELAIN
PRODIGOS ROCHÉ S.A.Q. S.1
DIVISION DIAGNOSTICA
DIRECTOR TECNICO

Status: Effective

094

4996



PROYECTO DE MANUAL DE INSTRUCCIONES

C

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Aldo'.

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

4996
cobas



cobas[®] MPX

**Prueba multiplex para ácidos nucleicos de VIH, VHC y VHB
para uso en los cobas[®] 6800/8800 Systems**

Para diagnóstico in vitro

cobas[®] MPX – 96	P/N: 06997708190
cobas[®] MPX – 480	P/N: 06997716190
cobas[®] MPX Control Kit	P/N: 06997724190
cobas[®] NHP Negative Control Kit	P/N: 07002220190

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



Tabla de contenido

Uso previsto	4
Resumen y explicación de la prueba.....	4
Reactivos y materiales.....	7
Reactivos y controles de cobas® MPX.....	7
Reactivos cobas omni para la preparación de muestras.....	11
Requisitos de almacenamiento y manipulación.....	12
Material adicional necesario	13
Instrumentos y software necesarios.....	13
Precauciones y requisitos de manipulación	14
Advertencias y precauciones.....	14
Manipulación de reactivos	14
Buenas prácticas de laboratorio.....	15
Recogida, transporte, almacenamiento y pooling de muestras	15
Muestras de sangre de donantes vivos.....	15
Muestras de sangre cadavéricas.....	17
Instrucciones de uso	18
Pipeteo y pooling de muestras automatizado (opcional).....	18
Notas sobre el procedimiento.....	18
Realización de la prueba cobas® MPX	18
Resultados	19
Control de calidad y validez de los resultados.....	19
Interpretación de los resultados	20
Repetición de pruebas de muestras individuales	20
Limitaciones del procedimiento.....	20
Evaluación no clínica del rendimiento	21
Características clave de rendimiento.....	21

Muestras de donantes vivos	21
Límite de detección (LoD).....	21
Reproducibilidad.....	35
Verificación del genotipo	28
Paneles de seroconversión	32
Especificidad analítica.....	35
Especificidad analítica: sustancias interferentes.....	36
Correlación.....	37
Fallo de todo el sistema.....	38
Contaminación por arrastre.....	38
Muestras cadavéricas	39
Sensibilidad.....	39
Especificidad.....	40
Reproducibilidad.....	41
Información adicional	44
Características principales de la prueba	44
Fabricante y distribuidores	46
Marcas registradas y patentes	46
Copyright.....	46
Bibliografía	47
Revisión del documento.....	50



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



Uso previsto

La prueba **cobas® MPX** es una prueba cualitativa *in vitro* para la detección directa del ARN del grupo M del virus de inmunodeficiencia humano tipo 1 (VIH-1), ARN del grupo O del virus de inmunodeficiencia humano tipo 1, ARN del virus de inmunodeficiencia humano tipo 2 (VIH-2), ARN del virus de la hepatitis C (VHC) y el ADN del virus de la hepatitis B (VHB) en plasma y suero humano.

Esta prueba se ha diseñado como cribado de muestras de donantes para detectar ARN de VIH-1 grupo M, ARN de VIH-1 grupo O, ARN de VIH-2, ARN de VHC y ADN de VHB en muestras de plasma y suero de donantes de sangre individuales, incluidos los donantes de sangre total, componentes sanguíneos y otros donantes vivos. Esta prueba también se ha concebido para el cribado de donantes de órganos y tejidos cuando las muestras se obtienen a corazón latiente del donante y en análisis de muestras de donantes cadavéricos (a corazón parado). El plasma y el suero de todos los donantes se pueden cribar como muestras individuales. En el caso de las donaciones de sangre total y componentes sanguíneos, las muestras de plasma y suero se pueden analizar individualmente o el plasma en pools compuestos por alícuotas de muestras individuales. En el caso de los donantes cadavéricos de órganos y tejidos (a corazón parado), las muestras solamente se pueden cribar como muestra individual.

En el caso de las muestras individuales, la detección y discriminación de los resultados se realiza simultáneamente para VIH, VHC y VHB.¹

La prueba **cobas® MPX** puede considerarse una prueba complementaria para confirmar la infección por VIH en muestras que han generado repetidamente resultados reactivos en una prueba con marcado CE-IVD para anticuerpos del VIH y reactivos en la prueba **cobas® MPX**.

La prueba **cobas® MPX** puede considerarse una prueba complementaria para confirmar la infección por VHC en muestras que han generado repetidamente resultados reactivos en una prueba con marcado CE-IVD para anticuerpos del VHC y reactivos en la prueba **cobas® MPX**.

La prueba **cobas® MPX** puede considerarse una prueba complementaria para confirmar la infección por VHB en muestras que han generado repetidamente resultados reactivos en una prueba con marcado CE-IVD para el antígeno de superficie de la hepatitis B y reactivos en la prueba **cobas® MPX**.

Esta prueba no está diseñada para utilizarse como ayuda para el diagnóstico de infección por VIH, VHC o VHB.

Resumen y explicación de la prueba

Antecedentes: cribado de sangre para la detección de infecciones virales que pueden transmitirse por transfusión

Uno de los principales problemas de la transfusión de sangre o componentes sanguíneos es la posible transmisión de infecciones virales, especialmente la del virus de inmunodeficiencia humano tipo 1 (VIH-1) y tipo 2 (VIH-2), el virus de la hepatitis C (VHC) y el de la hepatitis B (VHB). Estos virus se transmiten principalmente por la exposición a sangre o productos hemoderivados contaminados y por la exposición a determinados tejidos o fluidos corporales, ya sea mediante contacto sexual o por transmisión de madre infectada a recién nacido.

Dr. ALDO A. CHILARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A. Q. C. L.
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

El VIH-1 está presente en todo el mundo, con una presencia general estimada del 1,1% (0,56% en América del Norte y 0,25% en Europa occidental).¹ Las personas infectadas con el VIH-1 pueden experimentar una enfermedad similar a una gripe breve e inicialmente aguda asociada a niveles elevados de viremia en sangre periférica a las 3-6 semanas de la infección inicial. Actualmente existen tres grupos genéticos principales del VIH-1: el grupo M (principal), el grupo N (ni M ni O) y el grupo O (outlier). El grupo M posee una prevalencia alta y se divide en 9 subtipos, además de varias formas recombinantes circulantes (FRC).²⁻⁴

El VIH-2 se aisló por primera vez en 1986 en pacientes de África occidental. Tanto el VIH-1 como el VIH-2 poseen los mismos mecanismos de transmisión y se asocian a las mismas infecciones oportunistas y al Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).^{5,6} La prevalencia del VIH-2 en algunos países africanos supera el 1% y el VIH-2 representa un problema creciente en algunas partes de Europa e India.⁷⁻¹¹

Se estima que el VHC es el principal agente etiológico responsable del 90% al 95% de los casos de hepatitis no A no B posteriores a una transfusión.¹²⁻¹⁴ La prevalencia del VHC varía entre un 0,5 y un 2,0% en Europa occidental¹⁵ y entre un 6% y un 40% en Egipto.¹⁶

En la actualidad, más de dos mil millones de personas han sufrido infección por VHB en algún momento de sus vidas. De estos, unos 350 millones han desarrollado una infección crónica y se han convertido en portadores del virus.¹⁷⁻¹⁹ Tanto el VHC como el VHB pueden provocar enfermedades crónicas del hígado y ambos virus constituyen la principal causa de cirrosis hepática y cáncer de hígado, lo que supone un 78% del total.²⁰

Motivos para el uso de las pruebas NAT

Las pruebas de cribado serológico han reducido enormemente, aunque no eliminado, el riesgo de transmisión de infecciones víricas mediante transfusión de sangre y productos sanguíneos. Las pruebas de sangre total y donaciones de plasma de origen en busca de VHB se iniciaron a principios de la década de 1970 con los ensayos HBsAg; en la década de 1980 se aplicaron también los ensayos anti-HBc. Además del cribado del VHB, las donaciones de sangre y plasma se analizan de forma rutinaria en busca de anticuerpos del VIH y el VHC mediante inmunoensayos enzimáticos (EIA).^{21,22} Existe un riesgo residual de transmisión en las donaciones de sangre realizadas durante el periodo de ventana de seroconversión, estimado en 19 días, 65 días y 36 días para el VIH-1, el VHC y el VHB, respectivamente.²³ Las pruebas de ácidos nucleicos víricos (ARN de VIH-1, ARN de VHC y ADN de VHB) realizadas mediante tecnología de amplificación de ácidos nucleicos (NAT) permiten una reducción sustancial de este riesgo.^{24,25} Con la introducción de la tecnología NAT, el riesgo residual actual para las transfusiones en los EE.UU. es de 1:1,5 millones para el VIH-1, 1:1,2 millones para el VHC y de 1:280.000-1:355.000 para el VHB.^{26,27} Las estimaciones son similares en Alemania, país en el que las pruebas NAT se introdujeron en 1999, y donde el riesgo residual estimado de infecciones transmitidas mediante transfusión es de 1:4,3 millones, 1:10,9 millones y 1:360.000 para el VIH-1, el VHC y el VHB respectivamente.²⁴ Por último, para el caso de VHB, las pruebas NAT también prohíben donantes con una infección oculta por VHB en la que pueda detectarse ADN del VHB pero el HBsAg esté ausente²⁸ y, en donantes vacunados con un brote, una infección subclínica.²⁹⁻³¹

Explicación de la prueba

La prueba cobas® MPX es una prueba multiplex cualitativa realizada en el cobas® 6800 System y en el cobas® 8800 System. La prueba cobas® MPX permite detectar y discriminar simultáneamente con una sola prueba ARN del VIH, ARN del VHC, ADN del VHB y el control interno de una donación individual infectada o de un pool de plasma de donaciones individuales. La prueba no discrimina entre los grupos M y O del VIH-1 ni VIH-2.

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



Principios del procedimiento

La prueba **cobas**[®] MPX se basa en un proceso de preparación de muestras totalmente automático (extracción y purificación de ácidos nucleicos) seguido de los procesos de amplificación mediante PCR y detección. 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 automática de los datos se realiza a través del software **cobas**[®] 6800/8800, que asigna los resultados a las pruebas como no reactivos, reactivos o no válidos. Los resultados pueden revisarse directamente en la pantalla del sistema y luego imprimirse como informe.

Las muestras pueden analizarse de forma individual o, si lo desea, en pooles formados por varias muestras. Si va a realizarse un pool, puede utilizarse el **cobas p 680** instrument en el paso preanalítico.

Los ácidos nucleicos de la muestra y las moléculas de control interno (CI) de Armored RNA añadidas (utilizadas como control del proceso de preparación de muestras y amplificación/detección) se extraen simultáneamente. Además, la prueba utiliza cuatro controles externos: tres positivos y un control negativo. 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 (como la hemoglobina) se eliminan en los siguientes pasos de reactivo de lavado y los ácidos nucleicos purificados se eluyen de las partículas de vidrio magnéticas mediante el buffer de elución a temperatura elevada.

Para llevar a cabo la amplificación selectiva de los ácidos nucleicos del fragmento objetivo de la muestra del donante se utilizan cebadores que van en un sentido y en sentido contrario específicos del virus que se seleccionan de regiones altamente conservadas de los ácidos nucleicos víricos. Para los procesos de transcripción inversa y amplificación se utiliza una enzima ADN polimerasa termoestable. El reactivo de Master Mix incluye trifosfato de deoxiuridina (dUTP), en lugar de trifosfato desoxitimidina (dTTP), que se incorpora al ADN recién sintetizado (amplificación).³²⁻³⁴ La enzima AmpErase (uracil-N-glicosilasa), 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 de Master Mix de **cobas**[®] MPX contiene sondas de detección específicas para ácidos nucleicos de VIH-1 (grupos M y O), VIH-2, VHC, VHB o CI. Cada una de las sondas de detección específicas para VIH, VHC, VHB e CI se etiqueta con uno de los cuatro marcadores fluorescentes únicos que actúan como emisores. Además, cada sonda dispone de un quinto marcador que actúa como silenciador. Los cuatro marcadores emisores se miden en longitudes de onda definidas, lo que permite la detección y discriminación simultáneas de los fragmentos objetivo amplificados de VIH, VHC, VHB e CI.^{35,36} Cuando no se une a la secuencia objetivo, la señal fluorescente de las sondas intactas se elimina mediante el marcador silenciador. Durante el paso de amplificación de la PCR, la hibridación de las sondas con la plantilla específica de ADN monocatenario provoca la escisión de la actividad de la nucleasa 5' a 3' de la ADN polimerasa, lo que produce la separación de los marcadores emisores y silenciadores 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. Dado que los cuatro marcadores emisores se miden en longitudes de onda definidas, es posible detectar y discriminar simultáneamente los fragmentos objetivo amplificados del VIH, VHC, VHB e CI.

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



Reactivos y materiales

Reactivos y controles de cobas® MPX

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

Tabla 1 Prueba cobas® MPX

Componentes del kit	Ingredientes del reactivo	Cantidad por kit	
		96 pruebas	480 pruebas
cobas® MPX Test Almacenar a 2-8 °C Casete para 96 pruebas (P/N 06997708190) Casete para 480 pruebas (P/N 06997716190)			
Solución de proteínas (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	38 ml
Control interno (CI)	Buffer Tris, < 0,05% de EDTA, < 0,001% de constructo de Armored RNA como control interno (ARN no infeccioso encapsulado en bacteriófago MS2), < 0,002% de ARN Poli rA (sintético), < 0,1% de azida sódica	13 ml	38 ml
Buffer de elución (EB)	Buffer Tris, 0,2% de metil-4-hidroxibenzoato	13 ml	38 ml
Reactivo 1 de Master Mix (MMX-R1)	Acetato de manganeso, hidróxido potásico, < 0,1% de azida sódica	5,5 ml	14,5 ml
Reactivo 2 de MPX Master Mix (MPX MMX-R2)	Buffer Tricina, acetato de potasio, glicerol, 18% de sulfóxido de dimetilo, Tween 20, EDTA, < 0,06% de dATP, dGTP, dCTP, < 0,14% de dUTP, < 0,01% de cebadores ascendente y descendente de VIH-1, VHC, VHB y control interno, < 0,01% de sondas marcadas con fluorescente para VIH, VHC y VHB, < 0,01% de sonda de control interno marcada con fluorescente, < 0,01% de aptámero oligonucleótido, < 0,01% de polimerasa de ADN Z05D, < 0,01% de enzima AmpErase (uracil-N-glicosilasa) (microbiana), < 0,1% de azida sódica	6 ml	17,5 ml

Σ

Dr. ALDO A. CHIARELLI
 PRODUCCIONES ROCHE S.A. de C.L.
 DIVISIÓN DIAGNOSTICA
 DIRECTOR TÉCNICO

[Handwritten signature]

Tabla 2 cobas® MPX Control Kit

cobas® MPX Control Kit

Almacenar a 2-8 °C
(P/N 06997724190)



Componentes del kit	Ingredientes del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia
Control positivo múltiple de MPX (MPX M (+) C)	<p>< 0,001% de ARN (Armored) sintético de VIH-1 grupo M encapsulado en proteína recubierta de bacteriófago MS2, < 0,001% de ARN (Armored) sintético de VHC encapsulado en proteína recubierta de bacteriófago MS2, < 0,001% de ADN (plásmido) sintético de VHB encapsulado en proteína recubierta de bacteriófago Lambda, 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.</p> <p>0,1% de conservante ProClin® 300</p>	4 ml (4 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>
Control positivo para VIH-1 O de MPX (MPX O (+) C)	<p>< 0,001% de ARN (Armored) sintético de VIH-1 grupo O encapsulado en proteína recubierta de bacteriófago MS2, plasma humano normal, no reactivo según las pruebas autorizadas para anticuerpos del VHC, anticuerpos del 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>	4 ml (4 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>

4996 103

cobas® MPX



Tabla 2 cobas® MPX Control Kit

cobas® MPX Control Kit

Almacenar a 2-8 °C
(P/N 06997724190)

Componentes del kit	Ingredientes del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia
<p>Control positivo para VIH-2 de MPX (MPX 2 (+) C)</p>	<p>< 0,001% de ARN (Armored) sintético de VIH-2 encapsulado en proteína recubierta de bacteriófago MS2, plasma humano normal, no reactivo según las pruebas autorizadas para anticuerpos del VHC, anticuerpos del 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</p>	<p>4 ml (4 x 1 ml)</p>	  <p>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.</p>

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

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>


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

Reactivos cobas omni para la preparación de muestras

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 ditiotreitól, citrato de sodio dihidratado	4 x 875 ml	<p>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.</p>
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**® MPX. Consulte el listado de material adicional necesario (Tabla 7).

[Signature]
Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A. S. R. L.
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

4996



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 [®] MPX - 96	2-8 °C
cobas [®] MPX - 480	2-8 °C
cobas [®] MPX 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 y el sistema controla su fecha de caducidad. El sistema solamente permite 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 [®] MPX - 96	No caducado	30 días desde el primer uso	Máx. 10 series	Máx. 8 horas
cobas [®] MPX - 480	No caducado	30 días desde el primer uso	Máx. 20 series	Máx. 20 horas
cobas [®] MPX 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.

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

4996 cobas® MPX



Material adicional necesario

Tabla 7 Material 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®** MPX 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
cobas p 680 instrument (opcional para pipeteo y pooling)	06578624001
Módulo de suministro de muestras	06301037001

Consulte el Manual de usuario de los **cobas®** 6800/8800 Systems y el Manual de usuario del **cobas p** 680 instrument 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.

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



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.
- Todas las muestras deben tratarse como si fueran infecciosas, utilizando los procedimientos de laboratorio recomendados tal como se describe en la publicación Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories y en el documento M29-A4 del CLSI.^{37,38} Este procedimiento solamente debería llevarlo a cabo personal experto en la manipulación de material biopeligroso y en el uso de la prueba cobas® MPX, los cobas® 6800/8800 Systems y el cobas p 680 instrument (opcional).
- 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® MPX 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.
- Se recomienda la utilización de pipetas estériles desechables y puntas de pipetas sin nucleasa. 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.

4996
cobas® MPX

- Los kits de la prueba **cobas® MPX**, 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® MPX** 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 el derrame se produce sobre los **cobas® 6800/8800 Systems**, siga las instrucciones descritas en el Manual de usuario de los **cobas® 6800/8800 Systems** para limpiar y descontaminar correctamente la superficie del instrumento.

Recogida, transporte, almacenamiento y pooling de muestras

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

Almacene todas las muestras de donantes a las temperaturas especificadas.

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

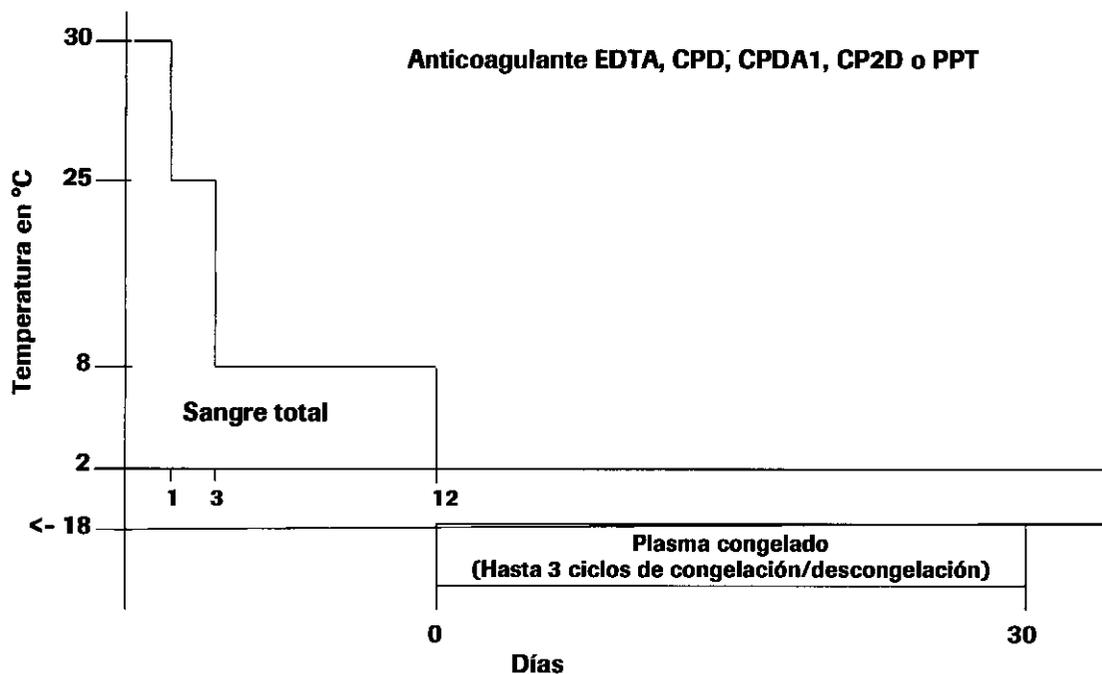
- Se recomienda analizar las muestras de suero dentro de las 8 horas siguientes a la centrifugación a 1.600 x g durante 20 minutos o dentro de las 24 horas siguientes a la centrifugación a alta velocidad (p. ej., 2.600 x g durante 20 minutos).

Muestras de sangre de donantes vivos

- Puede utilizarse plasma recogido en anticoagulante EDTA, CPD, CPDA1, CP2D y citrato de sodio al 4% (plasma obtenido por aféresis) y suero recogido en tubos para coágulos de suero para la prueba **cobas® MPX**. Siga las instrucciones del fabricante de los tubos/las bolsas de recogida de muestras para conocer los procesos de manipulación y centrifugación.
- La sangre recogida en anticoagulante EDTA, CPD, CPDA1, CP2D o los tubos para preparación de plasma con EDTA Becton-Dickinson (BD PPT™) pueden almacenarse durante un máximo de 12 días en las condiciones siguientes:
 - Las muestras deben centrifugarse en el plazo de 72 horas desde el momento de la extracción.
 - Para un almacenamiento superior a 8 °C, las muestras pueden almacenarse durante 72 horas a una temperatura máxima de 25 °C y hasta los 30 °C durante 24 de las 72 horas.

En casos distintos a los anteriores, las muestras se almacenan a una temperatura comprendida entre 2 y 8 °C. Asimismo, el plasma separado de las células se puede almacenar hasta 30 días a una temperatura ≤ -18 °C con tres ciclos de congelación/descongelación. Consulte la Ilustración 1.

Ilustración 1 Condiciones de almacenamiento de muestras de donantes vivos



- La sangre recogida en tubos para coágulos de suero se puede almacenar hasta 7 días a una temperatura comprendida entre 2 y 8 °C en las siguientes condiciones:
 - Las muestras deben centrifugarse en el plazo de 72 horas desde el momento de la extracción.
 - Para un almacenamiento superior a 8 °C, las muestras pueden almacenarse durante 72 horas a una temperatura máxima de 25 °C y hasta los 30 °C durante 24 de las 72 horas.

En casos distintos a los anteriores, las muestras se almacenan a una temperatura comprendida entre 2 y 8 °C. Asimismo, el suero separado de las células se puede almacenar hasta 30 días a una temperatura < -18 °C con tres ciclos de congelación/descongelación.

- El plasma obtenido por aféresis en anticoagulante de citrato de sodio al 4% puede almacenarse hasta 30 días a una temperatura comprendida entre 2 y 8 °C en las siguientes condiciones:
 - Para un almacenamiento superior a 8 °C, las muestras pueden almacenarse durante 72 horas a una temperatura máxima de 25 °C y hasta los 30 °C durante 24 de las 72 horas.

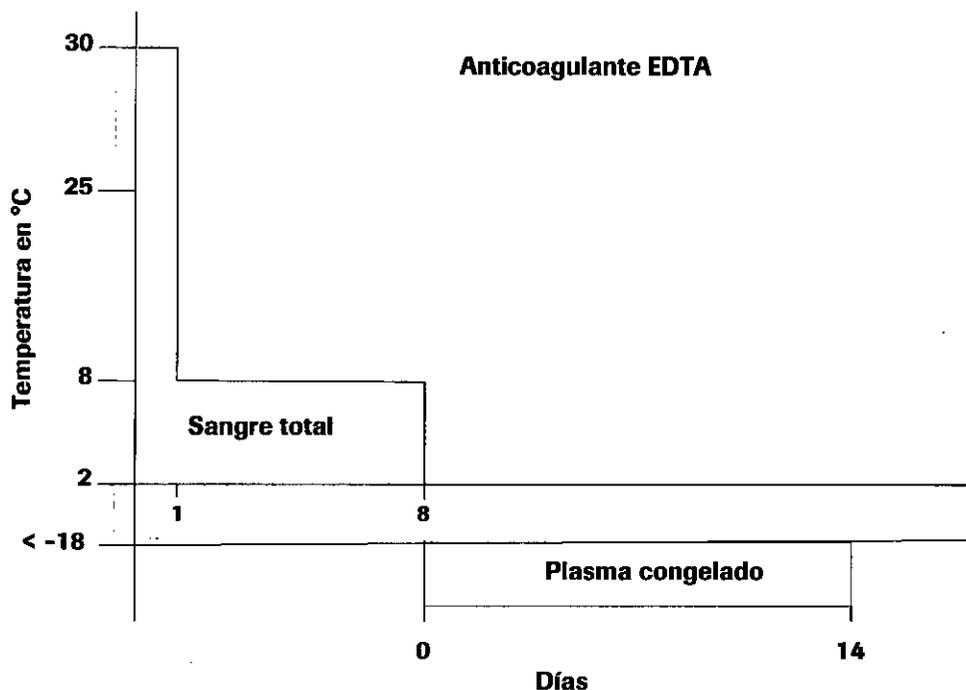
[Firma]
Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A. Q. S. R.
DIVISIÓN DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

Muestras de sangre cadavéricas

- Las muestras de sangre cadavéricas recogidas en tubos con anticoagulante EDTA y/o en tubos para coágulos de suero pueden utilizarse con la prueba cobas® MPX. Siga las instrucciones del fabricante de los tubos/las bolsas de recogida de muestras para conocer los procesos de manipulación y centrifugación.
- La sangre cadavérica recogida en anticoagulante EDTA puede almacenarse hasta 8 días a una temperatura comprendida entre 2 y 8 °C en las siguientes condiciones:
 - Las muestras deben centrifugarse en el plazo de 72 horas desde el momento de la extracción.
 - Para un almacenamiento superior a 8 °C, las muestras pueden almacenarse a una temperatura máxima de 30 °C durante 24 de las 72 horas.

En casos distintos a los anteriores, el plasma cadavérico conservado en EDTA separado de las células puede almacenarse hasta 14 días a una temperatura <-18 °C. Consulte la Ilustración 2.

Ilustración 2 Condiciones de almacenamiento de muestras cadavéricas



- Las muestras de sangre cadavéricas en tubos para coágulos de suero se pueden almacenar hasta 5 días a una temperatura comprendida entre 2 y 8 °C en las siguientes condiciones:
 - Las muestras deben centrifugarse en el plazo de 72 horas desde el momento de la extracción.
 - Para un almacenamiento superior a 8 °C, las muestras pueden almacenarse durante 24 horas a una temperatura máxima de 30 °C durante las 72 horas.
- Si las muestras de donantes vivos y/o cadavéricos 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.

[Firma]
DR. ALDO A. CHIARELLI
 PRODUCTOS ROCHE S.A. Q. S. L.
 DIVISION DIAGNOSTICA
 DIRECTOR TÉCNICO



Instrucciones de uso

Pipeteo y pooling de muestras automatizado (opcional)

El **cobas p 680** instrument es un componente opcional de los **cobas® 6800/8800 Systems** utilizado para el pipeteo y el pooling automatizados de alícuotas de varias muestras primarias en un pool de muestras. Para obtener más información, consulte el Manual de usuario del **cobas p 680** instrument.

Notas sobre el procedimiento

- No utilice los reactivos de la prueba **cobas® MPX**, el **cobas® MPX 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.

Realización de la prueba **cobas® MPX**

El procedimiento de la prueba se describe con detalle en el Manual de usuario de los **cobas® 6800/8800 Systems** y el Manual de usuario del **cobas p 680** instrument. En la Ilustración 3 se resume el procedimiento.

Ilustración 3 Procedimiento de la prueba **cobas® MPX**

1	Pipeteo y pooling con el cobas p 680 instrument (opcional)
2	Rellenado de reactivos y material fungible según las indicaciones del sistema: <ul style="list-style-type: none"> • Carga del reactivo de lavado, el reactivo de lisis y el diluyente • Carga de las placas de procesamiento y las placas de amplificación • Carga de las partículas de vidrio magnéticas • Carga del reactivo específico de la prueba • Carga de los casetes de control • Carga de las bandejas de puntas • Sustitución de los racks para puntas obstruidas
3	Carga de las bandejas con las muestras
4	Revisión y exportación de resultados
5	Descarga del material fungible: <ul style="list-style-type: none"> • Extracción de las placas de amplificación del módulo analítico • Descarga de los casetes de control vacíos • Vaciado de los residuos sólidos • Vaciado de los residuos líquidos

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



113

96

cobas® MPX

Resultados

Los cobas® 6800/8800 Systems detectan y diferencian automáticamente el ARN del VIH, el ARN del VHC y el ADN del VHB de forma simultánea para muestras y controles.

Control de calidad y validez de los resultados

- Con cada serie se procesa un control negativo [(-) C] y tres controles positivos [MPX M (+) C, MPX O (+) C y MPX 2 (+) C].
- Compruebe los avisos y los resultados asociados tanto en el software cobas® 6800/8800 como en el informe para garantizar la validez de la serie.
- La serie se considera válida cuando no hay avisos para ninguno de los cuatro controles.

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

Avisos de controles

Tabla 9 Avisos de controles para los controles negativo y positivo

Control negativo	Aviso	Resultado	Interpretación
(-) C	Q02	No válido	Toda la serie se considera inválida si el resultado del (-) C no es válido.
Control positivo	Aviso	Resultado	Interpretación
MPX M (+) C	Q02	No válido	Toda la serie se considera no válida si el resultado del MPX M (+) C es inválido.
MPX O (+) C	Q02	No válido	Toda la serie se considera no válida si el resultado del MPX O (+) C es inválido.
MPX 2 (+) C	Q02	No válido	Toda la serie se considera no válida si el resultado del MPX 2 (+) C es inválido.

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


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



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 de donantes tanto válidos como inválidos, según los avisos obtenidos para cada muestra.
- Los resultados de las muestras se consideran válidos solamente si los respectivos controles positivos y el control negativo de la serie correspondiente también son válidos.

Para cada muestra se miden simultáneamente cuatro parámetros: el VIH, el VHC, el VHB y el control interno. El software informa de los resultados finales de las muestras obtenidos con la prueba **cobas**® MPX. Además de los resultados globales, el software **cobas**® 6800/8800 también muestra los resultados individuales para cada fragmento objetivo, que deberían interpretarse como se indica a continuación:

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

Resultados de fragmento objetivo	Interpretación
No reactivo para VIH	No se ha detectado ninguna señal del fragmento objetivo para el VIH y se ha detectado señal del CI.
Reactivo para VIH	Se ha detectado señal del fragmento objetivo para el VIH y la señal del CI puede detectarse o no.
No reactivo para VHC	No se ha detectado ninguna señal del fragmento objetivo para el VHC y se ha detectado señal del CI.
Reactivo para VHC	Se ha detectado señal del fragmento objetivo para el VHC y la señal del CI puede detectarse o no.
No reactivo para VHB	No se ha detectado ninguna señal del fragmento objetivo para el VHB y se ha detectado señal del CI.
Reactivo para VHB	Se ha detectado señal del fragmento objetivo para el VHB y la señal del CI puede detectarse o no.
No válido	No se ha detectado señal del fragmento objetivo ni del control interno.

Repetición de pruebas de muestras individuales

Es necesario repetir las pruebas para los tubos de muestra cuyo resultado final no es válido para uno de los fragmentos objetivo, independientemente de los resultados finales del resto de los fragmentos objetivo.

Limitaciones del procedimiento

- La prueba **cobas**® MPX se ha evaluado para ser utilizada únicamente en combinación con el **cobas**® MPX 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.
- No utilice plasma heparinizado con esta prueba porque se ha demostrado que la heparina inhibe la PCR.
- La detección de ARN del VIH-1 grupo M, ARN del VIH-1 grupo O, ARN de VIH-2, ARN de VHC y ADN de VHB depende del número de partículas víricas presentes en la muestra y se puede ver influida por la recogida, el almacenamiento y la manipulación de las muestras, circunstancias del paciente (tales como edad, presencia de síntomas, etc.) y/o la fase de infección y el tamaño del pool.
- Aunque es poco probable, las mutaciones en regiones muy conservadas de un genoma vírico cubiertas por la prueba **cobas**® MPX pueden afectar la unión de cebadores y/o sondas y causar errores en la detección de la presencia del virus.

- 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.

Evaluación no clínica del rendimiento

Características clave de rendimiento

Muestras de donantes vivos

Límite de detección (LoD)

Estándares internacionales de la OMS/Estándares primarios de Roche

Los límites de detección (LoD) de la prueba cobas® MPX para el ARN del VIH-1 grupo M, el ARN del VIH-1 grupo O, el ARN del VIH-2, el ARN del VHC y el ADN del VHB se han determinado a partir de los siguientes estándares:

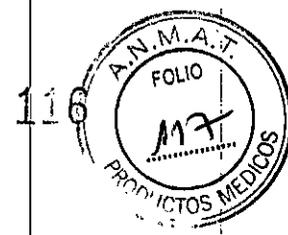
- Tercer estándar internacional de la OMS para el ARN del VIH-1 grupo M (código NIBSC 10/152)
- Estándar internacional de la OMS para el ARN del VIH-2 (código NIBSC 08/150)³⁹
- Estándares primarios de Roche para el ARN del VIH-1 grupo O
- Segundo estándar internacional de la OMS para el ARN del VHC (código NIBSC 96/798)
- Tercer estándar internacional de la OMS para el ADN del VHB (NIBSC 10/264)

Actualmente no hay ningún estándar internacional disponible para el ARN del VIH-1 grupo O. El estándar de Roche para el ARN del VIH-1 grupo O puede encontrarse en el Lote 01 del panel de referencia 1 del ARN para el subtipo VIH-1 de CBER. Los estándares primarios de Roche para el ARN del VIH-1 grupo O son cultivos de virus conocidos comercializados, P/N 2420 (n.º de catálogo 500493, SeraCare Life Sciences).

Para los estándares internacionales de la OMS para VIH-1 grupo M, VHC y VHB, VIH-2 y los estándares primarios de Roche para VIH-1 grupo O, se prepararon 3 series de diluciones independientes con plasma humano normal conservado en EDTA negativo al virus (VIH, VHB y VHC) para cada estándar vírico coformulado de los miembros VIH-1 grupo M, VHC y VHB y de los miembros formulados individualmente VIH-1 grupo O y VIH-2. Cada serie de dilución se analizó con 3 lotes distintos de kits de la prueba cobas® MPX, con unas 63 réplicas por lote, lo que supone un total aproximado de 189 réplicas por concentración. Para el estándar internacional de la OMS para el VIH-2, se analizaron 33 réplicas por lote de 3 diluciones independientes y 3 lotes de reactivos, lo que constituye un total de 99 réplicas por concentración. Para estimar el LoD de cada virus se utilizó el análisis PROBIT con los datos combinados de series de dilución y lotes de reactivos, junto con el límite inferior y superior del intervalo de confianza del 95% (Tabla 11). En la Tabla 12 a la Tabla 16 se resumen las tasas de reactividad observadas en los estudios de LoD para cada virus.



Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. s.r.l.
DIVISION DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO



4996 gobas® MPX

Tabla 11 Resultados del análisis PROBIT con datos del LoD obtenidos para los estándares víricos en suero y plasma conservado en EDTA

Matrices	Analito	Unidades de medición	LoD	Límite inferior del intervalo de confianza del 95%	Límite superior del intervalo de confianza del 95%
Plasma conservado en EDTA	VIH-1 grupo M	UI/ml	25,7	21,1	32,8
	VIH-1 grupo O	copias/ml	8,2	7,0	10,0
	VIH-2	UI/ml	4,0	3,3	5,2
	VHC	UI/ml	7,0	5,9	8,6
	VHB	UI/ml	1,4	1,2	1,7
Suero	VIH-1 grupo M	UI/ml	23,7	20,0	29,1
	VIH-1 grupo O	copias/ml	12,2	10,3	14,9
	VIH-2	UI/ml	4,4	3,5	5,8
	VHC	UI/ml	8,1	6,8	10,1
	VHB	UI/ml	1,3	1,1	1,5

Tabla 12 Resumen de las tasas de reactividad para VIH-1 grupo M en suero y plasma conservado en EDTA

Matrices	Concentración de ARN del VIH-1 grupo M (UI/ml)	Número de reactivos	Número de réplicas válidas	% de reactividad	Límite inferior de confianza (unilateral) del 95%
Plasma conservado en EDTA	30	186	188	98,9%	96,7%
	15	170	189	89,9%	85,6%
	7,5	124	189	65,6%	59,5%
	4,5	96	189	50,8%	44,6%
	1,5	50	189	26,5%	21,2%
Suero	30	186	189	98,4%	95,9%
	15	170	189	89,9%	85,6%
	7,5	123	189	65,1%	59,0%
	4,5	85	189	45,0%	38,8%
	1,5	31	189	16,4%	12,1%

E

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

Tabla 13 Resumen de las tasas de reactividad para VIH-1 grupo O en suero y plasma conservado en EDTA

Matrices	Concentración de ARN de VIH-1 grupo O (copias/ml)	Número de reactivos	Número de réplicas válidas	% de reactividad	Límite inferior de confianza (unilateral) del 95%
Plasma conservado en EDTA	18	187	187	100,0%	98,4%
	9	181	187	96,8%	93,8%
	4,5	162	189	85,7%	80,8%
	2,7	117	189	61,9%	55,7%
	0,9	57	189	30,2%	24,7%
Suero	18	186	187	99,5%	97,5%
	9	173	188	92,0%	88,0%
	4,5	142	189	75,1%	69,4%
	2,7	79	189	41,8%	35,8%
	0,9	39	189	20,6%	15,9%

Tabla 14 Resumen de las tasas de reactividad para VIH-2 en suero y plasma conservado en EDTA

Matrices	Concentración de ARN de VIH-2 (UI/ml)	Número de reactivos	Número de réplicas válidas	% de reactividad	Límite inferior de confianza (unilateral) del 95%
Plasma conservado en EDTA	10	98	98	100,0%	97,0%
	5	98	99	99,0%	95,3%
	2,5	80	98	81,6%	74,0%
	1,5	71	99	71,7%	63,3%
	0,5	26	99	26,3%	19,1%
Suero	10	98	98	100,0%	97,0%
	5	98	99	99,0%	95,3%
	2,5	81	99	81,8%	74,2%
	1,5	63	98	64,3%	55,6%
	0,5	28	98	28,6%	21,1%


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

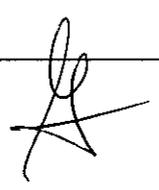


Tabla 15 Resumen de las tasas de reactividad para VHC en suero y plasma conservado en EDTA

Matrices	Concentración de ARN de VHC (UI/ml)	Número de reactivos	Número de réplicas válidas	% de reactividad	Límite inferior de confianza (unilateral) del 95%
Plasma conservado en EDTA	12	187	188	99,5%	97,5%
	6	178	189	94,2%	90,6%
	3	148	189	78,3%	72,8%
	1,8	112	189	59,3%	53,0%
	0,6	50	189	26,5%	21,2%
Suero	12	186	189	98,4%	95,9%
	6	173	189	91,5%	87,4%
	3	139	189	73,5%	67,7%
	1,8	112	189	59,3%	53,0%
	0,6	41	189	21,7%	16,9%

Tabla 16 Resumen de las tasas de reactividad para el VHB en suero y plasma conservado en EDTA

Matrices	Concentración de ADN de VHB (UI/ml)	Número de reactivos	Número de réplicas válidas	% de reactividad	Límite inferior de confianza (unilateral) del 95%
Plasma conservado en EDTA	3,40	188	188	100,0%	98,4%
	1,70	184	189	97,4%	94,5%
	0,85	165	189	87,3%	82,6%
	0,51	126	189	66,7%	60,6%
	0,17	58	189	30,7%	25,2%
Suero	3,40	189	189	100,0%	98,4%
	1,70	184	189	97,4%	94,5%
	0,85	166	189	87,8%	83,2%
	0,51	140	189	74,1%	68,3%
	0,17	52	189	27,5%	22,2%

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

Handwritten signature

Reproducibilidad

La reproducibilidad de la prueba **cobas**® MPX en los **cobas**® 6800/8800 Systems se ha determinado a partir de los estándares siguientes:

- Estándares secundarios de Roche para el VIH-1 grupo M, el VHC y el VHB
- Estándares primarios de Roche para el VIH-1 grupo O y el VIH-2

Este estudio se basó en el análisis de 3 paneles de miembros coformulados del VIH-1 grupo M, el VHC y el VHB, y miembros formulados individualmente del VIH-1 grupo O y el VIH-2 en concentraciones de aproximadamente 0,5 x, 1 x y 2 x el LoD de la prueba **cobas**® MPX para cada virus. Las pruebas se han realizado para determinar los siguientes componentes de variabilidad:

- Variabilidad entre días durante 3 días
- Variabilidad entre lotes con 3 lotes de reactivos diferentes de la prueba **cobas**® MPX
- Variabilidad entre instrumentos con 3 **cobas**® 8800 Systems diferentes

Se analizaron aproximadamente 21 réplicas con cada uno de los 3 paneles, lo que supone un total de 63 réplicas con cada lote de reactivos. Todos los datos de reproducibilidad válidos se evaluaron calculando el porcentaje de resultados reactivos para cada nivel de concentración en todos los componentes variables.

Se calcularon los límites de los intervalos de confianza del 95% bilaterales de cada tasa de reactividad para cada uno de los tres niveles de VIH-1 grupo M, VIH-1 grupo O, VIH-2, VHC y VHB analizados durante 3 días, con 3 lotes de reactivos y 3 **cobas**® 8800 Systems distintos. La prueba **cobas**® MPX ofrece reproducibilidad durante varios días, en varios lotes de reactivos y en diferentes equipos. En la Tabla 17 se resumen los resultados de la variabilidad entre lotes.



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

49962

cobas® MPX

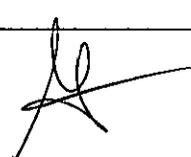
Tabla 17 Resumen de la reproducibilidad entre lotes de reactivos de la prueba **cobas®** MPX

Analito	Concentración	Lote de reactivos	% de reactividad (réplicas reactivas/válidas)	Límite inferior del intervalo de confianza del 95%	Límite superior del intervalo de confianza del 95%
VIH-1 grupo M	2 x LoD	1	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		2	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		3	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
	1 x LoD	1	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		2	98,4% (62/63)	91,5%	100,0%
		3	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
	0,5 x LoD	1	85,7% (54/63)	74,6%	93,3%
		2	95,2% (60/63)	86,7%	99,0%
		3	92,1% (58/63)	82,4%	97,4%
VIH-1 grupo O	2 x LoD	1	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		2	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		3	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
	1 x LoD	1	92,1% (58/63)	82,4%	97,4%
		2	93,7% (59/63)	84,5%	98,2%
		3	93,7% (59/63)	84,5%	98,2%
	0,5 x LoD	1	74,6% (47/63)	62,1%	84,7%
		2	76,2% (48/63)	63,8%	86,0%
		3	74,6% (47/63)	62,1%	84,7%

E



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



4996



Analito	Concentración	Lote de reactivos	% de reactividad (réplicas reactivas/válidas)	Límite inferior del intervalo de confianza del 95%	Límite superior del intervalo de confianza del 95%
VIH-2	2 x LoD	1	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		2	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		3	98,4% (62/63)	91,5%	100,0%
	1 x LoD	1	82,5% (52/63)	70,9%	90,9%
		2	93,7% (59/63)	84,5%	98,2%
		3	87,3% (55/63)	76,5%	94,4%
	0,5 x LoD	1	74,6% (47/63)	62,1%	84,7%
		2	71,4% (45/63)	58,7%	82,1%
		3	73,0% (46/63)	60,3%	83,4%
VHC	2 x LoD	1	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		2	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		3	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
	1 x LoD	1	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		2	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		3	98,4% (62/63)	91,5%	100,0%
	0,5 x LoD	1	77,8% (49/63)	65,5%	87,3%
		2	98,4% (62/63)	91,5%	100,0%
		3	93,7% (59/63)	84,5%	98,2%
VHB	2 x LoD	1	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		2	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		3	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
	1 x LoD	1	90,5% (57/63)	80,4%	96,4%
		2	90,5% (57/63)	80,4%	96,4%
		3	93,7% (59/63)	84,5%	98,2%
	0,5 x LoD	1	84,1% (53/63)	72,7%	92,1%
		2	76,2% (48/63)	63,8%	86,0%
		3	77,8% (49/63)	65,5%	87,3%

E

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

Verificación del genotipo

El rendimiento de la prueba cobas® MPX para la detección de los subtipos del VIH-1 grupo M (A-H, J, K, BF, BG) y las formas recombinantes circulantes (CRF01_AE y CRF02_AG), el VIH-1 grupo O, el VIH-1 grupo N y los subtipos del VIH-2 (A y B), los genotipos del VHC (1-6) y los genotipos del VHB (A-H y mutación pre-core) se ha determinado mediante el análisis de muestras clínicas exclusivas y/o cultivos aislados de cada subtipo o genotipo que se especifican de la Tabla 18 a la Tabla 22.

VIH-1 grupo M

Se cuantificaron un total de 115 muestras clínicas exclusivas del VIH-1 grupo M con subtipo conocido de VIH-1 para determinar su concentración de VIH-1 mediante la prueba COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1, v2.0. Las 115 muestras se analizaron tras la dilución con plasma humano normal conservado en EDTA negativo al virus (VIH, VHB y VHC) añadido a una concentración de 5 x LoD de la prueba cobas® MPX. Del total de muestras, 102 se analizaron también sin diluir. Las 115 muestras clínicas con subtipos conocidos se detectaron sin diluir y/o con una concentración de 5 x LoD (Tabla 18).

Tabla 18 Muestras clínicas del VIH-1 grupo M

Subtipo	% de reactividad (muestras reactivas/analizadas) sin diluir	% de reactividad (muestras reactivas/analizadas) diluidas a 5 x LoD
A	100,0% (12/12)	100,0% (12/12)
CRF01_AE	100,0% (12/12)	100,0% (12/12)
CRF02_AG	100,0% (12/12)	100,0% (12/12)
B	100,0% (11/11)	100,0% (11/11)
C	100,0% (12/12)	100,0% (12/12)
D	100,0% (11/11)	100,0% (11/11)
F	100,0% (10/10)	100,0% (10/10)
G	100,0% (12/12)	100,0% (12/12)
H	100,0% (10/10)	100,0% (10/10)
BF	No analizado*	100% (3/3)
BG	No analizado*	100% (4/4)
J	No analizado*	100% (2/2)
K	No analizado*	100% (4/4)

*Volumen insuficiente para el análisis sin dilución


DR. ALDO A. CHIARELLI
 PRODUCTOS ROGEE S.A.C. e.L.
 DIVISIÓN DIAGNOSTICA
 DIRECTOR TÉCNICO

499



VIH-1 grupo O y VIH-1 grupo N

Se analizaron un total de 7 aislados en cultivo del VIH-1 grupo O y 2 del VIH-1 grupo N tras la preparación de diluciones logarítmicas en plasma humano normal conservado en EDTA negativo al virus (VIH, VHB y VHC). Para los aislados del VIH-1 grupo O, se analizaron un total de 28 réplicas en 7 aislados con 4 réplicas de cada dilución. Para los aislados del VIH-1 grupo N, se analizaron dos aislados. Se analizaron un total de 4 réplicas para un aislado con una dilución de 1:1,00E+02 a 1:1,00E+03 y 1 réplica para el segundo aislado con una dilución de 1:1,00E+04. Se detectaron aislados en cultivo del VIH-1 grupo O en diluciones de hasta 1:1,00E+07, mientras que los aislados en cultivo del grupo N se detectaron en diluciones de hasta 1:1,00E+04 (Tabla 19).

Tabla 19 Aislados en cultivo del VIH-1 grupo O y el VIH-1 grupo N

Dilución de muestras	% de reactividad (réplicas reactivas/válidas)	
	VIH-1 grupo O	VIH-1 grupo N
1:1,00E+02	100,0% (28/28)	100,0% (4/4)
1:1,00E+03	100,0% (28/28)	100,0% (4/4)
1:1,00E+04	89,3% (25/28)	20% (1/5)
1:1,00E+05	71,4% (20/28)	0,0% (0/4)
1:1,00E+06	71,4% (20/28)	0,0% (0/4)
1:1,00E+07	71,4% (20/28)	0,0% (0/4)

VIH-2

Se analizaron un total de 5 aislados en cultivo del VIH-2 subtipo A (4) y B (1) tras la preparación de diluciones logarítmicas en plasma humano normal conservado en EDTA negativo al virus (VIH, VHB y VHC). Para el subtipo A, se analizaron un total de 16 réplicas en 4 aislados para cada dilución. Para un aislado del subtipo B, se analizaron un total de 4 réplicas para cada dilución. También se analizaron un total de 11 muestras clínicas del VIH-2 subtipo A (5) y B (6) tras la preparación de diluciones logarítmicas en plasma humano normal conservado en EDTA negativo al virus. Para el subtipo A, se analizaron un total de 20 réplicas en 5 muestras clínicas y, para el subtipo B, un total de 24 réplicas en 5 muestras clínicas con 4 réplicas para cada dilución. La prueba **cobas**[®] MPX detectó todos los aislados en cultivo. La prueba **cobas**[®] MPX detectó muestras clínicas en diluciones de hasta 1:1,00E+03 para los subtipos A y B. Los resultados generales se resumen en la Tabla 20.

Tabla 20 Muestras clínicas y aislados en cultivo del VIH-2

Dilución de muestras	% de reactividad (réplicas reactivas/válidas)			
	Aislado en cultivo		Muestra clínica	
	Subtipo A	Subtipo B	Subtipo A	Subtipo B
1:1,00E+02	100,0% (16/16)	100,0% (4/4)	100,0% (20/20)	100,0% (24/24)
1:1,00E+03	100,0% (16/16)	100,0% (4/4)	65,0% (13/20)	50,0% (12/24)
1:1,00E+04	100,0% (15/15)	100,0% (4/4)	25,0% (5/20)	0,0% (0/24)
1:1,00E+05	100,0% (16/16)	100,0% (4/4)	5,0% (1/20)	0,0% (0/24)
1:1,00E+06	100,0% (16/16)	100,0% (4/4)	0,0% (0/20)	0,0% (0/24)
1:1,00E+07	81,2% (13/16)	0% (0/4)	0,0% (0/20)	0,0% (0/24)

07237251001-03ES

Doc Rev. 2.0

29

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



4996

VHC

Se cuantificaron un total de 96 muestras clínicas exclusivas del VHC con genotipo conocido del VHC para determinar su concentración de VHC mediante la prueba COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV, v2.0. Las 96 muestras clínicas del VHC con genotipos conocidos se analizaron tras la dilución con plasma humano normal conservado en EDTA negativo al virus (VIH, VHB y VHC) añadido a una concentración de 5 x LoD de la prueba cobas® MPX. De ellas, 95 muestras también se analizaron sin diluir. Todas las muestras se analizaron en una sola réplica. Las 96 muestras clínicas positivas para el VHC se detectaron sin diluir y/o diluidas, tal como se resume en la Tabla 21.

Tabla 21 Muestras clínicas del VHC

Genotipo	% de reactividad (muestras reactivas/analizadas) sin diluir	% de reactividad (muestras reactivas/analizadas) diluidas a 5 x LoD
1a	100,0% (9/9)	100,0% (9/9)
1b	100,0% (12/12)	100,0% (12/12)
1	100,0% (12/12)	100,0% (12/12)
2b	100,0% (1/1)	100,0% (1/1)
2	100,0% (13/13)	100,0% (13/13)
3a	100,0% (12/12)	100,0% (12/12)
3	100,0% (1/1)	100,0% (1/1)
4	100,0% (13/13)	100,0% (13/13)
5a	100,0% (10/10)	100,0% (10/10)
5	100,0% (2/2)	100,0% (2/2)
6	100,0% (10/10)	100,0% (11/11)

E

Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. s.r.l.
DIVISION DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

VHB

Se cuantificaron un total de 94 muestras clínicas exclusivas del VHB con genotipo conocido del VHB y mutaciones pre-core para determinar su concentración de VHB mediante la prueba COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HBV. Las 94 muestras clínicas del VHB con genotipos conocidos se analizaron sin diluir y/o diluidas con plasma normal conservado en EDTA negativo al virus (VIH, VHB y VHC) añadido a una concentración de 5 x LoD de la prueba cobas® MPX. Todas las muestras se analizaron con una sola réplica. Las 94 muestras clínicas positivas para el VHB se detectaron sin diluir y/o diluidas, tal como se resume en la Tabla 22.

Tabla 22 Muestras clínicas del VHB

Genotipo	% de reactividad (muestras reactivas/analizadas) sin diluir	% de reactividad (muestras reactivas/analizadas) diluidas a 5 x LoD
A	100,0% (15/15)	100,0% (15/15)
B	100,0% (12/12)	100,0% (11/11)
C	100,0% (10/10)	100,0% (9/9)
D	100,0% (12/12)	100,0% (12/12)
E	100,0% (12/12)	100,0% (11/11)
F	100,0% (12/12)	100,0% (12/12)
G	No analizado*	100% (1/1)
H	100,0% (8/8)	100,0% (8/8)
Mutación pre-core	100,0% (12/12)	100,0% (12/12)

*Volumen insuficiente para el análisis sin dilución

DR. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. s.r.l.
DIVISION DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

Paneles de seroconversión

El rendimiento de la prueba **cobas® MPX** se evaluó mediante paneles de seroconversión comercializados para VIH-1 grupo M, VHC y VHB. Se compararon los resultados de la prueba **cobas® MPX** con los resultados para los mismos paneles analizados con la prueba **cobas® TaqScreen MPX** autorizada por la FDA en el sistema **cobas s 201**. También se compararon los resultados de cada fragmento objetivo obtenidos con la prueba **cobas® MPX** y con las pruebas serológicas con certificación CE-IVD y aprobadas por la FDA.

Paneles de seroconversión para VIH-1 grupo M

Se utilizaron diez paneles de seroconversión comercializados. Cada miembro del panel se analizó sin diluir y con una dilución de 1:6 y 1:96 para simular el análisis de pools con las pruebas **cobas® MPX** y **cobas® TaqScreen MPX**. Se compararon los resultados obtenidos en la prueba **cobas® MPX** con los resultados obtenidos en la prueba **cobas® TaqScreen MPX** y con los resultados de las pruebas serológicas del VIH con certificación CE-IVD y autorizadas por la FDA analizadas sin diluir. En la Tabla 23 se muestran los resultados de rendimiento generales.

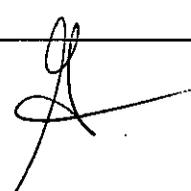
Tabla 23 Rendimiento de la prueba **cobas® MPX** en los paneles de seroconversión del VIH

Paneles de seroconversión del VIH	Días previos a la detección de anticuerpos/antígenos del VIH o ARN del VIH								
	Abbott ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo: sin diluir			Abbott PRISM HIV Ag/Ab Combo: sin diluir			Prueba cobas® TaqScreen MPX: sin diluir, 1:6, 1:96		
	Días previos a la detección con la prueba cobas® MPX								
	Sin diluir	1:6	1:96	Sin diluir	1:6	1:96	Sin diluir	1:6	1:96
1	3	3	3	3	3	3	0	0	0
2	7	2	2	12	7	7	5	0	0
3	7	5	5	7	5	5	2	0	0
4	15	15	8	15	15	8	0	0	0
5	7	7	7	7	7	7	0	0	2
6	10	3	3	10	3	3	2	0	0
7	9	9	7	9	9	7	0	0	0
8	11	11	9	11	11	9	0	0	0
9	2	2	2	2	2	2	0	0	0
10	7	7	7	7	7	7	0	0	2
Mínimo	2	2	2	2	2	2	0	0	0
Medio	7,8	6,4	5,3	8,3	6,9	5,8	0,9	0	0,4
Máximo	15	15	15	15	15	9	5	0	2

E



DR. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHÉ S.A. Q. S. L.
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA
DIRECTOR TÉCNICO



Paneles de seroconversión del VHC

Se utilizaron diez paneles de seroconversión comercializados. Cada miembro del panel se analizó sin diluir y con una dilución de 1:6 y 1:96 para simular el análisis con pooles de las pruebas **cobas® MPX** y **cobas® TaqScreen MPX**. Se compararon los resultados obtenidos en la prueba **cobas® MPX** con los resultados obtenidos en la prueba **cobas® TaqScreen MPX** y con los resultados de las pruebas serológicas del VHC con certificación CE-IVD y autorizadas por la FDA analizadas sin diluir. En la Tabla 24 se muestran los resultados de rendimiento generales.

Tabla 24 Rendimiento de la prueba **cobas® MPX** en los paneles de seroconversión del VHC

Paneles de seroconversión del VHC	Días previos a la detección de anticuerpos/antígenos del VHC o ARN del VHC								
	Sistema de pruebas ORTHO HCV ELISA versión 3.0: sin diluir			Abbott PRISM HCV: sin diluir			Prueba cobas® TaqScreen MPX : sin diluir, 1:6, 1:96		
	Días previos a la detección con la prueba cobas® MPX								
	Sin diluir	1:6	1:96	Sin diluir	1:6	1:96	Sin diluir	1:6	1:96
1	13	13	13	13	13	13	0	0	0
2	23	23	23	23	23	23	0	0	0
3	33	33	33	33	33	33	-6	0	0
4	32	32	32	32	32	32	0	0	0
5	38	38	38	38	38	38	-24**	0	0
6	34	34	34	34	34	34	0	0	0
7*	11	11	11	11	11	11	0	0	0
8	65	65	65	65	65	65	0	0	0
9*	13	13	13	16	16	16	0	0	0
10*	21	21	21	21	21	21	0	0	0
Mínimo	13	13	13	13	13	13	-24	0	0
Media con exclusiones*	34	34	34	34	34	34	-3	0	0
Máximo	65	65	65	65	65	65	0	0	0

* Los paneles con resultados reactivos repetidos con la prueba **cobas® MPX** ya en la primera extracción de sangre se excluyeron del resumen de cálculos para el número mínimo, medio y máximo de días previos a la detección de anticuerpos del VHC.

** Intervalo de 24 días entre extracciones.


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



4996

Paneles de seroconversión del VHB

Se utilizaron diez paneles de seroconversión comercializados. Cada miembro del panel se analizó sin diluir y con una dilución de 1:6 y 1:96 para simular el análisis con pooles de las pruebas **cobas[®] MPX** y **cobas[®] TaqScreen MPX**. Se compararon los resultados obtenidos en la prueba **cobas[®] MPX** con los resultados obtenidos en la prueba **cobas[®] TaqScreen MPX** y con los resultados de las pruebas serológicas del VHB con certificación CE-IVD y autorizadas por la FDA analizadas sin diluir. En la Tabla 25 se muestran los resultados de rendimiento generales.

Tabla 25 Rendimiento de la prueba **cobas[®] MPX** en los paneles de seroconversión del VHB

Paneles de seroconversión del VHB	Días previos a la detección de HBsAg o ADN del VHB								
	Sistema de pruebas ORTHO HBsAg ELISA 3: sin diluir			Abbott PRISM HBsAg: sin diluir			Prueba cobas[®] TaqScreen MPX : sin diluir, 1:6, 1:96		
	Días previos a la detección con la prueba cobas[®] MPX								
	Sin diluir	1:6	1:96	Sin diluir	1:6	1:96	Sin diluir	1:6	1:96
1	36	19	7	29	12	0	17	0	0
2	19	11	7	8	0	-4*	0	-3	0
3	24	24	0	24	24	0	-7	7	0
4	17	17	0	0	0	-17*	0	0	0
5	30	30	9	28	28	7	0	0	7
6	28	28	17	18	18	7	-8	4	10
7	16	13	5	11	8	0	9	0	5
8	30	28	14	0	-2*	-16*	2	12	0
9	24	24	13	17	17	6	0	2	6
10	38	42	27	29	33	18	-4	15	3
Mínimo	16	11	0	0	-2	-17	-8	-3	0
Medio	26,2	23,6	9,9	16,4	13,8	0,1	0,9	3,7	3,1
Máximo	38	42	27	29	33	18	17	15	10

* Las concentraciones bajas de ADN de VHB detectadas en los miembros del panel diluidos se detectaron más tarde con la prueba **cobas[®] MPX** que con la prueba serológica; 0,6 UI/ml en el panel 2 con una dilución de 1:96, 2,0 UI/ml en el panel 4 con una dilución de 1:96 (más un resultado serológico anormalmente temprano pero con un índice S/Co bajo), no detectadas en el panel 8 con una dilución de 1:6, y 0,5 UI/ml en el panel 8 con una dilución de 1:96 en la obtención donde se realiza una conversión NAT con la prueba **cobas[®] MPX** utilizando otras técnicas de cuantificación NAT.

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



129

4998 cobas® MPX

Especificidad analítica

Se evaluó la especificidad analítica de la prueba **cobas® MPX** mediante la reactividad cruzada con 25 microorganismos a una concentración de 10⁶ partículas, copias o UFP/ml, incluyendo 18 aislados víricos, 6 cepas bacterianas y 1 aislado de levadura (Tabla 26). Los microorganismos se añadieron a plasma humano normal conservado en EDTA negativo al virus (VIH, VHC y VHB) y se analizaron con y sin virus del VIH-1 grupo M, VHC, VHB (coformulado), VIH-1 grupo O y VIH-2 añadido a una concentración de aproximadamente 3 x LoD de la prueba **cobas® MPX** para cada virus. Los microorganismos analizados no interfieren con la prueba **cobas® MPX**.

Tabla 26 Microorganismos analizados para la especificidad analítica

Virus	Flavivirus	Bacterias	Levadura
Adenovirus 5	Virus del Nilo Occidental	<i>Escherichia coli</i>	<i>Candida albicans</i>
Citomegalovirus	Virus del dengue tipo 1	<i>Propionibacterium acnes</i>	
Virus Epstein-Barr	Virus Usutu	<i>Staphylococcus aureus</i>	
Virus del herpes simple de tipo 1		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
Virus del herpes simple de tipo 2		<i>Streptococcus viridans</i>	
Virus de la hepatitis A		<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	
Virus de la hepatitis E			
Virus de la hepatitis G			
Virus linfotrópico de células T humanas tipo I			
Virus linfotrópico de células T humanas tipo II			
Virus del herpes humano tipo 6			
Virus de la gripe A			
Parvovirus B19			
Virus Chikungunya			
Virus de la varicela zóster			

Se analizaron las muestras de plasma de cada uno de los estadios de la enfermedad (Tabla 27) con y sin VIH-1 grupo M, VHC, VHB (coformulado), VIH-1 grupo O y VIH-2 añadidos a una concentración de aproximadamente 3 x LoD de la prueba **cobas® MPX** para cada virus. Estos estadios de la enfermedad no interfieren con la prueba **cobas® MPX**.

Tabla 27 Muestras de cada estadio de la enfermedad analizadas para la especificidad analítica

Estadio de la enfermedad		
Adenovirus tipo 5	Virus del herpes simple tipo 1	Virus linfotrópico de células T humanas tipo I
Citomegalovirus	Virus del herpes simple de tipo 2	Virus linfotrópico de células T humanas tipo II
Virus del dengue	Virus de la hepatitis A	Parvovirus B19
Virus Epstein-Barr	Virus de la hepatitis E	Virus del Nilo Occidental

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

Especificidad analítica: sustancias interferentes

Sustancias endógenas causantes de interferencias

Se analizaron las muestras de plasma con niveles anormalmente elevados de triglicéridos (hasta 33,2 g/l), hemoglobina (hasta 2 g/l), bilirrubina no conjugada (hasta 0,236 g/l), albúmina (hasta 60 g/l) o ADN humano (hasta 0,002 g/l) con y sin VIH-1 grupo M, VHC, VHB (coformulado), VIH-1 grupo O y VIH-2 añadidos a una concentración de 3 x LoD de la prueba **cobas® MPX**. Las muestras que contienen estas sustancias endógenas no influyeron en la sensibilidad o especificidad de la prueba **cobas® MPX**.

Sustancias exógenas causantes de interferencias

Se analizaron muestras de plasma humano normal conservado en EDTA y negativo para el virus (VIH, VHC y VHB) con concentraciones anormalmente elevadas de fármacos (Tabla 28) con y sin VIH-1 grupo M, VHC, VHB (coformulado), VIH-1 grupo O y VIH-2 añadidos a una concentración de 3 x LoD de la prueba **cobas® MPX** para cada virus. Estas sustancias exógenas no influyeron en la sensibilidad o especificidad de la prueba **cobas® MPX**.

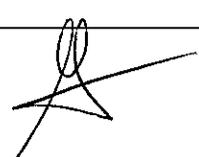
Tabla 28 Muestras clínicas analizadas con fármacos

Nombre del fármaco analizado	Concentración
Acetaminofeno	1.324 µmol/l
Ácido acetilsalicílico	3.620 µmol/l
Ácido ascórbico	342 µmol/l
Atorvastatina	600 µg Eq/l
Fluoxetina	11,2 µmol/l
Ibuprofeno	2.425 µmol/l
Loratadina	0,78 µmol/l
Nadolol	3,88 µmol/l
Naproxeno	2.170 µmol/l
Paroxetina	3,04 µmol/l
Fenilefrina HCL	491 µmol/l
Sertralina	1,96 µmol/l

6



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



Correlación

Evaluación del rendimiento de la prueba cobas® MPX mediante comparación con la prueba cobas® TaqScreen MPX, v2.0

Se comparó el rendimiento de la prueba cobas® MPX con el de la prueba cobas® TaqScreen MPX, v2.0, mediante 100 muestras individuales de plasma seropositivas para cada conjunto de VIH-1 grupo M, VHC y VHB, analizadas sin diluir y con una dilución de 1:6. Para VIH-2, se analizaron 48 muestras seropositivas sin diluir y 99 muestras con una dilución de 1:6; para VIH-1 grupo O, se analizaron 13 muestras seropositivas con una dilución de 1:6. También se analizaron 103 muestras de plasma seronegativas sin diluir con ambos métodos.

Las muestras seronegativas mostraron una especificidad del 100% al generar 103 de 103 resultados no reactivos con ambos métodos.

En el caso de las muestras positivas para VIH-1 grupo M, VIH-1 grupo O, VIH-2, VHC y VHB, ambos métodos generaron resultados concordantes con la prueba McNemars, lo que demuestra que el rendimiento de la prueba cobas® MPX y la prueba cobas® TaqScreen MPX, v2.0 es equivalente (Tabla 29).

Tabla 29 Correlación de muestras seropositivas (sin diluir)

Métodos		Resultados para fragmentos objetivo víricos individuales			
Prueba cobas® TaqScreen MPX, v2.0	cobas® MPX	VIH-1 grupo M	VHB	VHC	VIH-2
No reactivo	No reactivo	0	0	0	4
Reactivo	No reactivo	0	0	0	4*
No reactivo	Reactivo	0	0	0	7
Reactivo	Reactivo	100	100	100	33
Total		100	100	100	48
Prueba de McNemar, valor p (bilateral, $\alpha=0,05$)		1,0	1,0	1,0	0,55

* Cuatro muestras discordantes no reactivas con la prueba cobas® MPX analizadas sin diluir generaron títulos inferiores al límite de cuantificación del ensayo de cuantificación mediante PCR para VIH-2 (< 100 copias/ml, Hospital Bichat-Claude Bernard) y resultaron no reactivas en ambos ensayos con una dilución de 1:6.


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

Tabla 30 Correlación de muestras seropositivas (dilución de 1:6)

Métodos		Resultados para fragmentos objetivo víricos individuales				
Prueba cobas® TaqScreen MPX, v2.0	cobas® MPX	VIH-1 M	VHB	VHC	VIH-2	VIH-1 O
No reactivo	No reactivo	0	0	0	39	0
Reactivo	No reactivo	0	0	0	6*	0
No reactivo	Reactivo	0	0	0	8	0
Reactivo	Reactivo	100	100	100	46	13
Total		100	100	100	99	13
Prueba de McNemar, valor p (bilateral, $\alpha=0,05$)		1,0	1,0	1,0	0,79	1,0

* Seis muestras discordantes generaron resultados no reactivos con la prueba **cobas®** MPX. Tres de las seis muestras discordantes no reactivas con la prueba **cobas®** MPX con una dilución de 1:6 se situaron por debajo del límite de cuantificación (< 100 copias/ml) para el ensayo de cuantificación mediante PCR para VIH-2 (Hopital Bichat-Claude Bernard). Las 3 muestras restantes también presentaron títulos inferiores (27,7 UI/ml, por debajo del nivel de cuantificación de la prueba LDT del ARN del VIH-2 y 150 copias/ml para el ensayo de cuantificación mediante PCR para VIH-2) y las 3 resultaron reactivas en ambos ensayos cuando se analizaron sin diluir.

Fallo de todo el sistema

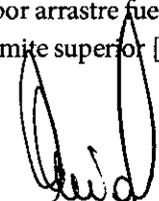
La tasa de fallo de todo el sistema para la prueba **cobas®** MPX se determinó mediante el análisis de 100 réplicas de plasma conservado en EDTA a las que se añadió VIH-1 grupo M, VHC, VHB (coformulado), VIH-1 grupo O y VIH-2 hasta conseguir un total de 300 réplicas. Estas muestras se analizaron con una concentración de fragmento objetivo de aproximadamente 3 x LoD y se ejecutaron en pools de 1 (sin diluir). El estudio se realizó con el **cobas®** 8800 System y el **cobas p** 680 instrument (pipeteo y pooling).

Los resultados del estudio indican que todas las réplicas fueron reactivas para cada fragmento objetivo, 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 1,22% para el límite superior [0%: 1,22%].

Contaminación por arrastre

La tasa de contaminación por arrastre de la prueba **cobas®** MPX se determinó mediante el análisis de 240 réplicas de una muestra de plasma humano normal conservado en EDTA negativo al virus (VIH, VHB y VHC) y de 220 réplicas de una muestra del VHB con un título alto de 1,00E+08 UI/ml. El estudio se realizó mediante el **cobas®** 8800 System. En total, se realizaron 5 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 no reactivas, 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 1,53% para el límite superior [0%: 1,53 %].


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

Muestras cadavéricas

Sensibilidad

La sensibilidad clínica de la prueba **cobas® MPX** para el ARN del VIH-1 grupo M, el ARN del VIH-1 grupo O, el ARN del VIH-2, el ARN del VHC y el ADN del VHB se evaluó mediante el análisis de un total de 60 muestras cadavéricas individuales negativas para el virus. De ellas, 35 muestras individuales se clasificaron como moderadamente hemolizadas (de color paja a rosa) y 25 muestras individuales se clasificaron como altamente hemolizadas (de color rojo a marrón). En total, se analizaron un total de 60 muestras individuales de donantes vivos negativas para el virus. Todas las muestras de donantes vivos y cadavéricos se dividieron de manera uniforme en 3 lotes de reactivos y 5 grupos de adición de muestras clínicas (para VIH-1 M, VHC y VHB) con 12 muestras por grupo. A cada muestra de donante vivo y cadavérico se le añadió una coformulación de tres muestras clínicas únicas (VIH-1 grupo M, VHC y VHB) o los estándares primarios de Roche (VIH-1 grupo O y VIH-2 formulados individualmente) a aproximadamente 5 x LoD de los tipos de muestras respectivos. Cada muestra cadavérica se diluyó en una proporción de 1:5,6 con **cobas omni Specimen Diluent** en el equipo y se analizó mediante el procedimiento de análisis de muestras cadavéricas.

Todas las muestras de donantes vivos y cadavéricos presentaron una tasa de reactividad del 100% (intervalo de confianza del 95%: 94,0-100%). La sensibilidad clínica observada en las muestras cadavéricas fue equivalente a la sensibilidad observada en las muestras de donantes vivos, según el Test exacto de Fisher, tal como se resume en la Tabla 31.

Tabla 31 Resumen de la tasa de reactividad en muestras de donantes vivos y cadavéricos de plasma conservado en EDTA

Analito	Muestra cadavérica	Muestra de donante vivo
	% de reactividad (Muestras reactivas/Muestras analizadas)	% de reactividad (Muestras reactivas/Muestras analizadas)
VIH-1 grupo M	100% (60/60)	100% (60/60)
VIH-1 grupo O	100% (60/60)	100% (60/60)
VIH-2	100% (60/60)	100% (60/60)
VHC	100% (60/60)	100% (60/60)
VHB	100% (60/60)	100% (60/60)
Test Exacto de Fisher, valor p (alfa = 0,05)	Sin diferencias significativas en las tasas de reactividad (p = 1,000)	


DR. ALDO A. CUARELLI
 PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e.L.
 DIVISION DIAGNOSTICA
 DIRECTOR TÉCNICO

Especificidad

Se evaluó la especificidad de la prueba **cobas® MPX** en muestras de plasma y suero cadavérico conservadas en EDTA y se comparó con la especificidad de las muestras de donantes vivos mediante el análisis de réplicas únicas de 60 muestras de plasma cadavérico individuales conservadas en EDTA, de las cuales 37 muestras de donantes se clasificaron como moderadamente hemolizadas (de color paja a rosa) y 23 como altamente hemolizadas (de color rojo a marrón); 61 muestras de suero cadavérico individuales, de las cuales 42 muestras se clasificaron como moderadamente hemolizadas y 19 como altamente hemolizadas; 60 muestras de plasma individuales de donantes vivos seronegativos y 60 muestras de suero individuales. El estudio se llevó a cabo con 3 lotes de reactivos **cobas® MPX** independientes. Cada muestra cadavérica se diluyó en una proporción de 1:5,6 con **cobas omni** Specimen Diluent en el equipo y se analizó mediante el procedimiento de análisis de muestras cadavéricas. Todas las muestras de donantes vivos y cadavéricos de plasma y suero conservado en EDTA obtuvieron resultados no reactivos para una especificidad del 100%. La especificidad observada para muestras cadavéricas fue equivalente a la especificidad observada en las muestras de donantes vivos, según el Test exacto de Fisher ($\alpha=0,05$), tal como se resume en la Tabla 32.

Tabla 32 Resumen de la especificidad en muestras de donantes vivos y cadavéricos de plasma y suero conservado en EDTA

Matrices	Tipo de muestra	Muestras no reactivas	Muestras analizadas	% de no reactividad	Intervalo de confianza bilateral del 95%
Plasma conservado en EDTA	Donante cadavérico	60	60	100%	94,0%-100%
	Donante vivo	60	60	100%	94,0%-100%
Suero	Donante cadavérico	61	61	100%	94,1%-100%
	Donante vivo	60	60	100%	94,0%-100%
Resultados globales con el Test exacto de Fisher ($\alpha = 0,05$)		La especificidad de las muestras cadavéricas y las muestras de donantes vivos es equivalente: Test Exacto de Fisher, $p = 1,000$			


DR. ALDO A. CHIARELLI
 PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. s.r.l.
 DIVISION DIAGNOSTICA
 DIRECTOR TÉCNICO

Reproducibilidad

La reproducibilidad de la prueba **cobas**® MPX en **cobas**® 6800/8800 Systems se determinó a partir de 20 muestras cadavéricas (moderada y altamente hemolizadas) a las que se añadieron muestras clínicas de VIH-1 M, VHB y VHC, y los estándares primarios de Roche para el ARN del VIH-1 grupo O y el ARN del HIV-2 a aproximadamente 5 x LoD de la prueba **cobas**® MPX. Los resultados se compararon con la reproducibilidad obtenida con 20 muestras de donantes vivos a las que se añadieron los estándares primarios y secundarios de Roche a aproximadamente 5 x LoD de la prueba **cobas**® MPX.

Las pruebas se han realizado para determinar los siguientes componentes variables:

- Variabilidad entre días durante 6 días
- Variabilidad entre lotes con 3 lotes de reactivos diferentes de la prueba **cobas**® MPX

Se analizó una réplica con cada uno de los 3 lotes de reactivos durante 6 días para un total de 18 réplicas por muestra de donante vivo y cadavérico. Cada muestra cadavérica se diluyó en una proporción de 1:5,6 con **cobas omni** Specimen Diluent en el equipo y se analizó mediante el procedimiento de análisis de muestras cadavéricas. Todos los datos de reproducibilidad válidos se evaluaron comparando las tasas de reactividad de las muestras de donantes vivos y cadavéricos (intervalos de confianza bilaterales del 95%) en todos los componentes variables. Se calculó el valor p exacto de Fisher para calibrar la importancia estadística de la diferencia entre proporciones de tasas de reacción observadas con muestras de donantes cadavéricos y vivos. No se observaron diferencias significativas.

La prueba **cobas**® MPX ofrece reproducibilidad durante varios días y en varios lotes de reactivos para muestras de donantes vivos y cadavéricos. En la Tabla 33 se resumen los resultados de la variabilidad entre lotes.

6

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

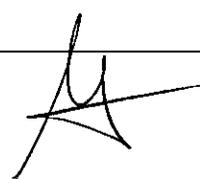
Tabla 33 Resumen de la reproducibilidad entre lotes de los reactivos de la prueba **cobas®** MPX

Analito	Lote de reactivos	Tipo de muestra	% de reactividad (réplicas reactivas/válidas)	Límite inferior del intervalo de confianza del 95%	Límite superior del intervalo de confianza del 95%	Diferencias significativas con el Test exacto de Fisher (alfa = 0,05)
VIH-1 grupo M	1	Cadavérico	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	Valor p = 1,0000
		Donante vivo	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	2	Cadavérico	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	Valor p = 1,0000
		Donante vivo	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	3	Cadavérico	100,0% (118/118)	96,9%	100,0%	Valor p = 1,0000
		Donante vivo	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
VIH-1 grupo O	1	Cadavérico	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	Valor p = 1,0000
		Donante vivo	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	2	Cadavérico	100,0% (117/117)	96,9%	100,0%	Valor p = 1,0000
		Donante vivo	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	3	Cadavérico	99,2% (118/119)	95,4%	100,0%	Valor p = 0,4979
		Donante vivo	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
VIH-2	1	Cadavérico	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	Valor p = 1,0000
		Donante vivo	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	2	Cadavérico	98,3% (118/120)	94,1%	99,8%	Valor p = 0,4979
		Donante vivo	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	3	Cadavérico	99,2% (118/119)	95,4%	100,0%	Valor p = 0,4979
		Donante vivo	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	

5



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





Analito	Lote de reactivos	Tipo de muestra	% de reactividad (réplicas reactivas/válidas)	Límite inferior del intervalo de confianza del 95%	Límite superior del intervalo de confianza del 95%	Diferencias significativas con el Test exacto de Fisher (alfa = 0,05)
VHC	1	Cadavérico	98,3% (118/120)	94,1%	99,8%	Valor p = 0,4979
		Donante vivo	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	2	Cadavérico	98,3% (118/120)	94,1%	99,8%	Valor p = 0,4979
		Donante vivo	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	3	Cadavérico	97,5% (115/118)	92,7%	99,5%	Valor p = 0,1203
		Donante vivo	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
VHB	1	Cadavérico	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	Valor p = 1,0000
		Donante vivo	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	2	Cadavérico	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	Valor p = 1,0000
		Donante vivo	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	3	Cadavérico	100,0% (118/118)	96,9%	100,0%	Valor p = 1,0000
		Donante vivo	99,2% (119/120)	95,4%	100,0%	

Dr. ALDO A. CHIARELLI
 PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. s.r.l.
 DIVISION DIAGNOSTICA
 DIRECTOR TECNICO

Información adicional

Características principales de la prueba

Tipo de muestra	Plasma y suero
Cantidad mínima de muestra requerida de un donante vivo	1.000 µl
Cantidad de muestra procesada de un donante vivo	850 µl
Cantidad mínima de muestra requerida de un donante cadavérico	300 µl
Cantidad de muestra procesada de un donante cadavérico	150 µl
Duración de la prueba	Los resultados están listos en menos de 3,5 horas desde la carga de la muestra en el sistema.



A handwritten signature in black ink, appearing to read "Aldo".

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

A handwritten signature in black ink at the bottom center of the page.

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

Tabla 34 Símbolos utilizados en las etiquetas de los productos de PCR para diagnóstico 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		Fecha de caducidad
	Para evaluación del rendimiento IVD únicamente		

CE El presente producto cumple con los requerimientos previstos por la Directiva Europea 98/78/CE de productos sanitarios para el diagnóstico *in vitro*.

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


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

4996

Fabricante y distribuidores

Tabla 35 Fabricante y distribuidores



Fabricado en Suiza

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

©2014 Roche Molecular Systems, Inc.



Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCIOS ROCHE S.A.Q. o.L.
DIVISION DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

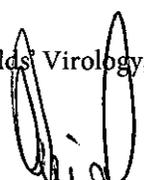


cobas® MPX

4996

Bibliografía

1. Global report. UNAIDS Report on the global AIDS epidemic. 2012.
2. Tebit DM, Arts EJ. Tracking a century of global expansion and evolution of HIV to drive understanding and to combat disease. *Lancet Infect Dis.* 2011;11:45-56.
3. Papathanasopoulos MA, Hunt GM, Tiemessen CT. Evolution and diversity of HIV-1 in Africa--a review. *Virus Genes.* 2003;26:151-163.
4. McCutchan FE. Global epidemiology of HIV. *J Med Virol.* 2006;78 Suppl 1:S7-S12.
5. Barin F, M'Boup S, Denis F, et al. Serological evidence for virus related to simian T-lymphotropic retrovirus III in residents of west Africa. *Lancet.* 1985;2(8469-70):1387-1389.
6. Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, Sinka K. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science.* 1986;233(4761):343-346.
7. Dougan S, Patel B, Tosswill JH, et al. Diagnoses of HIV-1 and HIV-2 in England, Wales, and Northern Ireland associated with west Africa. *Sex Transm Infect.* 2005;81:338-341.
8. Matheron S, Mendoza-Sassi G, Simon F, Olivares R, Coulaud JP, Brun-Vezinet F. HIV-1 and HIV-2 AIDS in African patients living in Paris. *AIDS.* 1997;11:934-936.
9. Valadas E, Franc L, Sousa S, Antunes F. 20 years of HIV-2 infection in Portugal: trends and changes in epidemiology. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1166-1167.
10. Dietrich U, Maniar JK, Rüubsamen-Waigmann H. The epidemiology of HIV in India. *Trends Microbiol.* 1995;3:17-21.
11. Solomon S, Kumarasamy N, Ganesh AK, et al. Prevalence and risk factors of HIV-1 and HIV-2 infection in urban and rural areas in Tamil Nadu, India. *Int J STD AIDS.* 1998;9:98-103.
12. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science.* 1989;244(4902):359-362.
13. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology.* 2013;57:1333-1342.
14. Averhoff FM, Glass N, Holtzman D. Global burden of hepatitis C: considerations for healthcare providers in the United States. *Clin Infect Dis.* 2012;55 Suppl 1:S10-S15.
15. Trepo C, Pradat P. Hepatitis C virus infection in Western Europe. *J Hepatol.* 1999;31 Suppl 1: 80-83.
16. Lehman EM, Wilson ML. Epidemic hepatitis C virus infection in Egypt: estimates of past incidence and future morbidity and mortality. *J Viral Hepat.* 2009;16:650-658.
17. Chisari FV, Ferrari C. Viral Hepatitis. In: Nathanson N, editor. *Viral Pathogenesis.* 1st ed. Philadelphia:Lippincott - Williams & Wilkins, 1997; pp. 745-778.
18. Hollinger FB, Liang TJ. Hepatitis B Virus. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, et al., editors. *Fields Virology,* vol. 1. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; pp. 2971-3036.
19. WHO, Global prevalence of Hepatitis B Virus Infection. 2013;
www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo20022/en/index1.html



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

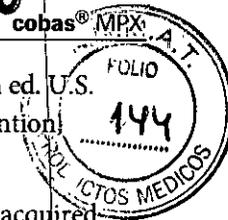


142

9.6 MPX

20. WHO campaigns, World Hepatitis Day, More must be done to stop this silent killer. Available at <http://www.who.int/campaigns/hepatitis-day/2013/en/index.html>
21. Perkins HA, Busch MP. Transfusion-associated infections: 50 years of relentless challenges and remarkable progress. *Transfusion*. 2010;50:2080-2099.
22. Dwyre DM, Fernando LP, Holland PV. Hepatitis B, hepatitis C and HIV transfusion-transmitted infections in the 21st century. *Vox Sang*. 2011;100:92-98.
23. Kleinman SH, Lelie N, Busch MP. Infectivity of human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus and risk of transmission by transfusion. *Transfusion*. 2009;49:2454-2489.
24. Hourfar MK, Jork C, Schottstedt V, et al.; German Red Cross NAT Study Group. Experience of German Red Cross blood donor services with nucleic acid testing: results of screening more than 30 million blood donations for human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus. *Transfusion*. 2008;48:1558-1566.
25. Roth WK, Busch P, Schuller A, et al. International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. *Vox Sang*. 2012;102:82-90.
26. Zou S, Stramer SL, Notari EP, et al. Current incidence and residual risk of hepatitis B infection among blood donors in the United States. *Transfusion*. 2009;49:1609-1620.
27. Zou S, Dorsey KA, Notari EP, et al. Prevalence, incidence, and residual risk of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections among United States blood donors since the introduction of nucleic acid testing. *Transfusion*. 2010;50:1495-1504.
28. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2008;49:652-657.
29. Linauts S, Saldanha J, Strong DM. PRISM hepatitis B surface antigen detection of hepatitis B virus minipool nucleic acid testing yield samples. *Transfusion*. 2008;48:1376-1382.
30. Phikulsood S, Oota S, Tirawatnapong T, et al.; Working Group for NAT Study in Thai Blood Donations. One-year experience of nucleic acid technology testing for human immunodeficiency virus Type 1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus in Thai blood donations. *Transfusion*. 2009;49:1126-1135.
31. Stramer SL, Wend U, Candotti D, et al. Nucleic acid testing to detect HBV infection in blood donors. *N Engl J Med*. 2011;364:236-247.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (NY)*. 1992;10:413-417.
36. Heid CA, Stevens J, Livak JK, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-994.

4996



- 37. 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.
- 38. 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.
- 39. HIV-2 RNA International Standard (NIBSC code 08/150):
http://www.nibsc.ac.uk/products/biological_reference_materials/product_catalogue/detail_page.aspx?catid=08/150.

6

DR ALDO A. CHIARULLI
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. s.L.
DIVISION DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

4996

104
cobas® MPX

Revisión del documento

Información de revisión del documento	
Doc Rev. 1.0 06/2014	Primera publicación.
Doc Rev. 2.0 10/2014	Se han añadido indicaciones para las pruebas de donantes cadavéricos y se han actualizado las indicaciones para las pruebas de donantes vivos. Póngase en contacto con su representante local de Roche para cualquier consulta.



Alto

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



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 1-47-3110-2796/15-4

Se autoriza a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica) a importar y comercializar los Productos para diagnóstico de uso in vitro denominados 1) COBAS® MPX / PRUEBA CUALITATIVA PARA LA DETECCIÓN DIRECTA DEL ARN DEL GRUPO M DEL VIRUS HIV-1, ARN DEL GRUPO O DEL VIRUS HIV-1, ARN DEL VIRUS HIV-2, ARN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C (HCV) Y ADN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (HCB), EN PLASMA O SUERO HUMANOS, EN LOS INSTRUMENTOS COBAS® 6800/8800 SYSTEMS; 2) COBAS® MPX CONTROL KIT/ PARA CONTROL DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON LA PRUEBA COBAS® MPX . En envases conteniendo: 1) (Nº de catálogo: 06997708190) CASSETTE INTEGRAL DE REACTIVOS PARA 96 DETERMINACIONES Y (Nº de catálogo: 06997716190) CASSETTE INTEGRAL DE REACTIVOS PARA 480 DETERMINACIONES; 2) (Nº de catálogo: 06997724190) ENVASES CONTENIENDO: CONTROL POSITIVO MULTIPLE DE MPX (MPX M [+]) C: 4 x 1 ml), CONTROL POSITIVO PARA HIV-1 O DE MPX (MPX O [+]) C: 4 x 1 ml) Y CONTROL POSITIVO PARA HIV-2 DE MPX (MPX 2 [+]) C: 4 x 1 ml). Vida útil: 1) y 2) DIEZ (10) meses, desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8 °C. Se le asigna la categoría: venta a Laboratorios de análisis clínicos por hallarse en las condiciones establecidas en la Ley Nº 16.463 y Resolución Ministerial Nº 145/98. Lugar de elaboración: ROCHE DIAGNOSTICS INTERNATIONAL Ltd. Forrenstrasse 2, 6343 Rotkreuz. (SUIZA) para ROCHE DIAGNOSTICS GmbH.

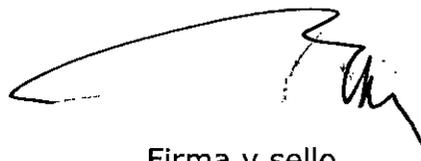
Sandhofer Strasse 116; 68305 Mannheim. (ALEMANIA). En las etiquetas de los envases, anuncios y prospectos deberá constar PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO USO IN VITRO AUTORIZADO POR LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA. Certificado nº

008402

ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

Buenos Aires,

04 MAYO 2016



Firma y sello

Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.