



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-77914850-APN-DGA#ANMAT

VISTO el expediente N° EX-2020-77914850-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma **ROCHEM BIOCARE ARGENTINA S.A** solicita autorización para la venta del Producto médico para diagnóstico *in vitro* denominado: **Xpert HBV Viral Load**.

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

Que en el expediente de referencia consta el informe técnico que establece que el producto reúne las condiciones de aptitud requeridas para su autorización.

Que el Instituto Nacional de Productos Médicos ha tomado la intervención de su competencia y corresponde autorizar la inscripción en el RPPTM del producto médico para diagnóstico *in vitro* objeto de la solicitud.

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

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) del producto médicos para diagnóstico *in vitro*: **Xpert HBV Viral Load** de acuerdo con lo solicitado por ROCHEM BIOCARE ARGENTINA S.A, con los Datos Característicos que figuran al pie de la presente.

ARTÍCULO 2°.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulos y de instrucciones de uso que obran en documento N° IF-2022-56681411-APN-DGA#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda “Autorizado por la ANMAT PM 1669-59”, con exclusión de toda otra leyenda no autorizada y/o contemplada en la normativa vigente.

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

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

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS

NOMBRE COMERCIAL: Xpert HBV Viral Load.

INDICACIÓN DE USO: Es una prueba de amplificación de ácidos nucleicos *in vitro* diseñada para la cuantificación de ADN del virus de la hepatitis B (HBV) en suero y plasma (con EDTA) humanos procedentes de personas con infección crónica por HBV utilizando los sistemas GeneXpert automatizados. El ensayo está destinado para utilizarse junto con la presentación clínica y otros marcadores de laboratorio como indicador de pronóstico de enfermedad y como ayuda en la valoración de la respuesta viral al tratamiento antiviral, que se mide por los cambios en los niveles plasmáticos o séricos de ADN a HBV. La prueba no está indicada para utilizarse como prueba de cribado de donantes para el HBV, ni como prueba de diagnóstico para confirmar la presencia de infección para HBV.

FORMA DE PRESENTACIÓN: Envases por 10 determinaciones conteniendo: 10 cartuchos, 10 pipetas de transferencia de 1 ml cada una y 1 CD (archivo del ensayo, instrucciones de uso).

PERIODO DE VIDA ÚTIL Y CONDICIONES DE CONSERVACIÓN: 18 (DIECIOCHO) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 y 35°C.

NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL FABRICANTE: Cepheid AB, Röntgenvägen 5, SE-171 54 Solna (SUECIA).

CONDICIÓN DE USO/CATEGORÍA: USO PROFESIONAL EXCLUSIVO.


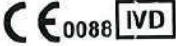
N° EX-2020-77914850 -APN-DGA#ANMAT

AM





Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2022.11.10 16:59:54 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires


Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.10 17:00:03 -03:00


RÓTULO DE ORIGEN

GeneXpert  

Xpert® HBV Viral Load

REF GXHBV-VL-CE-10 
LOT 1234567890 
 **YYYY MM DD**  +2 +35 °C

 (01)07332940002480
(17)YYMMDD
(10)1234567890
(240)GXHBV-VL-CE-10

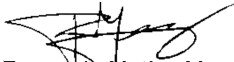
LBL P/N 301-8328, Rev B 

Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna, Sweden

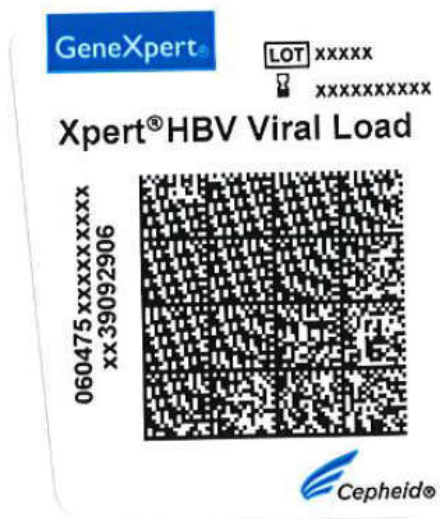
SOBRERÓTULO (PUESTO POR EL IMPORTADOR/DISTRIBUIDOR EN ARGENTINA)

Rochem Biocare Argentina S.A.
Agustín Magaldi N° 1765, PB, Nave III, Depósito 4, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Director Técnico: Farmacéutico Carlos Bobbett
Fabricante: Cepheid AB, Röntgenvägen 5 SE-171 54 Solna, Suecia
Autorizado por ANMAT- PM 1667-59


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

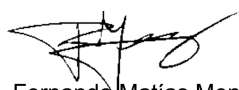

Fernando Matias Mendonça
DNI 25.097.811
Representante Legal

PROYECTO DE RÓTULO INTERNO



1 Cartridge
Conservación +2 a +35°C

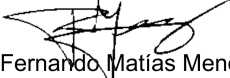

Carlos E. G. Bobbett
Farmacéutico
Director Técnico M.N. 11.158


Fernando Matias Mendonça
DNI 25.097.811
Representante Legal

Xpert[®] HBV Viral Load

REF GXHBV-VL-CE-10


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


Fernando Matias Mendonça
DNI 25.097.811
Representante Legal

Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid®, the Cepheid logo, GeneXpert® and Xpert® are trademarks of Cepheid.
Windows® is a trademark of Microsoft Corporation.

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

Copyright © 2019. All rights reserved.

Declaraciones sobre marcas comerciales, patentes y derechos de propiedad intelectual

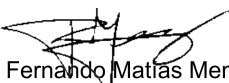
Cepheid®, el logotipo de Cepheid, GeneXpert® y Xpert® son marcas comerciales de Cepheid.
Windows® es una marca comercial de Microsoft Corporation.

LA COMPRA DE ESTE PRODUCTO OTORGA AL COMPRADOR EL DERECHO INTRANSFERIBLE DE UTILIZARLO SEGÚN ESTE PROSPECTO. NO SE OTORGA NINGÚN OTRO DERECHO DE FORMA EXPRESA, POR IMPEDIMENTO LEGAL O POR ACCIÓN INNEGABLE. LA COMPRA DE ESTE PRODUCTO TAMPOCO OTORGA NINGÚN DERECHO DE REVENTA.

Copyright © 2019. Reservados todos los derechos.



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



Fernando Matias Mendonça
DNI 25.097.811
Representante Legal



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Suecia

Xpert[®] HBV Viral Load

Solo para uso diagnóstico *in vitro*.

1 Nombre patentado

Xpert[®] HBV Viral Load

2 Denominación común o habitual

HBV VL

3 Indicaciones

El ensayo Cepheid Xpert[®] HBV Viral Load (VL) es una prueba de amplificación de ácidos nucleicos *in vitro* diseñada para la cuantificación del ADN del virus de la hepatitis B (HBV) en suero o plasma (con EDTA) humanos procedentes de personas con infección crónica por HBV utilizando los sistemas GeneXpert[®] automatizados.

El ensayo está indicado para utilizarse junto con la presentación clínica y otros marcadores de laboratorio como indicador de pronóstico de enfermedad y como ayuda en la valoración de la respuesta viral al tratamiento antiviral, que se mide por los cambios en los niveles plasmáticos o séricos de ADN de HBV.

La prueba no está indicada para utilizarse como prueba de cribado de donantes para el HBV, ni como prueba de diagnóstico para confirmar la presencia de infección por HBV.

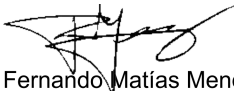
4 Resumen y explicación

El virus de la hepatitis B (HBV) es un pequeño virus de ADN con envoltura de la familia Hepadnaviridae, y es responsable de las hepatitis aguda y crónicas por HBV. El virus tiene un pequeño genoma de ADN circular que es en parte bicatenario y en parte monocatenario, y tiene 42 nm de diámetro. El HBV contiene numerosos componentes antigénicos que incluyen el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), el antígeno central de la hepatitis B (HBcAg) y el antígeno e de la hepatitis B (HBeAg). El HBV se transmite por la exposición percutánea o mucosa a la sangre o los líquidos corporales de personas infectadas, de una madre infectada a su hijo recién nacido, a través del contacto cercano entre los habitantes de un domicilio, a través de la transfusión de sangre no cribada o de inyecciones no seguras en contextos sanitarios, a través del uso de drogas inyectables y por el contacto sexual con personas infectadas.

La hepatitis B crónica (CHB) puede presentarse como positiva para antígeno e de la hepatitis B (HBeAg) o como CHB negativa para HBeAg. La seroprevalencia del HBsAg específica de edades varía considerablemente según la zona geográfica; la mayor prevalencia (>5 %) se observa en el África subsahariana, en Asia occidental, en algunas partes de la región de los Balcanes, en las islas del Pacífico y en la cuenca del Amazonas de Sudamérica. En zonas como Centroamérica, Norteamérica y Europa occidental, la prevalencia es inferior al 2 %. En general, casi la mitad de la población mundial vive en zonas de alta endemidad.¹ La morbimortalidad de la CHB se asocia a la persistencia de la replicación viral y a la evolución a cirrosis o carcinoma hepatocelular (HCC).² La mortalidad de la hepatitis viral ha aumentado con el tiempo, y lo seguirá haciendo a menos que se diagnostique y se trate a las personas afectadas.³

Hay una vacuna de la HBV para lactantes, que ha reducido considerablemente el número de infecciones crónicas nuevas, pero la cobertura es de solamente el 39 %.³ En 2015, el 3,5 % de la población mundial presentaba infección crónica por HBV, siendo las zonas del Pacífico occidental y de África las más afectadas.³ Solamente el 9 % de los que estaban infectados por el HBV conocían su diagnóstico y, de los diagnosticados, solamente el 8 % estaba recibiendo tratamiento.³ Los análogos de nucleósidos y de nucleótidos, como el tenofovir y el entecavir, están recomendados para las personas aptas para el tratamiento, ya que dichos antivirales son eficaces para suprimir la replicación del HBV, lo que previene la progresión a cirrosis y reduce las muertes hepáticas.¹ La HBV requiere un tratamiento continuado de por vida.¹


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


Fernando Matias Mendonça
DNI 25.097.811
Representante Legal

5 Principio del procedimiento

Los sistemas del instrumento GeneXpert automatizan e integran la purificación de muestras, la amplificación de ácidos nucleicos y la detección de la secuencia diana en muestras simples o complejas mediante PCR en tiempo real. Los sistemas constan de un instrumento, un ordenador personal, y software precargado para realizar las pruebas y ver los resultados. Los sistemas requieren el uso de cartuchos GeneXpert desechables de un solo uso que contienen los reactivos para la PCR y alojan los procesos de purificación y PCR. Como los cartuchos son autónomos, el riesgo de contaminación cruzada entre muestras es mínimo. Si desea obtener una descripción completa de los sistemas, consulte el *Manual del operador del GeneXpert Dx* o el *Manual del operador del GeneXpert Infinity* adecuados.

El ensayo HBV VL incluye reactivos para la detección del ADN del HBV en muestras, así como dos controles internos que se utilizan para la cuantificación del ADN del HBV. Los controles internos también se utilizan para el procesamiento adecuado de la diana y la presencia de inhibidores en las reacciones de PCR. El control de comprobación de la sonda (probe check control, PCC) comprueba la rehidratación de los reactivos, el llenado del tubo de PCR en el cartucho, la integridad de las sondas y la estabilidad del fluorocromo.

El ensayo se estandarizó utilizando el 4.º estándar internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para ADN de HBV para tecnologías de amplificación de ácidos nucleicos (código NIBSC: 10/266).⁴

6 Reactivos e instrumentos

6.1 Materiales suministrados



El kit del ensayo HBV VL contiene reactivos suficientes para procesar 10 muestras de pacientes o de control de calidad. El kit contiene lo siguiente:

HBV VL Cartuchos del ensayo con tubos de reacción integrados

• Microesfera 1, microesfera 2 y microesfera 3 (liofilizadas)	10
• Reactivo de lisis (tiocianato de guanidinio)	1 de cada por cartucho
• Reactivo de enjuague	1,7 ml por cartucho
• Reactivo de elución	0,5 ml por cartucho
• Reactivo de unión	1,5 ml por cartucho
• Reactivo de proteinasa K	1,5 ml por cartucho
	0,48 ml por cartucho

Pipetas de transferencia de 1 ml, desechables

10 por kit

CD

1 por kit

- Archivo de definición del ensayo (Assay Definition File, ADF)
- Instrucciones para importar los ADF en el software GeneXpert e Infinity
- Instrucciones de uso (prospecto)

Nota

Las fichas de datos de seguridad (SDS, Safety Data Sheets) están disponibles en la ficha de **ASISTENCIA (SUPPORT)** de www.cepheid.com o www.cepheidinternational.com.

Nota

La albúmina sérica bovina (BSA) del interior de las microesferas de este producto se obtuvo y se fabricó exclusivamente a partir de plasma bovino originario de Estados Unidos. Los animales no fueron alimentados con proteínas de rumiantes ni con otras proteínas animales; los animales superaron las pruebas ante y post mórtem. Durante el procesamiento, no hubo mezcla del material con otros materiales de origen animal.

7 Conservación y manipulación

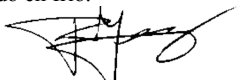


- Conserve los cartuchos del ensayo HBV VL a una temperatura de 2-35 °C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta.
- Deje que los cartuchos alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos si se han almacenado en frío.
- No utilice los reactivos ni los cartuchos después de la fecha de caducidad indicada.
- No abra la tapa del cartucho hasta el momento de realizar la prueba.
- No utilice cartuchos que presenten fugas.



Carlos E. G. Bobbett
Farmacéutico

Director Técnico M.N. 11.158


Fernando Matias Mendonça
DNI 25.097.811
Representante Legal

8 Materiales requeridos pero no suministrados

- Sistema del instrumento GeneXpert Dx o sistema del instrumento GeneXpert Infinity (el número de catálogo varía según la configuración): Instrumento GeneXpert, ordenador con software GeneXpert patentado versión 4.7b o posterior (sistemas GeneXpert Dx) o Xpertise 6.4b o posterior (Infinity-80/Infinity-48s), lector de códigos de barras y manual del operador del sistema del instrumento GeneXpert correspondiente.
- Impresora: Si se requiere una impresora, póngase en contacto con el servicio técnico de Cepheid para organizar la compra de una impresora recomendada.
- Lejía o hipoclorito sódico
- Etanol o etanol desnaturalizado

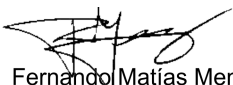
9 Advertencias y precauciones

9.1 Generales



- Solo para uso diagnóstico *in vitro*.
- Trate todas las muestras biológicas, incluidos los cartuchos usados, como posibles agentes transmisores de infecciones. Con frecuencia es imposible saber qué muestras podrían ser infecciosas, por lo que todas las muestras biológicas deben tratarse tomando las precauciones habituales. Las directrices para la manipulación de las muestras están disponibles en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention)⁵ y el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute)⁶ de Estados Unidos.
- Para evitar la contaminación de las muestras o los reactivos, se recomienda seguir las buenas prácticas de laboratorio, lo que incluye el cambio de guantes entre las manipulaciones de muestras.
- Siga los procedimientos de seguridad de su centro para trabajar con productos químicos y manipular muestras biológicas.
- No sustituya los reactivos del ensayo HBV VL por otros reactivos.
- No abra la tapa del cartucho del ensayo HBV VL hasta que esté preparado para añadir una muestra.
- No utilice cartuchos que se hayan caído después de extraerlos del envase.
- No agite el cartucho. Si el cartucho se agita o se deja caer después de haber abierto su tapa, es posible que se obtengan resultados no válidos.
- No utilice cartuchos con tubos de reacción dañados.
- No cubra la etiqueta del código de barras del cartucho.
- Utilice una pipeta de transferencia o una pipeta de precisión para añadir la muestra al cartucho. No vierta la muestra en el cartucho directamente desde el dispositivo de recogida.
- ② • Cada cartucho de un solo uso del ensayo HBV VL se utiliza para procesar una sola prueba. No vuelva a utilizar los cartuchos.
- ② • Cada pipeta desechable de un solo uso se utiliza para transferir una sola muestra. No vuelva a utilizar las pipetas desechables usadas.
- Use guantes y bata de laboratorio limpios. Cámbiese los guantes entre los procesamientos de cada muestra.
- En caso de que la zona o el equipo de trabajo resulten contaminados con muestras o controles, limpie minuciosamente la zona contaminada con una solución recién preparada de hipoclorito sódico al 0,5 % (o una dilución 1:10 de lejía de uso doméstico). A continuación, limpie la superficie con un paño con etanol al 70 %. Deje secar por completo las superficies de trabajo antes de seguir.
- ! • Las muestras biológicas, los dispositivos de transferencia y los cartuchos usados deben ser considerados capaces de transmitir agentes infecciosos que requieren las precauciones habituales. Siga los procedimientos de eliminación de desechos de su centro para la eliminación adecuada de los cartuchos usados y los reactivos no utilizados. Estos materiales pueden presentar características propias de los residuos químicos peligrosos, que requieren procedimientos específicos de eliminación de carácter nacional o regional. Si las normativas nacionales o regionales no proporcionan instrucciones claras en cuanto a los procedimientos de eliminación adecuados, las muestras biológicas y los cartuchos usados deben desecharse de conformidad con las directrices de la OMS [Organización Mundial de la Salud] relativas a la manipulación y eliminación de desechos médicos.⁷

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

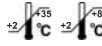
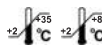


Fernando Matías Mendonça
DNI 25.097.811
Representante Legal

10 Peligros químicos^{8,9}

- Palabra de advertencia: ATENCIÓN
- **Declaraciones de peligro del SGA de la ONU**
 - Nocivo en caso de ingestión
 - Provoca irritación cutánea leve
 - Provoca irritación ocular
- **Declaraciones de precaución del SGA de la ONU**
 - **Prevención**
 - Lavarse concienzudamente tras la manipulación.
 - **Respuesta**
 - En caso de irritación cutánea: Consultar a un médico.
 - EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando.
 - Si persiste la irritación ocular: Consultar a un médico.
 - Llamar a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico en caso de malestar.

11 Recogida, transporte y conservación de las muestras




Debe recogerse sangre completa en tubos con EDTA K2, PPT-EDTA o tubos de recogida de suero, y centrifugarse, según las instrucciones del fabricante, para separar el plasma de los hematíes.

- Se requiere un mínimo de 0,6 ml de plasma o suero para realizar el ensayo HBV VL. Si se utiliza la pipeta de transferencia incluida en el kit, la pipeta debe llenarse hasta la cuarta marca (1,0 ml) con plasma o suero. Si, en vez de la pipeta del kit, se utiliza una pipeta de precisión, se requieren 0,6 ml de plasma o suero. Consulte las instrucciones del Apartado 12.2, opción 1 y opción 2, respectivamente.
- 
 - La sangre completa puede mantenerse a una temperatura entre 2 °C y 35 °C durante 24 horas como máximo, o entre 2 °C y 8 °C durante 3 días como máximo, antes de preparar el plasma o el suero. La centrifugación debe llevarse a cabo según las instrucciones del fabricante.
- 
 - Después de la centrifugación y la separación, el plasma y el suero pueden mantenerse a una temperatura entre 2 °C y 35 °C durante 24 horas como máximo, o entre 2 °C y 8 °C durante 7 días como máximo, antes de la prueba.
- 
 - Las muestras de plasma son estables congeladas (entre -80 °C y -20 °C) durante 6 semanas.
 - Las muestras de plasma y suero son estables durante tres ciclos de congelación y descongelación como máximo.
 - Las muestras de plasma y suero tienen que descongelarse y equilibrarse con la temperatura ambiente antes de transferirse al cartucho.
 - El transporte de las muestras de sangre completa, plasma o suero debe cumplir la normativa vigente para el transporte de agentes etiológicos.

12 Procedimiento

12.1 Preparación de la muestra

Importante Inicie la prueba antes de que transcurran 4 horas desde que se añadió la muestra al cartucho.

1. Después del centrifugado de las muestras de sangre completa, el plasma se puede pipetear directamente en el cartucho. Es esencial utilizar un volumen suficiente para poder obtener resultados válidos en la prueba (consulte las instrucciones del Apartado 12.2, Preparación del cartucho).
- 
 - 2. Si utiliza muestras congeladas, déjelas a temperatura ambiente (entre 20 °C y 35 °C) hasta que se descongelen completamente y se equilibren con la temperatura ambiente antes de su uso.
- 
 - 3. Las muestras de plasma y suero conservadas a una temperatura de 2-8 °C deben sacarse del refrigerador y equilibrarse a la temperatura ambiente antes de utilizarse.
- 
 - 4. Las muestras de plasma conservadas a una temperatura de 2-8 °C o congeladas y descongeladas deben agitarse en un mezclador vórtex durante 10 segundos antes de utilizarse. Si la muestra está turbia, aclárela mediante un centrifugado rápido.

12.2 Preparación del cartucho

1. Llevar guantes de protección desechables.
2. Deje que los cartuchos alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos si se han almacenado en frío.
3. Inspeccione el cartucho para comprobar que no esté dañado. Si está dañado, no lo utilice.
4. Etiquete el cartucho con la identificación de la muestra.
5. Abra la tapa del cartucho.
6. Añada la muestra al cartucho.
 - **Opción 1:** Si utiliza la pipeta de transferencia incluida en el kit (consulte la Figura 1), llene la pipeta hasta la cuarta marca (1,0 ml) o hasta un poco más arriba con plasma o suero del tubo de recogida. Vacíe el contenido de la pipeta en la cámara de muestras del cartucho (consulte la Figura 2).
 - **Opción 2:** Si utiliza una pipeta de precisión, transfiera 0,6 ml de plasma o suero del tubo de recogida a la cámara de muestras del cartucho (consulte la Figura 2).

Nota No retire la fina lámina de plástico que cubre el anillo interior de 13 orificios del cartucho.



Figura 1. Pipeta de transferencia del ensayo HBV VL

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

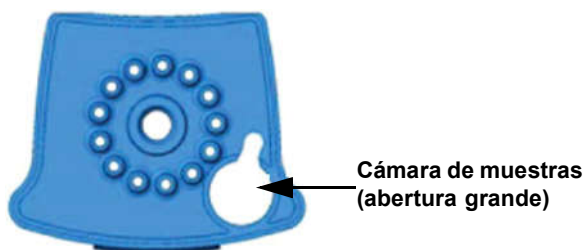



Figura 2. Cartucho HBV VL (Vista superior)


 Fernando Matias Mendonça
 DNI 25.097.811
 Representante Legal

12.3 Inicio de la prueba

Importante Antes de iniciar la prueba, asegúrese de que se haya importado al software el archivo de definición del ensayo HBV VL.

Este apartado describe los pasos básicos para realizar la prueba. Para ver instrucciones detalladas, consulte el *Manual del operador del sistema GeneXpert Dx* o el *Manual del operador del sistema GeneXpert Infinity*, según el instrumento que se esté utilizando.

Nota Los pasos que debe seguir pueden variar si el administrador del sistema ha cambiado el flujo de trabajo predeterminado del sistema.

1. Encienda el sistema del instrumento GeneXpert:
 - Si está utilizando el instrumento GeneXpert Dx, encienda primero el instrumento GeneXpert Dx y, a continuación, encienda el ordenador. El software GeneXpert Dx se iniciará automáticamente o podría ser necesario hacer doble clic en el icono de acceso directo del software GeneXpert Dx en el escritorio de Windows®.
 - o
 - Si está utilizando el instrumento GeneXpert Infinity, ponga en marcha el instrumento. El software GeneXpert se iniciará automáticamente o podría ser necesario hacer doble clic en el icono de acceso directo del software Xpertise en el escritorio de Windows®.
 2. Inicie sesión en el software del sistema del instrumento GeneXpert con su nombre de usuario y su contraseña.
 3. En la ventana del sistema GeneXpert, haga clic en **Crear prueba (Create Test)** (GeneXpert Dx), o en **Solicitudes (Orders) y Solicitar prueba (Order Test)** (Infinity). Se abre la ventana **Crear prueba (Create Test)**.
 4. Escanee la Id. del paciente (Patient ID) (opcional). Si escribe la Id. paciente (Patient ID), asegúrese de escribirla correctamente. La Id. paciente (Patient ID) se muestra en el lado izquierdo de la ventana Ver resultados (View Results) y está asociada a los resultados de la prueba.
 5. Escanee o escriba la Id. muestra (Sample ID). Si escribe la Id. muestra (Sample ID), asegúrese de escribirla correctamente. La ID de la muestra se muestra en el lado izquierdo de la ventana View Results (Ver resultados) y está asociada con los resultados de la prueba.
 6. Escanee el código de barras del cartucho del ensayo HBV VL. El software utiliza la información del código de barras para rellenar automáticamente los cuadros de los campos siguientes: Id. del lote (Reagent Lot ID), N° de serie del cartucho (Cartridge SN) y Fecha de caducidad (Expiration Date).
-

Nota Si no se escanea el código de barras del cartucho del HBV VL, repita la prueba con un cartucho nuevo.

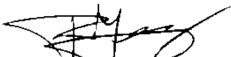
7. Haga clic en **Iniciar prueba (Start Test)** (GeneXpert Dx) o en **Enviar (Submit)** (Infinity). Escriba su contraseña en el cuadro de diálogo que aparece.
8. En el sistema GeneXpert Infinity, coloque el cartucho en la cinta transportadora. El cartucho se cargará automáticamente, se realizará la prueba y el cartucho usado se colocará en el recipiente de residuos.

o

Para el instrumento GeneXpert Dx:

- A. Abra la puerta del módulo del instrumento que tiene la luz verde intermitente y cargue el cartucho.
- B. Cierre la puerta. La prueba se inicia y la luz verde deja de parpadear. Una vez finalizada la prueba, la luz se apaga.
- C. Espere hasta que el sistema desbloquee la puerta del módulo antes de abrirla y retirar el cartucho.
- D. Elimine los cartuchos usados en los recipientes de residuos de muestras adecuados, de acuerdo con las prácticas habituales del centro.


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


Fernando Matias Mendonça
DNI 25.097.811
Representante Legal

13 Visualización e impresión de los resultados

Este apartado describe los pasos básicos para ver e imprimir los resultados. Para obtener instrucciones más detalladas sobre cómo ver e imprimir los resultados, consulte el *Manual del operador del sistema GeneXpert Dx* o el *Manual del operador del sistema GeneXpert Infinity*, según el instrumento utilizado.

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

14 Control de calidad

CONTROL

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

- **Control de adecuación del volumen de la muestra (SVA):** Garantiza que la muestra se añadió correctamente al cartucho. El SVA verifica que se ha añadido el volumen correcto de muestra en la cámara de la muestra. El SVA se considera superado si cumple los criterios de aceptación validados. Si no se supera el SVA, se mostrará el **Error 2096**, si no se ha añadido muestra al cartucho, o el **ERROR 2097**, si se ha añadido una cantidad insuficiente de muestra al cartucho. El sistema no dejará que el usuario reanude la prueba.
- **Estándar cuantitativo interno alto y bajo (IQS-H e IQS-L):** El IQS-H y el IQS-L son dos plásmidos linearizados con una secuencia no relacionada con el HBV que se incluyen en cada cartucho y se someten a todo el proceso del ensayo. Estos estándares se utilizan para calcular la concentración de ADN de HBV de la muestra. Además, el IQS-H y el IQS-L detectan la inhibición asociada a la muestra del ensayo de PCR en tiempo real, por lo que actúan como controles del procesamiento de la muestra. El IQS-H y el IQS-L se consideran superados si cumplen los criterios de aceptación validados.
- **Parámetros específicos del lote (LSP) para la cuantificación:** Cada lote de kits tiene LSP integrados generados a partir de un panel de calibración de HBV, contrastable con el 4.º estándar internacional de la OMS para HBV (código NIBSC: 10/266)⁴ y con el IQS-H y el IQS-L. Los LSP son exclusivos de cada lote de reactivos y se utilizan para asegurar una cuantificación correcta.
- **Control de comprobación de la sonda (PCC):** Antes de iniciar la reacción PCR, el sistema del instrumento GeneXpert mide la señal de fluorescencia de las sondas para monitorizar la rehidratación de las microesferas, el llenado del tubo de reacción, la integridad de las sondas y la estabilidad de los colorantes. El PCC se considera superado si las señales de fluorescencia cumplen los criterios de aceptación validados.
- **Controles externos:** Siguiendo las buenas prácticas de laboratorio, los controles externos, no suministrados en el kit, deben utilizarse de acuerdo con los requisitos de las organizaciones acreditadoras locales y regionales, según sea pertinente.

15 Interpretación de los resultados

El sistema del instrumento GeneXpert interpreta automáticamente los resultados a partir de las señales fluorescentes medidas y los algoritmos de cálculo incorporados, y los muestra en la ventana Ver resultados (View Results) (consulte de la Figura 3 a la Figura 8). Los resultados posibles se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Resultados e interpretaciones del ensayo Xpert HBV VL

Resultado	Interpretación
HBV DETECTADO IU/mL (log X,XX) [HBV DETECTED IU/mL (log X,XX)] Consulte la Figura 3.	El ADN del HBV se detecta a XX IU/ml (log X,XX). <ul style="list-style-type: none"> • El ADN del HBV tiene un título que está dentro del intervalo cuantitativo del ensayo (10-1,00E09 IU/ml). • IQS-H e IQS-L: SUPERADO (PASS). • Comprobación de la sonda—SUPERADO (PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación.
HBV DETECTADO >1,00E09 IU/mL (HBV DETECTED >1.00E09 IU/mL) Consulte la Figura 4.	El ADN del HBV se detecta por encima del intervalo cuantitativo del ensayo. <ul style="list-style-type: none"> • IQS-H e IQS-L: SUPERADO (PASS). • Comprobación de la sonda—SUPERADO (PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación.


Tabla 1. Resultados e interpretaciones del ensayo Xpert HBV VL (continuación)

Resultado	Interpretación
HBV DETECTADO <10 IU/mL (HBV DETECTED <10 IU/mL) Consulte la Figura 5.	El ADN del HBV se detecta por debajo del intervalo cuantitativo del ensayo. <ul style="list-style-type: none"> • IQS-H e IQS-L: SUPERADO (PASS). • Comprobación de la sonda—SUPERADO (PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación.
HBV NO DETECTADO (HBV NOT DETECTED) Consulte la Figura 6.	No se detecta ADN de HBV. <ul style="list-style-type: none"> • IQS-H e IQS-L: SUPERADO (PASS). • Comprobación de la sonda—SUPERADO (PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación.
NO VÁLIDO (INVALID) Consulte la Figura 7.	No puede determinarse la presencia o ausencia de ADN de HBV. Repita la prueba siguiendo las instrucciones del Apartado 16.2, Procedimiento de repetición de la prueba. <ul style="list-style-type: none"> • IQS-H y/o IQS-L: NO SUPERADO (FAIL); los umbrales de ciclo (Ct) no están dentro del intervalo válido. • Comprobación de la sonda—SUPERADO (PASS); todos los resultados de comprobación de la sonda superan la comprobación.
ERROR Consulte la Figura 8.	No puede determinarse la presencia o ausencia de ADN de HBV. Repita la prueba siguiendo las instrucciones del Apartado 16.2, Procedimiento de repetición de la prueba. <ul style="list-style-type: none"> • Comprobación de la sonda—NO SUPERADO (FAIL)*; todos o alguno de los resultados de la comprobación de la sonda no han sido correctos. * Si se superó la comprobación de la sonda, el error se debe a que el límite máximo de presión excedió el intervalo válido o a que falló un componente del sistema.
SIN RESULTADO (NO RESULT)	No puede determinarse la presencia o ausencia de ADN de HBV. Repita la prueba siguiendo las instrucciones del Apartado 16.2, Procedimiento de repetición de la prueba. SIN RESULTADO (NO RESULT) indica que no se han recogido suficientes datos. Por ejemplo, si el operador detuvo una prueba en curso.

Nota

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


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


 Fernando Matias Mendonça
 DNI#25.097.811
 Representante Legal

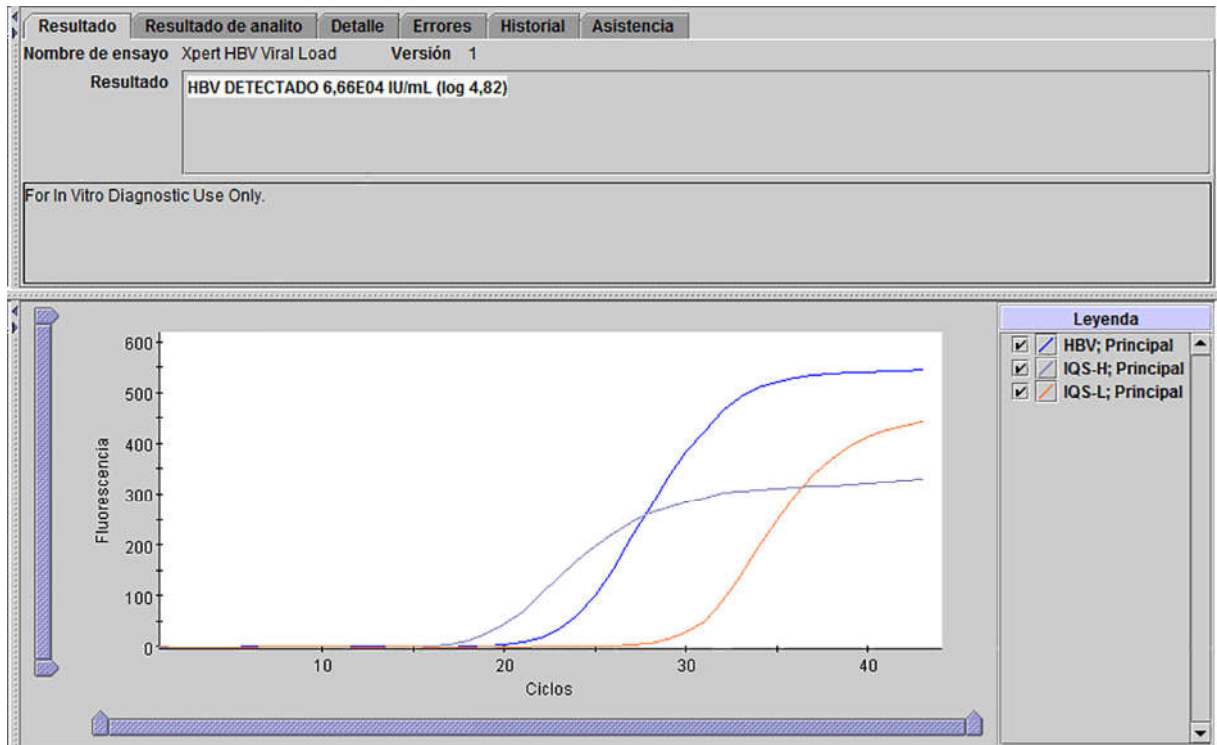


Figura 3. HBV detectado y cuantificado

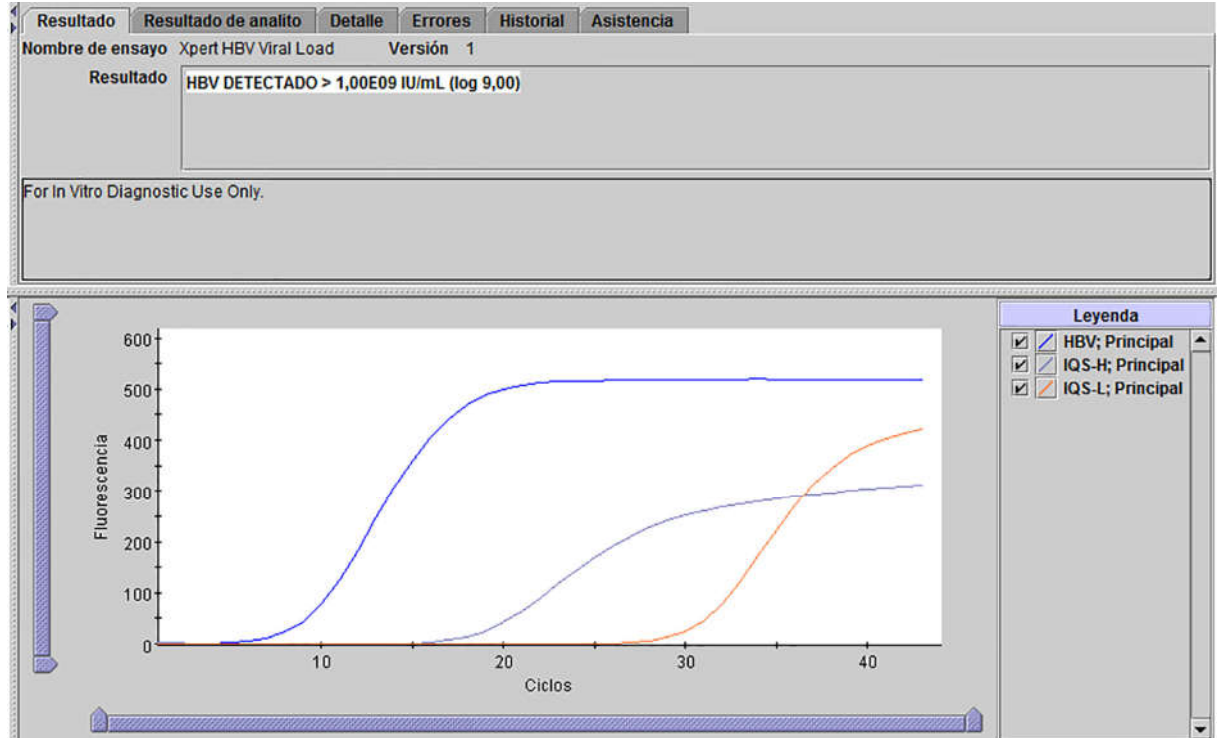


Figura 4. HBV detectado, pero con el título por encima del intervalo cuantitativo del ensayo

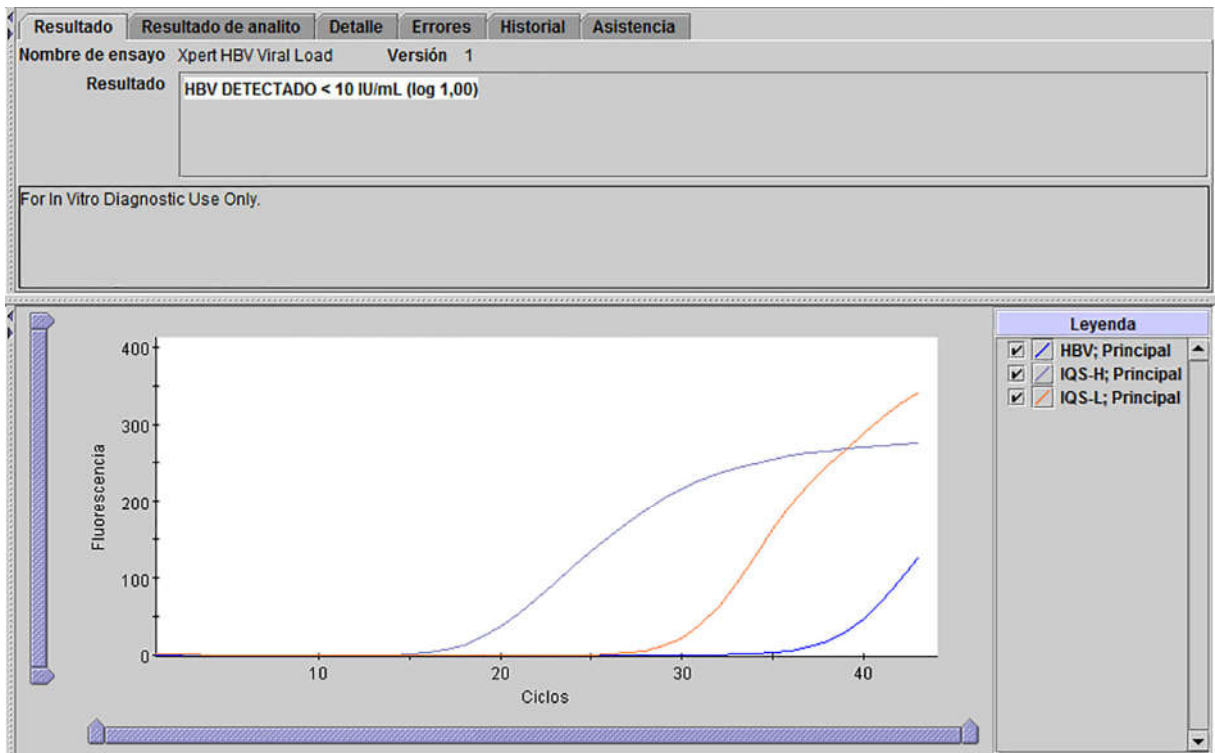


Figura 5. HBV detectado, pero con el título por debajo del intervalo cuantitativo del ensayo

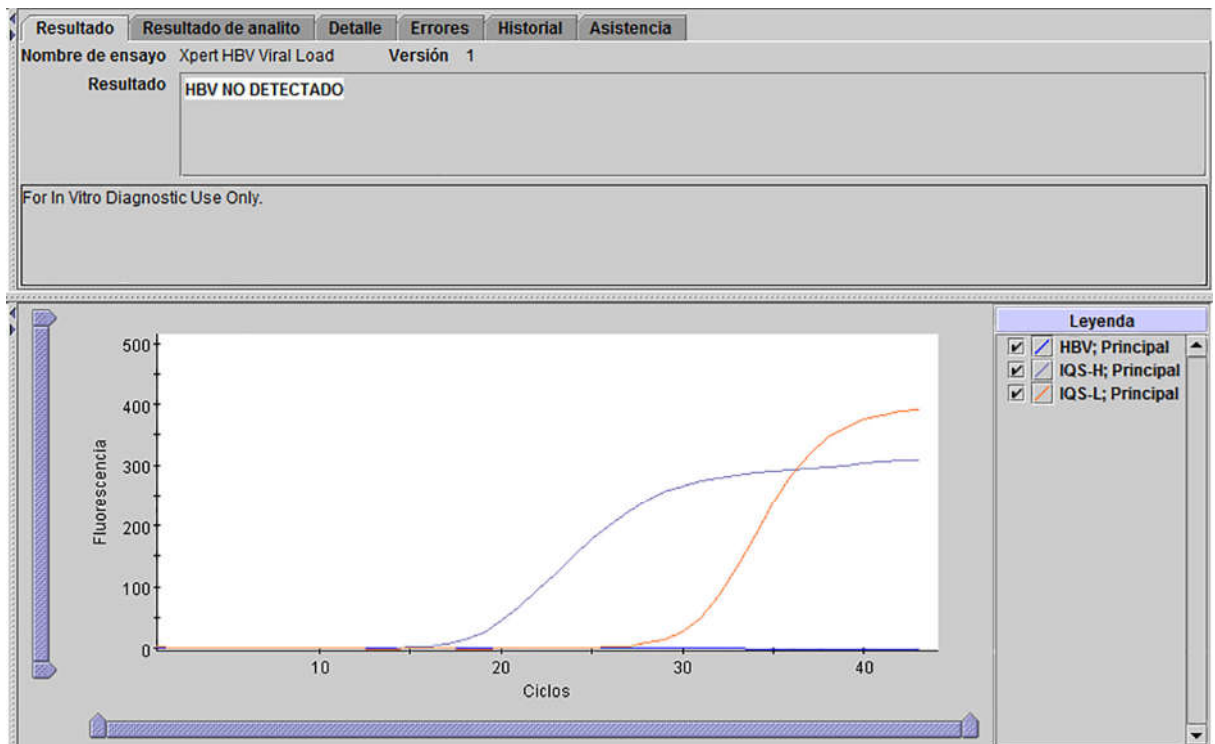


Figura 6. HBV no detectado

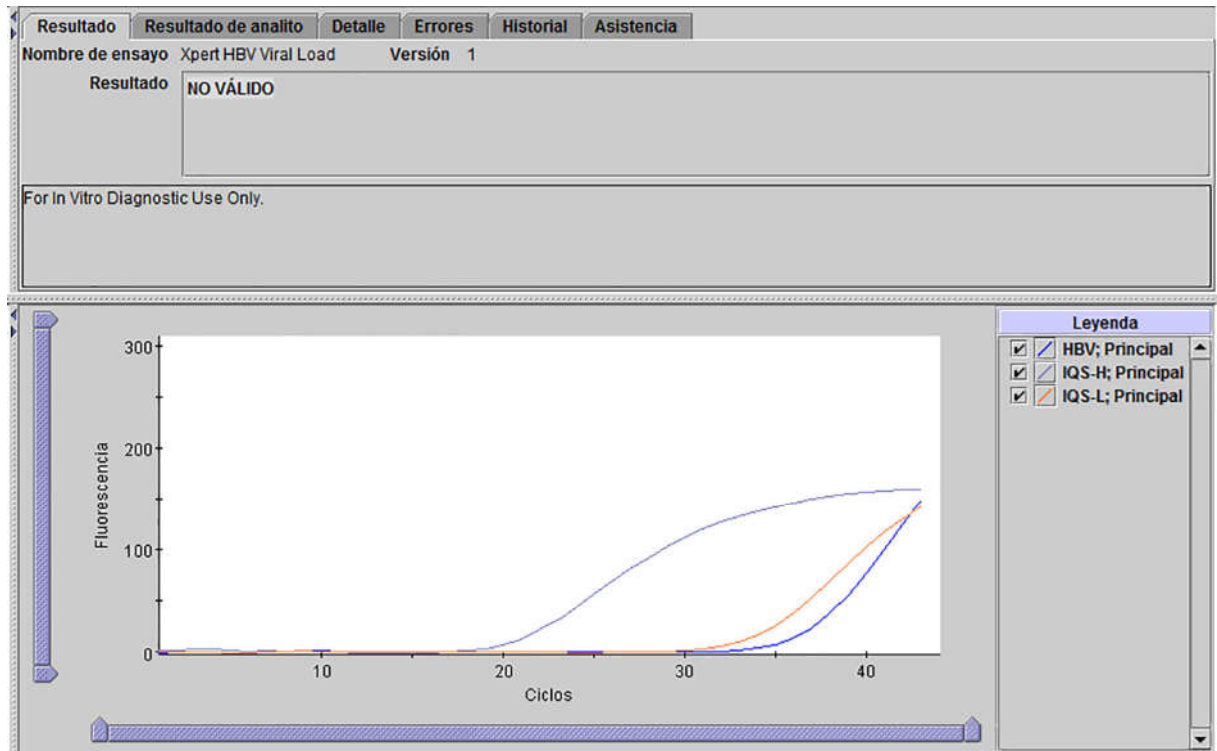


Figura 7. Resultado no válido

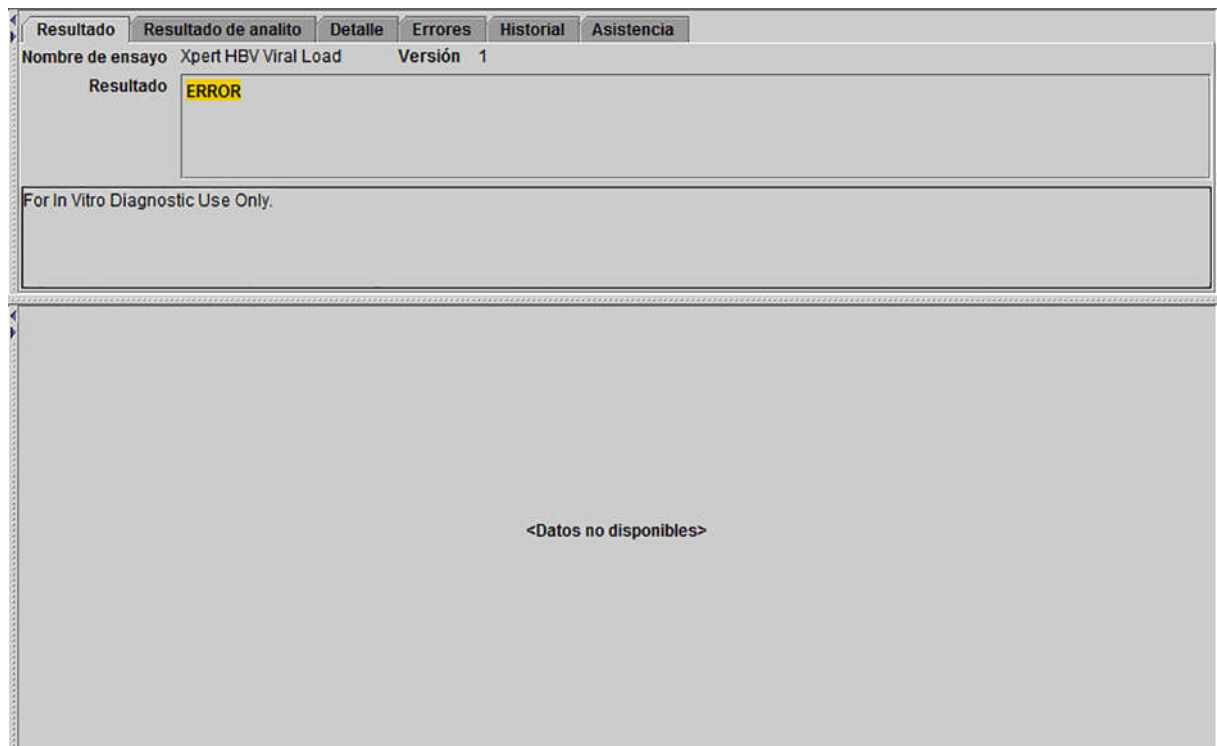

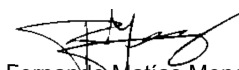


Figura 8. Error


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


 Fernando Matias Mendonça
 DNI 25.097.811
 Representante Legal

16 Repetición de pruebas

16.1 Razones para repetir la prueba

Si se obtiene alguno de los resultados de la prueba que se mencionan a continuación, repita la prueba de acuerdo con las instrucciones del Apartado 16.2, Procedimiento de repetición de la prueba.

- Un resultado **NO VÁLIDO (INVALID)** indica una o más de las siguientes causas:
 - Los Ct del IQS-H o el IQS-L no están dentro del intervalo válido.
 - La muestra no se procesó correctamente o la PCR se inhibió.
- Un resultado de **ERROR** indica que el ensayo se canceló. Las posibles causas son: se añadió un volumen insuficiente de muestra, el tubo de reacción no se llenó correctamente, se detectó un problema de integridad en la sonda del reactivo o se excedió el límite máximo de presión.
- **SIN RESULTADO (NO RESULT)** indica que no se han recogido suficientes datos. Por ejemplo, si el operador detuvo una prueba en curso o si se produjo un corte del suministro eléctrico.

16.2 Procedimiento de repetición de la prueba

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

1. Saque un cartucho nuevo del kit.
2. Siga los procedimientos explicados en el Apartado 12, Procedimiento, incluidos el Apartado 12.2, Preparación del cartucho y el Apartado 12.3, Inicio de la prueba.

17 Limitaciones del procedimiento

- Para evitar la contaminación de las muestras o los reactivos, se recomienda seguir las buenas prácticas de laboratorio y cambiarse los guantes entre manipulaciones de muestras.
- Las mutaciones infrecuentes que tienen lugar en el interior de la región diana del ensayo HBV VL pueden afectar a la unión de los cebadores o las sondas, lo que genera una subestimación o impide detectar el virus.
- Este ensayo se ha validado solamente para su uso con suero y plasma con EDTA. Analizar otros tipos de muestras puede generar resultados inexactos.
- Un resultado negativo de la prueba no excluye la infección por HBV. Por lo tanto, el ensayo HBV VL no debe utilizarse como prueba de diagnóstico para confirmar la presencia de infección por el HBV.

18 Eficacia diagnóstica

18.1 Límite de detección

El límite de detección (LD) del ensayo HBV VL para el genotipo A del HBV se determinó analizando diluciones seriadas del 4.º estándar internacional de la OMS para ADN de HBV (código NIBSC 10/266)⁴ diluido en plasma con EDTA y suero negativos para HBV. Se analizaron paneles de seis niveles de concentración y un negativo utilizando cuatro o tres lotes de reactivos para paneles de plasma con EDTA y suero, respectivamente. Cada miembro del panel se analizó a lo largo de tres días con 24 réplicas por lote de reactivos. En total se analizaron 96 réplicas por miembro del panel de plasma y 72 réplicas por miembro del panel de suero.

Los resultados del plasma con EDTA y del suero se muestra en la Tabla 2. El estudio demostró que el ensayo HBV VL detectó el ADN del HBV del estándar internacional de la OMS a una concentración de 3,20 IU/ml en plasma con EDTA y a una concentración de 5,99 IU/ml en suero, con una tasa de positividad del 95 %, tal como se determinó mediante regresión PROBIT.


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



Fernando Matias Mendonça
DNI 25.097.811
Representante Legal

Tabla 2. Límite de detección del ensayo Xpert HBV VL utilizando el 4.º estándar internacional de la OMS para HBV

Genotipo	Matriz	Concentración nominal de HBV (IU/ml)	Número de réplicas válidas	Número de positivos	Tasa de positividad (%)	LD del 95 % calculado mediante PROBIT (intervalo de confianza del 95 %)
A	Plasma	10	95	95	100	3,20 IU/ml (2,79-3,60 IU/ml)
		5	96	94	98	
		2,5	96	82	85	
		1,25	96	62	65	
		0,625	96	41	43	
		0	96	0	0	
A	Suero	10	72	71	99	5,99 IU/ml (5,13-6,86 IU/ml)
		5	72	67	93	
		2,5	72	58	81	
		1,25	72	33	46	
		0,625	72	21	29	
		0	72	0	0	

El límite de detección correspondiente a los genotipos del B al H del HBV se determinó analizando paneles de seis o siete miembros preparados añadiendo muestras positivas para HBV representantes de cada genotipo (genotipos del B al G del panel de referencia internacional de la OMS, código PEI: 5086/08, y una muestra clínica del genotipo H) en plasma con EDTA negativo para HBV. Cada miembro del panel se analizó a lo largo de tres días utilizando tres lotes de reactivos hasta obtener un total de 24 réplicas por cada miembro. Los resultados se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Límite de detección correspondiente a los genotipos del B al H del HBV en plasma con EDTA

Genotipo	LD del 95 % calculado mediante PROBIT (IU/ml)	Intervalo de confianza del 95 % (IU/ml)
B	1,34	0,98 – 1,69
C	1,63	1,23 – 2,03
D	3,96	3,01 – 4,92
E	3,77	2,76 – 4,78
F	2,39	1,82 – 2,96
G	1,21	0,95 – 1,47
H	3,84	2,91 – 4,77

El límite de detección correspondiente a los genotipos del B al H del HBV se verificó en suero conforme a la norma CLSI EP17-A2¹⁰ utilizando 24 réplicas. Si no se logró una tasa de positividad >85 %, se utilizó una concentración mayor. Consulte los resultados en la Tabla 4.


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

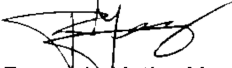

Fernando Matias Mendonça
DNI 25.097.811
Representante Legal

Tabla 4. Verificación del LD correspondiente a los genotipos del B al H en suero

Genotipo	Concentración nominal de HBV (IU/ml)	Tasa de positividad (%)
B	1,34	88
C	3,25	96
D	3,96	96
E	3,77	96
F	2,39	92
G	1,21	88
H	3,84	100

El rendimiento del ensayo HBV VL también se evaluó con un mutante precentral analizando una muestra clínica de HBV secuenciada que incluía las dos mutaciones precentrales (C1858T y G1896A) y dos mutaciones de promotores centrales basales (A1762T y G1764A), diluida a una concentración de 10 IU/ml en plasma con EDTA y suero con un lote de reactivos. Se obtuvo una tasa de positividad del 100 % para cada una de las 24 réplicas analizadas en cada matriz.

18.2 Límite de cuantificación inferior

El límite de cuantificación inferior (LCI) se define como la concentración mínima de ADN de HBV que puede cuantificarse con un grado de precisión y certeza aceptable, y puede determinarse usando el error analítico total (EAT) y un enfoque basado en la diferencia entre las dos mediciones. El LCI se evaluó con cuatro muestras independientes, que representaban los genotipos del A al D del HBV, en plasma con EDTA cerca del límite de detección del ensayo. Cada muestra se analizó utilizando cuatro lotes de reactivos con 8-24 réplicas por lote. El EAT se estimó con el modelo Westgard de acuerdo con la pauta EP17-A2 del CLSI¹⁰ con el criterio, $[(\text{Sesgo absoluto}) + 2 \text{ DE} \leq 1 \log_{10} \text{ IU/ml}]$. La diferencia entre dos enfoques de mediciones se evaluó con el criterio, $[(2 \times \text{SQRT}(2) \times \text{DE}) \leq 1 \log_{10} \text{ IU/ml}]$.

Los análisis del LCI de cada muestra se presentan en la Tabla 5. Los resultados demuestran que el ensayo HBV VL puede cuantificar 10 IU/ml de ADN de HBV con una certeza y precisión aceptables.

Tabla 5. Determinación del LCI del ensayo Xpert HBV VL

Genotipo del HBV	Lote	N	Concentración de HBV (\log_{10} IU/ml)		Sesgo	DE total	Error analítico total ^a	Enfoque de dos mediciones ^b
			Esperado	Observado				
A	1	24	1,00	1,02	0,02	0,20	0,42	0,57
	2	24	1,00	1,05	0,05	0,16	0,37	0,45
	3	24	1,00	0,94	-0,06	0,20	0,46	0,57
	4	23	1,00	1,02	0,02	0,14	0,30	0,40
B	1	16	1,00	1,18	0,18	0,11	0,39	0,30
	2	24	1,00	1,18	0,18	0,17	0,53	0,49
	3	8	1,00	1,17	0,17	0,19	0,54	0,53
	4	8	1,00	1,25	0,25	0,19	0,64	0,55
C	1	16	1,00	1,10	0,10	0,17	0,44	0,47
	2	24	1,00	1,11	0,11	0,22	0,55	0,61
	3	8	1,00	0,83	-0,17	0,24	0,65	0,68
	4	8	1,00	1,01	0,01	0,18	0,36	0,50



Fernando Matias Mendonça
DNI 25.097.811
Representante Legal

Tabla 5. Determinación del LCI del ensayo Xpert HBV VL (continuación)

Genotipo del HBV	Lote	N	Concentración de HBV (log ₁₀ IU/ml)		Sesgo	DE total	Error analítico total ^a	Enfoque de dos mediciones ^b
			Esperado	Observado				
D	1	16	1,00	0,81	-0,19	0,28	0,74	0,78
	2	24	1,00	0,79	-0,21	0,27	0,75	0,76
	3	8	1,00	0,83	-0,14	0,14	0,42	0,39
	4	8	1,00	0,91	-0,09	0,11	0,31	0,32

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

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

18.3 Precisión y reproducibilidad

La precisión y la reproducibilidad del ensayo HBV VL se evaluó en plasma con EDTA K₂ utilizando un análisis de varianza (ANOVA) para estimar la varianza total.

Este estudio fue un estudio multicéntrico (3 centros; 2 externos y 1 interno) con enmascaramiento para estimar los componentes principales de la varianza del ensayo HBV VL utilizando un panel de ocho miembros que consta de ocho miembros positivos para HBV. Los miembros positivos para HBV se prepararon diluyendo un plásmido de HBV bien caracterizado o una muestra clínica positiva para HBV en plasma humano con EDTA. Dos operadores, uno con experiencia previa con la PCR y otro sin ella, en cada uno de los tres centros del estudio, analizaron un panel por duplicado dos veces al día (equivalente a ocho réplicas al día) a lo largo de seis días de análisis, con lo que se obtuvo un total de 144 réplicas por cada miembro del panel. Se utilizaron tres lotes del ensayo HBV VL, cada uno de los cuales representó dos días de análisis. Se evaluaron la precisión y la reproducibilidad de acuerdo con CLSI EP05-A3¹¹ y CLSI EP15-A3.¹²

La reproducibilidad y la precisión del ensayo HBV VL se evaluaron mediante análisis de varianza anidado con términos para el centro/instrumento, lote, día, operador/ciclo e intraciclo. Se calcularon la desviación estándar y el porcentaje de variabilidad debido a cada componente de las concentraciones transformadas del HBV mediante log₁₀, tal como se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6. Precisión y reproducibilidad del ensayo Xpert HBV VL

Concentración de ADN de HBV (Log ₁₀ IU/ml)			Contribución a la DE la varianza total (CV %)										Precisión total	
			Centro/instrumento		Lote		Día		Operador/ciclo		Intraciclos			
Esperado	Observado	N	DE	(%) ^a	DE	(%) ^a	DE	(%) ^a	DE	(%) ^a	DE	(%) ^a	DE	CV ^b (%)
9,00	9,13 ^c	144	<0,01	>0,01	0,04	23,4	<0,01	<0,01	0,02	4,9	0,07	71,7	0,08	19,7
8,00	8,17	144	<0,01	<0,01	0,04	26,7	<0,01	<0,01	0,02	5,4	0,06	67,9	0,07	16,9
7,00	7,15	144	0,01	2,2	0,03	12,2	0,01	3,9	<0,01	<0,01	0,07	81,8	0,07	16,8
6,00	6,18	144	<0,01	<0,01	0,04	32,1	0,01	4,3	<0,01	<0,01	0,05	63,6	0,06	14,7
4,70	4,87	144	0,02	4,5	0,03	15,3	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,07	80,2	0,07	17,1
3,00	3,19	144	<0,01	<0,01	0,03	28,8	<0,01	<0,01	0,02	11,5	0,04	59,7	0,06	13,2
2,00	2,17	144	<0,01	<0,01	0,02	8,6	<0,01	<0,01	0,01	1,0	0,08	90,5	0,08	19,0
1,00	1,13	144	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,05	11,0	0,01	0,3	0,15	88,8	0,16	37,7

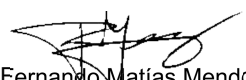
a (%) es la contribución del componente de la varianza a la varianza global

b «CV» es el logaritmo normal de CV, obtenido mediante la fórmula:

$$\text{Lognormal CV}(\%) = 100 * \sqrt{10^{(\ln(10) * \sigma_{\log_{10} \text{ data}}^2)} - 1}$$

c El valor observado está por encima del intervalo cuantitativo del ensayo HBV VL.


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


Fernando Matias Mendonça
DNI 25.097.811
Representante Legal

18.4 Intervalo lineal

El intervalo lineal del ensayo HBV VL se determinó mediante el análisis de un panel de ocho miembros que abarcaba un intervalo de concentración de HBV de 1,00-9,00 log₁₀ IU/ml. Los paneles se prepararon añadiendo una muestra clínica de genotipo A de HBV o disolución madre de ADN de plásmido de HBV de alto título en plasma con EDTA y suero negativos para HBV. Cada miembro del panel se analizó en réplicas de ocho por lote de reactivos, excepto en el caso de las diluciones más bajas, que se analizaron en réplicas de dieciséis por lote de reactivos, utilizando dos lotes de reactivos. Los resultados se presentan en la Figura 9 y en la Figura 10.

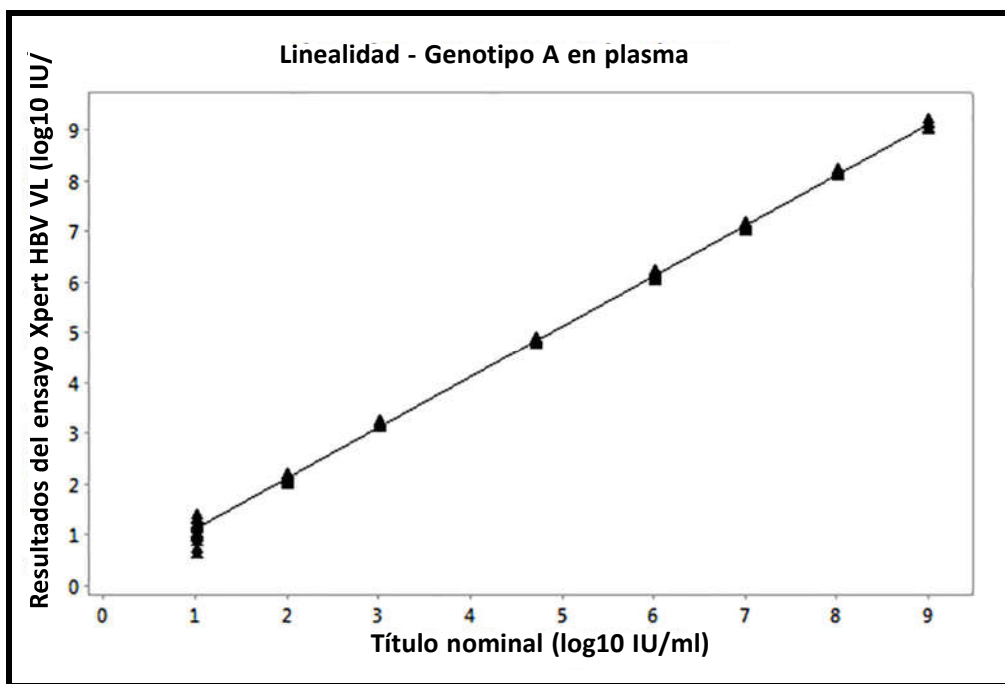


Figura 9. Linealidad del ensayo Xpert HBV VL en plasma con EDTA

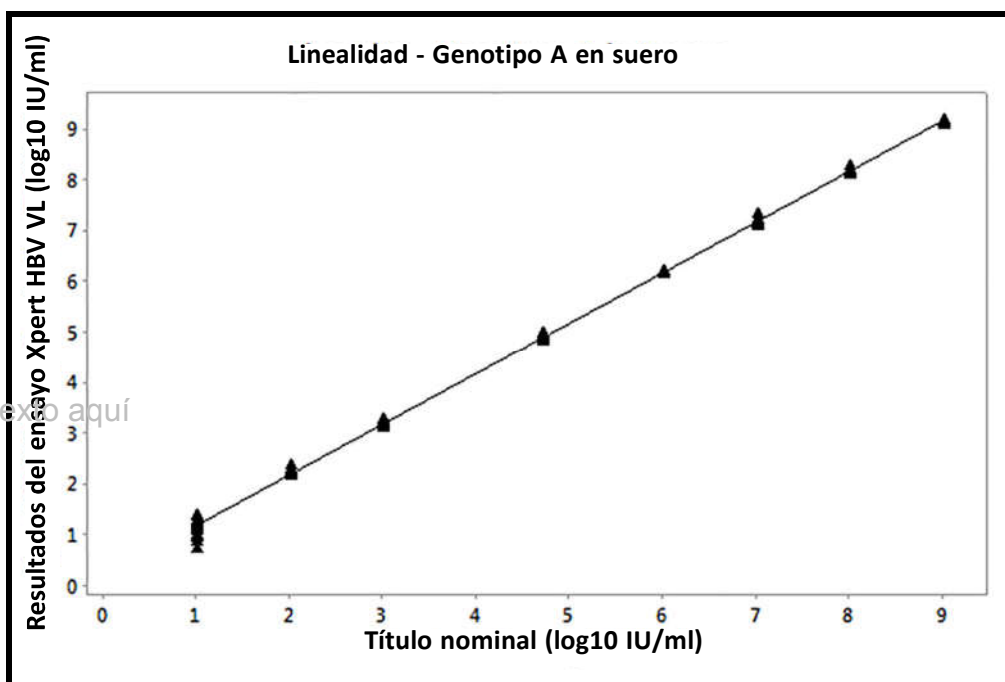
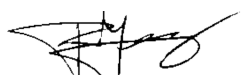


Figura 10. Linealidad del ensayo Xpert HBV VL en suero con EDTA


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


 Fernando Matias Mendonça
 DNI 25.097.811
 Representante Legal

Para confirmar la linealidad, se prepararon paneles de dilución que representaban los genotipos del B al H del HBV para abarcar un intervalo de medición lo más amplio posible diluyendo una muestra clínica que representaba cada genotipo en plasma con EDTA negativo para HBV. Los miembros del panel se analizaron con el mismo número de réplicas que para el genotipo A del HBV utilizando un lote de reactivos.

La linealidad se demostró de acuerdo con la pauta EP06-A del CLSI¹³ para los genotipos A-H con una $R^2 > 0,99$. El ensayo HBV VL es lineal a lo largo de un intervalo de 1,00-9,00 \log_{10} IU/ml para el genotipo A y a lo largo del intervalo analizado para los genotipos del B al H (consulte la Tabla 7).

Tabla 7. Linealidad del ensayo Xpert HBV VL por genotipo

Genotipo	Ecuación de la regresión lineal	R ²	Intervalo de título analizado (Log ₁₀ IU/ml)
A (plasma)	$y = 1,005x + 0,093$	0,999	1,00 – 9,00
A (suero)	$y = 1,000x + 0,167$	0,999	1,00 – 9,00
B	$y = 0,998x - 0,027$	0,995	1,00 – 6,83
C	$y = 0,998x - 0,119$	0,998	1,00 – 7,69
D	$y = 0,993x + 0,101$	0,998	1,00 – 7,41
E	$y = 1,010x - 0,149$	0,999	1,00 – 8,14
F	$y = 0,994x - 0,068$	0,999	1,00 – 7,96
G	$y = 0,990x + 0,538$	0,999	1,00 – 8,61
H	$y = 0,991x + 0,122$	0,999	1,00 – 6,35

18.5 Especificidad analítica (exclusividad)

La especificidad analítica del ensayo HBV VL se evaluó añadiendo organismos con posibilidad de reacción cruzada a una concentración de 1×10^6 UFC/ml en el caso de los microorganismos, o 1×10^5 copias/ml o DICT₅₀/ml en el caso de los virus, en plasma con EDTA negativo para HBV y plasma con EDTA que contenía aproximadamente 30 IU/ml de material de referencia de HBV (4.º estándar internacional de la OMS para HBV, código NIBSC: 10/266)⁴. Los organismos analizados se indican en la Tabla 8. Ninguno de estos organismos analizados mostró reactividad cruzada ni interfirió con la cuantificación del ensayo HBV VL.

Tabla 8. Organismos de especificidad analítica

Virus		Bacterias	Levadura
Poliomavirus humano BK	Virus de inmunodeficiencia humana 1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Candida albicans</i>
Citomegalovirus	Virus de inmunodeficiencia humana 2	<i>Staphylococcus aureus</i>	
Virus de Epstein-Barr	Virus del papiloma humano 16		
Virus de la hepatitis A	Virus del papiloma humano 18		
Virus de la hepatitis C	Virus linfotrópico humano de células T de tipo 1		
Virus herpes simple tipo 1	Virus linfotrópico humano de células T de tipo 2		
Virus herpes simple tipo 2	Virus de la varicela-zóster		
Virus herpes humano 6	Virus vacuna		
Virus herpes humano 8			

18.6 Sustancias potencialmente interferentes

Se evaluó la sensibilidad del ensayo HBV VL a las interferencias producidas por niveles elevados de sustancias endógenas, por marcadores de enfermedades autoinmunitarias y por fármacos prescritos a pacientes infectados con el HBV. Se evaluaron los efectos inhibitorios tanto en presencia como en ausencia de aproximadamente 30 IU/ml de material de referencia de ADN de HBV (4.º estándar internacional de la OMS para HBV, código NIBSC: 10/266).⁴

Se demostró que niveles elevados de las sustancias endógenas indicadas en la Tabla 9 no interfirieron en la cuantificación del ensayo HBV VL con el título \log_{10} medio de cada una de las muestras de HBV positivas que contenían sustancias potencialmente interferentes dentro de un intervalo de $\pm 0,10 \log_{10}$ IU/ml del control positivo. Se obtuvieron resultados negativos con todas las muestras sin diana de HBV, lo que demostró que no hubo efecto en la especificidad del ensayo.

Tabla 9. Sustancias endógenas y concentración analizada

Sustancia	Concentración analizada
Albúmina	9 g/dl
Bilirrubina	20 mg/dl
Hemoglobina	500 mg/dl
ADN humano	0,4 mg/dl
Triglicéridos	3000 mg/dl

Se demostró que los componentes de fármacos que se presentan en la Tabla 10 no interfirieron con la cuantificación del ensayo HBV VL ni afectaron a la especificidad del ensayo cuando se analizaron al triple de la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) en presencia y ausencia de ADN de HBV.

Tabla 10. Grupos de fármacos analizados

Grupo	Fármacos
1	Zidovudina, saquinavir, claritomicina, interferón-alfa-2b, ritonavir, ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir, didanosina
2	Sulfato de abacavir, fosamprenavir, peginterferón-alfa-2a, ribavirin, entecavir, adefovir dipivoxil
3	Fumarato de tenofovir disoproxil, lamivudina, sulfato de indinavir, ganciclovir, clorhidrato de valganciclovir, aciclovir, paroxetina, telbivudina
4	Estavudina, efavirenz, lopinavir, enfuvirtida, ciprofloxacino, fluoxetina
5	Nevirapina, nelfinavir, azitromicina, valaciclovir, sertralina, tenofovir, alafenamida


El análisis de las muestras de plasma con EDTA K_2 de cinco individuos positivos por cada marcador de enfermedad autoinmunitaria en casos de lupus eritematoso sistémico (LES), anticuerpos antinucleares (ANA) o factor reumatoide (FR) no mostró interferencias con el rendimiento del ensayo HBV VL. La concentración \log_{10} media de las muestras a las que se había añadido ADN de HBV estuvo en un intervalo de $\pm 0,10 \log_{10}$ IU/ml del control positivo. Se obtuvieron resultados negativos con todas las muestras sin diana de HBV, lo que demostró que no hubo efecto en la especificidad del ensayo.

18.7 Equivalencia de las matrices (plasma con EDTA K_2 , PPT-EDTA y suero)

La equivalencia de las matrices del ensayo HBV VL se determinó con 32 muestras clínicas positivas en HBV emparejadas y 23 muestras clínicas negativas para HBV emparejadas recogidas plasma con EDTA K_2 , PPT-EDTA y tubos de recogida de suero. A las 23 muestras clínicas negativas para HBV emparejadas se les añadió material positivo para HBV obtenido de muestras clínicas que representaban a los genotipos del B al G del HBV y de un plásmido de ADN que expresaba la secuencia diana del genotipo A del HBV, con títulos que abarcaban todo el intervalo lineal.

Se demostró la equivalencia de las matrices en las muestras analizadas, como se muestra en la Figura 11 y en la Figura 12.


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


Fernando Matias Mendonça
DNI 25.097.811
Representante Legal

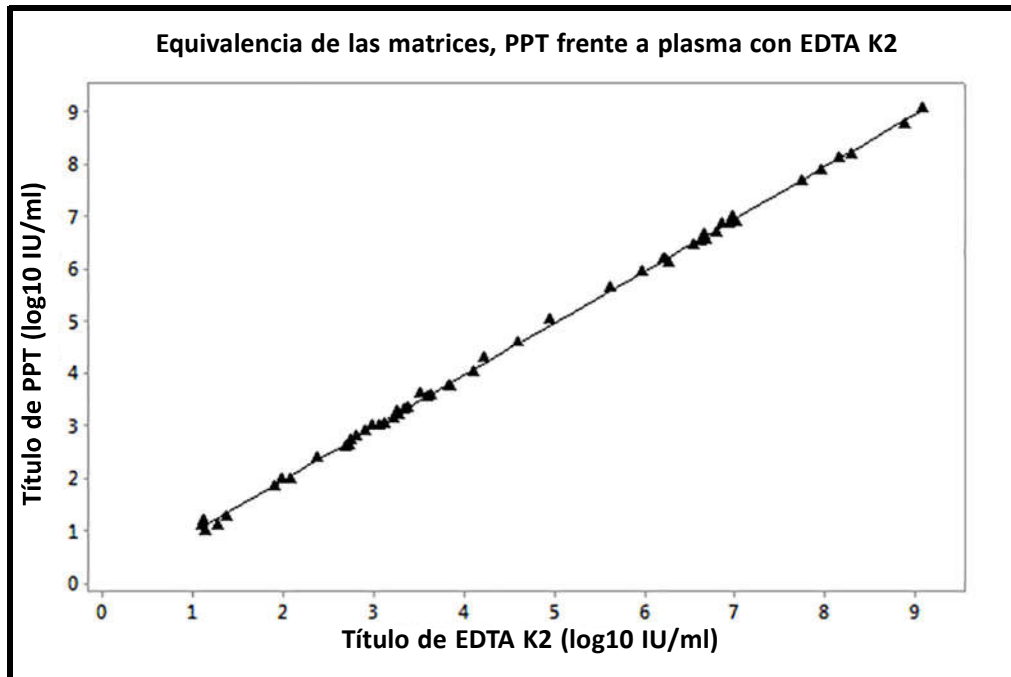


Figura 11. Gráfico de regresión lineal de plasma en PPT-EDTA frente a plasma con EDTA K₂

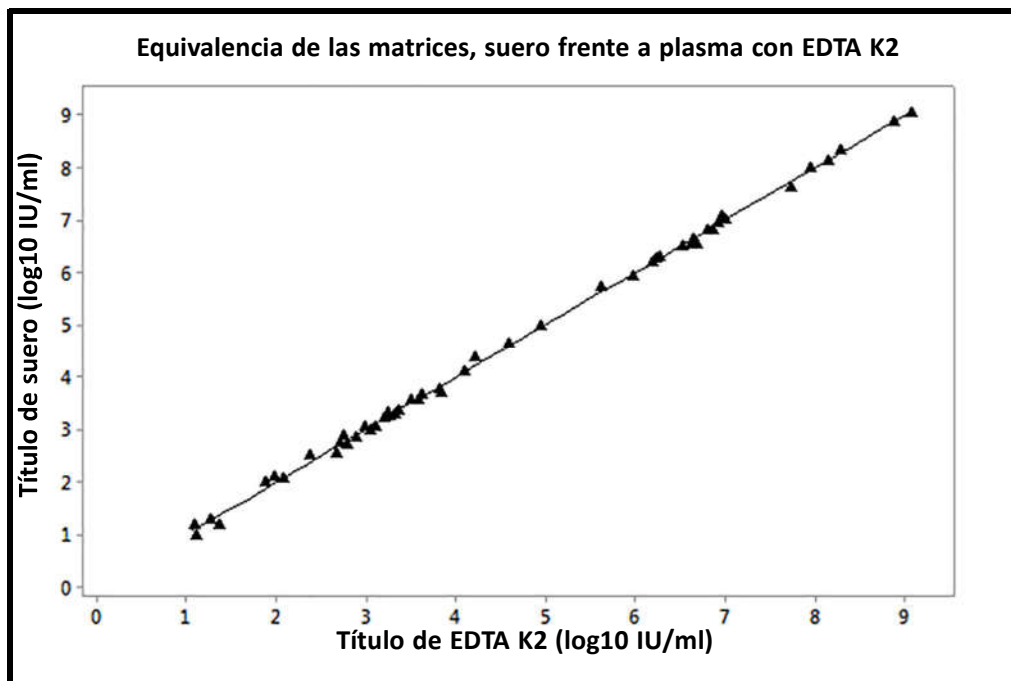
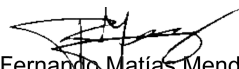


Figura 12. Gráficos de regresión lineal de suero frente a plasma con EDTA K₂


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


 Fernando Matias Mendonça
 DNI 25.097.811
 Representante Legal

18.8 Fallo del sistema completo

La tasa de fallos del sistema completo del ensayo HBV VL se ha determinado analizando 100 réplicas de plasma con EDTA añadidas con el 4.º estándar internacional de la OMS para el ADN de HBV (código NIBSC 10/266)⁴, una muestra de genotipo A. Las muestras añadidas se analizaron a una concentración objetivo de aproximadamente 3 x LCI (30 IU/ml).

Los resultados de este estudio determinaron que todas las réplicas eran válidas y positivas para el objetivo de HBV, lo que conlleva una tasa de fallo del sistema completo del 0,0 %.

18.9 Contaminación por arrastre

Se analizó una muestra positiva para HBV de alto título (>1 x 10⁷ IU/ml); inmediatamente después, se analizó una muestra negativa para HBV en el mismo módulo del instrumento GeneXpert. El procedimiento se repitió veinte (20) veces en dos módulos. La tasa de arrastre para el ensayo HBV VL fue del 0 %.

19 Eficacia diagnóstica – Rendimiento clínico

19.1 Especificidad en donantes de sangre sanos normales

La especificidad del ensayo HBV VL se evaluó utilizando 99 muestras de suero y 100 muestras de plasma con EDTA procedentes de donantes de sangre negativos para HBV. La especificidad del ensayo Xpert HBV VL fue del 100,0 % (IC del 95 %: 98,1-100,0 [196/196]).

19.2 Correlación de métodos

Se realizó un estudio multicéntrico para evaluar el rendimiento del ensayo HBV VL comparado con un método comparador cuantitativo de ADN de HBV. Se utilizaron muestras sobrantes de plasma con EDTA empleadas en tratamientos de referencia, obtenidas de personas que se sabía que estaban infectadas por el HBV.

De los 876 sujetos idóneos, 351 (40,1 %) eran mujeres y 489 (55,8 %) eran hombres. La media de edad fue de 47,2 ± 15,9 años, con edades comprendidas entre los 18 y los 89 años. De estas 876 muestras, 560 estuvieron dentro del intervalo de cuantificación tanto del ensayo HBV VL como del ensayo comparador. El resultado de los análisis de regresión de Deming y de regresión lineal simple se muestra en la Figura 13.

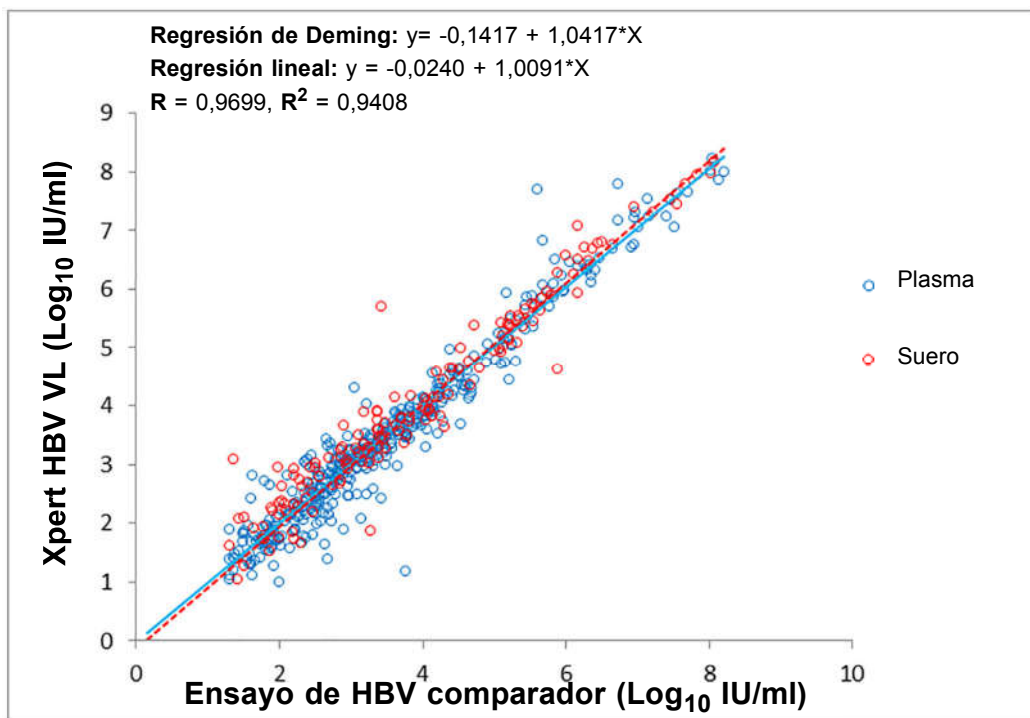
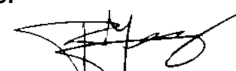



Figura 13. Correlación del ensayo Xpert HBV VL frente al ensayo comparador utilizando muestras de suero y plasma con EDTA


 Fernando Matias Mendonça
 DNI 25.097.811
 Representante Legal

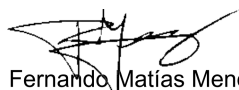

 Carlos E. G. Bobbett
 Farmacéutico
 Director Técnico M.N. 11.158

20 Bibliografía

1. World Health Organization (WHO). Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. March 2015. Accessed March 14, 2018 at: <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/>.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J. Hepat.* 2012; 57:167-185. Available at: <http://dxdoi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010>.
3. World Health Organisation. Global hepatitis report, 2017. WHO. April 2017.
4. The 4th WHO International Standard for Hepatitis B Virus DNA for Nucleic Acid Amplification Techniques (NIBSC code: 10/266). National Institute for Biological Standards and Control; 2016.
5. Centers for Disease Control and Prevention. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories* (5th edition), accessed March 5, 2018 at <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections, Approved Guideline*. Document M29 (refer to latest edition).
7. World Health Organization. Safe management of wastes from health-care activities. 2nd Edition. WHO, 2014. Accessed April 20, 2018 at http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/wastemanag/en/.
8. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006.
9. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures*; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document EP17-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2012.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures*; Approved Guideline – Third Edition. CLSI document EP05-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2014.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. *User Verification of Precision and Estimation of Bias*; Approved Guideline – Third Edition. CLSI document EP15-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2014.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Evaluation of Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach*. Approved Guideline. CLSI document EP06-A. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2003.



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



Fernando Matias Mendonça
DNI 25.097.811
Representante Legal

21 Oficinas centrales de Cepheid

Oficinas centrales corporativas	Oficinas centrales europeas
Cepheid 904 Caribbean Drive Sunnyvale, CA 94089 EE. UU.	Cepheid Europe SAS Vira Solelh 81470 Maurens-Scopont Francia
Teléfono: +1 408.541.4191	Teléfono: +33 563 825 300
Fax: +1 408.541.4192	Fax: +33 563 825 301
www.cepheid.com	www.cepheidinternational.com

22 Asistencia técnica

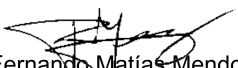
Antes de ponerse en contacto con el servicio técnico de Cepheid, reúna la información siguiente:

- Nombre del producto
- Número de lote
- Número de serie del instrumento
- Mensajes de error (si los hubiera)
- Versión de software y, si corresponde, «Service Tag» (número de servicio técnico) del ordenador.



Región	Teléfono	Correo electrónico
EE. UU.	+ 1 888 838 3222	techsupport@cepheid.com
Australia y Nueva Zelanda	+ 1800 130 821 + 0800 001 028	techsupportANZ@cepheid.com
Brasil y Latinoamérica	+ 55 11 3524 8373	latamsupport@cepheid.com
China	+ 86 021 5406 5387	techsupportchina@cepheid.com
Francia	+ 33 563 825 319	support@cepheideurope.com
Alemania	+ 49 69 710 480 480	support@cepheideurope.com
India, Bangladesh, Bután, Nepal y Sri Lanka	+ 91 11 48353010	techsupportindia@cepheid.com
Italia	+ 39 800 902 567	support@cepheideurope.com
Sudáfrica	+ 27 861 22 76 35	support@cepheideurope.com
Reino Unido	+ 44 3303 332 533	support@cepheideurope.com
Bélgica, Países Bajos y Luxemburgo	+ 33 563 825 319	support@cepheideurope.com
Otros países europeos, de Oriente Próximo y africanos	+ 33 563 825 319 + 971 4 253 3218	support@cepheideurope.com
Otros países no indicados	+ 1 408 400 8495	techsupport@cepheid.com

La información de contacto de otras oficinas de Cepheid está disponible en nuestro sitio web en www.cepheid.com, www.cepheidjapan.com o www.cepheidinternational.com en la pestaña **ASISTENCIA (SUPPORT)**. Seleccione la opción **Ponerse en contacto con nosotros (Contact Us)**.


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


Fernando Matias Mendonça
DNI 25.097.811
Representante Legal

23 Tabla de símbolos

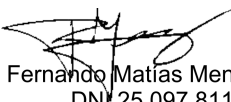
Símbolo	Significado
	Número de catálogo
	Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>
	No volver a utilizar
	Código de lote
	Consultar las instrucciones de uso
	Fabricante
	Contiene una cantidad suficiente para <n> pruebas
	Control
	Fecha de caducidad
	Marca CE – Conformidad europea
	Límites de temperatura
	Riesgos biológicos
	Precaución
	Atención



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Suecia

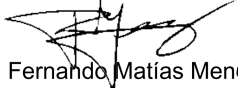



Carlos E. G. Bobbett
Farmacéutico
Director Técnico M.N. 11.158


Fernando Matias Mendonça
DN/ 25.097.811
Representante Legal



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



Fernando Matias Mendonça
DNI 25.097.811
Representante Legal



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: 2020-77914850

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.06 12:27:48 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.06 12:27:49 -03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Certificado - Redacción libre

Número:

Referencia: EX-2020-77914850-APN-DGA#ANMAT

CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN E INSCRIPCIÓN

PRODUCTOS MEDICOS PARA DIAGNÓSTICO IN VITRO

Nº EX-2020-77914850-APN-DGA#ANMAT

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, de acuerdo con lo solicitado por la firma **ROCHEM BIOCARE ARGENTINA S.A.**, se autoriza la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM), de un nuevo producto médico para diagnóstico in vitro con los siguientes datos identificatorios característicos:

NOMBRE COMERCIAL: Xpert HBV Viral Load.

INDICACIÓN DE USO: Es una prueba de amplificación de ácidos nucleicos in vitro diseñada para la cuantificación de ADN del virus de la hepatitis B (HBV) en suero y plasma (con EDTA) humanos procedentes de personas con infección crónica por HBV utilizando los sistemas GeneXpert automatizados. El ensayo está destinado para utilizarse junto con la presentación clínica y otros marcadores de laboratorio como indicador de pronóstico de enfermedad y como ayuda en la valoración de la respuesta viral al tratamiento antiviral, que se mide por los cambios en los niveles plasmáticos o séricos de ADN a HBV. La prueba no está indicada para utilizarse como prueba de cribado de donantes para el HBV, ni como prueba de diagnóstico para confirmar la presencia de infección para HBV.

FORMA DE PRESENTACIÓN: Envases por 10 determinaciones conteniendo: 10 cartuchos, 10 pipetas de transferencia de 1 ml cada una y 1 CD (archivo del ensayo, instrucciones de uso).

PERIODO DE VIDA ÚTIL Y CONDICIONES DE CONSERVACIÓN: 18 (DIECIOCHO) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 y 35°C.

NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL FABRICANTE: Cepheid AB, Röntgenvägen 5, SE-171 54 Solna (SUECIA).

CONDICIÓN DE USO/CATEGORÍA: USO PROFESIONAL EXCLUSIVO.

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del **PRODUCTO MÉDICO PARA DIAGNÓSTICO IN VITRO PM 1669-59.**

Nº EX-2020-77914850-APN-DGA#ANMAT

AM

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.11.10 17:07:47 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.10 17:07:48 -03:00