



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-3110-004949-22-3

VISTO el Expediente N° 1-0047-3110-004949-22-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y:

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones Productos Roche S.A.Q. e I solicita autorización para la venta de Productos para diagnóstico in vitro denominado: cobas®.

Que en el expediente de referencia consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que los productos reúnen las condiciones de aptitud requeridas para su autorización ; y que se deberá comunicar por nota al Servicio de Productos para Diagnóstico de uso In Vitro, la primera importación realizada del producto de referencia, con el objetivo de efectuar la evaluación del primer lote en el país quedando sujeta la comercialización de este a los resultados obtenidos en dicha evaluación.

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 el Instituto Nacional de Productos Médicos ha tomado la intervención de su competencia.

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

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

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) del producto médico para diagnóstico de uso in vitro Nombre descriptivo: 1) cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative (192T) 2) cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit, MARCA : cobas® de acuerdo con lo solicitado por Productos Roche S.A.Q. e I con los Datos Característicos que figuran al pie de la presente.

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de instrucciones de uso que obran en documento N° IF-2022-109703569-APN-INPM#ANMAT .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda "Autorizado por la ANMAT PM 740-574 ", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la normativa vigente.

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

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

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS

Nombre descriptivo: 1) cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative (192T) 2) cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit.

Marca comercial: cobas®

Indicación/es de uso:

- 1) La prueba cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative es una prueba cualitativa que se realiza en el cobas® 5800 System, el cobas® 6800 System o el cobas® 8800 System. La prueba cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative permite la detección y diferenciación simultáneas de los ácidos nucleicos del HIV-1 y el HIV-2 en plasma conservado en ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), suero y muestras DBS de pacientes infectados. Se utilizan dos sondas que detectan el HIV-1 sin discriminar entre los subtipos del grupo M del HIV-1 ni entre los grupos O y N del HIV-1. Se utiliza una tercera sonda que detecta el HIV-2 sin discriminar entre el grupo A y B del HIV-2.
- 2) Control positivo para uso en los cobas® 5800/6800/8800 Systems

Modelos:

- 1) cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative (192T) (N° de catálogo: 09040528190)

2) cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit (N° de catálogo: 09040536190)

Forma de presentación: 1) Envases por 192 determinaciones, conteniendo:

- Solución de proteinasa (PASE) x 22,3 ml
- Control interno (IC) x 21,2 ml;
- Buffer de elución (EB) x 21,2 ml;
- Reactivo 1 de Master Mix (MMX-R1) x 7,5 ml
- Reactivo 2 de Master Mix para VIH-1/VIH-2 (HIV-1/HIV-2 MMX-R2) x 9,7 ml.

2) Envases por 2 determinaciones conteniendo:

- Control positivo para VIH-1M/VIH-2 (HIV-1M/HIV-2 (+)C) 5,2 ml (8 x 0,65 ml)
- Control positivo para VIH-1O (HIV-1O (+)C) 5,2 ml (8 x 0,65 ml);

Período de vida útil y condición de conservación: 1-2) 24 (VEINTICUATRO) meses desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8°C.

Nombre del fabricante:

Elaborado por ROCHE MOLECULAR SYSTEMS, Inc. para ROCHE DIAGNOSTICS GmbH.

Lugar de elaboración:

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

Condición de uso: Uso profesional exclusivo

Expediente N° 1-0047-3110-004949-22-3

N° Identificador Trámite: 40873

AM

cobas[®] HIV-1/HIV-2 Qualitative

**Prueba de ácidos nucleicos
para uso en los cobas[®] 5800/6800/8800 Systems**

Para diagnóstico *in vitro*

cobas[®] HIV-1/HIV-2 Qualitative

P/N: 09040528190

cobas[®] HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit

P/N: 09040536190

cobas[®] NHP Negative Control Kit

P/N: 09051554190

cobas[®] Specimen Pre-Extraction Reagent

P/N: 08064695190

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
PRODUCIOS ROCHE S.A. de I.
Division Diagnostico
DT & APODERADA LEGAL

Tabla de contenido

Uso previsto	5
Resumen y explicación de la prueba	5
Reactivos y materiales	8
Reactivos y controles para la prueba cobas ® HIV-1/HIV-2 Qualitative	8
Reactivos cobas omni para la preparación de muestras.....	11
cobas ® Specimen Pre-Extraction Reagent.....	12
Requisitos de almacenamiento de los reactivos	13
Material adicional necesario para el cobas ® 5800 System.....	15
Material adicional necesario para los cobas ® 6800/8800 Systems	15
Instrumentos y software necesarios	16
Precauciones y requisitos de manipulación.....	17
Advertencias y precauciones.....	17
Manipulación de reactivos	18
Buenas prácticas de laboratorio.....	18
Obtención, transporte y almacenamiento de las muestras	19
Muestras.....	19
Muestras de suero y plasma conservado en EDTA.....	19
Muestras de sangre seca	20
Instrucciones de uso.....	21
Notas sobre el procedimiento	21
Preparación de muestras de sangre seca	21
Realización de la prueba cobas ® HIV-1/HIV-2 Qualitative en el cobas ® 5800 System	22
Realización de la prueba cobas ® HIV-1/HIV-2 Qualitative en los cobas ® 6800/8800 Systems.....	23

Resultados	24
Control de calidad y validez de los resultados en el cobas ® 5800 System.....	24
Resultados del control en el cobas ® 5800 System.....	24
Control de calidad y validez de los resultados en los cobas ® 6800/8800 Systems	24
Avisos de controles en los cobas ® 6800/8800 Systems.....	25
Interpretación de los resultados en el cobas ® 5800 System	26
Interpretación de los resultados en los cobas ® 6800/8800 Systems	27
Limitaciones del procedimiento	28
Evaluación no clínica del rendimiento	29
Características clave de rendimiento de los cobas ® 6800/8800 Systems	29
Límite de detección (LoD).....	29
Precisión (intralaboratorio)	32
Verificación del grupo/subtipo e inclusividad	34
Especificidad	37
Paneles de seroconversión	37
Especificidad analítica.....	39
Especificidad analítica: sustancias interferentes	40
Correlación de métodos	41
Fallo de todo el sistema	42
Contaminación por arrastre	42
Evaluación clínica del rendimiento	43
Reproducibilidad.....	43
Comparación de métodos clínicos.....	44
Sensibilidad clínica del HIV-1 y HIV-2	44
Análisis de muestras de sujetos infectados con el HIV-1.....	44
Análisis de muestras de sujetos infectados con el HIV-2.....	45
Equivalencia entre sistemas/Comparación de sistemas	46

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
 PRODUCIOS ROCHE S.A. e I.
 Division Diagnostica
 DT & APODERADA LEGAL

Información adicional	47
Características principales de la prueba	47
Símbolos	48
Asistencia técnica	49
Fabricante e importador.....	49
Marcas registradas y patentes	49
Copyright	49
Bibliografía.....	50
Revisión del documento	52

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
PRODUCTOS ROCHE S.A. de I.
Division Diagnostico
DT & APODERADA LEGAL



Uso previsto

La prueba de ácidos nucleicos **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative para uso en los **cobas**® 5800/6800/8800 Systems es una prueba de amplificación de ácidos nucleicos *in vitro* para la detección cualitativa y diferenciación del virus de inmunodeficiencia humano (HIV) tipo 1 (HIV-1) y tipo 2 (HIV-2) en muestras de suero, plasma y sangre seca (DBS) humanas.

La prueba está concebida para su uso como ayuda en el diagnóstico del HIV-1/HIV-2. La detección de ácidos nucleicos de HIV-1 o HIV-2 es indicativa de infección por HIV-1 o HIV-2, respectivamente. La presencia de ácidos nucleicos HIV-1 o HIV-2 en el plasma o suero de personas sin anticuerpos frente al HIV-1 o HIV-2 es indicativo de una infección aguda o primaria. En bebés de madres infectadas por HIV y que presentan anticuerpos maternos frente al HIV-1 o el HIV-2, la presencia de ácidos nucleicos del HIV indica una infección activa. La prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative también puede utilizarse para confirmar una infección por HIV-1 o HIV-2 en un sujeto con muestras reactivas para anticuerpos o antígenos del HIV-1 o HIV-2.

Resumen y explicación de la prueba

Información de referencia

El virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) es el agente etiológico del Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).¹ El HIV-1 es la causa principal del SIDA en todo el mundo, con más de 35 millones de personas infectadas.² Tras la infección, las personas infectadas, por lo general, entran en una fase relativamente asintomática, clínicamente estable, que puede prolongarse durante años. Sin un tratamiento antirretroviral, las personas infectadas suelen desarrollar SIDA, que se caracteriza por la disminución de linfocitos CD4+ en el sistema inmune, la propensión a padecer infecciones oportunistas y, finalmente, la muerte.³ El HIV-2, que se detecta básicamente en África occidental, también puede ser causante del SIDA. Se estima que hay entre 1 y 2 millones de personas infectadas por HIV-2 en todo el mundo.

La distinción entre el HIV-1 y el HIV-2 es importante por diversos motivos: (1) el HIV-2 muestra una menor virulencia que el HIV-1, con cargas virales inferiores, un ritmo más lento de pérdida de linfocitos CD4+ y una progresión más pausada a infecciones oportunistas; (2) las cargas virales del HIV-2 pueden no cuantificarse correctamente mediante pruebas de cargas virales del HIV-1; y (3) algunos fármacos para el HIV-1, especialmente los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, no resultan eficaces contra el HIV-2.⁴ Asimismo, es posible que se produzca una coinfección por HIV-1 y HIV-2. La coinfección no afecta a la tasa de progresión a SIDA de los sujetos de forma evidente, pero complica la monitorización de la carga viral y el tratamiento antirretroviral.⁴ Debido a la importancia de distinguir entre una infección por HIV-1 o por HIV-2, las directrices nacionales e internacionales han incluido el diagnóstico y la diferenciación del HIV-1 y el HIV-2 como requisito para el diagnóstico adecuado de una infección por HIV.^{5,6}

Motivos para el uso de la prueba de PCR

Tradicionalmente, la prueba del HIV se ha basado en la respuesta de los anticuerpos que los pacientes presentan ante el virus. Si bien estos anticuerpos no son eficaces a la hora de combatir el virus, se encuentran en casi todos los pacientes con infecciones crónicas. La principal limitación de la prueba de anticuerpos es el periodo de ventana de varias semanas que tiene lugar durante la fase aguda de la infección, antes del inicio de una respuesta de anticuerpos detectable. El periodo de ventana ha disminuido gracias a las pruebas de inmunoensayo del HIV de "cuarta generación", que detectan tanto el antígeno p24 como los anticuerpos del HIV.⁷ No obstante, las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos disponen del potencial necesario para reducir todavía más el período de ventana de las pruebas de inmunoensayo de cuarta generación

para una mejor detección de infecciones por HIV gracias al aumento de la sensibilidad de los métodos de PCR con respecto a los métodos basados en la detección de proteínas.⁷

En función del riesgo de infección por HIV de la población analizada, la reducción del periodo de ventana de las pruebas de ácidos nucleicos puede ser sumamente importante tanto para el sujeto como para la comunidad.⁸ Para un paciente, el diagnóstico de HIV durante una fase de infección aguda ofrece la posibilidad de recibir tratamiento inmediato, lo que podría llegar a retardar la progresión de la enfermedad evitando daños en el sistema inmune y conservando la respuesta inmune celular frente al HIV. Un tratamiento temprano también puede limitar el tamaño y la diversidad genética del depósito viral establecido, lo que facilita la obtención de una cura funcional en pacientes tratados durante la fase aguda de la infección. Para la comunidad, los pacientes con infección aguda desempeñan un papel esencial en la transmisión del HIV, ya que suelen presentar cargas virales muy elevadas y no son conscientes de su estado de infección. La identificación y el tratamiento de estos pacientes pueden ser fundamentales a la hora de detener la propagación de la epidemia del HIV.^{9, 10} La PCR ya se ha convertido en el estándar de atención para el diagnóstico del HIV en bebés; además, su elevada sensibilidad y especificidad permitiría no solo la detección de infecciones agudas en sujetos de todas las edades, sino también la confirmación del diagnóstico del HIV en sujetos seropositivos o de serología indeterminada.^{11, 12}

Explicación de la prueba

La prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative es una prueba cualitativa que se realiza en el **cobas**® 5800 System, el **cobas**® 6800 System o el **cobas**® 8800 System. La prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative permite la detección y diferenciación simultáneas de los ácidos nucleicos del HIV-1 y el HIV-2 en plasma conservado en ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), suero y muestras DBS de pacientes infectados. Se utilizan dos sondas que detectan el HIV-1 sin discriminar entre los subtipos del grupo M del HIV-1 ni entre los grupos O y N del HIV-1. Se utiliza una tercera sonda que detecta el HIV-2 sin discriminar entre el grupo A y B del HIV-2.

Principios del procedimiento

La prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative se basa en la preparación de muestras totalmente automática (extracción y purificación de ácidos nucleicos) seguida de un proceso de amplificación y detección mediante PCR. El **cobas**® 5800 System se ha diseñado como un único instrumento integrado. 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 mediante el software **cobas**® 5800 o el **cobas**® 6800/8800 Systems, que asigna los resultados a las pruebas como no reactivos, reactivos o no válidos. Los resultados pueden revisarse directamente en la pantalla del sistema, exportarse o imprimirse como informe PDF.

Los ácidos nucleicos de las muestras de pacientes y las moléculas de control interno (IC) de Armored RNA añadidas (utilizadas como control del proceso de preparación de muestras y amplificación/detección) se extraen simultáneamente. Además, la prueba utiliza tres controles externos: dos positivos y uno negativo. En resumen, los ácidos nucleicos víricos se liberan al añadir proteinasa y reactivo de lisis a la muestra. Los ácidos nucleicos liberados se unen a la superficie de sílice de las partículas de vidrio magnéticas añadidas. Las sustancias sin unir y las impurezas, como las proteínas desnaturadas, los restos celulares y los posibles inhibidores de la PCR se eliminan en los siguientes pasos de lavado, mientras que los ácidos nucleicos purificados se eluyen de las partículas de vidrio magnéticas mediante el buffer de elución a temperatura elevada.

La amplificación selectiva de los ácidos nucleicos de la diana de la muestra se lleva a cabo mediante cebadores que van en un sentido y en sentido contrario específicos del virus para la diana que se seleccionan de regiones altamente conservadas

del genoma del HIV-1 y el HIV-2. La prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative amplifica el gen gag del HIV-1, la región LTR del HIV-1 (diana doble del HIV-1) y la región LTR del HIV-2.

La amplificación selectiva del IC se realiza mediante cebadores que van en un sentido y en sentido contrario específicos de la secuencia que se seleccionan de modo que no presenten homología alguna con los genomas del HIV-1 o el HIV-2. Para los procesos de transcripción inversa y amplificación mediante PCR se utiliza una enzima ADN polimerasa termoestable. La amplificación de las secuencias diana y del IC se realiza simultáneamente mediante un perfil universal de amplificación mediante PCR que incluye unos pasos de temperatura y número de ciclos predefinidos. El reactivo de Master Mix incluye trifosfato de deoxiuridina (dUTP), en lugar de trifosfato desoxitimidina (dTTP), que se incorpora al ADN recién sintetizado (amplicón).¹³⁻¹⁵ La enzima AmpErase, que se incluye en la Master Mix para PCR, elimina los amplicones contaminados de las series de PCR anteriores durante la primera ciclación térmica. Sin embargo, los amplicones nuevos no se eliminan porque la enzima AmpErase se inactiva cuando se expone a temperaturas superiores a los 55 °C.

El reactivo de Master Mix para la prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative contiene dos sondas de detección específicas para las secuencias de la diana de HIV-1, una para las secuencias diana del HIV-2 y otra para el IC. Las sondas están marcadas con marcadores emisores fluorescentes específicos para la diana a fin de permitir la detección simultánea de las dianas del HIV-1, HIV-2 e IC en tres canales diana distintos.^{16, 17} Cuando no se une a la secuencia de la diana, la señal fluorescente de las sondas intactas se elimina mediante el marcador silenciador. Durante el paso de amplificación mediante PCR, la hibridación de las sondas con la plantilla específica de ADN monocatenario provoca la escisión de la sonda por la actividad de la exonucleasa 5' a 3' de la ADN polimerasa, lo que produce la separación de los marcadores emisor y silenciador y la emisión de una señal fluorescente. Con cada ciclo de PCR, se generan cantidades crecientes de sondas escindidas y la señal acumulada del marcador emisor aumenta concomitantemente. La detección y discriminación en tiempo real de los productos de la PCR se consigue mediante la cuantificación de la fluorescencia generada por los marcadores emisores liberados para las dianas víricas y el IC, respectivamente.

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
PRODUCIOS ROCHE S.A. de I.
Division Diagnostica
DT & APODERADA LEGAL

Reactivos y materiales

Reactivos y controles para la prueba cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative



Todos los reactivos y controles sin abrir deben almacenarse como se recomienda desde la Tabla 1 hasta la Tabla 5.

Tabla 1 cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative

cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative Almacenar a 2-8 °C Casete para 192 pruebas (P/N 09040528190)		
Componentes del kit	Composición del reactivo	Cantidad por kit 192 pruebas
Solución de proteinasa (PASE)	Buffer Tris, < 0,05 % de EDTA, cloruro de calcio, acetato de calcio, 8 % (p/v) de proteinasa, glicerol EUH210: Puede solicitarse la ficha de datos de seguridad. EUH208: Contiene subtilisina. Puede provocar una reacción alérgica.	22,3 ml
Control interno (IC)	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	21,2 ml
Buffer de elución (EB)	Buffer Tris, 0,2 % de metil-4-hidroxibenzoato	21,2 ml
Reactivo 1 de Master Mix (MMX-R1)	Acetato de manganeso, hidróxido potásico, < 0,1 % de azida sódica	7,5 ml
Reactivo 2 de Master Mix para HIV-1/HIV-2 (HIV-1/HIV-2 MMX-R2)	Buffer Tricina, acetato de potasio, 18 % de sulfóxido de dimetilo, glicerol, Tween 20, EDTA, < 0,06 % de dATP, dCTP, dGTP, < 0,14 % de dUTP, < 0,01 % de cebadores ascendente y descendente de HIV-1, HIV-2 y control interno, < 0,01 % de sondas marcadas con fluorescente para HIV-1 y HIV-2, < 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	9,7 ml

Farm. ROBERTA MILLE MAZZA
 PRODUCIOS ROCHE S.A. de I.
 Division Diagnostico
 DT & APODERADA LEGAL


Tabla 2 cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit

cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit Almacenar a 2-8 °C (P/N: 09040536190)			
Componentes del kit	Composición del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia*
Control positivo para HIV-1M/HIV-2 (HIV-1M/HIV-2 (+)C)	< 0,001 % de Armored RNA sintético de HIV-1 grupo M encapsulado en proteína recubierta de bacteriófago MS2, < 0,001 % de Armored RNA sintético de HIV-2 encapsulado en proteína recubierta de bacteriófago MS2, plasma humano normal, no reactivo según las pruebas autorizadas para anticuerpos del HIV-1/2; ARN de HIV-1 y ARN de HIV-2 no detectables mediante métodos de PCR 0,1 % de conservante ProClin® 300**	5,2 ml (8 × 0,65 ml)	 <p>ADVERTENCIA</p> <p>H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel. H412: Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos. P261: Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/ la niebla/los vapores/el aerosol. P273: Evítese su liberación al medio ambiente. P280: Utilice guantes protectores. P333 + P313: En caso de irritación o erupción cutánea: consultar a un médico. P362 + P364: Quitarse las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas. P501: Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada. 55965-84-9 masa reactiva de: 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona [n.º CE 247-500-7] y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona [n.º CE 220-239-6] (3:1).</p>
Control positivo para HIV-1O (HIV-1O (+)C)	< 0,001 % de Armored RNA sintético de HIV-1 grupo O encapsulado en proteína recubierta de bacteriófago MS2, plasma humano normal, no reactivo según las pruebas autorizadas para anticuerpos del HIV-1/2; ARN de HIV-1 y ARN de HIV-2 no detectables mediante métodos de PCR 0,1 % de conservante ProClin® 300**	5,2 ml (8 × 0,65 ml)	 <p>ADVERTENCIA</p> <p>H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel. H412: Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos. P261: Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/ la niebla/los vapores/el aerosol. P273: Evítese su liberación al medio ambiente. P280: Utilice guantes protectores. P333 + P313: En caso de irritación o erupción cutánea: consultar a un médico. P362 + P364: Quitarse las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas. P501: Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada. 55965-84-9 masa reactiva de: 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona [n.º CE 247-500-7] y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona [n.º CE 220-239-6] (3:1).</p>

* Las etiquetas de seguridad del producto se basan fundamentalmente en la regulación GHS de la UE.

** Sustancia peligrosa.

Tabla 3 cobas® NHP Negative Control Kit

cobas® NHP Negative Control Kit Almacenar a 2-8 °C (P/N 09051554190)			
Componentes del kit	Composición del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia*
Control negativo para plasma humano normal (NHP-NC)	Plasma humano normal, no reactivo según pruebas autorizadas para anticuerpos del VIH-1/2; ARN de VIH-1 y ARN de VIH-2 no detectables mediante métodos de PCR < 0,1 % de conservante ProClin® 300**	16 ml (16 × 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>P333 + P313: En caso de irritación o erupción cutánea: consultar a un médico.</p> <p>P362 + P364: Quitarse las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.</p> <p>P501: Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada.</p> <p>55965-84-9 masa reactiva de: 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona [n.º CE 247-500-7] y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona [n.º CE 220-239-6] (3:1).</p>

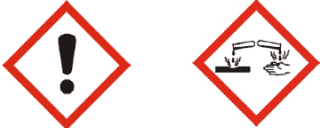
* Las etiquetas de seguridad del producto se basan fundamentalmente en la regulación GHS de la UE.

** Sustancia peligrosa.

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
 PRODUCTOS ROCHE S.A.C. e I.
 Division Diagnostica
 DT & APODERADA LEGAL

Reactivos cobas omni para la preparación de muestras

Tabla 4 Reactivos cobas omni para la preparación de las muestras*

Reactivos	Composición 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 × 875 ml	No aplicable
cobas omni Lysis Reagent (LYS) Almacenar a 2-8 °C (P/N: 06997538190)	43 % (p/p) de tiocianato de guanidina***, 5 % (p/v) de polidocanol***, 2 % (p/v) de ditiotreitol, citrato de sodio dihidratado	4 × 875 ml	 <p>PELIGRO</p> <p>H302 + H332: Nocivo en caso de ingestión o inhalación. H314: Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves. H412: Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos. EUH032: En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos. P261: Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/ los vapores/el aerosol. P273: Evítese su liberación al medio ambiente. P280: Llevar gafas/máscara de protección. P303 + P361 + P353 EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL (o el pelo): quitar inmediatamente todas las prendas contaminadas. Enjuagar la piel con agua. P304 + P340 + P310 EN CASO DE INHALACIÓN: transportar a la persona al aire libre y mantenerla en una posición que le facilite la respiración. Llamar a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA/médico en caso de malestar. P305 + P351 + P338 + P310 EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando. Llamar inmediatamente a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA/ médico. 593-84-0 Tiocianato de guanidina 9002-92-0 Polidocanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutano-2,3-diol</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® HIV-1/HIV-2 Qualitative. Consulte el listado de material adicional necesario (Tabla 11 y Tabla 12).


** Las etiquetas de seguridad del producto se basan fundamentalmente en la regulación GHS de la UE.

*** Sustancia peligrosa.

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
PRODUCIOS ROCHE S.A. de I.
DIVISION Diagnostica
DT & APODERADA LEGAL

cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent

Tabla 5 cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent*

cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent Almacenar a 2-8 °C (P/N 08064695190)			
Reactivo	Composición del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia**
cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent (SPER)	28 % (p/p) de tiocianato de guanidina, 6 % (p/v) de polidocanol, 1 % (p/v) de ditiotreitól, citrato de sodio dihidratado	600 ml (15 × 40 ml)	 <p>PELIGRO</p> <p>H302: Nocivo por ingestión.</p> <p>H314 Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves.</p> <p>H412: Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.</p> <p>EUH032: En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos.</p> <p>P273: Evítese su liberación al medio ambiente.</p> <p>P280: Llevar gafas/máscara de protección.</p> <p>P301 + P330 + P331 EN CASO DE INGESTIÓN: Enjuagarse la boca. NO provocar el vómito.</p> <p>P303 + P361 + P353 EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL (o el pelo): quitar inmediatamente todas las prendas contaminadas. Enjuagar la piel con agua.</p> <p>P304 + P340 + P310 EN CASO DE INHALACIÓN: transportar a la persona al aire libre y mantenerla en una posición que le facilite la respiración. Llamar inmediatamente a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA/ médico.</p> <p>P305 + P351 + P338 + P310 EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando. Llamar inmediatamente a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA/ médico.</p> <p>593-84-0 Tiocianato de guanidina 9002-92-0 Polidocanol</p>

* Este reactivo no está incluidos en el kit de la prueba cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative. Consulte el listado de material adicional necesario (Tabla 11 y Tabla 12).

** Las etiquetas de seguridad del producto se basan fundamentalmente en la regulación GHS de la UE.

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
 PRODUCIOS ROCHE S.A. de I.
 DIVISION Diagnostico
 DT & APODERADA LEGAL

Requisitos de almacenamiento de los reactivos

Los reactivos deben almacenarse y manipularse según las indicaciones de la Tabla 6, la Tabla 7 y la Tabla 8. El **cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent (SPER)**, utilizado en el flujo de trabajo de DBS, debe almacenarse y manipularse tal como se especifica en la Tabla 9 y la Tabla 10.

Cuando los reactivos no están cargados en el **cobas® 5800 System** o los **cobas® 6800/8800 Systems**, almacénelos a la temperatura correspondiente especificada en la Tabla 6.

Tabla 6 Almacenamiento de reactivos (cuando el reactivo no está cargado en el sistema)

Reactivo	Temperatura de almacenamiento
cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	2-8 °C
cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative 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

Requisitos para la manipulación de reactivos en el cobas® 5800 System

Los reactivos cargados en el **cobas® 5800 System** se almacenan a la temperatura correspondiente adecuada 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 7. El sistema evita automáticamente el uso de reactivos caducados. La Tabla 7 ayuda al usuario a entender las condiciones de manipulación de los reactivos del **cobas® 5800 System**.

Tabla 7 Condiciones de caducidad de los reactivos del **cobas® 5800 System**

Reactivo	Fecha de caducidad del kit	Estabilidad del kit abierto	Series en las que se puede utilizar el kit	Periodo de estabilidad
cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	No caducado	90 días desde el primer uso	Máx. 40 series	Máx. 36 días*
cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit	No caducado	No aplicable**	No aplicable	Máx. 36 días*
cobas® NHP Negative Control Kit	No caducado	No aplicable**	No aplicable	Máx. 36 días*
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 el **cobas® 5800 System**.

** Reactivo de un solo uso.

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
 PRODUTOS ROCHE S.A.C. e I.
 Division Diagnostica
 DT & APODERADA LEGAL

Requisitos para la manipulación de reactivos en los cobas® 6800/8800 Systems

Los reactivos cargados en los cobas® 6800/8800 Systems se almacenan a la temperatura correspondiente adecuada y el sistema controla su fecha de caducidad. Los cobas® 6800/8800 Systems solamente permiten utilizar los reactivos cuando se cumplen todas las condiciones indicadas en la Tabla 8. El sistema evita automáticamente el uso de reactivos caducados. Tabla 8 ayuda al usuario a entender las condiciones de manipulación de los reactivos de los cobas® 6800/8800 Systems.

Tabla 8 Condiciones de caducidad de los reactivos de los cobas® 6800/8800 Systems

Reactivo	Fecha de caducidad del kit	Estabilidad del kit abierto	Series en las que se puede utilizar el kit	Periodo de estabilidad (horas acumuladas de carga fuera de la nevera)
cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	No caducado	90 días desde el primer uso	Máx. 40 series	Máx. 40 horas
cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit	No caducado	No aplicable ^a	No aplicable	Máx. 8 horas
cobas® NHP Negative Control Kit	No caducado	No aplicable ^a	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

^a Reactivo de un solo uso.

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

Almacene el cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent (utilizado en el flujo de trabajo de DBS) a la temperatura correspondiente especificada en la Tabla 9.

Tabla 9 Almacenamiento del cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent

Reactivo	Temperatura de almacenamiento
cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent	2-8 °C

El cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent permanece estable hasta la fecha de caducidad indicada. Una vez abierto, este reactivo se mantiene estable durante 30 días cuando se almacena a una temperatura comprendida entre 2 y 8 °C, incluidas 13 horas acumuladas a 30 °C, o bien hasta la fecha de caducidad, lo que se produzca primero, según se especifica en la Tabla 10.

Tabla 10 Condiciones de caducidad del cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent

Reactivo	Fecha de caducidad del kit	Estabilidad del kit abierto	Series en las que se puede utilizar el kit	Estabilidad a 30 °C fuera de la nevera (tiempo acumulado)
cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent	No caducado	30 días desde el primer uso	No aplicable	Máx. 13 horas

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
 PRODUCIOS ROCHE S.A. Q. e. I.
 Division Diagnostico.
 DT & APODERADA LEGAL

Material adicional necesario para el cobas® 5800 System

Tabla 11 Material y fungibles para el uso en el cobas® 5800 System

Material	P/N
cobas omni Processing Plate 24	08413975001
cobas omni Amplification Plate 24	08499853001
cobas omni Liquid Waste Plate 24	08413983001
Punta CORE TIPS con filtro, 1 ml	04639642001
Punta CORE TIPS con filtro, 300 µl	07345607001
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
o	o
Bolsa para residuos sólidos con complemento	08030073001

Material adicional necesario para los cobas® 6800/8800 Systems

Tabla 12 Materiales y fungibles para el uso en 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 y recipiente de residuos sólidos	07435967001 y 07094361001
o	o
Bolsa para residuos sólidos con complemento y kit del cajón	08030073001 y 08387281001

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
 PRODUCTOS ROCHE S.A. de I.
 Division Diagnostica
 DT & APODERADA LEGAL

Tabla 13 Otros materiales y consumibles necesarios únicamente para el uso con DBS

Materiales
Tarjeta de papel de filtro Whatman 903®, tarjeta para la obtención de muestras Munktell TFN o equivalente (diámetro de mancha: 12-13 mm)
Tubos de polipropileno de 5 ml y 12,5 mm de diámetro con rosca interior (p. ej., Cryo.s™) y con tapones
Eppendorf Thermomixer (p. ej., el modelo R 5355 o equivalente) con termobloque para 24 criotubos
Fórceps o pinzas estériles o desechables
Bolsas resellables y bolsitas de desecante (para el almacenamiento de las DBS)

Instrumentos y software necesarios

Es preciso instalar el software **cobas® 5800** y el paquete de análisis para la prueba **cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative** para el **cobas® 5800 System**, el software **cobas® HIV-1/2 Qual-Serum/Plasma ASAP** y/o el software **cobas® 5800 HIV-1/2 Qual-DBS ASAP** en el instrumento **cobas® 5800**. El software Data Manager y el PC para el **cobas® 5800 System** se suministran con el sistema.

Es preciso instalar en los instrumentos el software **cobas® 6800/8800** y los paquetes de análisis para la prueba **cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative** para los **cobas® 6800/8800 Systems**, el software **cobas® HIV-1/2 Qual-Serum/Plasma ASAP** y/o el software **cobas® HIV-1/2 Qual-DBS ASAP**. El IG (Instrument Gateway) se suministra con el sistema.

Tabla 14 Instrumentos

Equipo	P/N
cobas® 5800 System	08707464001
cobas® 6800 System (opción móvil)	05524245001 y 06379672001
cobas® 6800 System (fijo)	05524245001 y 06379664001
cobas® 8800 System	05412722001
Módulo de suministro de muestras	06301037001

Consulte la Asistencia al usuario y/o las Guías del usuario del **cobas® 5800 System** o los **cobas® 6800/8800 Systems** para obtener información adicional.

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.

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
 PRODUCIOS ROCHE S.A.C e I.
 Division Diagnostica
 DT & APODERADA LEGAL

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.
- Esta prueba no está diseñada para utilizarse en el cribado de donantes de sangre o plasma.
- Todas las muestras de paciente 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.^{18, 19} Solamente el personal competente en la manipulación de material biopeligroso y en el uso de la prueba **cobas®** HIV-1/HIV-2 Qualitative y los **cobas®** 5800/6800/8800 Systems deberían llevar a cabo este procedimiento.
- Todos los materiales de origen humano deben considerarse potencialmente infecciosos y manipularse teniendo en cuenta las precauciones generales. En caso de que se produzca algún derrame, lleve a cabo una desinfección inmediata siguiendo los procedimientos apropiados del laboratorio.
 - Si se produce un derrame de muestras DBS en el **cobas®** Specimen Pre-Extraction Reagent (que contiene tiocianato de guanidina), no permita que entre en contacto con soluciones de hipoclorito de sodio que contengan desinfectantes como la lejía. Tales mezclas pueden producir gases de alta toxicidad.
- El **cobas®** HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit y el **cobas®** NHP Negative Control Kit contienen plasma obtenido 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 HIV-1/2. En el análisis del plasma humano normal con métodos de PCR no se ha detectado ARN de HIV-1 (grupos M y O) ni ARN de HIV-2. Ningún método de prueba conocido puede garantizar totalmente que un producto derivado de la sangre humana no transmita agentes infecciosos.
- **No congele la sangre entera ni las muestras almacenadas en tubos primarios.**
- El **cobas®** Specimen Pre-Extraction Reagent es sensible a la luz y se suministra en botellas con protección lumínica.
- 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 resultados falsos positivos si no se evita la contaminación por arrastre de las muestras durante la manipulación y el procesamiento de las mismas.
- Informe a la autoridad competente local de cualquier incidente grave que pueda tener lugar durante la realización del ensayo.

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
 PRODUCIOS ROCHE S.A. C.e I.
 Division Diagnostico
 DT & APODERADA LEGAL

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, reactivo de lavado y **cobas®** Specimen Pre-Extraction Reagent (requerido únicamente para el uso con DBS) para comprobar que no existen signos de fugas. No utilice el material si hay alguna evidencia de fuga.
- El **cobas omni** Lysis Reagent y el **cobas®** Specimen Pre-Extraction Reagent contienen tiocianato de guanidina, una sustancia química potencialmente peligrosa. Evite el contacto de reactivos con la piel, los ojos o las membranas mucosas. En caso de contacto, lave inmediatamente la zona afectada con abundante agua para evitar quemaduras.
- Los kits de la prueba **cobas®** HIV-1/HIV-2 Qualitative, el **cobas omni** MGP Reagent y el **cobas omni** Specimen Diluent contienen azida sódica como conservante. Evite el contacto de estos 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 o el **cobas®** Specimen Pre-Extraction Reagent, que contienen tiocianato de guanidina, entren 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 de la prueba **cobas®** HIV-1/HIV-2 Qualitative 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 un instrumento **cobas®** 5800, siga las instrucciones descritas en la Asistencia al usuario y/o la Guía del usuario del **cobas®** 5800 System para limpiar y descontaminar correctamente la superficie del instrumento.
- Si el derrame se produce sobre un instrumento **cobas®** 6800/8800, siga las instrucciones descritas en la Asistencia al usuario o la Guía del usuario de los **cobas®** 6800/8800 Systems para limpiar y descontaminar correctamente la superficie de los instrumentos.

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
 PRODUCIOS ROCHE S.A. de I.
 Division Diagnostica
 DT & APODERADA LEGAL

Obtención, transporte y almacenamiento de las muestras

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

Almacene todas las muestras a las temperaturas especificadas.

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

Si se utilizan muestras congeladas en tubos secundarios, deje que se descongelen a temperatura ambiente (15-30 °C) por completo y, a continuación, agítelas unos instantes (entre 3 y 5 segundos) y centrifúguelas para que todo el volumen de la muestra se deposite en la parte inferior del tubo.

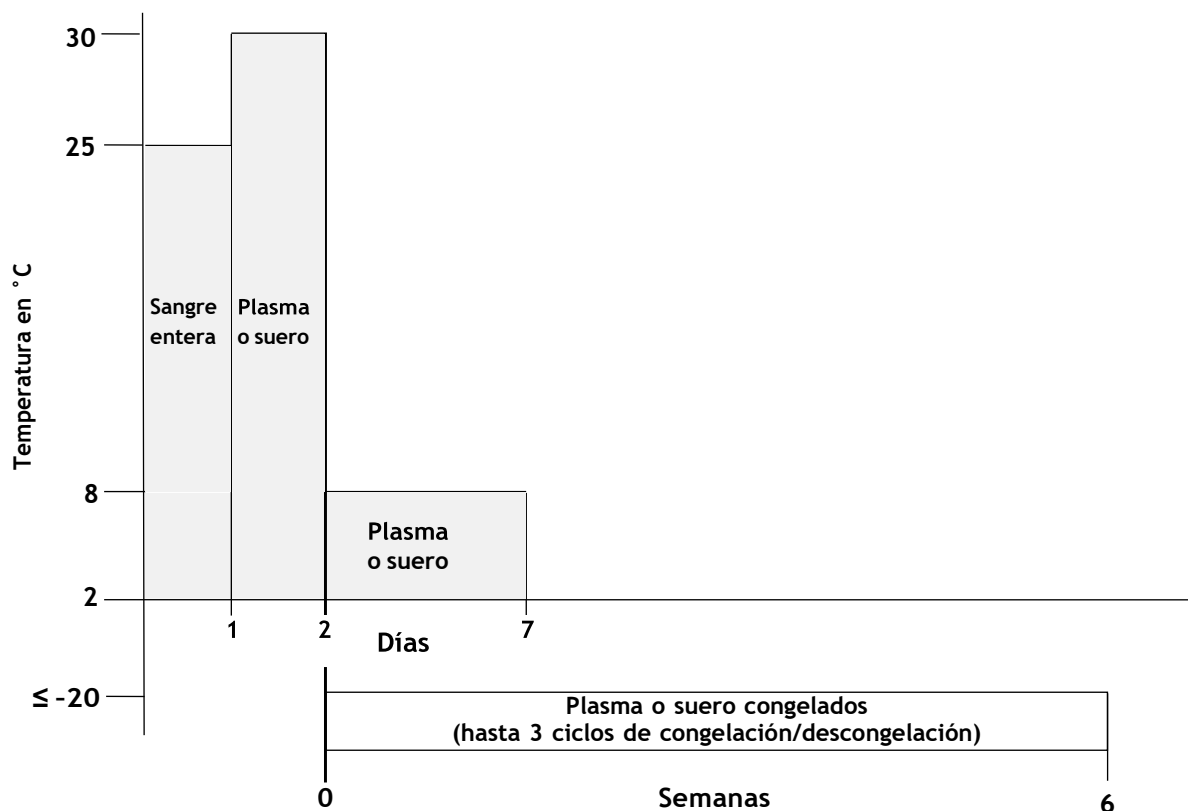
Muestras

Muestras de suero y plasma conservado en EDTA

- La sangre entera debería recogerse en tubos de separación de suero SST™, en tubos para preparación de plasma BD Vacutainer® PPT™ para métodos de pruebas de diagnóstico molecular o en tubos estériles y utilizar EDTA como anticoagulante. Siga las instrucciones del fabricante de los tubos de recogida de muestras.
- La sangre entera recogida en tubos de separación de suero SST™, tubos para preparación de plasma BD Vacutainer® PPT™ para métodos de pruebas de diagnóstico molecular o tubos estériles con EDTA como anticoagulante pueden almacenarse y/o transportarse durante un máximo de 24 horas a una temperatura comprendida entre 2 °C y 25 °C antes de la preparación del plasma o el suero. La centrifugación debe realizarse conforme a las instrucciones del fabricante.
- Después de la separación, las muestras de suero o plasma conservado en EDTA pueden almacenarse en tubos secundarios durante un máximo de 24 horas a 30 °C seguido de hasta 5 días de almacenamiento a una temperatura comprendida entre 2 °C y 8 °C o un máximo de 6 semanas a ≤ -20 °C. Para un almacenamiento a más largo plazo se recomiendan temperaturas ≤ -60 °C.
- Las muestras de plasma y suero se mantienen estables hasta un máximo de tres ciclos de congelación/descongelación si se congelan a ≤ -20 °C.
- Consulte la Ilustración 1 para conocer las condiciones de almacenamiento.

Farm. ROBERTA MILLE MAZZA
PRODUCOS ROCHE S.A. C e I.
Division Diagnostica
DT & APODERADA LEGAL

Ilustración 1 Condiciones de almacenamiento de muestras de suero, plasma y sangre entera



- Si las muestras se van a transportar, es recomendable empaquetarlas y etiquetarlas de acuerdo con la reglamentación estatal y/o internacional relativa al transporte de muestras y agentes etiológicos.

Muestras de sangre seca

- Obtenga las muestras DBS mediante los procedimientos clínicos correspondientes.
- Se recomienda aplicar un mínimo de 70 µl de sangre capilar dentro de cada círculo delineado en la tarjeta para muestras DBS.
- Asegúrese de que AMBAS caras del papel están saturadas y de que el círculo delineado está completamente cubierto.
- Deje secar la muestra de sangre seca a temperatura ambiente (18-25 °C) durante 3 horas como mínimo, protegiendo la tarjeta DBS de la luz solar directa.
- Para conocer más información, consulte el boletín técnico de las tarjetas de papel de filtro que utilice.
- Se recomienda preparar un mínimo de 3 discos de papel por cada muestra de paciente.
- Almacene las DBS en bolsas resellables individuales con una bolsita desecante en cada bolsa.
- Las DBS se pueden transportar o almacenar a 15-30 °C hasta un máximo de tres meses.
- Si las muestras se van a transportar, es recomendable empaquetarlas y etiquetarlas de acuerdo con la reglamentación estatal y/o internacional relativa al transporte de muestras y agentes etiológicos.

Instrucciones de uso

Notas sobre el procedimiento

- No utilice los reactivos para la prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative, el **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit, el **cobas**® NHP Negative Control Kit, los reactivos **cobas** **omni** o el **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent después de la fecha de caducidad.
- No reutilice el material fungible. Son de un solo uso.
- Consulte la Asistencia al usuario o la Guía del usuario del **cobas**® 5800 System o los **cobas**® 6800/8800 Systems para obtener información sobre el correcto mantenimiento de los instrumentos.

Preparación de muestras de sangre seca

- Deje que el **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent (SPER) alcance la temperatura ambiente antes de utilizarlo.
- Extraiga una DBS de la tarjeta para muestras DBS.
- Transfiera la muestra a un tubo (5 ml, rosca interior, 12,5 mm de diámetro, polipropileno [Cryo.s™]) mediante fórceps o pinzas estériles o desechables.
- Asegúrese de que la DBS se deposita en la parte inferior del tubo tal como se muestra en la Ilustración 2.
- Pipetee 1.150 µl de SPER en el tubo que contiene la DBS y coloque el tapón.
- Asegúrese de que la DBS está totalmente cubierta con SPER.
- Coloque los tubos en las posiciones de la 1 a la 24 en un Eppendorf Thermomixer (p. ej., modelo R 5355 o equivalente) precalentado con termobloque para 24 criotubos e incube durante 10 minutos a 56 °C y 1.000 rpm para extraer el virus de la muestra de sangre seca.
- Quite el tapón de los tubos y asegúrese de que la DBS está adherida a la pared del tubo (Ilustración 3) para evitar coágulos en la muestra.
- Elimine cualquier película líquida que se haya podido crear por encima del nivel del líquido (Ilustración 4) mediante una punta de pipeta estéril para evitar la detección de nivel precoz.
- Transfiera los tubos al **cobas**® 5800 System o a los **cobas**® 6800/8800 Systems.

Ilustración 2 DBS en el tubo



Válido

Ilustración 3 Ubicación de la DBS



Válido

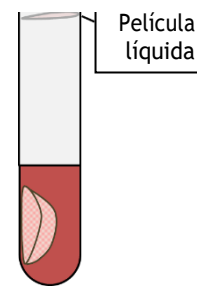


Válido



Posible riesgo de coágulo

Ilustración 4 Película líquida



Posible riesgo de detección de líquido precoz

Farm. ROBERTA M.L. MAZZA
PRODUCIOS ROCHE S.A. Q e I.
DIVISION DIAGNOSTIC
DT & APODERADA LEGAL

Realización de la prueba cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative en el cobas® 5800 System

La prueba cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative puede ejecutarse con volúmenes de muestra obligatorios de 650 µl (para el flujo de trabajo de muestras de plasma o suero de 500 µl) o de 1.150 µl de cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent (para el flujo de trabajo de muestras DBS de 850 µl). Tenga en cuenta que las muestras DBS pueden analizarse en el modo de serie combinada con flujos de trabajo de plasma, suero o cobas® HIV-1 PSC. El procedimiento de la prueba se describe con detalle en la Asistencia al usuario o la Guía del usuario del cobas® 5800 System. La Ilustración 5 siguiente resume el procedimiento.

Ilustración 5 Procedimiento de la prueba cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative en el cobas® 5800 System

1	Inicie una sesión en el sistema.
2	<p>Cargue las muestras en el sistema:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cargue los racks de muestras en el sistema. • El sistema se prepara automáticamente. • Solicite las pruebas.
3	<p>Cargue los reactivos y el material fungible según las indicaciones del sistema:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cargue el casete de reactivo específico de la prueba. • Cargue los miniracks de control. • Cargue las puntas de procesamiento. • Cargue las puntas de elución. • Cargue las placas de procesamiento. • Cargue las placas de residuos líquidos. • Cargue las placas de amplificación. • Cargue el casete de MGP. • Cargue el diluyente de muestras. • Cargue el reactivo de lisis. • Cargue el reactivo de lavado.
4	<p>Seleccione el botón de inicio de procesamiento en la interfaz de usuario para iniciar la serie analítica. Las series siguientes se iniciarán de forma automática si no se posponen manualmente.</p>
5	Revise y exporte los resultados.
6	<p>Retire y tape todos los tubos de muestra que cumplan los requisitos de volumen mínimo para utilizarlos en el futuro, en caso necesario.</p> <p>Limpieza del instrumento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descargue los miniracks de control vacíos. • Descargue el casete de reactivo específico de la prueba vacío. • Vacíe el cajón de placas de amplificación. • Vacíe los residuos líquidos. • Vacíe los residuos sólidos.

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
 PRODUCTOS ROCHE S.A. de I.
 División Diagnóstica
 DT & APODERADA LEGAL

Realización de la prueba cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative en los cobas® 6800/8800 Systems

La prueba cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative puede ejecutarse con un volumen de muestra mínimo obligatorio de 650 µl (para el flujo de trabajo de muestras de plasma o suero de 500 µl) o de 1.150 µl de cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent (para el flujo de trabajo de muestras DBS de 850 µl). Tenga en cuenta que el flujo de trabajo de muestras de sangre seca para la prueba cobas® HIV-1/ HIV-2 Qualitative se ha evaluado en la función de serie combinada únicamente con el flujo de trabajo de cobas® HIV-1 PSC. El procedimiento de la prueba se describe con detalle en la Asistencia al usuario o la Guía del usuario de los cobas® 6800/8800 Systems. La Ilustración 6 siguiente resume el procedimiento.

Ilustración 6 Procedimiento de la prueba cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative en los cobas® 6800/8800 Systems

1	Inicie una sesión en el sistema. Pulse el botón “Iniciar” para preparar el sistema. Solicite las pruebas.
2	Cargue los reactivos y el material fungible según las indicaciones del sistema: <ul style="list-style-type: none"> • Cargue el casete de reactivo específico de la prueba. • Cargue los casetes de control. • Cargue las puntas de pipeta. • Cargue las placas de procesamiento. • Cargue el reactivo MGP. • Cargue las placas de amplificación. • Cargue el diluyente de muestras. • Cargue el reactivo de lisis. • Cargue el reactivo de lavado.
3	Cargue las muestras en el sistema: <ul style="list-style-type: none"> • Cargue los racks de muestras y los racks para puntas obstruidas en el módulo de suministro de muestras. • Confirme que las muestras han sido aceptadas en el módulo de transferencia.
4	Inicie la serie analítica mediante el botón “Iniciar manualmente” de la interfaz de usuario o ejecute un inicio automático después de 120 minutos o cuando la serie esté llena.
5	Revise y exporte los resultados.
6	Retire y tape todos los tubos de muestra que cumplan los requisitos de volumen mínimo para utilizarlos en el futuro, en caso necesario. Limpieza del instrumento: <ul style="list-style-type: none"> • Descargue los casetes de control vacíos. • Vacíe el cajón de placas de amplificación. • Vacíe los residuos líquidos. • Vacíe los residuos sólidos.

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
 PRODUCIOS ROCHE S.A. de I.
 Division Diagnostica
 DT & APODERADA LEGAL

Resultados

El **cobas**® 5800 System y los **cobas**® 6800/8800 Systems detectan y diferencian de forma automática y simultánea el HIV-1 y el HIV-2 de muestras y controles, además de mostrar la validez de la prueba, los resultados generales y los resultados individuales de cada diana.

Control de calidad y validez de los resultados en el **cobas**® 5800 System

- Se procesan un control negativo para plasma humano normal [(-) C] y dos controles positivos [HIV-1M/HIV-2 (+)C y HIV-1O (+)C] al menos cada 72 horas o con cada lote de kit nuevo. Los controles positivo y/o negativo pueden programarse con mayor frecuencia en función de los procedimientos de laboratorio y/o la reglamentación local.
- Compruebe los avisos y los resultados asociados tanto en el software **cobas**® 5800 System como en el informe para garantizar la validez de la serie.

El software **cobas**® 5800 invalida automáticamente los resultados cuando los controles positivos o negativos fallan.

NOTA: el **cobas**® 5800 System se suministra con la configuración estándar para el análisis de un conjunto de controles (positivo y negativo) con cada serie, pero se puede modificar por un programa menos frecuente de hasta cada 72 horas según los procedimientos de laboratorio y la reglamentación local. Póngase en contacto con su ingeniero técnico de Roche y/o con el representante del servicio técnico de Roche para obtener más información.

Resultados del control en el **cobas**® 5800 System

Los resultados de los controles se muestran en el software **cobas**® 5800, en la aplicación de controles.

- Los controles se marcan como “Válido” en la columna “Resultados de control” cuando todas las dianas del control se han notificado como válidas. Los controles se marcan como “No válido” en la columna “Resultados de control” cuando todas o alguna de las dianas del control se han notificado como no válidas.
- Los controles marcados como “No válido” muestran un aviso en la columna “Aviso”. En la vista de detalles podrá encontrar más información sobre el motivo por el que el control se ha notificado como no válido, además de información sobre el aviso.
- Si uno de los controles positivos no válido, repita el análisis de todos los controles positivos y de todas las muestras asociadas. Si el control negativo no es válido, repita el análisis de todos los controles y de todas las muestras asociadas.

Control de calidad y validez de los resultados en los **cobas**® 6800/8800 Systems

- Con cada serie se procesan un control negativo para plasma humano normal [(-) C] y dos controles positivos [HIV-1M/HIV-2 (+)C y HIV-1O (+)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 tres controles.

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

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
 P.le S. Felice 1, 00144 Roma, Italia
 Divisione Diagnostica
 Diagnostics Division

Avisos de controles en los cobas® 6800/8800 Systems

Tabla 15 Avisos de controles para los controles negativo y positivo

Control negativo	Aviso	Resultado	Interpretación
(-) C	Q02 (Serie de control errónea)	No válida	Toda la serie se considera inválida si el resultado del (-) C no es válido.
Control positivo	Aviso	Resultado	Interpretación
HIV-1M/HIV-2 (+)C	Q02 (Serie de control errónea)	No válida	Toda la serie se considera no válida si el resultado del HIV-1M/HIV-2 (+)C no es válido.
HIV-10 (+)C	Q02 (Serie de control errónea)	No válida	Toda la serie se considera no válida si el resultado del HIV-10 (+)C no es válido.

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

(-) C hace referencia al control negativo para NHP, HIV-1M/HIV-2 (+)C es el control positivo de **cobas**® HIV-1M/HIV-2 mientras que HIV-10 (+)C hace referencia al control positivo para **cobas**® HIV-10 en el software **cobas**® 6800/8800.

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
 PRODUCIOS ROCHE S.A. Q.e.L.
 Division Diagnostica
 DT & APODERADA LEGAL

Interpretación de los resultados en el cobas® 5800 System

Los resultados de las muestras se muestran en el software **cobas® 5800**, en la aplicación de controles.

En las series de control válidas, compruebe cada muestra para detectar avisos en el software **cobas® 5800** y/o en el informe. La interpretación de resultados se debe realizar del siguiente modo:

- Una serie de control válida puede incluir resultados de muestras tanto válidos como no válidos.
- Las muestras asociadas a una serie de control válida se muestran como “Válido” en la columna “Resultados de control” cuando todos los resultados de la diana de control se han notificado como válidos. Las muestras asociadas a una serie de control errónea se muestran como “No Válido” en la columna “Resultados de control” cuando todos los resultados de la diana de control se han notificado como no válidos.
- Si los controles asociados al resultado de una muestra no son válidos, se añade un aviso específico al resultado de la muestra de la siguiente manera:
 - Q05D: fallo de validación del resultado por un control positivo no válido
 - Q06D: fallo de validación del resultado por un control negativo no válido
- Los valores de la columna “Resultado” para el resultado individual de la diana de la muestra deben interpretarse tal como se muestra en la Tabla 16.
- Si una o más dianas de la muestra se marcan como “No válido”, el software **cobas® 5800** muestra un aviso en la columna “Aviso”. En la vista de detalles podrá encontrar más información sobre el motivo por el que las dianas de la muestra se han notificado como no válidas, además de información sobre el aviso.

Los resultados y sus interpretaciones correspondientes para la detección del HIV-1 y el HIV-2 se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16 Resultados para la interpretación de los resultados individuales de cada diana en el **cobas® 5800 System**

Resultado		Interpretación
HIV-1 Reactive	HIV-2 Reactive	Todos los resultados solicitados son válidos. Se ha detectado una señal de diana para HIV-1 e HIV-2.
HIV-1 Reactive	HIV-2 Non-Reactive	Todos los resultados solicitados son válidos. Se ha detectado una señal de diana para HIV-1. No se ha detectado ninguna señal de diana para HIV-2.
HIV-1 Non-Reactive	HIV-2 Reactive	Todos los resultados solicitados son válidos. No se ha detectado ninguna señal de diana para HIV-1. Se ha detectado una señal de diana para HIV-2.
HIV-1 Non-Reactive	HIV-2 Non-Reactive	Todos los resultados solicitados son válidos. No se ha detectado ninguna señal de diana para HIV-1 o HIV-2.
Invalid	Invalid	Ni el resultado de HIV-1 ni el de HIV-2 son válidos. La muestra original debe volver a analizarse para obtener resultados válidos de HIV-1 e HIV-2. Si los resultados siguen siendo no válidos, deberá obtenerse una nueva muestra.

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
 PRODUCIOS ROCHE S.A.C e I.
 Division Diagnostico
 DT & APODERADA LEGAL

Interpretación de los resultados en los cobas® 6800/8800 Systems

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

- Una serie válida puede incluir resultados de muestras tanto válidos como no válidos.
- Las muestras presentan un “Yes” en la columna “Válida” si todos los resultados de las dianas solicitadas muestran resultados válidos. Las muestras que presentan un “No” en la columna “Válida” pueden requerir alguna interpretación o acción adicional.
- Los valores de la columna “Resultado global” para muestras individuales deberían interpretarse del modo siguiente:
 - Reactive: todos los resultados solicitados son reactivos, o bien uno de los resultados solicitados es reactivo y, el otro, no reactivo.
 - Non-Reactive: todos los resultados solicitados son no reactivos.
 - Invalid: al menos uno de los resultados solicitados es inválido.
- Los resultados de la diana obtenidos para las muestras individuales son válidos, salvo que se especifique lo contrario.

Los resultados y sus interpretaciones correspondientes para la detección del HIV-1 y el HIV-2 se muestran en la Tabla 17.

Tabla 17 Resultados de la diana para la interpretación de los resultados individuales de cada diana en los cobas® 6800/8800 Systems

Válido	Resultado general	Diana 1	Diana 2	Interpretación
Yes	Reactive	HIV-1 Reactive	HIV-2 Reactive	Todos los resultados solicitados son válidos. Se ha detectado una señal de diana para HIV-1 e HIV-2.
Yes	Reactive	HIV-1 Reactive	HIV-2 Non-Reactive	Todos los resultados solicitados son válidos. Se ha detectado una señal de diana para HIV-1. No se ha detectado ninguna señal de diana para HIV-2.
Yes	Reactive	HIV-1 Non-Reactive	HIV-2 Reactive	Todos los resultados solicitados son válidos. No se ha detectado ninguna señal de diana para HIV-1. Se ha detectado una señal de diana para HIV-2.
Yes	Non-Reactive	HIV-1 Non-Reactive	HIV-2 Non-Reactive	Todos los resultados solicitados son válidos. No se ha detectado ninguna señal de diana para HIV-1 o HIV-2.
No	Invalid	Invalid	Invalid	Ni el resultado de HIV-1 ni el de HIV-2 son válidos. La muestra original debe volver a analizarse para obtener resultados válidos de HIV-1 e HIV-2. Si los resultados siguen siendo no válidos, deberá obtenerse una nueva muestra.

Farm. ROBERTA WILLE MAZZA
 PRODUCIOS ROCHE S.A.C e I.
 Division Diagnostica
 DT & APODERADA LEGAL

Limitaciones del procedimiento

- La prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative se ha evaluado para ser utilizada únicamente con el **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit, el **cobas**® NHP Negative Control Kit, el **cobas** **omni** MGP Reagent, el **cobas** **omni** Lysis Reagent, el **cobas** **omni** Specimen Diluent, el **cobas** **omni** Wash Reagent y el **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent (utilizado en el flujo de trabajo con muestras de sangre seca) exclusivamente en los **cobas**® 5800/6800/8800 Systems.
- La fiabilidad de los resultados depende de que el tipo de muestra sea el adecuado (plasma conservado en EDTA o suero) y de la obtención de la muestra, así como de los procedimientos de almacenamiento y manipulación. La utilización del ensayo con otros tipos de muestras no garantiza la exactitud de los resultados.
- La detección de ácidos nucleicos del HIV-1 y el HIV-2 depende del número de partículas víricas presentes en la muestra y se puede ver afectada por los métodos de obtención de las mismas, el almacenamiento y la manipulación, factores propios del paciente (como la edad o la presencia de síntomas) y/o la fase de infección.
- Aunque es poco probable, las mutaciones en las regiones muy conservadas del genoma vírico cubiertas por la prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative pueden afectar a la unión de cebadores y/o sondas e impedir la detección 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.
- La prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative no se ha concebido como prueba de cribado para la presencia de HIV-1/HIV-2 en donaciones de sangre o productos sanguíneos.

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
PRODUCIOS ROCHE S.A. de I.
Division Diagnostica
DT & APODERADA LEGAL

Evaluación no clínica del rendimiento

Características clave de rendimiento de los cobas® 6800/8800 Systems

Límite de detección (LoD)

Estándares internacionales de la OMS/Estándares primarios de Roche

El límite de detección de la prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative se ha determinado a partir de los siguientes estándares:

- Tercer estándar internacional de la OMS para el ARN de HIV-1 grupo M (código NIBSC 10/152) para muestras de plasma conservado en EDTA, suero y DBS
- Estándar internacional de la OMS para el ARN de HIV-2 (código NIBSC 08/150) para muestras de plasma y suero
- Estándares primarios de Roche para el ARN de HIV-2 para muestras DBS
- Estándares primarios de Roche para el ARN de HIV-1 grupo O para muestras de plasma conservado en EDTA y suero

Actualmente no hay ningún estándar internacional disponible para el ARN de HIV-1 grupo O. El estándar de Roche para el ARN de HIV-1 grupo O puede encontrarse en el Lote 01 del panel de referencia 1 del ARN para el subtipo HIV-1 de CBER. Los estándares primarios de Roche para el ARN del HIV-1 grupo O son cultivos de virus conocidos comercializados, P/N 2420 (n.º de catálogo 500493, SeraCare Life Sciences). El estándar del ARN de HIV-2 de Roche puede encontrarse en el estándar internacional de la OMS para el ARN de HIV-2 (código NIBSC 08/150). Los estándares primarios de Roche para el ARN de HIV-2 son cultivos de virus conocidos comercializados, P/N HIV-2 NIH-Z (n.º de catálogo 10-27-000, Applied Biotechnologies, Inc.). Una copia del ARN de HIV-1 equivale a 1,7 unidades internacionales (UI) y una copia del ARN del HIV-2 equivale a 0,2 UI.

Se prepararon diluciones en serie de los estándares en plasma humano conservado en EDTA, suero o sangre entera de muestras DBS negativas para el HIV. Se analizaron paneles con 5 o 6 niveles de concentración más una muestra negativa con 3 lotes de reactivo para la prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative, con múltiples series analíticas, días, operadores e instrumentos.

Para estimar el LoD de cada virus se utilizó el análisis PROBIT del 95 % con los datos combinados de series de dilución y de lotes de reactivos, junto con el límite inferior y superior del intervalo de confianza del 95 % (Tabla 18). En la Tabla 19 a la Tabla 21 se resumen las tasas de reactividad observadas en los estudios de LoD para cada virus.

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
PRODUCOS ROCHE S.A. e I.
Division Diagnostica
DT & APODERADA LEGAL

Tabla 18 Resultados del análisis PROBIT del 95 % con datos del LoD obtenidos para los estándares víricos de plasma conservado en EDTA, suero y DBS

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	HIV-1 grupo M	Copias/ml	12,6	10,9	15,2
	HIV-1 grupo O	Copias/ml	14,8	12,8	17,7
	HIV-2	Copias/ml	27,9	22,9	36,6
Suero	HIV-1 grupo M	Copias/ml	12,1	10,5	14,5
	HIV-1 grupo O	Copias/ml	12,6	10,9	15,2
	HIV-2	Copias/ml	23,4	19,6	29,7
DBS	HIV-1 grupo M	Copias/ml	255	224	299
	HIV-2	Copias/ml	984	856	1169

Tabla 19 Resumen de las tasas de reactividad para HIV-1 grupo M en plasma conservado en EDTA, suero y DBS

Matrices	Concentración de ARN de HIV-1 grupo M (cp/ml)	Número de reactivos	Número de réplicas válidas	% de reactividad
Plasma conservado en EDTA	40	189	189	100 %
	30	189	189	100 %
	20	187	189	99 %
	10	174	189	92 %
	5	124	189	66 %
	2,5	91	189	48 %
	0	0	189	0 %
Suero	40	189	189	100 %
	30	189	189	100 %
	20	187	189	99 %
	10	176	189	93 %
	5	126	189	67 %
	2,5	86	189	46 %
	0	0	189	0 %
DBS	750	252	252	100 %
	600	252	252	100 %
	360	246	250	98 %
	180	220	249	88 %
	90	163	252	65 %
	45	109	250	44 %
	0	0	107	0 %

FARM. ROBERTA MILE MAZZA
 PRODUCIOS ROCHE S.A. de I.
 Division Diagnostico
 DT & APODERADA LEGAL

Tabla 20 Resumen de las tasas de reactividad para HIV-1 grupo O en plasma conservado en EDTA y suero

Matrices	Concentración de ARN de HIV-1 grupo O (cp/ml)	Número de reactivos	Número de réplicas válidas	% de reactividad
Plasma conservado en EDTA	40	189	189	100 %
	30	189	189	100 %
	20	185	188	98 %
	10	163	189	86 %
	5	117	189	62 %
	2,5	78	189	41 %
	0	0	189	0 %
Suero	40	189	189	100 %
	30	189	189	100 %
	20	186	189	98 %
	10	173	189	92 %
	5	132	189	70 %
	2,5	91	189	48 %
	0	0	189	0 %

Tabla 21 Resumen de las tasas de reactividad para HIV-2 en muestras de plasma conservado en EDTA, suero y DBS

Matrices	Concentración de ARN de HIV-2 (cp/ml)	Número de reactivos	Número de réplicas válidas	% de reactividad
Plasma conservado en EDTA	80	126	126	100 %
	40	124	126	98 %
	20	115	126	91 %
	10	81	126	64 %
	5	61	126	48 %
	0	0	189	0 %
Suero	80	126	126	100 %
	40	125	126	99 %
	20	114	126	90 %
	10	96	126	76 %
	5	49	126	39 %
	0	0	189	0 %
DBS	3000	252	252	100 %
	1450	241	247	98 %
	725	226	246	92 %
	362	167	248	67 %
	181	103	250	41 %
	0	0	108	0 %

Precisión (intralaboratorio)

La precisión de la prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative se ha determinado a partir de los siguientes estándares:

- Estándar Secundario de Roche para HIV-1 grupo M
- Estándar Primario de Roche para HIV-2

En el estudio se analizaron 2 paneles de dianas formuladas individualmente para el HIV-1 grupo M y HIV-2, cada una de ellas formada por 3 miembros de panel con concentraciones de aproximadamente 0,6 ×, 1 × y 3 × el LoD de la prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative. Las pruebas se han realizado para determinar los siguientes componentes de variabilidad:

- Variabilidad entre días durante 4 días
- Variabilidad entre lotes con 3 lotes de reactivos diferentes de la prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative
- Variabilidad entre instrumentos con 3 **cobas**® 6800/8800 Systems diferentes

Se analizaron aproximadamente 84 réplicas con cada uno de los 3 miembros de panel para cada lote de reactivos para un total de 252 réplicas en todos los lotes de reactivos por diana. Los resultados de precisión se evaluaron calculando el porcentaje de resultados de las pruebas reactivas en cada nivel de concentración para cada uno de los componentes de variabilidad analizados.

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 HIV-1 grupo M y HIV-2 analizados durante 4 días, con 3 lotes de reactivos y 3 **cobas**® 6800/8800 Systems distintos. La prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative garantiza la reproducibilidad durante varios días, con varios lotes de reactivos y en diferentes equipos. En la Tabla 22 y la Tabla 23 se resumen los resultados de la variabilidad entre lotes.

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
PRODUCIOS ROCHE S.A. C e I.
Division Diagnostica
DT & APODERADA LEGAL

Tabla 22 Resumen de la precisión entre lotes de los reactivos de la prueba cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative (plasma conservado en EDTA)

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 %
HIV-1 grupo M	~3 × LoD	1	100 % (84/84)	95,7 %	100 %
		2	100 % (84/84)	95,7 %	100 %
		3	100 % (84/84)	95,7 %	100 %
	~1 × LoD	1	98,8 % (83/84)	93,5 %	100 %
		2	98,8 % (83/84)	93,5 %	100 %
		3	100 % (84/84)	95,7 %	100 %
	~0,6 × LoD	1	77,4 % (65/84)	67,0 %	85,8 %
		2	76,2 % (64/84)	65,7 %	84,8 %
		3	82,1 % (69/84)	72,3 %	89,6 %
HIV-2	~3 × LoD	1	98,8 % (83/84)	93,5 %	100 %
		2	96,4 % (81/84)	89,9 %	99,3 %
		3	100 % (84/84)	95,7 %	100 %
	~1 × LoD	1	98,8 % (83/84)	93,5 %	100 %
		2	98,8 % (83/84)	93,5 %	100 %
		3	97,6 % (82/84)	91,7 %	99,7 %
	~0,6 × LoD	1	66,7 % (56/84)	55,5 %	76,6 %
		2	69,0 % (58/84)	58,0 %	78,7 %
		3	69,0 % (58/84)	58,0 %	78,7 %

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
 PRODUCIOS ROCHE S.A. C e I.
 Division Diagnostica.
 DT & APODERADA LEGAL

Tabla 23 Resumen de la precisión entre lotes del reactivo de la prueba cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative (DBS)

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 %
HIV-1 grupo M	-3 × LoD	1	100 % (84/84)	95,7 %	100 %
		2	100 % (83/83)	95,7 %	100 %
		3	97,6 % (82/84)	91,7 %	99,7 %
	-1 × LoD	1	96,4 % (81/84)	89,9 %	99,3 %
		2	96,4 % (81/84)	89,9 %	99,3 %
		3	95,2 % (80/84)	88,3 %	98,7 %
	-0,6 × LoD	1	88,0 % (73/83)	79,0 %	94,1 %
		2	83,3 % (70/84)	73,6 %	90,6 %
		3	88,1 % (74/84)	79,2 %	94,1 %
HIV-2	-3 × LoD	1	100 % (83/83)	95,7 %	100 %
		2	100 % (84/84)	95,7 %	100 %
		3	100 % (83/83)	95,7 %	100 %
	-1 × LoD	1	97,6 % (82/84)	91,7 %	99,7 %
		2	97,6 % (82/84)	91,7 %	99,7 %
		3	98,8 % (83/84)	93,5 %	100 %
	-0,6 × LoD	1	88,1 % (74/84)	79,2 %	94,1 %
		2	91,7 % (77/84)	83,6 %	96,6 %
		3	85,7 % (72/84)	76,4 %	92,4 %

Verificación del grupo/subtipo e inclusividad

El rendimiento de la prueba cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative para los subtipos de HIV-1 grupo M, grupo O y grupo N y del HIV-2 grupo B se evaluó mediante:

- La verificación del límite de detección para los subtipos de HIV-1 grupo M, grupo O (verificado mediante dilución en sangre entera de DBS) y grupo N y de HIV-2 grupo B
- La verificación de la inclusividad para los subtipos de HIV-1 grupo M, grupo O y grupo N y de HIV-2 grupos A y B

Verificación del límite de detección para los subtipos del grupo M de HIV-1, grupo O y grupo N y de HIV-2 grupo B

Se diluyeron muestras clínicas o cultivos de muestras del HIV para el HIV-1 grupo M (A, C, D, F, G, H) y formas recombinantes circulantes (CRF01_AE, CRF02_AG), el HIV-1 grupo N y el HIV-2 grupo B en plasma conservado en EDTA, suero o sangre entera de DBS y, de forma adicional, el HIV-1 grupo O en sangre entera de DBS, en la concentración LoD del grupo/subtipo predominante (HIV-1 grupo M subtipo B o HIV-2 grupo A) basado en el LoD determinado con el análisis PROBIT del 95 % en todos los lotes combinados. La determinación de la tasa de reactividad se llevó a cabo con 42 réplicas. El análisis se realizó con 1 lote de reactivos para la prueba cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative. Los resultados para HIV-1 se muestran en la Tabla 24 y los resultados para HIV-2, en la Tabla 25. Estos resultados verifican que la prueba cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative es capaz de detectar el HIV del grupo M de HIV-1 (A, C, D, F, G, H, CRF01_AE, CRF02_AG), el HIV-1 grupo O, el HIV-1 grupo N y el HIV-2 grupo B en la concentración esperada para

09198814001-02ES

cada matriz o en una concentración inferior con un intervalo de confianza superior del 95 % igual o mayor que la tasa de reactividad esperada del 95 %.

Tabla 24 Verificación del LoD para los subtipos del HIV-1 grupo M, grupo O y grupo N en plasma conservado en EDTA, suero y sangre entera para DBS

Grupo	Subtipo	Plasma: 12,6 cp/ml			Suero: 12,1 cp/ml			DBS: 255 cp/ml		
		Número de réplicas válidas	Número de reactivos	% de reactivos (IC* del 95 %)	Número de réplicas válidas	Número de reactivos	% de reactivos (IC* del 95 %)	Número de réplicas válidas	Número de reactivos	% de reactivos (IC* del 95 %)
M	A	42	40	95 % (99 %)	42	40	95 % (99 %)	41	37	90 % (97 %)
	C	42	41	98 % (100 %)	42	42	100 % (99,4 %)	42	42	100 % (100 %)
	D	42	37	88 % (96 %)	42	37	88 % (96 %)	42	39	93 % (99 %)
	F	42	38	90 % (97 %)	42	38	90 % (97 %)	42	40	95 % (99 %)
	G	42	40	95 % (99 %)	42	39	93 % (99 %)	42	42	100 % (100 %)
	H	42	38	90 % (97 %)	42	41	98 % (100 %)	42	41	98 % (100 %)
	CRF01_AE	42	38	90 % (97 %)	42	38	90 % (97 %)	42	41	98 % (100 %)
	CRF02_AG	42	36	86 % (95 %)	42	39	93 % (99 %)	42	42	100 % (100 %)
O		N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	41	39	95 % (99 %)
N		42	39	93 % (99 %)	42	37	88 % (96 %)	41	40	98 % (100 %)

* Intervalo de confianza superior del 95 %

Tabla 25 Verificación del LoD para HIV-2 grupo B en plasma conservado en EDTA, suero o sangre entera para DBS

Grupo	Plasma: 27,9 cp/ml			Suero: 23,4 cp/ml			DBS: 984 cp/ml		
	Número de réplicas válidas	Número de reactivos	% de reactivos (IC* del 95 %)	Número de réplicas válidas	Número de reactivos	% de reactivos (IC* del 95 %)	Número de réplicas válidas	Número de reactivos	% de reactivos (IC* del 95 %)
B	42	42	100 % (100 %)	42	42	100 % (100 %)	42	42	100 % (100 %)

* Intervalo de confianza superior del 95 %

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
 PRODUCIOS ROCHE S.A. de I.
 Division Diagnostico
 DT & APODERADA LEGAL

La verificación de la inclusividad para los subtipos de HIV-1 grupo M, grupo O y grupo N y de HIV-2 grupos A y B

El rendimiento de la prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative para la detección de los subtipos de HIV-1 grupo M (A, C, D, F, G, H, J, K) y formas recombinantes circulantes (CRF01_AE, CRF02_AG, CRF12_BF, CRF14_BG), HIV-1 grupo O, HIV-1 grupo N, HIV-2 grupo A y HIV-2 grupo B se determinó analizando muestras clínicas únicas y/o cultivos de muestras aislados para cada grupo o subtipo en suero o plasma conservado en EDTA.

HIV-1 grupo M

Se analizó un total de 105 muestras clínicas únicas de HIV-1 grupo M con subtipo de HIV-1 conocido tanto sin diluir como diluidas con una concentración $\sim 5 \times \text{LoD}$ de la prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative. Las 105 muestras clínicas con subtipos conocidos se detectaron sin diluir y con una concentración de $\sim 5 \times \text{LoD}$ (Tabla 26).

También se analizaron 4 muestras de HIV-1 grupo M subtipo CRF12_BF y 1 muestra clínica de HIV-1 grupo M subtipo CRF14_BG tras la preparación de las series de dilución. Se analizó 1 réplica de cada una de las muestras sin diluir y 1 de cada dilución de 1:1,0E+01 a 1:5,0E+02 (de 2 a 4 diluciones por muestra) para HIV-1 grupo M subtipo CRF12_BF y de 1:2,0E+01 a 1:1,2E+02 (4 diluciones) para HIV-1 grupo M subtipo CRF14_BG. Todos los resultados obtenidos fueron reactivos. Todas las muestras clínicas analizadas se detectaron con una concentración $\leq 5 \times \text{LoD}$.

Tabla 26 Muestras clínicas de HIV-1 grupo M

Subtipo/Formas recombinantes circulantes	% de reactividad (muestras reactivas/analizadas) sin diluir	% de reactividad (muestras reactivas/analizadas) diluidas a $\sim 5 \times \text{LoD}$
A	100 % (10/10)	100 % (10/10)
C	100 % (10/10)	100 % (10/10)
D	100 % (10/10)	100 % (10/10)
F	100 % (10/10)	100 % (10/10)
G	100 % (10/10)	100 % (10/10)
H	100 % (10/10)	100 % (10/10)
J	100 % (5/5)	100 % (5/5)
K	100 % (9/9)	100 % (9/9)
CRF01_AE	100 % (10/10)	100 % (10/10)
CRF02_AG	100 % (10/10)	100 % (10/10)
CRF12_BF	100 % (2/2)	100 % (2/2)
CRF14_BG	100 % (9/9)	100 % (9/9)

HIV-1 grupo O y HIV-1 grupo N

Se analizó un total de 10 muestras clínicas o cultivos de muestras de HIV-1 grupo O y 1 muestra clínica o cultivo de muestra de HIV-1 grupo N tras la preparación de la serie de dilución. Se analizaron 2 réplicas de cada una de las muestras sin diluir y 4 de cada dilución de 1:1,0E+01 a 1:4,8E+05 (de 3 a 5 diluciones por muestra) para HIV-1 grupo O. Todos los resultados obtenidos fueron reactivos. Se analizaron 2 réplicas de muestra sin diluir y 4 de cada dilución de 1:1,0E+04 a 1:1,4E+05 (5 diluciones) para HIV-1 grupo N. La muestra sin diluir y las diluciones de 1:1,0E+04 a 1:4,5E+04 obtuvieron resultados 100 % reactivos, mientras que la dilución 1:1,4E+05 obtuvo un resultado reactivo al 50 %. Todas las muestras analizadas se detectaron con una concentración $\leq 3 \times \text{LoD}$.

HIV-2

Se analizó un total de 16 muestras clínicas únicas o cultivos de muestras de HIV-2 grupo A y grupo B tanto sin diluir como diluidas con una concentración $\sim 5 \times \text{LoD}$ de la prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative. Las 16 muestras de HIV-2 se detectaron sin diluir y con una concentración de $\sim 5 \times \text{LoD}$ (Tabla 27).

También se analizaron 6 muestras clínicas de HIV-2 grupo A y 4 de HIV-2 grupo B tras la preparación de las series de dilución. Se analizó 1 réplica de cada una de las muestras sin diluir y 1 de cada dilución de 1:1,0E+01 a 1:9,0E+02 (de 2 a 5 diluciones por muestra) para HIV-2 grupo A y de 1:2,0E+01 a 1:6,0E+01 (2-4 diluciones) para HIV-2 grupo B. Todos los resultados obtenidos fueron reactivos. Todas las muestras clínicas analizadas se detectaron con una concentración $\leq 3 \times \text{LoD}$.

Tabla 27 Muestras clínicas o cultivos de muestras del HIV-2

Subtipo	% de reactividad (muestras reactivas/analizadas) sin diluir	% de reactividad (muestras reactivas/analizadas) diluidas a $\sim 5 \times \text{LoD}$
A	100 % (4/4)	100 % (4/4)
B	100 % (6/6)	100 % (6/6)

Especificidad

La especificidad de la prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative se determinó mediante el análisis de muestras de plasma conservado en EDTA negativas para HIV, suero negativo para HIV o DBS negativas para HIV obtenidas de donantes de sangre individuales. Se analizó un total de 613 muestras individuales de plasma conservado en EDTA y 607 muestras individuales de suero con 2 lotes de reactivos para la prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative. También se analizaron 604 muestras DBS individuales con 3 lotes de reactivos para la prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative. Todas las muestras analizadas obtuvieron resultados no reactivos para HIV-1 y HIV-2. En todas las muestras de plasma conservado en EDTA, suero o DBS, la especificidad de la prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative fue del 100 % (límite de confianza del 95 %: $\geq 99,5$ %).

Paneles de seroconversión

El rendimiento de la prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative se evaluó mediante paneles de seroconversión comercializados para HIV-1 grupo M.

Paneles de seroconversión para HVI-1 grupo M

Se utilizaron 25 paneles de seroconversión comercializados. Se analizó cada miembro del panel sin diluir con la prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative y se compararon los resultados con los resultados obtenidos mediante una prueba serológica de HIV Ag/Ab de 4ª generación autorizada por la FDA y una prueba de ácidos nucleicos de comparación autorizada por la FDA realizadas con miembros del panel sin diluir. Los resultados de rendimiento generales se muestran en la Tabla 28.

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
 PRODUCIOS ROCHE S.A. de I.
 Division Diagnostica
 DT & APODERADA LEGAL

Tabla 28 Rendimiento de la prueba cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative en los paneles de seroconversión de HIV

Panel de seroconversión de HIV	Número de miembros del panel analizados	Número de miembros del panel con resultado reactivo			Días hasta el primer resultado reactivo			Días de antelación en la detección con la prueba cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	
		cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	NAT comparativa	Ensayo de HIV Ag/Ab	cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	NAT comparativa	Ensayo de HIV Ag/Ab	NAT comparativa	Ensayo de HIV Ag/Ab
HIV6243	10	6	6	4	18	18	25	0	7
HIV9011	11	3	3	2	30	30	38	0	8
HIV9012	8	5	5	3	9	7	16	-2	7
HIV9013	7	3	2	2	18	23	23	5	5
HIV9018	10	5	5	3	21	21	28	0	7
HIV9020	21	5	5	3	83	83	90	0	7
HIV9022	9	3	4	2	23	17	25	-6	2
HIV9030	16	6	5	3	40	40	47	0	7
HIV9031	19	8	6	4	120	131	146	11	26
HIV9034	13	4	4	3	41	41	46	0	5
HIV9076	9	3	3	3	66	66	66	0	0
HIV9089	6	5	5	3	7	7	16	0	9
HIV12008	13	7	7	5	21	21	28	0	7
PRB954	7	5	5	2	7	7	17	0	10
PRB956	5	4	4	2	40	40	47	0	7
PRB958	6	6	6	4	0	0	7	0	7
PRB961	9	4	4	2	19	19	27	0	8
PRB962	6	4	4	2	7	7	14	0	7
PRB963	7	4	5	2	9	7	17	-2	8
PRB967	6	5	5	3	3	3	17	0	14
PRB968	10	6	6	4	15	15	26	0	11
PRB969	10	7	6	3	53	53	70	0	17
PRB973	4	4	4	2	0	0	7	0	7
PRB976	4	4	4	2	0	0	7	0	7
PRB977	4	4	2	2	0	-*	13	-*	13
Total	230	120	115	70					

* Resultado no válido para la prueba NAT de comparación del primer miembro del panel PRB977, para el que se esperaba un resultado NAT reactivo. Por este motivo, el panel (PRB977) no se incluyó en la evaluación de los resultados de la prueba NAT de comparación.

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
 PRODUCIOS ROCHE S.A. de I.
 Division Diagnostica
 DT & APODERADA LEGAL

Especificidad analítica

Se evaluó la especificidad analítica de la prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative para la reactividad cruzada con un panel de microorganismos con una concentración de 10^5 o 10^6 partículas, copias o UFP/ml de aislados víricos y cepas bacterianas/aislados de levadura, respectivamente (Tabla 29). Los microorganismos se añadieron a plasma humano conservado en EDTA negativo para el HIV y se analizaron con y sin virus del HIV-1 y el HIV-2 añadido a una concentración de aproximadamente $3 \times \text{LoD}$ de la prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative para cada virus. La prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative generó resultados no reactivos para todas las muestras de microorganismos sin diana de HIV-1 y HIV-2 y resultados reactivos para todas las muestras de microorganismos con dianas del HIV-1 y el HIV-2. Los microorganismos analizados no presentan reactividad cruzada ni interfieren con la prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative.

Tabla 29 Microorganismos analizados para reactividad cruzada

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

Se analizaron muestras de plasma conservado en EDTA pertenecientes a cada uno de los estadios de la enfermedad (una del adenovirus tipo 5 y diez del resto de los estadios de la enfermedad) indicados en la Tabla 30 con y sin virus del HIV-1 y el HIV-2 añadido a una concentración de aproximadamente $3 \times \text{LoD}$ de la prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative para cada virus. Estas fases de la enfermedad no presentan reactividad cruzada ni interfieren con la prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative.

Tabla 30 Muestras de cada estadio de la enfermedad analizadas para la especificidad analítica

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

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
 PRODUTTO ROCHÉ S.A. e I.
 Divisione Diagnostica
 DT & APODERADA LEGAL

Especificidad analítica: sustancias interferentes

Se analizaron niveles elevados de triglicéridos (33 g/l), bilirrubina conjugada (0,2 g/l), bilirrubina no conjugada (0,2 g/l), albúmina (60 g/l), hemoglobina (2 g/l) y ADN humano (2 mg/l) en muestras, así como la presencia de enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoide (AR) y anticuerpos antinucleares (ANA), en presencia y ausencia de ARN de HIV-1 y HIV-2.

También se analizaron los compuestos farmacológicos de la Tabla 31 con una concentración tres veces superior a la C_{max} tanto en presencia como en ausencia de ARN de HIV-1 y HIV-2.

Ninguna de las posibles sustancias interferentes afecta al rendimiento de la prueba a excepción de los triglicéridos y el ADN humano. Con concentraciones mayores de 25 g/l de triglicéridos y de 1,5 mg/l de ADN humano, pueden obtenerse resultados inválidos a causa de la interferencia. La prueba cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative generó resultados no reactivos para todas las muestras sin diana del HIV y resultados reactivos para todas las muestras con dianas del HIV-1 y el HIV-2.

Tabla 31 Compuestos farmacológicos analizados para la interferencia mediante la prueba cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative

Clase de fármaco	Nombre genérico del fármaco	
Moduladores del sistema inmunológico	Peginterferón α -2a	Ribavirina
	Peginterferón α -2b	
Inhibidores HCV	Simeprevir	Sofosbuvir
Inhibidores de la transcriptasa inversa o de la polimerasa de ADN	Emtricitabina	Tenofovir
	Entecavir	Adefovir dipivoxil
	Foscarnet	Telbivudina
	Cidofovir	Aciclovir
	Lamivudina	Valganciclovir
Compuestos para el tratamiento de infecciones oportunistas	Azitromicina	Pirazinamida
	Claritromicina	Rifabutina
	Etambutol	Rifampicina
	Fluconazol	Sulfametoxazol
	Isoniazida	Trimetoprima
Estatina	Atorvastatina	
Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina	Fluoxetina	Paroxetina
	Sertralina	
Antihistamínico	Loratadina	
Beta bloqueador	Nadolol	
Descongestivo	Fenilefrina HCl	
Fármaco antiinflamatorio no esteroideo	Naproxeno	Ibuprofeno
Analgésico	Acetaminofeno	Ácido acetilsalicílico
Vitaminas	Ácido ascórbico	

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
 PRODUCIOS ROCHE S.A.C. e.l.
 Division Diagnostica
 DT & APODERADA LEGAL

Correlación de métodos

Suero y plasma conservado en EDTA

Se comparó el rendimiento de la prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative con el de la prueba COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Qualitative (muestras de plasma conservado en EDTA del HIV-1) y con el de una prueba de diferenciación de anticuerpos de HIV-1/HIV-2 con marcado CE (muestras de suero y plasma de HIV-1 y HIV-2 conservado en EDTA).

Para la correlación con la prueba COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Qualitative v2.0, se analizaron muestras clínicas de plasma conservado en EDTA en un centro externo. Para las muestras clínicas de plasma conservado en EDTA positivas para el HIV-1 y negativas para el HIV-1, ambas pruebas mostraron un porcentaje de concordancia del 100 %, lo que demuestra que el rendimiento de la prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative y el de la prueba COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Qualitative v2.0 son equivalentes (Tabla 32).

Tabla 32 Resumen de resultados de la correlación de métodos para las muestras de plasma conservado en EDTA de HIV-1

Correlación de métodos Muestras de plasma conservadas en EDTA de HIV-1		Prueba COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Qualitative, v2.0	
		Reactivo	No reactivo
cobas ® HIV-1/HIV-2 Qualitative	Reactivo	68	0
	No reactivo	0	80

Para la comparación con una prueba de diferenciación de anticuerpos de HIV-1/HIV-2 con marcado CE, se analizaron muestras clínicas de suero o plasma conservado en EDTA en un centro externo. Las muestras de plasma y suero conservados en EDTA positivas para HIV-1 y negativas para HIV-1 mostraron un porcentaje de concordancia total del 100 % entre ambas pruebas. Las muestras de plasma y suero conservados en EDTA positivas para HIV-2 y negativas para HIV-2 mostraron un porcentaje de concordancia total del 99,7 % entre ambas pruebas. Esto demuestra que el rendimiento de la prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative y el de la prueba de diferenciación de anticuerpos de HIV-1 y HIV-2 con marcado CE es equivalente (Tabla 33 y Tabla 34).

Tabla 33 Resumen de los resultados de la correlación de métodos para muestras de suero y plasma conservados en EDTA de HIV-1

Correlación de métodos Muestras de suero y plasma conservado en EDTA de HIV-1		Prueba de diferenciación de anticuerpos HIV-1/HIV-2 con marcado CE		
		Reactivo	No reactivo	Indeterminado
cobas ® HIV-1/HIV-2 Qualitative	Reactivo	138	0	0
	No reactivo	0	164	1*

* Se confirmó que la muestra con un resultado no reactivo con la prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative y un resultado indeterminado con la prueba de diferenciación de anticuerpos de HIV-1/HIV-2 con marcado CE era negativa mediante una prueba serológica del HIV Ag/Ab de 4ª generación con marcado CE.

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
 PRODUCIOS ROCHE S.A. de I.
 Division Diagnostica
 DT & APODERADA LEGAL

Tabla 34 Resumen de los resultados de la correlación de métodos para muestras de suero y plasma conservados en EDTA de HIV-2

Correlación de métodos Muestras de suero y plasma conservado en EDTA de HIV-2		Prueba de diferenciación de anticuerpos HIV-1/HIV-2 con marcado CE		
		Reactivo	No reactivo	Indeterminado
cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	Reactivo	14	0	0
	No reactivo	1	287	1*

* Se confirmó que la muestra con un resultado no reactivo con la prueba cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative y un resultado indeterminado con la prueba de diferenciación de anticuerpos de HIV-1/HIV-2 con marcado CE era negativa mediante una prueba serológica del HIV Ag/Ab de 4ª generación con marcado CE.

DBS

Se comparó el rendimiento de la prueba cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative con el de la prueba COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Qualitative v2.0 mediante el análisis de muestras clínicas DBS procedentes de bebés en un centro externo. Para las muestras DBS positivas para el HIV-1 y negativas para el HIV-1, ambas pruebas mostraron un porcentaje de concordancia del 99,6 %, lo que demuestra que el rendimiento de la prueba cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative y el de la prueba COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Qualitative v2.0 es equivalente (Tabla 35).

Tabla 35 Resumen de los resultados de la correlación de métodos para las muestras DBS de HIV-1

Correlación de métodos Muestras DBS de HIV-1		Prueba COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Qualitative, v2.0	
		Reactivo	No reactivo
cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	Reactivo	127	1*
	No reactivo	0	151

* Se confirmó que la muestra con un resultado reactivo para la prueba cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative y un resultado no reactivo para la prueba COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Qualitative v2.0 era positiva para HIV-1 mediante PCR anidada.

Fallo de todo el sistema

La tasa de fallo de todo el sistema para la prueba cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative se determinó mediante el análisis de 100 réplicas de plasma conservado en EDTA y 100 réplicas de sangre entera de DBS a las que se añadió HIV-1 grupo M subtipo B y HIV-2. Estas muestras se analizaron con una concentración de la diana de aproximadamente $3 \times \text{LoD}$.

Los resultados del estudio indican que todas las réplicas fueron válidas y positivas para las dianas de HIV-1 y HIV-2, lo que representa una tasa de fallo de todo el sistema del 0 % para las muestras de plasma conservado en EDTA y DBS. El intervalo de confianza bilateral exacto del 95 % fue del 0 % para el límite inferior y del 3,6 % para el límite superior de cada diana y matriz.

Contaminación por arrastre

La tasa de contaminación cruzada de la prueba cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative se determinó mediante el análisis de 240 réplicas de una muestra DBS negativa para HIV y 225 réplicas de una muestra DBS con un título elevado de HIV-1 con una concentración de $2,0\text{E}+07$ cp/ml. El estudio se realizó siguiendo el flujo de trabajo de preparación de muestras DBS. En total, se realizaron cinco series con muestras positivas y negativas utilizando un método de ensayo con configuración de tablero de ajedrez.

Las 240 réplicas de la muestra negativa resultaron no reactivas, por lo que la tasa de contaminación cruzada es del 0 %. El intervalo de confianza del 95 % fue del 0 % para el límite inferior y del 1,5 % para el límite superior.

Evaluación clínica del rendimiento

Reproducibilidad

La reproducibilidad de la prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative se evaluó en plasma conservado en EDTA entre lotes de reactivo, centro de pruebas/sistema de instrumento, operador, días, series e intraserie. El análisis de la reproducibilidad se llevó a cabo en tres centros utilizando tres lotes de reactivo, dos **cobas**® 6800 Systems y un **cobas**® 8800 System, dos operadores durante 6 días; en cada serie se analizaron tres réplicas de cada miembro del panel. Cada panel estaba formado por un miembro de panel negativo y seis miembros de panel positivos. El porcentaje de concordancia de negativos se estimó en un 100 %, con un IC exacto del 95 % de (98,9 %, 100,0 %), mientras que el porcentaje de concordancia de positivos fue del 100 % para cada miembro del panel tanto para HIV-1 como para HIV-2.

Para los miembros del panel positivos para HIV-1, el coeficiente de variación (CV (%)) de todos los miembros de panel fue $\leq 1,9$ %, lo que demuestra una variabilidad muy baja de los resultados de la prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative entre lotes de reactivo, centros/instrumentos, días, operadores y series.

Tabla 36 Porcentaje atribuible de la variación total, desviación estándar de la precisión total y CV (%) de los valores de umbral de ciclo de los resultados reactivos para HIV-1 con la prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative por miembro del panel positivo para HIV-1

Miembro del panel	N ^a	Lote ^b	Centro ^b	Operador ^b	Día ^b	Serie ^b	Intra-serie ^b	Desviación estándar de la precisión total ^c	Precisión total CV (%) ^d
-3 × LoD (3,78E1) HIV-1, Negativo para HIV-2	324	0,0 % (0,0 %)	0,0 % (0,0 %)	2,2 % (0,3 %)	6,6 % (0,5 %)	0,0 % (0,0 %)	91,1 % (1,8 %)	0,69	1,9 %
> 3 × LoD (1,00E5) HIV-1, Negativo para HIV-2	322	0,0 % (0,0 %)	15,5 % (0,4 %)	0,0 % (0,0 %)	33,1 % (0,5 %)	4,5 % (0,2 %)	46,9 % (0,6 %)	0,24	0,9 %
> 3 × LoD (1,00E5) HIV-1, -3 × LoD (8,37E1) HIV-2	323	0,0 % (0,0 %)	7,8 % (0,3 %)	0,0 % (0,0 %)	45,0 % (0,6 %)	10,9 % (0,3 %)	36,3 % (0,6 %)	0,25	1,0 %
-3 × LoD (3,78E1) HIV-1, > 3 × LoD (1,00E5) HIV-2	323	1,5 % (0,2 %)	0,0 % (0,0 %)	0,0 % (0,0 %)	0,0 % (0,0 %)	0,0 % (0,0 %)	98,5 % (1,8 %)	0,67	1,8 %

Nota: la tabla únicamente incluye resultados con analito detectable.

^a Número de pruebas válidas con analito detectable.

^b Las celdas de las columnas para los componentes de lote, centro, operador, día, serie e intraserie muestran el porcentaje de la variación total (%) y, entre paréntesis, el porcentaje del coeficiente de variación (CV%) del componente.

^c Cálculo realizado utilizando la variabilidad total del procedimiento SAS MIXED.

^d CV (%) = (desviación estándar ÷ media) × 100 %.

Para los miembros del panel positivos para HIV-2, el coeficiente de variación (CV (%)) de todos los miembros de panel fue $\leq 1,7$ %, lo que demuestra una variabilidad muy baja de los resultados de la prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative entre lotes de reactivo, centros/instrumentos, días, operadores y series.

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
 PRODUCIOS ROCHE S.A.C. e I.
 DIVISION Diagnostica
 DT & APODERADA LEGAL

Tabla 37 Porcentaje atribuible de la variación total, desviación estándar de la precisión total y CV (%) de los valores de umbral de ciclo de los resultados reactivos para HIV-2 con la prueba cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative por miembro del panel positivo para HIV-2

Miembro del panel	N ^a	Lote ^b	Centro ^b	Operador ^b	Día ^b	Serie ^b	Intra-serie ^b	Desviación estándar de la precisión total ^c	Precisión total CV (%) ^d
Negativo para HIV-1, $-3 \times \text{LoD}$ (8,37E1) HIV-2	324	60,0 % (1,3 %)	3,3 % (0,3 %)	0,0 % (0,0 %)	14,6 % (0,7 %)	4,5 % (0,4 %)	17,6 % (0,7 %)	0,59	1,7 %
Negativo para HIV-1, > 3 × LoD (1,00E5) HIV-2	324	31,9 % (0,9 %)	10,0 % (0,5 %)	0,0 % (0,0 %)	32,9 % (1,0 %)	0,0 % (0,0 %)	25,1 % (0,8 %)	0,42	1,7 %
> 3 × LoD (1,00E5) HIV-1, $-3 \times \text{LoD}$ (8,37E1) HIV-2	323	26,0 % (0,7 %)	4,0 % (0,3 %)	0,0 % (0,0 %)	9,9 % (0,4 %)	4,2 % (0,3 %)	55,9 % (1,0 %)	0,46	1,3 %
$-3 \times \text{LoD}$ (3,78E1) HIV-1, > 3 × LoD (1,00E5) HIV-2	323	38,2 % (0,9 %)	8,2 % (0,4 %)	0,0 % (0,0 %)	24,7 % (0,8 %)	0,0 % (0,0 %)	28,9 % (0,8 %)	0,39	1,5 %

Nota: la tabla únicamente incluye resultados con analito detectable.

^a Número de pruebas válidas con analito detectable.

^b Las celdas de las columnas para los componentes de lote, centro, operador, día, serie e intraserie muestran el porcentaje de la variación total (%) y, entre paréntesis, el porcentaje del coeficiente de variación (CV%) del componente.

^c Cálculo realizado utilizando la variabilidad total del procedimiento SAS MIXED.

^d CV (%) = (desviación estándar ÷ media) × 100 %.

Comparación de métodos clínicos

Sensibilidad clínica del HIV-1 y HIV-2

Se comparó el rendimiento de la prueba cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative en los cobas® 6800/8800 Systems con el de una prueba NAT cualitativa alternativa para el HIV-1 o una prueba NAT para el HIV-2 en sujetos infectados con el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1) o el virus de inmunodeficiencia humana tipo 2 (HIV-2).

Análisis de muestras de sujetos infectados con el HIV-1

Se analizó un total de 1.030 muestras de sujetos positivos conocidos para HIV-1 con cargas virales de HIV-1 ≥ 100 copias/ml. De las 1.030 muestras evaluables para el análisis estadístico, 537 (52,1 %) pertenecían a mujeres, 752 (73,0 %) se obtuvieron de sujetos africanos/afroamericanos y la media de edad de los sujetos era de 37 años (rango: 18-81 años). 736 muestras HIV-1 eran del subtipo B y 294 eran muestras HIV-1 diferentes del subtipo B.

La sensibilidad para el HIV-1 de la prueba cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative fue del 100 % (1030/1030, IC del 95 %: entre 99,6 % y 100 %). La sensibilidad para las muestras con concentraciones de ARN viral es igual o mayor que 100 copias/ml (Tabla 38). Se observó un rendimiento similar entre las muestras de plasma y de suero.

Tabla 38 Sensibilidad para el HIV-1 de la prueba cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative para la población positiva conocida para HIV-1

Población, tipo de muestra	Total de muestras positivas conocidas	Número de reactivos por prueba	Estimación de sensibilidad del HIV-1	IC exacto del 95 %
HIV-1, global	1030	1030	100 %	(99,6 %, 100 %)
HIV-1, plasma	712	712	100 %	(99,5 %, 100 %)
HIV-1, suero	318	318	100 %	(98,8 %, 100 %)

Análisis de muestras de sujetos infectados con el HIV-2

Se analizó un total de 183 muestras de sujetos positivos conocidos para HIV-2 con cargas virales de HIV-2 de ≥ 100 copias/ml según el ensayo cuantitativo de ARN de HIV-2 en plasma. De las 183 muestras evaluables, 92 (50,3 %) pertenecían a hombres, todos ellos africanos, con una media de edad de 50 años (rango: 23-77 años).

La sensibilidad para el HIV-2 de la prueba cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative fue del 99,5 % (182/183, IC del 95 %: entre 97,0 % y 99,99 %) (Tabla 39). La sensibilidad para las muestras con concentraciones de ARN viral es igual o mayor que 100 copias/ml. Se observó un rendimiento similar entre las muestras de plasma y de suero.

Tabla 39 Sensibilidad para el HIV-2 de la prueba cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative para la población positiva conocida para HIV-2

Población, tipo de muestra	Total de muestras positivas conocidas	Número de reactivos por prueba	Estimación de sensibilidad del HIV-2	IC exacto del 95 %
HIV-2, global	183	182	99,5 %	(97,0 %, 99,99 %)
HIV-2, plasma	115	115	100,0 %	(96,8 %, 100 %)
HIV-2, suero	68	67	98,5 %	(92,1 %, 99,96 %)

Especificidad clínica

La especificidad clínica de la prueba cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative en los cobas® 6800/8800 Systems se determinó mediante comparación con un algoritmo clínico utilizando dos inmunoensayos seguidos de un análisis NAT para resolver resultados indeterminados en una población con bajo riesgo para HIV (algoritmo para análisis clínicos del HIV de los Centros para el control y la prevención de enfermedades de los EE. UU.). La población de riesgo bajo para el HIV estaba formada por 1.988 donantes de sangre sanos y 3.929 sujetos de bajo riesgo de un área con una prevalencia de HIV inferior al 1 %. De las 5.917 muestras evaluables para el análisis estadístico, 3.301 (55,8 %) pertenecían a mujeres, 3.942 (66,6 %) se obtuvieron de sujetos blancos/caucásicos y la media de edad de los mismos era de 36 años (rango: 17-92 años).

La especificidad global para el HIV-1 y la especificidad para el HIV-2 de la prueba cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative fue del 100 %, sin diferencia entre las muestras de plasma y suero (Tabla 40).

Tabla 40 Especificidad de la prueba cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative por analito analizado en la población con riesgo reducido para el HIV

Analito analizado, tipo de muestra	Total de sujetos no reactivos para la prueba cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	Sujetos con estado negativo según el algoritmo de análisis del HIV de los CDC	Estimación de especificidad	IC exacto del 95 %
HIV-1, global ^a	5902	5902	100 %	(99,94 %, 100 %)
HIV-1, plasma ^a	3608	3608	100 %	(99,90 %, 100 %)
HIV-1, suero ^a	2294	2294	100 %	(99,84 %, 100 %)
HIV-2, global ^b	5914	5914	100 %	(99,94 %, 100 %)
HIV-2, plasma ^b	3618	3618	100 %	(99,90 %, 100 %)
HIV-2, suero ^b	2296	2296	100 %	(99,84 %, 100 %)

^a En el análisis de especificidad para la diana del HIV-1 no se incluyeron quince muestras positivas para HIV-1 según el algoritmo de análisis del HIV de los CDC (10 muestras de plasma y 5 muestras de suero).

^b No se incluyeron tres muestras de suero porque no se pudo obtener el resultado del algoritmo de análisis del HIV de los CDC debido a un volumen de muestra insuficiente para el análisis NAT del HIV-2.

Estudio prospectivo de individuales con riesgo elevado de infección por el HIV-1

Se comparó el rendimiento de la prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative con el de un análisis NAT alternativo cualitativo para HIV-1 en sujetos con un riesgo elevado de infección por HIV-1. Las 519 muestras de sujetos con un riesgo elevado de infección por HIV-1 eran de sujetos con 1 factor de riesgo como mínimo para la infección por HIV: usuario de drogas inyectables (actualmente o en alguna ocasión), sexo sin protección con una persona infectada por HIV (actualmente o en alguna ocasión), diagnóstico de enfermedad de transmisión sexual durante el último año, múltiples parejas sexuales (más de 1 pareja en los últimos 12 meses), HSH (actualmente o en algún momento), sexo sin protección con una persona diagnosticada con una enfermedad de transmisión sexual durante el transcurso del último año. De las 519 muestras evaluables, 345 (66,5 %) pertenecían a hombres, 289 (55,7 %) eran de sujetos africanos/afroamericanos, con una media de edad de 39 años (rango: 18-80 años).

El PCP para el HIV-1 de la prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative fue del 100 % (5/5) y el PCN para el HIV-1 fue del 100 % (514/514, IC del 95 %: entre 99,3 % y 100 %). Se observó un rendimiento similar entre las muestras de plasma y de suero.

Estudio prospectivo de individuos con riesgo elevado de infección por el HIV-2

Se comparó el rendimiento de la prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative con un algoritmo clínico utilizando dos inmunoensayos seguidos de una prueba NAT para resolver los resultados indeterminados en sujetos con riesgo elevado de infección por HIV-2 (algoritmo para análisis clínicos del HIV de los Centros para el control y la prevención de enfermedades de los EE. UU.).

Todas las muestras de sujetos con un riesgo elevado de infección por HIV-2 procedían de un área de África occidental donde el HIV-2 es endémico (es decir, Guinea Bissau, Camerún y Costa de Marfil). De las 499 muestras evaluables, 366 (73,3 %) pertenecían a hombres, todos ellos africanos, con una media de edad de 28 años (rango: 19-66 años).

El PCP de la prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative para HIV-1 en la población de alto riesgo para el HIV-2 fue del 79,0 % (79/100; IC del 95 %: 69,7-86,5 %), mientras que el PCN fue del 99,5 % (395/397; IC del 95 %: 98,2-99,9 %). El PCP de la prueba **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative para HIV-2 en la población de alto riesgo para el HIV-2 fue del 44,4 % (4/9; IC del 95 %: 13,7-78,8 %), mientras que el PCN fue del 100 % (490/490; IC del 95 %: 99,2-100 %). Se observó un rendimiento similar entre las muestras de plasma y de suero.

Equivalencia entre sistemas/Comparación de sistemas

La equivalencia entre los **cobas**® 5800, **cobas**® 6800 y los **cobas**® 8800 Systems se demostró a partir de estudios de rendimiento.

Los resultados incluidos en las Instrucciones de uso hacen patente la equivalencia de rendimiento entre todos los sistemas.

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
 PRODUCIOS ROCHE S.A. Q. e. I.
 División Diagnostico
 DT & APODERADA LEGAL

Información adicional

Características principales de la prueba












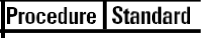
































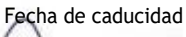


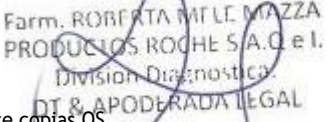





Tipo de muestra	Plasma conservado en EDTA, suero y muestra de sangre seca (DBS)		
Cantidad mínima de muestra necesaria	650 µl para muestras de suero y plasma conservado en EDTA o una muestra DBS (70 µl de sangre seca por muestra) en 1.150 µl de cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent (SPER)		
Volumen de procesamiento de muestras	500 µl para las muestras de plasma conservado en EDTA y suero o 850 µl para las muestras DBS		
Sensibilidad analítica		<u>HIV-1M</u>	<u>HIV-2</u>
	Plasma conservado en EDTA	12,6 cp/ml	27,9 cp/ml
	Suero	12,1 cp/ml	23,4 cp/ml
	DBS	255 cp/ml	984 cp/ml
Especificidad	100 % (intervalo de confianza unilateral del 95 %: 99,5 %) (plasma en EDTA/suero) 100 % (intervalo de confianza unilateral del 95 %: 99,5 %) (DBS)		
Grupos/Subtipos – inclusividad	HIV-1 M (A-D, F-H, J, K, CRF01_AE, CRF02_AG, CRF12_BF, CRF14_BG), HIV-1 O, HIV-1 N, HIV-2 (A y B)		

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
 PRODUCIOS ROCHE S.A. de I.
 División Diagnóstico
 DT & APODERADA LEGAL

Símbolos

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

Tabla 41 Símbolos utilizados en las etiquetas de los productos de PCR para diagnóstico de Roche

 Edad o fecha de nacimiento	 Dispositivo no apto para pruebas cerca del paciente	 UI de QS por reacción de PCR, utilice las unidades internacionales (UI) de QS por reacción de PCR para el cálculo de los resultados.
 Software auxiliar	 Dispositivo no apto para autoexamen	 Número de serie
 Intervalo asignado (copias/ml)	 Distribuidor <i>(Nota: el país o la región se indicará debajo de este símbolo.)</i>	 Centro
 Intervalo asignado (UI/ml)	 No deben reutilizarse	 Procedimiento estándar
 Representante autorizado en la Comunidad Europea	 Mujeres	 Esterilizado con óxido de etileno
 Hoja de datos del código de barras	 Para evaluación del rendimiento IVD únicamente	 Almacenar en la oscuridad
 Código de serie	 Global Trade Item Number (número mundial de un artículo comercial)	 Límite de temperatura
 Riesgo biológico	 Importador	 Archivo de definición de pruebas
 Número de catálogo	 Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>	 Este lado hacia arriba
 Marcado CE de conformidad; este dispositivo cumple con los requisitos aplicables para el marcado CE de un producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i> .	 Límite inferior del intervalo asignado	 Procedimiento ultrasensible
 Fecha de recogida	 Hombres	 Identificación exclusiva del dispositivo
 Consulte las instrucciones de uso	 Fabricante	 Límite superior del intervalo asignado
 Suficiente para <n> pruebas	 Control negativo	 Línea de llenado de orina
 Contenido del kit	 Sin esterilizar	 Solamente para EE. UU.: la ley federal de los Estados Unidos solo autoriza la venta de este dispositivo a través de un facultativo autorizado o bajo prescripción médica.
 Control	 Nombre del paciente	 Fecha de caducidad
 Fecha de fabricación	 Número del paciente	
 Dispositivo para pruebas cerca del paciente	 Abrir aquí	 Control positivo
 Dispositivo para autoexamen	 Copias QS por reacción de PCR, utilice copias QS por reacción de PCR para el cálculo de los resultados.	

Asistencia técnica

Para obtener asistencia técnica, póngase en contacto con su filial local:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Fabricante e importador

Tabla 42 Fabricante e importador



Roche Molecular Systems, Inc.
 1080 US Highway 202 South
 Branchburg, NJ 08876 USA
www.roche.com

Fabricado en los EE. UU.



Roche Diagnostics GmbH
 Sandhofer Strasse 116
 68305 Mannheim, Germany

Marcas registradas y patentes

Este producto está cubierto por una o más patentes de EE. UU. con n.º 8962293, 9102924, 8609340, 9234250, 8097717, 8192958, 10059993, 10358675, 8129118 y 6727067, y por las patentes equivalentes extranjeras.

COBAS, COBAS OMNI y AMPERASE son marcas comerciales de Roche.

La marca comercial "Armored RNA®" es propiedad de Asuragen, Inc. y Cenetron Diagnostics, Ltd.

ProClin® es una marca registrada de Rohm and Haas Company.

Vacutainer® es una marca comercial registrada de Becton Dickinson & Company.

El resto de nombres de productos y marcas comerciales son propiedad de sus respectivos propietarios.

La tecnología de prevención de contaminación cruzada de la enzima AmpErase® está protegida por la patente estadounidense 7,687,247 propiedad de Life Technologies y con licencia para Roche Molecular Systems, Inc.

Algunos componentes de este producto están cubiertos por una o varias patentes de EE. UU. y por sus equivalentes internacionales propiedad de Novartis Vaccines and Diagnostics, Inc. y con licencia para Roche Molecular Systems, Inc. y F. Hoffman-La Roche Ltd.

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

Copyright

©2021 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
 Sandhofer Str. 116
 68305 Mannheim
 Germany



Farm. ROBERTA MILE MAZZA
 PRODUCIOS ROCHE S.A.C.e.I.
 Division Diagnostica
 DT & APODERADA LEGAL

Bibliografía

1. American Academy of HIV Medicine. *Fundamentals of HIV Medicine for the HIV Specialist*. Washington, D.C.: American Academy of HIV Medicine, 2007.
2. UNAIDS. Global AIDS Update. Available at: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-update-2016_en.pdf. Accessed December 6, 2020.
3. Hoover DR, Saah AJ, Bacellar H, et al. Clinical manifestations of AIDS in the era of pneumocystis prophylaxis. Multicenter AIDS Cohort Study. *N Engl J Med*. 1993;329:1922-6. PMID: 7902536.
4. Campbell-Yesufu OT, Gandhi RT. Update on human immunodeficiency virus (HIV)-2 infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52:780-7. PMID: 21367732.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection. Available at: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/23447>. Accessed December 6, 2020.
6. Gökengin D, Geretti AM, Begovac J, et al. 2014 European Guideline on HIV testing. *Int J STD AIDS*. 2014;25:695-704. PMID: 24759563.
7. Masciotra S, McDougal JS, Feldman J, et al. Evaluation of an alternative HIV diagnostic algorithm using specimens from seroconversion panels and persons with established HIV infections. *J Clin Virol*. 2011;52 Suppl 1:S17-22. PMID: 21981983.
8. O'Brien M, Markowitz M. Should we treat acute HIV infection? *Curr HIV/AIDS Rep*. 2012;9:101-10. PMID: 22415472.
9. Branson BM, Mermin J. Establishing the diagnosis of HIV infection: new tests and a new algorithm for the United States. *J Clin Virol*. 2011;52 Suppl 1:S3-4. PMID: 21993308.
10. Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF. Acute HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2011;364:1943-54. PMID: 21591946.
11. World Health Organization. WHO Recommendations on the Diagnosis of HIV Infection in Infants and Children. Available at: <https://www.who.int/hiv/pub/paediatric/diagnosis/en/>. Accessed December 6, 2020.
12. Wittek M, Stürmer M, Doerr HW, Berger A. Molecular assays for monitoring HIV infection and antiretroviral therapy. *Expert Rev Mol Diagn*. 2007;7:237-46. PMID: 17489731.
13. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990;93:125-8. PMID: 2227421.
14. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature*. 1995;373:487-93. PMID: 7845459.
15. Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: structural basis for specificity and catalysis. *Cell*. 1995;80:869-78. PMID: 7697717.
16. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (N Y)*. 1992;10:413-7. PMID: 1368485.
17. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94. PMID: 8908518.

Farm. ROBERTA TRIFLE MAZZA
 PRODUCES ROUPE S.A. s.r.l.
 Divisione Diagnostica
 DT & APODERADA LEGAL

18. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. <https://www.cdc.gov/labs/pdf/CDC-BiosafetyMicrobiologicalBiomedicalLaboratories-2009-P.PDF>. Accessed December 2, 2020.
19. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. https://clsi.org/media/1459/m29a4_sample.pdf. Accessed December 2, 2020.

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
PRODUCIOS ROCHE S.A. C e I.
Division Diagnostica
DT & APODERADA LEGAL

Revisión del documento

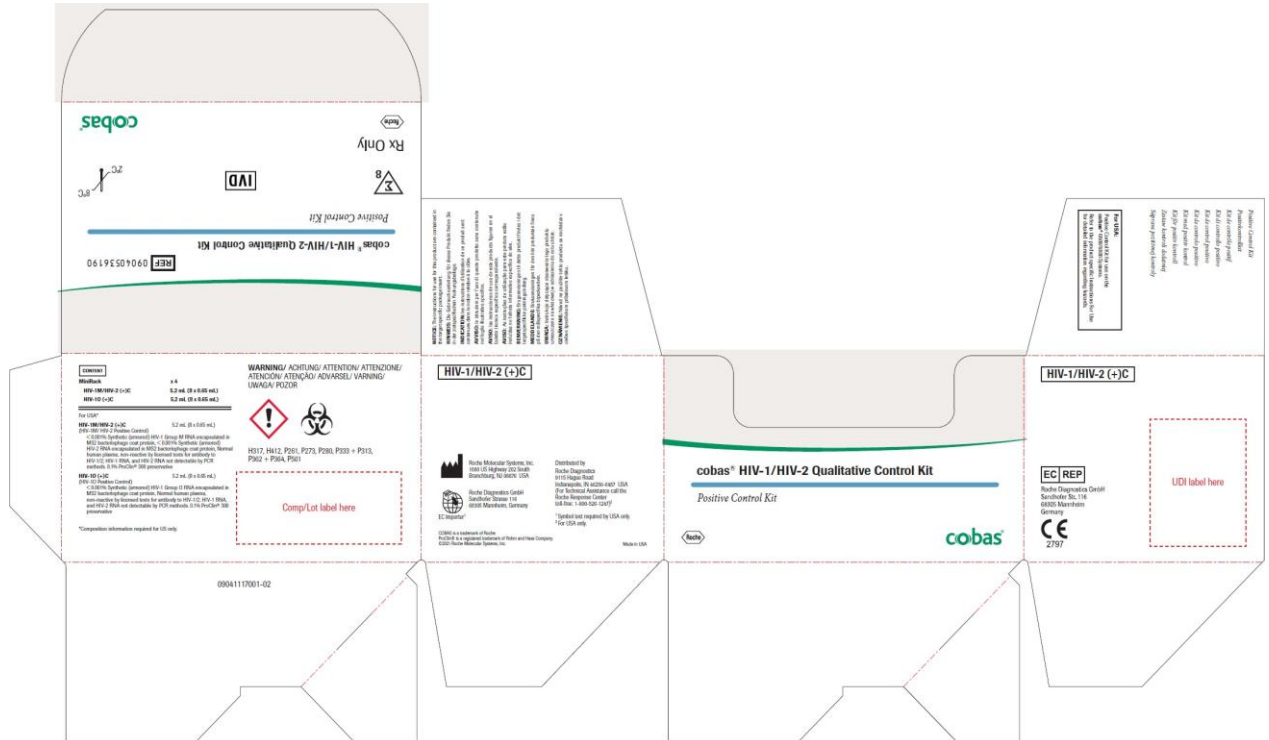
Información de revisión del documento	
Doc Rev. 1.0 12/2020	Primera publicación.
Doc Rev. 2.0 08/2021	Se ha añadido información específica sobre el cobas® 5800 . Se ha incluido la dirección del importador. Se han eliminado las direcciones del distribuidor. Se ha actualizado la página de símbolos armonizados. Póngase en contacto con su representante local de Roche para cualquier consulta.

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
PRODUCIOS ROCHE S.A. de I.
Division Diagnostica
DT & APODERADA LEGAL

PROYECTO DE ROTULO

1. cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative (N° de catálogo: 09040528190)

Rótulos externos



Drawing: CAM12010

CONTENT		HIV-1/HIV-2	
HIV-1/HIV-2 Cassette	x 1	MMX-R1	7.5 mL
PASE	22.3 mL	(Master Mix Reagent 1)	
IC	21.2 mL	Manganese acetate, Potassium hydroxide, < 0.1% Sodium azide	
EB	21.2 mL	HIV-1/HIV-2 MMX-R2	9.7 mL
MMX-R1	7.5 mL	(HIV-1/HIV-2 Master Mix Reagent 2)	
HIV-1/HIV-2 MMX-R2	9.7 mL	Tricine buffer, Potassium acetate, 18% Dimethyl sulfoxide, Glycerol,	
		Tween 20, EDTA, < 0.06% dATP, dCTP, dGTP, < 0.04% dUTP,	
		< 0.01% Upstream and downstream HIV-1, HIV-2 and Internal	
		control primers, < 0.01% Fluorescent-labeled HIV-1 and HIV-2	
		probes, < 0.01% Fluorescent-labeled Internal control probe, < 0.01%	
		Oligonucleotide aptamer, < 0.01% ZOBOD DNA polymerase, < 0.01%	
		AmpErase (uracil-N-glycosylase) enzyme (microbial), < 0.1%	
		Sodium azide	
		<i>*Composition information required for US only</i>	
For USA*		For USA:	
HIV-1/HIV-2 Cassette	x 1	cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative nucleic acid test for use on the	
PASE	22.3 mL	cobas® 6800/6800 Systems is an <i>in vitro</i> nucleic acid	
(Protease Solution)		amplification test for the qualitative detection and differentiation	
Tris buffer, < 0.05% EDTA, Calcium chloride, Calcium acetate,		of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 (HIV-1) and type	
8% (w/v) Proteasease		2 (HIV-2) in human serum and plasma. cobas® HIV-1/HIV-2 is	
IC	21.2 mL	not intended for use as a screening test for the presence of	
(Internal Control)		HIV-1 or HIV-2 in donated blood or plasma.	
Tris buffer, < 0.05% EDTA, < 0.001% Internal control armored RNA		Refer to the product specific instructions For Use for detailed	
construct (non-infectious RNA encapsulated in MS2 bacteriophage),		information regarding hazards.	
0.002% Poly (A) RNA (synthetic), < 0.1% Sodium azide			
EB	21.2 mL		
(Elution Buffer)			
Tris buffer, 0.2% Methyl-4 hydroxybenzoate			
		Roche Molecular Systems, Inc.	Distributed by
		1080 US Highway 202 South	Roche Diagnostics
		Branchburg, NJ 08876 USA	0115 Hugoe Road
			Indianapolis, IN 46250-0457 USA
			(For Technical Assistance call the
			Roche Response Center
			toll-free: 1-800-526-1247) ¹
			¹ Symbol text required by USA only.
			² For USA only.
		Roche Diagnostics GmbH	
		Sandhofer Strasse 116	
		68305 Mannheim, Germany	
		EC Importer¹	
		COBAS and AMPTASE are trademarks of Roche. ©2011 Roche Molecular Systems, Inc.	Made in USA

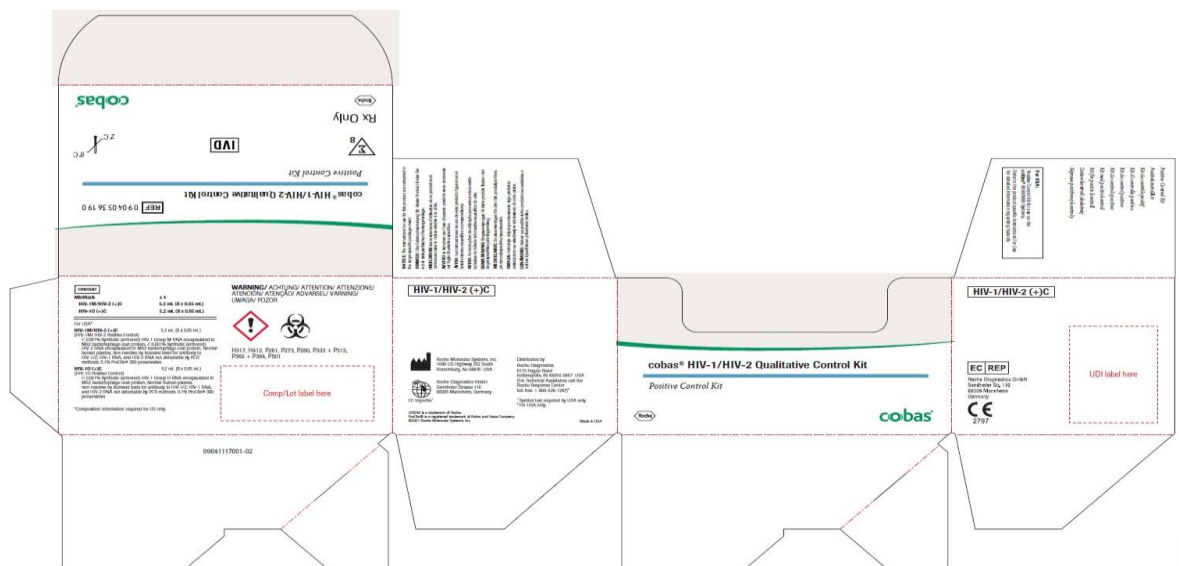
Farm. ROBERTA MILE MAZZA
 PRODUCOS ROCHE S.A. e l.
 DIVISIONE DIAGNOSTICA
 DT & APODERADA LEGAL

Rótulos internos



2. cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit (N° de catálogo: 09040536190)

Rótulos externos



Farm. ROBERTA M. LE. MAZZA
PRODUCIOS ROCHE S.A. Q. e. I.
DIVISION Diagnostica
DT & APODERADA LEGAL

CONTENT	
MiniRack	x 4
HIV-1M/HIV-2 (+)C	5.2 mL (8 x 0.65 mL)
HIV-1O (+)C	5.2 mL (8 x 0.65 mL)

For USA*

HIV-1M/HIV-2 (+)C
(HIV-1M/ HIV-2 Positive Control)
< 0.001% Synthetic (artificial) HIV-1 Group M RNA encapsulated in MS2 bacteriophage coat protein; < 0.001% Synthetic (artificial) HIV-2 RNA encapsulated in MS2 bacteriophage coat protein. Normal human plasma, non-reactive by licensed tests for antibody to HIV-1/2; HIV-1 RNA and HIV-2 RNA not detectable by PCR methods. 0.1% ProClim® 300 preservative

HIV-1O (+)C
(HIV-1O Positive Control)
< 0.001% Synthetic (artificial) HIV-1 Group O RNA encapsulated in MS2 bacteriophage coat protein. Normal human plasma, non-reactive by licensed tests for antibody to HIV-1/2; HIV-1 RNA and HIV-2 RNA not detectable by PCR methods. 0.1% ProClim® 300 preservative

*Composition information required for US only.

WARNING/ ACHTUNG/ ATTENTION/ ATTENZIONE/ ATENCI3N/ ATEN33O/ ADVARSEL/ VARNING/ UWAGA/ POZOR



H317, H412, P261, P273, P280, P303 + P313, P362 + P364, P501

Comp/Lot label here

HIV-1/HIV-2 (+)C

Roche Molecular Systems, Inc.
1180 US Highway 202 South
Branchburg, NJ 08876 USA

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

EC Importer*

Distributed by
Roche Diagnostics
9115 Hagus Road
Indianapolis, IN 46250-0457 USA
(For Technical Assistance call the
Roche Response Center
toll-free: 1-800-526-1247[†])

[†]Symbol least required by USA only
[‡]For USA only.

COBAS is a trademark of Roche.
ProClim is a registered trademark of Roche and Hoes Company
©2021 Roche Molecular Systems, Inc.

Made in USA

R3tulos internos



Farm. ROBERTA MELE MAZZA
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.
Division Diagnostica
DT & APODERADA LEGAL

Sobre-r3tulo local:
DT.: Farm. R. Mele Mazza.
Productos Roche S.A.Q. e I.
(Divisi3n Diagn3stica).
Otto Krause 4211 (CP1667)
Bs As, Arg. Producto autorizado
por ANMAT PM-740-574
Uso profesional exclusivo



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PRODUCTOS ROCHE S.A. rótulos e instrucciones de uso

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 55 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.10.14 13:29:40 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.10.14 13:29:41 -03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Certificado - Redacción libre

Número:

Referencia: 1-0047-3110-004949-22-3

**CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN E INSCRIPCIÓN
PRODUCTO MÉDICO PARA DIAGNÓSTICO IN VITRO**

Expediente N° 1-0047-3110-004949-22-3

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo con lo solicitado por Productos Roche S.A.Q. e I ; se autoriza la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS

Nombre Comercial: 1) cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative (192T) 2) cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit.

Marca(s) de (los) producto(s) médico(s): cobas®

Indicación/es de uso:

1) La prueba cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative es una prueba cualitativa que se realiza en el cobas® 5800 System, el cobas® 6800 System o el cobas® 8800 System. La prueba cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative permite la detección y diferenciación simultáneas de los ácidos nucleicos del HIV-1 y el HIV-2 en plasma conservado en ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), suero y muestras DBS de pacientes infectados. Se utilizan dos sondas que detectan el HIV-1 sin discriminar entre los subtipos del grupo M del HIV-1 ni entre los grupos O y N del HIV-1. Se utiliza una tercera sonda que detecta el HIV-2 sin discriminar entre el grupo A y B del HIV-2.

2) Control positivo para uso en los cobas® 5800/6800/8800 Systems

Forma de presentación: 1) Envases por 192 determinaciones, conteniendo:

- Solución de proteinasa (PASE) x 22,3 ml
- Control interno (IC) x 21,2 ml;
- Buffer de elución (EB) x 21,2 ml;
- Reactivo 1 de Master Mix (MMX-R1) x 7,5 ml
- Reactivo 2 de Master Mix para VIH-1/VIH-2 (HIV-1/HIV-2 MMX-R2) x 9,7 ml.

2) Envases por 2 determinaciones conteniendo:

- Control positivo para VIH-1M/VIH-2 (HIV-1M/HIV-2 (+)C) 5,2 ml (8 x 0,65 ml)
- Control positivo para VIH-1O (HIV-1O (+)C) 5,2 ml (8 x 0,65 ml);

Período de vida útil: 1-2) 24 (VEINTICUATRO) meses desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8°C.

Nombre del fabricante:

Elaborado por ROCHE MOLECULAR SYSTEMS, Inc. para ROCHE
DIAGNOSTICS GmbH.

Lugar de elaboración:

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

Grupo de Riesgo: Grupo D

Condición de uso: Uso profesional exclusivo

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del PRODUCTO PARA DIAGNÓSTICO IN VITRO PM 740-574 , con una vigencia de cinco (5) años a partir de la fecha de la Disposición autorizante.

Expediente N° 1-0047-3110-004949-22-3

N° Identificadorio Trámite: 40873

AM

Digitally signed by Gestion Documental Electronica

Date: 2022.11.11 16:36:41 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica

Date: 2022.11.11 16:36:41 -03:00