

# COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, version 2.0

## FOR BRUK TIL *IN VITRO*-DIAGNOSTIKK.

COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV  
Quantitative Test, v2.0

HCVQTV2

72 Tests

P/N: 05532264 190

COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan®  
Wash Reagent

PG WR

5.1 Liters

P/N: 03587797 190

### Innholdsfortegnelse

<b>TILTENKT BRUK</b> .....	1
<b>SAMMENDRAG OG BESKRIVELSE AV TESTEN</b> .....	2
<b>TESTPRINSIPPER</b> .....	2
<b>REAGENSER</b> .....	4
<b>ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER</b> .....	6
<b>OPPBEVARING OG HÅNDTERING</b> .....	7
<b>MATERIELL SOM MEDFØLGER</b> .....	7
<b>MATERIELL SOM KREVES, MEN SOM IKKE MEDFØLGER</b> .....	8
<b>PRØVETAKING, -TRANSPORT OG -OPPBEVARING</b> .....	9
<b>BRUKSANVISNING</b> .....	9
<b>KVALITETSKONTROLL</b> .....	12
<b>RESULTATER</b> .....	12
<b>TESTENS BEGRENSNINGER</b> .....	14
<b>INTERFERERENDE SUBSTANSER</b> .....	15
<b>VURDERING AV ANALYTISK YTELSE</b> .....	16
<b>REFERANSER</b> .....	23

### TILTENKT BRUK

COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0, er en *in vitro*-nukleinsyreamplifikasjonstest for kvantitering av hepatitt C-virus (HCV)-RNA-genotyper 1 til 6 i human EDTA-plasma eller serum ved bruk av COBAS® AmpliPrep Instrument for automatisk prøvebehandling og COBAS® TaqMan® Analyzer eller COBAS® TaqMan® 48 Analyzer for automatisk amplifikasjon og deteksjon. Testen skal brukes ved oppfølging av pasienter med kronisk HCV sammen med kliniske markører og laboratoriemarkører for infeksjon. Testen kan brukes til å vurdere sannsynligheten for vedvarende virologisk respons (SVR) på et tidlig stadium i antiviral behandling, og til å vurdere virologisk respons på antiviral behandling (responsstyrt behandling) ved å måle endringer i HCV-RNA-nivåer i serum eller EDTA-plasma.

**COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0, skal ikke brukes som screeningtest for tilstedeværelse av HCV i blod eller blodprodukter eller som en diagnostisk test for å bekrefte tilstedeværelse av HCV-infeksjon.**

## SAMMENDRAG OG BESKRIVELSE AV TESTEN

Hepatitt C-viruset anses å være det etiologiske agens som er ansvarlig for 90 til 95 % av tilfellene av posttransfusjonshepatitt<sup>1-4</sup>. HCV er et enkelttrådet, "positive sense" RNA-virus med et genom som består av ca. 9500 nukleotider som koder for 3000 aminosyrer. HCV er et blodbåret virus som kan overføres via blod og blodprodukter. Utstrakt bruk av metoder for HCV-blodscreening har i vesentlig grad redusert risikoen for transfusjonsassosiert hepatitt. Insidensen av HCV-infeksjon er høyest i forbindelse med intravenøst stoffmisbruk og noe lavere ved annen perkutan eksponering<sup>4</sup>. Den globale prevalensen av HCV-infeksjon, vurdert ut fra immunserologi, varierer fra 0,6 % i Canada til 1,5 % i Japan<sup>3</sup>. Den spontane virale clearance-raten hos eksponerte personer varierer sterkt. Mellom 10 og 60 % er rapportert som målt klinisk ved normalisering av leverenzymer og clearance av HCV-RNA i plasma<sup>5</sup>.

HCV-viruspartikler kan ikke dyrkes fra infiserte blodprøver. Derfor har tilstedeværelsen av anti-HCV-antistoffer hos pasienter som er smittet med HCV, ført til utvikling av immunserologiske analyser som er spesifikke for disse antistoffene. Tilstedeværelsen av anti-HCV-antistoffer er imidlertid et mål på tidligere eksponering for HCV-infeksjon, men kan ikke betraktes som en markør på en pågående infeksjon. Måling av alanine aminotransferase-verdier (ALT) regnes også som en surrogatmarkør på HCV-infeksjon, men er ikke et direkte mål på viremi.

Derimot er kvantitering av HCV-RNA for å måle virusmengde ved baseline og for å overvåke under behandling, godt utprøvd for å vise effekt av antiviral respons på kombinasjonsbehandling med peginterferon pluss ribavirin<sup>6-10</sup>. Gjeldende retningslinjer for kontroll og behandling av HCV anbefaler kvantitativ testing for HCV-RNA før start av antiviral behandling, under behandling (responsstyrt behandling) og generelt 12 til 24 uker etter avsluttet behandling. Målet for behandlingen er fravær av detekterbart HCV-RNA med en sensitiv test, tatt 24 uker etter avsluttet behandling. Denne vil indikere at vedvarende virologisk respons (SVR) er oppnådd<sup>11</sup>. Under antiviral behandling observeres det ofte en tidlig virologisk respons (EVR), definert som en to-logs eller høyere reduksjon av HCV-RNA etter 12 uker med behandling. Manglende evne til å oppnå EVR har en høy negativ prediktiv verdi for oppnåelse av SVR, og er inkorporert i stoppereglene for virkningsløs behandling med pegylert interferon pluss ribavirin<sup>11-13</sup>. En rask viral respons (RVR), udetekterbare nivåer av HCV-RNA etter 4 uker med behandling, har en høy positiv prediktiv verdi for SVR<sup>14</sup>. Bestemmelse av den virale kinetikken under behandling har nylig blitt brukt for å ytterligere persontilpasse behandlingsvarigheten med nye direktevirkende, antivirale agens for behandling av kronisk HCV-infeksjon<sup>15,16</sup>.

## TESTPRINSIPPER

COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0, er en nukleinsyreamplifikasjonstest for kvantitering av hepatitt C-virus (HCV)-RNA i humant serum eller EDTA-plasma. Prøveprepareringsprosedyren er automatisert med COBAS® AmpliPrep Instrument, og amplifikasjon og deteksjon er automatisert ved hjelp av COBAS® TaqMan® Analyzer eller COBAS® TaqMan® 48 Analyzer.

COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0, er basert på tre hovedprosesser: (1) prøvepreparering for å isolere HCV-RNA, (2) revers transkripsjon av mål-RNA for å generere komplementær DNA (cDNA) og (3) samtidig PCR-amplifikasjon av mål-cDNA og deteksjon av splittede dobbelmerkede og målspecifikke oligonukleotiddeteksjonsprober.

## Preparering av prøver

COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0, benytter automatisert prøvepreparering i COBAS® AmpliPrep Instrument ved hjelp av en generisk silisiumbasert bindingsteknikk. Innmatingsvolum av prøve er 650 µl, hvorav 500 µl EDTA-plasma eller serum blir bearbeidet i prosedyren. HCV-viruspartiklene lyseres gjennom inkubasjon ved forhøyet temperatur med en protease og kaotropisk lyserings-/bindingsbuffer som frigjør nukleinsyrer og beskytter det frigjorte HCV-RNA-et fra RNaser i serum eller EDTA-plasma. Protease og et kjent antall HCV-quantiteringsstandard (QS)-RNA-molekyler tilsettes hver prøve sammen med lyserings-reagens og magnetiske glasspartikler. Deretter blir blandingen inkubert, og HCV-RNA og HCV-QS-RNA bindes til overflaten av de magnetiske glasspartiklene. Ubundne substanser, slik som salter, proteiner og andre cellulære forurensninger, fjernes ved å vaske de magnetiske glasspartiklene. Etter separasjon av mikro-partiklene og fullføring av vaskerinnene elueres de adsorberte nukleinsyrene ved forhøyet temperatur i en vandig løsning. Den behandlede prøven, som inneholder frigjort HCV-RNA og HCV-QS-RNA, tilsettes til amplifikasjonsblandingen og overføres til COBAS® TaqMan® Analyzer eller COBAS® TaqMan® 48 Analyzer.

## Revers transkripsjon og PCR-amplifikasjon

COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0, bruker revers transkripsjon av HCV-RNA til komplementær DNA (cDNA)- og PCR-amplifikasjon av cDNA ved bruk av primere som definerer en sekvens innen den høykonserverte regionen i den 5' ikke-translaterte regionen av HCV-genomet<sup>17</sup>. Nukleotidsekvensen av primere er optimert for å gi en likeverdig amplifikasjon av HCV-genotyper 1 til 6. Revers transkripsjons- og PCR-amplifikasjonsreaksjon utføres med en optimalisert blanding av termostabile rekombinante enzymer: Z05- og Z05D-DNA-polymerase. I nærvær av mangan ( $Mn^{2+}$ ) og under passende bufferforhold har Z05 og Z05D både revers transkriptase- og DNA-polymeraseaktivitet. Dermed kan både revers transkripsjon og PCR-amplifikasjon finne sted sammen med sanntidsdeteksjon av ampliconet.

Bearbeidede prøver tilsettes amplifikasjonsblandingen i amplifikasjonsrør (K-rør) der både revers transkripsjon og PCR-amplifikasjon skjer. Reaksjonsblandingen varmes opp for å gjøre det mulig for en nedstrømsprimer å hybridisere spesifikt til mål-HCV-RNA og til HCV-QS-RNA. I nærvær av  $Mn^{2+}$  og deoksynukleotidtrifosfater (dNTP-er) i overskudd, inkludert deoksyadenosin-, deoksyguanosin-, deoksytyridin- og deoksyuridintrifosfater, forlenger Z05- og Z05D-polymerasen de hybridiserte primerne og danner en DNA-tråd som er komplementær til mål-RNA.

### Målampifikasjon

Etter revers transkripsjon av HCV-mål-RNA og HCV-QS-RNA, varmes reaksjonsblandingen opp i termocycleren i COBAS® TaqMan® Analyzer eller COBAS® TaqMan® 48 Analyzer for å denaturere RNA:cDNA-hybriden og eksponere de spesifikke primermålekvensene. Når blandingen kjøles ned, hybridiseres primerne til mål-cDNA. I nærvær av  $Mn^{2+}$  og deoksynukleotidtrifosfater (dNTP-er) i overskudd forlenger den termostabile DNA-polymerasen (Z05 og Z05D) de hybridiserte primerne langs måltemplatene og produserer et dobbelttrådet DNA-molekyl som kalles et amplicon. COBAS® TaqMan® Analyzer eller COBAS® TaqMan® 48 Analyzer gjentar denne prosessen automatisk i et bestemt antall sykluser, der hver syklus skal doble mengden amplicon-DNA. Ønsket antall sykluser er forhåndsprogrammert i COBAS® TaqMan® Analyzer eller COBAS® TaqMan® 48 Analyzer. Amplifikasjonen skjer kun i HCV-genomets region mellom primere. Hele HCV-genomet amplifiseres ikke.

### Selektiv amplifikasjon

Selektiv amplifikasjon av målnukleinsyre fra prøven oppnås i COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0, ved hjelp av AmpErase-enzym (uracil-N-glykosylase) og deoksyuridintrifosfat (dUTP). AmpErase-enzymet gjenkjenner og katalyserer destruksjon av DNA-tråder som inneholder deoksyuridin<sup>18</sup>, men ikke DNA som inneholder deoksytymidin. Deoksyuridin finnes ikke i naturlig forekommende DNA, men finnes alltid i amplicon på grunn av bruken av deoksyuridintrifosfat som en av dNTP-ene i Master Mix-reagenset. Det er derfor kun amplicon som inneholder deoksyuridin. Deoksyuridin gjør kontamineringen av amplicon mottakelig for destruksjon av AmpErase-enzymet forut for amplifikasjon av mål-DNA. I tillegg vil uspesifikke produkter som oppstår etter innledende aktivering av Master Mix med mangan, ødelegges av AmpErase-enzymet. AmpErase-enzymet, som inngår i Master Mix-reagenset, katalyserer nedbrytningen av DNA som inneholder deoksyuridin, ved å bryte deoksyuridingsgruppen deoksyribosekjede ved C1-posisjonen. Ved temperaturøkning i det første varmetrinnet brytes amplicon-DNA-kjeden der deoksyuridinet finnes, noe som igjen fører til at DNA ikke lenger er amplifiserbart. AmpErase-enzymet forblir inaktivt i lengre tid når det utsettes for temperaturer over 55 °C, dvs. gjennom alle termosykliske trinn, og derfor blir ikke målamplicon som dannes under PCR-reaksjonen, ødelagt.

### Deteksjon av splittede dobbelmerkede prøber og HCV-RNA-kvantitering

COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0, anvender sanntids<sup>24,25</sup> PCR-teknologi. Bruken av dobbelt-fluoromerkede prøber muliggjør sanntidsdeteksjon av akkumulert PCR-produkt ved å måle emisjonsintensiteten av rapporteringsfluorescensen som frigjøres under amplifikasjonsprosessen. Probene består av HCV- og HCV-QS-spesifikke oligonukleotidprøber med en rapporteringsfluorofor og en slukkerfluorofor. I COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0, er HCV og HCV-QS-probene merket med ulike rapporteringsfluoroforer. Når disse probene er intakte, undertrykkes rapporteringsfluoroforenes fluorescens på grunn av nærheten til slukkerfluoroforen gjennom energioverføring av Førstetype. Under PCR hybridiseres proben til en målsekvens og splittes av 5'→3' nukleaseaktivitet hos de termostabile Z05- og Z05D-DNA-polymerasene. Så snart rapporterings- og slukkerfluoroforene er frigjort og separert, forekommer det ikke lenger slukking, og rapporteringsfluoroforenes fluorescensaktivitet øker. Amplifikasjonen av HCV-RNA og HCV-QS-RNA måles uavhengig av hverandre og ved ulike bølgelengder. Denne prosessen gjentas et visst antall sykluser, der hver syklus effektivt øker emisjonsintensiteten hos de individuelle rapporteringsfluoroforene og gir en uavhengig identifikasjon av HCV-RNA og HCV-QS-RNA. Den PCR-syklusen hvor starten på en eksponentiell vekstkurve inntreffer, er relatert til mengden kildemateriale ved starten av PCR-reaksjonen.

Kvantiteringen av HCV-RNA-virus utføres ved hjelp av HCV-QS. Kvantiteringsstandarden kompensere for hemmingseffekter og kontrollerer prepareringen og amplifikasjonsprosessene slik at kvantiteringen av HCV-RNA blir korrekt i hver prøve. HCV-QS er en ikke-infeksiøs Armored ("pansret") RNA (aRNA)-konstruksjon som inneholder fragmenter av HCV-sekvenser med identiske primerbindingsregioner som mål-HCV-RNA, og en unik probebindingsregion som gjør det mulig å skille HCV-QS fra mål-HCV-amplicon.

Et kjent kopiantall av HCV-QS tilsettes i hver prøve og medføres gjennom trinnene med prøvepreparering, revers transkripsjon, PCR-amplifikasjon og deteksjon av splittede dobbelmerkede oligonukleotiddeteksjonsprober. COBAS® TaqMan® Analyzer eller COBAS® TaqMan® 48 Analyzer beregner HCV-RNA-nivåene i testprøvene ved å sammenligne HCV-signalene med HCV-QS-signalene for hver prøve og kontroll.

Under forlengelsesfasen av PCR i COBAS® TaqMan® Analyzer eller COBAS® TaqMan® 48 Analyzer, blir prøvene belyst og eksitert med filtrert lys, og de filtrerte emisjonsfluorescensdataene registreres for hver prøve. Avlesningene fra hver prøve korrigeres deretter for instrumentvariasjoner. Instrumentet sender disse fluorescensavlesningene til AMPLILINK Software, og de blir lagret i en database. Forhåndsdefinerte kontrollkriterier brukes for å avgjøre om resultatsettene for HCV-RNA og HCV-QS-RNA kan aksepteres som gyldige resultater. Dersom resultatsettene ligger utenfor de forhåndsbestemte akseptkriteriene, vil de bli flagget. Etter at alle forhåndskontroller er fullført og godkjent, behandles fluorescensresultatene for å generere Ct-verdier for HCV-RNA og HCV-QS-RNA. De lotspesifikke kalibreringsverdiene som leveres sammen med COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0, genereres ved å bruke kalibreringsmateriale og brukes til å beregne titerverdier for prøver og kontroller basert på differansen mellom HCV-RNA- og HCV-QS-RNAs Ct-verdier. COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0, er standardisert i henhold til WHO International Standard for Hepatitis C Virus RNA for Nucleic Acid Amplification Technology (NAT) Assays (NIBSC-kode 96/798)<sup>22</sup>, og titerresultater rapporteres i internasjonale enheter per milliliter (IU/ml).

## REAGENSER

### COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV

#### Quantitative Test, v2.0

(P/N: 05532264 190)

<b>HCVQTV2</b>
----------------

**72 tester**

#### HCV QT v2.0 CS1

(HCV-reagenskassett med magnetiske glasspartikler)

Magnetiske glasspartikler

Tris-buffer

0,09 % natriumazid

0,1 % metylparaben

1 x 72 tester

1 x 7,0 ml

#### HCV QT v2.0 CS2

(HCV lyseringsreagenskassett)

Natriumsitratdihydrat

42,5 % guanidintiocyanat

< 6 % polydocanol

0,9 % ditiotriitol

1 x 72 tester

1 x 78 ml

#### HCV QT v2.0 CS3

HCV multireagenskassett inneholder:

##### Pase

(proteinaseløsning)

Tris-buffer

< 0,05 % EDTA

Kalsiumklorid

Kalsiumacetat

≤ 7,8 % proteinase

Glyserol

1 x 72 tester

1 x 3,8 ml

##### EB

(elueringsbuffer)

Tris-base-buffer

0,09 % natriumazid

1 x 8,1 ml

**HCV QT v2.0 CS4**

1 x 72 tester

HCV testspesifikk reagenskasset inneholder:

**QS**

1 x 3,6 ml

(HCV kvantiteringsstandard)

Tris-buffer

EDTA

&lt; 0,002 % Poly rA RNA (syntetisk)

&lt; 0,001 % Armored ("pansret") HCV-RNA-konstruksjon som

inneholder HCV-primerbindende sekvenser og en unik

probebindende region (ikke-infeksiøs RNA i MS2-bakteriofag)

0,05 % natriumazid

**MMX**

1 x 3,5 ml

(HCV Master Mix)

Trisinbuffer

Kaliumacetat

Kaliumhydroksid

&lt; 20 % dimetylsulfoksid

Glyserol

&lt; 0,004 % dATP, dCTP, dGTP, dUTP

&lt; 0,002 % oppstrøms- og nedstrøms- HCV-primere til

den 5' ikke-translaterte HCV-regionen

&lt; 0,001 % fluoroformerkede oligonukleotidprober

spesifikke for HCV og HCV-kvantiteringsstandard

&lt; 0,001 % oligonukleotidaptamer

&lt; 0,05 % Z05- og Z05D-DNA-polymerase (mikrobiell)

&lt; 0,1 % AmpErase (uracil-N-glykosylase) enzym (mikrobiell)

0,09 % natriumazid

**Mn<sup>2+</sup>**

1 x 19,8 ml

(Manganløsning)

&lt; 0,5 % manganacetat

Isedikk

0,09 % natriumazid

**HCV H(+)-C, v2.0**

6 x 0,85 ml

(HCV høy positiv kontroll)

&lt; 0,001 % Armored ("pansret") HCV-RNA-konstruksjon som inneholder

HCV-sekvenser (ikke-infeksiøs RNA i MS2 bakteriofag)

Negativt humant plasma, ikke-reaktivt med tester for antistoff mot HCV,

antistoff mot HIV-1/2, HIV p24-antigen og HBsAg; HIV-1-RNA,

HCV-RNA og HBV-DNA ikke detekterbart med PCR-metoder

0,1 % ProClin® 300 konserveringsvæske

**HCV L(+)-C, v2.0**

6 x 0,85 ml

(HCV lav positiv kontroll)

&lt; 0,001 % Armored ("pansret") HCV-RNA-konstruksjon som inneholder

HCV-sekvenser (ikke-infeksiøs RNA i MS2 bakteriofag)

Negativt humant plasma, ikke-reaktivt med tester for antistoff mot HCV,

antistoff mot HIV-1/2, HIV p24-antigen og HBsAg; HIV-1-RNA,

HCV-RNA og HBV-DNA ikke detekterbart med PCR-metoder

0,1 % ProClin® 300 konserveringsvæske

**CTM (-) C**

6 x 1,0 ml

[COBAS® TaqMan® negativ kontroll (humant plasma)]

Negativt humant plasma, ikke-reaktivt med tester for antistoff mot HCV,

antistoff mot HIV-1/2, HIV p24-antigen og HBsAg; HIV-1-RNA,

HCV-RNA og HBV-DNA ikke detekterbart med PCR-metoder

0,1 % ProClin® 300 konserveringsvæske

**HCV H(+)-C, v2.0 Clip**

1 x 6 klips

(strekkodeklips for HCV høy positiv kontroll)

**HCV L(+)**C**, v2.0 Clip**  
(strekkodeklips for HCV lav positiv kontroll)

1 x 6 klips

**HCV (-) **C**, v2.0 Clip**  
(strekkodeklips for HCV negativ kontroll)

1 x 6 klips

**COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® Wash Reagent**  
COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® vaskereagens  
(P/N: 03587797 190)

**PG WR**

1 x 5,1 l

**PG WR**

(COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® vaskereagens)  
Natriumsitratdihydrat  
< 0,1 % N-metylisotiazolon-HCl

## ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER

Som for andre laboratorieprosedyrer er god laboratorieteknikk essensiell for å sikre optimal ytelse for denne analysen. På grunn av testens høye sensitivitet, må det utvises aktsomhet for å sikre at reagenser og amplifikasjonsblandinger ikke kontamineres.

- A. FOR BRUK TIL *IN VITRO*-DIAGNOSTIKK.
- B. Denne testen skal brukes til humane serum- eller plasmaprøver med EDTA som antikoagulant.
- C. Ikke pipetter med munnen.
- D. Det må ikke spises, drikkes eller røykes i laboratoriets arbeidsområder. Bruk beskyttende engangshansker, laboratoriefrakk og vernebriller når du håndterer prøver og reagenser. Vask hendene nøye etter håndtering av prøver og reagenser.
- E. Unngå mikrobiell kontaminering og ribonukleasekontaminering av reagensene når du pipetterer ut porsjoner fra kontrollflasker.
- F. Bruk av sterile engangspipetter og RNase-frie pipettespisser anbefales.
- G. Kontroller fra ulike lot eller ulike flasker fra samme lot må ikke blandes sammen.
- H. Reagenskassetter eller kontroller fra ulike kit må ikke blandes.
- I. COBAS® AmpliPrep-kassetter må ikke åpnes, flasker må ikke byttes om, fjernes eller settes til.
- J. Kast ubrukte reagenser, avfall og prøver i henhold til nasjonalt, regionalt og lokalt regelverk.
- K. Kit som er utgått på dato, må ikke brukes.
- L. Dataark om sikkerhet (SDS) kan på forespørsel sendes fra ditt lokale Roche-kontor.
- M. Prøver og kontroller må håndteres som infeksjøs, og sikre laboratorierutiner må følges. Disse er beskrevet i *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*<sup>19</sup> og i CLSI-dokument M29-A3<sup>20</sup>. Rengjør og desinfiser alle arbeidsoverflater nøye med en nylaget løsning av 0,5 % natriumhypokloritt i deionisert eller destillert vann.
- N. **CTM (-) C, HCV L(+)**C**, v2.0** og **HCV H(+)**C**, v2.0** inneholder humant plasma utskilt fra humant blod. Kildematerialet er testet og har vist seg å være ikke-reaktivt for hepatitt B overflateantigen (HBsAg), antistoffer mot HIV-1/2 og HCV og HIV p24-antigen. Testing av negativt humant plasma med PCR-metoder viste ikke detekterbart HIV-1-RNA, HCV-RNA eller HBV-DNA. Ingen kjente testmetoder kan fullstendig garantere at produkter fra humant blod ikke vil kunne overføre infeksjøs agens. Derfor må alt humant materiale, inkludert **CTM (-) C, HCV L(+)**C**, v2.0** og **HCV H(+)**C**, v2.0**, betraktes som potensielt infeksjøs.
- O. **MGP, EB, QS, Mn<sup>2+</sup>** og **MMX** inneholder natriumazid. Natriumazid kan reagere med bly- og kobberor og danne svært eksplosive metallazider. Hvis løsninger som inneholder natriumazid, helles i avløp i laboratoriet, må de skylles ned med store mengder vann for å unngå oppsamling av azid.

- P. Bruk vernebriller, laboratoriefrakk og engangshansker ved håndtering av reagenser. Unngå kontakt med hud, øyne eller slimhinner. Skyll umiddelbart med mye vann hvis slik kontakt oppstår. Hvis kontaktstedet ikke blir behandlet, kan det oppstå brannskade. Fortynn med vann før du tørker opp eventuelt søl fra disse reagensene.
- Q. Ikke la **HCV QT v2.0 CS2** og flytende avfall, inkludert avfall fra COBAS® AmpliPrep SPU-er (Specimen Processing Units) fra COBAS® AmpliPrep Instrument, som inneholder guanidinetiocyanat, komme i kontakt med natriumhypoklorittløsning (blekemiddel). Disse blandingene kan produsere en svært giftig gass.

## OPPBEVARING OG HÅNDTERING

- A. Inspiser visuelt alle reagenskassetter og rør før bruk for å sikre at det ikke er tegn på lekkasje. Ikke bruk materialet til testing hvis det er tegn på lekkasje.
- B. Oppbevar **HCV QT v2.0 CS1**, **HCV QT v2.0 CS2**, **HCV QT v2.0 CS3** og **HCV QT v2.0 CS4** ved 2–8 °C. Når disse reagensene er uåpnet, er de stabile til utløpsdato. Når de er åpnet, er disse reagensene stabile i 70 dager ved 2–8 °C eller til utløpsdato, avhengig av hva som kommer først. **HCV QT v2.0 CS1**, **HCV QT v2.0 CS2**, **HCV QT v2.0 CS3** og **HCV QT v2.0 CS4** kan brukes i maksimalt 96 timer til sammen i COBAS® AmpliPrep Instrument. Reagenser må oppbevares ved 2–8 °C mellom instrumentsyklusene.
- C. Oppbevar **HCV H(+ )C, v2.0**, **HCV L(+ )C, v2.0** og **CTM (–) C** ved 2–8 °C. Kontrollene er stabile til angitt utløpsdato. Etter åpning må alle ubrukte rester kastes.
- D. Oppbevar strekkodeklips [**HCV H(+ )C, v2.0 Clip**, **HCV L(+ )C, v2.0 Clip** og **HCV (–) C, v2.0 Clip**] ved 2–30 °C.
- E. Oppbevar **PG WR** ved 2–30 °C. Ubrukt **PG WR** er stabilt til angitt utløpsdato. Etter åpning er dette reagentet stabilt i 28 dager ved 2–30 °C eller til utløpsdato, avhengig av hva som kommer først.

## MATERIELL SOM MEDFØLGER

COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0

HCVQTV2

### HCV QT v2.0 CS1

(HCV-reagenskassett med magnetiske glasspartikler)

### HCV QT v2.0 CS2

(HCV lyseringsreagenskassett)

### HCV QT v2.0 CS3

(HCV multireagenskassett)

### HCV QT v2.0 CS4

(HCV testspesifikk reagenskassett)

### HCV H(+ )C, v2.0

(HCV høy positiv kontroll)

### HCV L(+ )C, v2.0

(HCV lav positiv kontroll)

### CTM (–) C

[COBAS® TaqMan® negativ kontroll (humant plasma)]

### HCV H(+ )C, v2.0 Clip

(strekkodeklips for HCV høy positiv kontroll)

### HCV L(+ )C, v2.0 Clip

(strekkodeklips for HCV lav positiv kontroll)

### HCV (–) C, v2.0 Clip

(strekkodeklips for HCV negativ kontroll)

**PG WR**

(COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® vaskereagens)

**MATERIELL SOM KREVES, MEN SOM IKKE MEDFØLGER**

**Instrumentering og programvare**

- COBAS® AmpliPrep Instrument
  - COBAS® TaqMan® Analyzer eller COBAS® TaqMan® 48 Analyzer
  - Dokkingstasjon (valgfritt)
  - **cobas p** 630 instrument (valgfritt)
  - AMPLILINK Software, versjon 3.3 eller versjon 3.4
  - Kontrollenhet for AMPLILINK Software, med skriver
  - Instrument- og programvaremanualer:
    - Instrumentmanual for COBAS® AmpliPrep Instrument for bruk med AMPLILINK Software, versjon 3.3 og 3.4
    - Instrumentmanual for COBAS® TaqMan® Analyzer for bruk med AMPLILINK Software, versjon 3.3 og 3.4
    - Instrumentmanual for COBAS® TaqMan® 48 Analyzer for bruk med AMPLILINK Software, versjon 3.3 og 3.4
    - Applikasjonsmanual for AMPLILINK Software, versjon 3.3 for bruk med COBAS® AmpliPrep Instrument, COBAS® TaqMan® Analyzer, COBAS® TaqMan® 48 Analyzer, COBAS® AMPLICOR Analyzer og **cobas p** 630 instrument
- eller
- Applikasjonsmanual for AMPLILINK Software, versjon 3.4
  - Valgfritt: operatørmal for **cobas p** 630 instrument, programvareversjon 2.2
- Testdefinisjonsfil (TDF). Se produktinformasjonskortet som følger med kitet for TDF-navn og gjeldende versjon.

**Annet materiale**

- Prøvestativ (SK24-stativ)
- Reagensstativ
- SPU-stativ
- K-carrier
- K-carrier, løfteverktøy
- K-carrier, stativ
- Pipetter med aerosolbarriere- eller "positive displacement" RNase-frie spisser (kapasitet 1000 µl). Pipettene skal ha en nøyaktighet innenfor 3 % av angitt volum. Aerosolbarriere- eller RNase-frie "positive displacement"-spisser må brukes for å hindre krysskontaminering mellom prøver og amplicon.
- Engangshansker, uten pudder
- Vortexmikser

**Engangsartikler**

- Prøveprepareringsenheter (SPU-er)
- Rør for innmating av prøver (S-rør) med strekkodeetiketter
- Stativ med K-spisser
- K-rør, eske med 12 x 96

## PRØVETAKING, -TRANSPORT OG -OPPBEVARING

**MERK:** Alle prøver og kontroller må behandles som om de er potensielt infeksiose.

### Prøvetaking og -oppbevaring

COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0, skal brukes for serum- eller EDTA-plasmaprøver. Blodprøver må tas i SST® serumseparatorrør, BD Vacutainer® PPT™ plasmaprepareringsrør for molekylære diagnostiske testmetoder eller i sterile rør med EDTA (lyselilla topp) som antikoagulant. Følg produsentens anvisninger for håndtering av prøvetakingsrør. Ferske prøver (fullblod) kan oppbevares ved 2–25 °C i inntil 24 timer før sentrifugering. Etter sentrifugering overføres serum eller EDTA-plasma til et sterilt polypropylenrør. Det anbefales at prøvene oppbevares i porsjoner på ca. 1000 µl i sterile 2,0 ml polypropylenrør med skrukork (for eksempel 2-ml mikrorør med skrukork fra Sarstedt). Serum- eller EDTA-plasmaprøver kan oppbevares:

- Ved 2–8 °C i opptil 72 timer
- Ved –20 °C til –80 °C i opptil 6 uker

Serum- og EDTA-plasmaprøver kan fryses ned og tines opptil fem ganger uten tap av HCV-RNA.

### Prøvetransport

Transport av fullblod, serum eller EDTA-plasma må skje i henhold til nasjonalt, regionalt og lokalt regelverk for transport av biologisk materiale<sup>21</sup>. Fullblod må transporteres ved 2–25 °C og sentrifugeres innen 24 timer etter prøvetaking. EDTA-plasma eller serum kan transporteres ved 2–8 °C eller nedfrosset ved –20 °C til –80 °C.

## BRUKSANVISNING

Detaljerte anvisninger for bruk, en detaljert beskrivelse av mulige konfigurasjoner, utskrift av resultater og tolking av flagg, kommentarer og feilmeldinger finner du i manualene for AMPLILINK Software, versjon 3.3 eller versjon 3.4, i avsnittet "Instrumentering og programvare".

### Størrelse på analyseserie og arbeidsflyt

Hvert kit inneholder reagenser som er tilstrekkelig for 72 tester, og disse kan utføres i analyseserier på 12 til 24 tester. Minst én av hver kontroll [**CTM (–) C**, **HCV L(+)**C****, **v2.0** og **HCV H(+)**C****, **v2.0**] må tas med i hver analyseserie (se avsnittet "Kvalitetskontroll"). Analyseingen i COBAS® TaqMan® Analyzer eller COBAS® TaqMan® 48 Analyzer må startes innen 120 minutter etter at preparering av prøver og kontroller er fullført. Preparerte prøver og kontroller må ikke fryses ned eller oppbevares ved 2–8 °C.

### Prøve- og kontrollpreparering

Ved bruk av frosne prøver må prøvene stå i romtemperatur til de er helt tinte og deretter vortexes i 3–5 sekunder før bruk. Kontrollene skal tas ut fra kjølelageringen på 2–8 °C og oppnå romtemperatur og vortexes i 3–5 sekunder før bruk.

### Klargjøring av COBAS® AmpliPrep Instrument

#### Del A. Vedlikehold og gjennomskylling

- A1. COBAS® AmpliPrep Instrument er klart for drift i standby-modus.
- A2. Slå kontrollenheten for AMPLILINK Software på ON. Klargjør kontrollenheten på følgende måte:
  1. Logg på operativsystemet Microsoft Windows.
  2. Dobbeltklikk på ikonet for AMPLILINK Software.
  3. Logg deg på AMPLILINK Software ved å taste inn tildelt bruker-ID og passord.
- A3. Kontroller beholdningen av **PG WR** fra skjermbildet **Status**. Skift ut om nødvendig.
- A4. Utfør alle vedlikeholdsprosedyrer som er angitt på fanen **Due**. COBAS® AmpliPrep Instrument vil automatisk skylle igjennom ("prime") systemet.

## Del B. Lasting av reagenskassetter

**MERK:** Alle reagenskassetter skal tas ut fra 2–8 °C lagringsstedet, umiddelbart lastes inn i COBAS® AmpliPrep Instrument og skal stå i romtemperatur i instrumentet i minst 30 minutter før den første prøven skal analyseres. Ikke la reagenskassetene oppnå romtemperatur utenfor instrumentet, da det kan forårsake kondens på strekkodeetikettene. Ikke tork av kondens fra strekkodeetikettene hvis dette skulle forekomme.

- B1. Plasser **HCV QT v2.0 CS1** i et reagensstativ. Plasser **HCV QT v2.0 CS2**, **HCV QT v2.0 CS3** og **HCV QT v2.0 CS4** i et eget reagensstativ.
- B2. Sett inn reagensstativet som inneholder **HCV QT v2.0 CS1** i posisjon A i COBAS® AmpliPrep Instrument.
- B3. Sett inn reagensstativet som inneholder **HCV QT v2.0 CS2**, **HCV QT v2.0 CS3** og **HCV QT v2.0 CS4** i posisjon **B**, **C**, **D** eller **E** i COBAS® AmpliPrep Instrument (se de relevante instrumentmanualene for ytterligere informasjon).

## Del C. Lasting av engangsartikler

**MERK:** Bestem antall COBAS® AmpliPrep-reagenskassetter, prøveprepareringsenheter (SPU-er), Input S-rør, K-spisser og K-rør som skal brukes. En SPU, ett Input S-rør, én K-spiss og ett K-rør er nødvendig for hver prøve eller kontroll.

Det finnes flere mulige konfigurasjoner for bruk av COBAS® AmpliPrep Instrument med COBAS® TaqMan® Analyzer eller COBAS® TaqMan® 48 Analyzer. Avhengig av den valgte konfigurasjonen settes det inn passende antall reagenskassetstativer, prøvestativer med Input S-rør, SPU-stativer, K-spissstativer, K-rørstativer og K-carriers på K-carrier-stativer i de respektive stativposisjonene i COBAS® AmpliPrep Instrument

- C1. Plasser SPU-ene i SPU-stativene, og sett stativene i posisjon **J**, **K** eller **L** i COBAS® AmpliPrep Instrument.
- C2. Avhengig av den valgte konfigurasjonen settes fylte K-rør-stativer i posisjon **M**, **N**, **O** eller **P** i COBAS® AmpliPrep Instrument.
- C3. Plasser fylte K-spiss-stativ(er) i posisjon **M**, **N**, **O** eller **P** i COBAS® AmpliPrep Instrument.
- C4. Avhengig av den valgte konfigurasjonen settes fylte K-carriers på K-carrier-stativer i posisjon **M**, **N**, **O** eller **P** i COBAS® AmpliPrep Instrument.

## Del D. Bestilling og innlasting av prøver

- D1. Klargjør prøvestativene på følgende måte: Fest en strekkodeklips til hver prøvestativposisjon der en prøve (S-rør) skal plasseres. Fest en av de spesifikke strekkodeklipsene for kontrollene [**CTM (-) C**, **HCV L(+)**C**, v2.0** og **HCV H(+)**C**, v2.0**] i hver prøvestativposisjon der kontrollene (S-rør) skal plasseres. Kontrollenes strekkodeklips skal ha samme kontrollnummer som lotnummeret på kontrollflaskene i kitet. Sørg for å sette riktig kontroll i posisjonen med tilsvarende strekkodeklips. Plasser ett Input S-rør i hver posisjon som har en strekkodeklips.
- D2. Bruk AMPLILINK Software til å opprette prøvebestillinger for hver prøve og kontroll i vinduet **Orders** i mappen **Sample**. Velg den korrekte testfilen, og avslutt med å lagre.
- D3. Tildel prøve- og kontrollbestillinger til prøvestativposisjoner i vinduet **Orders** i mappen **Sample Rack**. Prøvestativnummeret må stemme overens med det stativet som ble klargjort i trinn D1.
- D4. Skriv ut rapporten Sample Rack Order og bruk den som arbeidsark.
- D5. Klargjør prøve- og kontrollstativ i det reserverte området for tilsetning av prøver og kontroll på følgende måte: Vortex hver prøve og kontroll [**CTM (-) C**, **HCV L(+)**C**, v2.0** og **HCV H(+)**C**, v2.0**] i 3 til 5 sekunder. Vær forsiktig, slik at hanskene ikke kontamineres når prøver og kontroller behandles.

- D6. Overfør 650 µl av hver prøve og kontroll [CTM (-) C, HCV L(+)C, v2.0 og HCV H(+)C, v2.0] til det korresponderende strekkodemerkede Input S-røret ved hjelp av en mikropipette med aerosolbarriere- eller "positive displacement" DNase-fri spiss. **Unngå å overføre partikler og/eller fibrinklumper fra originalprøven til input S-røret.** Prøver og kontroller må overføres til de rørisjonene som er tildelt og registrert på arbeidsarket i trinn D4. Kontrollenes strekkodeklips skal ha samme kontrollotnummer som lotnummeret på kontrollflaskene i kitet. Sørg for å sette riktig kontroll i posisjonen med tilsvarende kontrollstrekkodeklips. **Vær forsiktig, slik at den øvre delen av S-rørene ikke kontamineres av prøver eller kontroller.**
- D7. Se i operatørmanualen til **cobas p 630** instrument ved bruk av **cobas p 630** instrument til klargjøring av prøver.
- D8. Avhengig av den valgte konfigurasjonen settes prøvestativ med Input S-rør i posisjon **F, G** eller **H** i COBAS® AmpliPrep Instrument.
- D9. Avhengig av den valgte konfigurasjonen settes prøvestativ med Input S-rør og K-rør (ett til hvert Input S-rør, innsatt i posisjonen til høyre ved siden av Input S-rør), i posisjon **F, G** eller **H** i COBAS® AmpliPrep Instrument.

#### **Del E. Start av kjøringen på COBAS® AmpliPrep Instrument**

- E1. Start COBAS® AmpliPrep Instrument med AMPLILINK Software.

#### **Del F. Avslutning av kjøringen på COBAS® AmpliPrep Instrument og overføring til COBAS® TaqMan® Analyser eller COBAS® TaqMan® 48 Analyser (kun for manuell overføring)**

- F1. Sjekk om det kommer opp flagg eller feilmeldinger.
- F2. Ta ut de preparerte prøvene og kontrollene fra COBAS® AmpliPrep Instrument på enten prøvestativ (for COBAS® TaqMan® Analyser uten dokkingstasjon) eller K-carrier-stativ (for COBAS® TaqMan® 48 Analyser), avhengig av valgt konfigurasjon.
- F3. Fjern avfall fra COBAS® AmpliPrep Instrument.

**MERK: Preparerte prøver og kontroller må ikke utsettes for lys etter at prøve- og kontroll-prepareringen er fullført.**

#### **Amplifikasjon og deteksjon**

Oppsett av COBAS® TaqMan® Analyser eller COBAS® TaqMan® 48 Analyser

Analyseringen i COBAS® TaqMan® Analyser eller COBAS® TaqMan® 48 Analyser må startes innen 120 minutter etter at preparering av prøver og kontroller er fullført. Preparerte prøver og kontroller må ikke fryses ned eller oppbevares ved 2-8 °C.

#### **Del G. Innlasting av preparerte prøver**

- G1. Avhengig av den valgte instrumentkonfigurasjonen utføres de nødvendige trinn for å overføre K-rør til COBAS® TaqMan® Analyser eller COBAS® TaqMan® 48 Analyser.

#### **Del H. Start av kjøringen på COBAS® TaqMan® Analyser eller COBAS® TaqMan® 48 Analyser**

- H1. Start kjøringen på COBAS® TaqMan® Analyser eller COBAS® TaqMan® 48 Analyser, avhengig av valgt konfigurasjon.

#### **Del I. Avslutning av kjøringen på COBAS® TaqMan® Analyser eller COBAS® TaqMan® 48 Analyser**

- I1. Skriv ut resultatrapporten når analyseserien i COBAS® TaqMan® Analyser eller COBAS® TaqMan® 48 Analyser er fullført. Sjekk om det finnes flagg eller feilmeldinger i resultatrapporten. Prøver med flagg og kommentarer tolkes slik som beskrevet under "Resultater". Lagre dataene i arkivet når de er godkjent.
- I2. Ta ut brukte K-rør fra COBAS® TaqMan® Analyser eller COBAS® TaqMan® 48 Analyser.

## KVALITETSKONTROLL

Én COBAS® TaqMan® negativ kontroll, én HCV lav positiv kontroll og én HCV høy positiv kontroll må tas med i hver analyseserie. Analyseserien er gyldig hvis det ikke fremkommer flagg for kontrollene [**HCV L(+)**C, **v2.0**; **HCV H(+)**C, **v2.0** og **CTM (-)** C].

Det finnes ingen krav til kontrollenes posisjon i prøvestativet.

Kontroller om det finnes flagg og kommentarer i analyseutskriften for å sikre at analyseserien er gyldig.

### Negativ kontroll

**CTM (-) C** skal vise resultatet "Target Not Detected". Hvis **CTM (-) C** flagges som ugyldig, er hele analyseserien ugyldig. Gjenta hele prosessen (prøve- og kontrollpreparering, amplifikasjon og deteksjon). Kontakt det lokale Roche-kontoret for teknisk hjelp hvis **CTM (-) C** er ugyldig i flere gjentatte analyseserier.

### Positive kontroller

Akseptområdet for **HCV L(+)**C, **v2.0** og **HCV H(+)**C, **v2.0** er spesifikt for hvert reagens og angitt på strekkodene på reagenskassetten for COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0.

HCV RNA IU/ml for **HCV L(+)**C, **v2.0** og **HCV H(+)**C, **v2.0** må ligge innenfor det angitte akseptområdet. Hvis en av eller begge de positive kontrollene flagges som ugyldige, er hele analyseserien ugyldig. Gjenta hele prosessen (prøve- og kontrollpreparering, amplifikasjon og deteksjon). Kontakt det lokale Roche-kontoret for teknisk hjelp hvis HCV-RNA-titer for en av eller begge de positive kontrollene konsekvent er utenfor angitt akseptområde i flere analyseserier.

## RESULTATER

**COBAS® TaqMan® Analyser eller COBAS® TaqMan® 48 Analyser beregner automatisk HCV-RNA-konsentrasjonen for prøvene og kontrollene. HCV-RNA-konsentrasjonen uttrykkes i internasjonale enheter (IU)/ml.**

### AMPLILINK Software:

- Bestemmer Ct for HCV-RNA samt HCV-QS-RNA.
- Bestemmer HCV-RNA-konsentrasjon basert på Ct-verdiene for HCV-RNA og HCV-QS-RNA samt de lotspesifikke kalibreringskoeffisientene angitt på kassettenes strekkoder.
- Avgjør om beregnet IU/ml for **HCV L(+)**C, **v2.0** og **HCV H(+)**C, **v2.0** faller innenfor de angitte akseptområdene.

### Validering av analyseserie:

Sikre at analyseserien er gyldig ved å se i AMPLILINK-resultatvinduet eller på utskriften om det finnes flagg og kommentarer.

For kontroller blir det foretatt en sjekk for å bestemme om IU/ml-verdien for kontrollen er innenfor det angitte akseptområdet. Hvis IU/ml-verdien for kontrollen ligger utenfor akseptområdet, blir det opprettet et flagg for å angi at kontrollen mislyktes.

Analyseserien er gyldig hvis det ikke fremkommer flagg for kontrollene [**HCV L(+)**C, **v2.0**, **HCV H(+)**C, **v2.0** og **CTM (-)** C].

Analyseserien er ikke gyldig hvis noen av de følgende flaggene vises for HCV-kontrollene:

**Negativ kontroll:**

Flagg	Resultat	Tolkning
NC_INVALID	Invalid	Et ugyldig resultat eller beregnet titerresultat for den negative kontrollen er ikke negativt, dvs. at resultatet "Target Not Detected" ikke ble generert.

**HCV lav positiv kontroll:**

Flagg	Resultat	Tolkning
LPCINVALID	Invalid	Et ugyldig resultat eller beregnet titerresultat for den lave positive kontrollen er ikke innenfor akseptområdet.

**HCV høy positiv kontroll:**

Flagg	Resultat	Tolkning
HPCINVALID	Invalid	Et ugyldig resultat eller beregnet titerresultat for den høye positive kontrollen er ikke innenfor akseptområdet.

Hvis analyseserien er ugyldig, må hele analyseserien gjentas, inkludert klargjøring av prøver og kontroller, revers transkripsjon, amplifikasjon og deteksjon.

**Talking av resultater:**

Hvis analyseserien er gyldig, må hvert prøvesvar kontrolleres for å se om det finnes noen flagg eller kommentarer på resultatutskriften.

⇒ En gyldig analyseserie kan inkludere både gyldige og ugyldige prøveresultater, avhengig av om flagg og/eller kommentarer er kommet opp for de ulike prøvene.

**Prøveresultater tolkes på følgende måte:**

Resultat	Tolkning
Target Not Detected	Ct-verdi for HCV er høyere enn analysens måleområde, eller ingen Ct-verdi for HCV er påvist. Rapporter resultatene som "HCV-RNA ikke detektert".
< 1,50E+01 IU/ml	Beregnet IU/ml er under analysens nedre kvantiteringsgrense (LLOQ). Rapporter resultater som "HCV-RNA detektert, mindre enn 15 IU/ml HCV RNA".
≥ 1,50E+01 IU/ml og ≤ 1,00E+08 IU/ml	Beregnet resultat er større enn eller lik 15 IU/ml og mindre enn eller lik 1,00E+08 IU/ml, og ligger innenfor analysens lineære område. Rapporter resultatene som "XX IU/ml HCV-RNA detektert".
> 1,00E+08 IU/ml	Beregnet resultat ligger over analysens lineære område. Rapporter resultater som "større enn 1,00E+08 IU/ml HCV-RNA". Om et kvantitativt resultat er ønskelig, må originalprøven fortynnes med HCV-negativt humant serum eller EDTA-plasma, avhengig av originalprøvens matris, og analysen må repeteres. Multipliser det rapporterte resultatet med fortynningsfaktoren.

Hvis prøven viser resultatet "Failed", "Invalid" eller "Aborted", se i applikasjonsmanualen for AMPLILINK Software, versjon 3.3 eller versjon 3.4, som beskrevet i avsnittet "Materiell som kreves, men som ikke medfølger".

**MERK:** *Prøver som ligger høyere enn analysens måleområde, kan også gi et ugyldig resultat med flagget "QS\_INVALID". Om et kvantitativt resultat er ønskelig, må originalprøven fortynnes med HCV-negativt humant serum eller EDTA-plasma, avhengig av originalprøvens matris, og analysen må repeteres. Multipliser det rapporterte resultatet med fortynningsfaktoren.*

## TESTENS BEGRENSNINGER

1. Denne testen er kun validert for bruk sammen med humant serum eller plasma med EDTA som antikoagulant. Testing av andre prøvematerialer kan føre til feil resultat.
2. Selv om det er sjelden, kan mutasjoner innenfor høyt konserverte regioner av virusgenomer som testens primære og/eller prober er rettet mot, føre til underkvantitering av viruset eller manglende evne til å påvise viruset.
3. Kvantitering av HCV-RNA er avhengig av antall viruspartikler som er til stede i prøven, og kan påvirkes av metoden for prøvetaking, pasientfaktorer (dvs. alder, tilstedeværelse av symptomer) og/eller infeksjonsstadium.
4. Pålitelige resultater er avhengig av adekvat prøvetaking, transport, oppbevaring og håndtering.
5. Tilstedeværelsen av AmpErase-enzymet i COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Master Mix reduserer risikoen for kontaminasjon fra amplicon. Kontaminering fra HCV-positive kontroller og kliniske prøver kan kun unngås gjennom gode laboratorierutiner og ved å følge anvisningene i dette pakningsvedlegget nøye.
6. Dette produktet skal kun brukes av personell som har fått spesiell opplæring i bruk av **cobas p** 630 instrument (valgfritt), COBAS® AmpliPrep Instrument og COBAS® TaqMan® Analyzer eller COBAS® TaqMan® 48 Analyzer. Operatøren skal ha grundig kjennskap til applikasjonens kjøring på instrumentene og skal følge god laboratoriepraksis.
7. Dette produktet kan kun brukes sammen med **cobas p** 630 instrument (valgfritt), COBAS® AmpliPrep Instrument og COBAS® TaqMan® Analyzer eller COBAS® TaqMan® 48 Analyzer.
8. På grunn av de naturlige forskjellene mellom teknologier anbefales det at brukerne utfører metodekorrelasjonsstudier i laboratoriet for å kvantifisere de teknologiske forskjellene før en ny teknologi tas i bruk.

## INTERFERERENDE SUBSTANSER

Forhøyede verdier av triglycider, (3300 mg/dl), konjugert bilirubin (25 mg/dl) og ukonjugert bilirubin (20 mg/dl), albumin (6000 mg/dl), hemoglobin (200 mg/dl) og humant DNA (40 mg/dl) i prøver, samt tilstedeværelse av autoimmune sykdommer som systemisk lupus erythematosus (SLE), reumatoid artritt (RA) og antinukleært antistoff (ANA) er vist å ikke interferere med kvantitering av HCV-RNA med COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0.

Følgende medikamenter som er testet ved høyeste plasmanivå ( $C_{max}$ ) og ved 3 ganger  $C_{max}$ , interfererte ikke med kvantiteringen av HCV-RNA med COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0:

<b>Nukleotid revers transkriptase- og DNA-polymerasehemmere</b> Tenofovir Adefovir dipivoxil	<b>Ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere</b> Efavirenz Nevirapin
<b>HIV proteasehemmere</b> Atazanavir Saquinavir Ritonavir Lopinavir/ritonavir Nelfinavir Darunavir Tipranavir Fosamprenavir	<b>Nukleosid revers transkriptasehemmere</b> Lamivudin Zidovudin Stavudin Abacavir Didanosin Emtricitabin Entecavir Telbivudin
<b>HIV-fusjonshemmere</b> Enfuvirtid	<b>HIV-oppstartshemmere</b> Maraviroc
<b>Preparater for behandling av herpesvirus</b> Ganciklovir Valganciklovir Acyklovir	<b>Immunmodulator</b> Peginterferon alfa-2b Ribavirin Peginterferon alfa-2a
<b>HIV-integraserhemmer</b> Raltegravir	

## VURDERING AV ANALYTISK YTELSE

### A. Deteksjonsgrense

Deteksjonsgrensen for COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0, ble bestemt ved analyse av serielle fortyngninger basert på WHO International Standard for Hepatitis C Virus RNA for Nucleic Acid Amplification Technology Assays, genotype 1a, anskaffet fra NIBSC, i HCV-negativt humant EDTA-plasma eller serum. Tre uavhengige fortyngningsserier ble analysert for hvert av prøvematerialene. Totalt opptil 252 replikater per konsentrasjonsnivå ble analysert for hvert av prøvematerialene. Studien ble utført med tre lot av testreagenser for COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0.

Resultatene for EDTA-plasma og serum, vist i tabell 1 og 2, viser at COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0, detekterte HCV-RNA ved konsentrasjoner på 15 IU/ml eller høyere med en treffrate på  $\geq 95\%$ . Differansen mellom serum og EDTA-plasma var ikke statistisk signifikant.

**Tabell 1**

**Deteksjonsgrense i EDTA-plasma bestemt med WHO International Standard for Hepatitis C Virus RNA for Nucleic Acid Amplification Technology Assays**

Input-titer (HCV-RNA IU/ml)	Antall gyldige replikater	Antall positive	Treffrate i %
50	251	251	100
25	251	250	100
15	251	246	98
10	252	236	94
5	252	180	71
2,5	251	121	48
0	250	0	0
<b>LOD med PROBIT ved 95 % treffrate</b>	<b>11 IU/ml 95 % konfidensområde: 10–13 IU/ml</b>		
<b>LOD med treffrate</b>	<b>15 IU/ml</b>		

**Tabell 2**

**Deteksjonsgrense i serum bestemt med WHO International Standard for Hepatitis C Virus RNA for Nucleic Acid Amplification Technology Assays**

Input-titer (HCV-RNA IU/ml)	Antall gyldige replikater	Antall positive	Treffrate i %
50	188	188	100
25	189	188	99
15	189	185	98
10	189	172	91
5	189	140	74
2,5	189	92	49
0	189	0	0
<b>LOD med PROBIT ved 95 % treffrate</b>	<b>12 IU/ml 95 % konfidensområde: 10 – 14 IU/ml</b>		
<b>LOD med treffrate</b>	<b>15 IU/ml</b>		

## B. Presisjon

Presisjon for COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0, ble bestemt ved å analysere serielle fortyngninger av kliniske HCV-prøver (genotype 1a) eller av Armored ("pansret") HCV-RNA (rRNA) i HCV-negativt humant EDTA-plasma eller i serum.

Seks fortyngningsnivåer med 3 replikater per nivå ble analysert gjennom 12 analyseserier over 4 dager. Hver prøve gjennomgikk hele prosedyren for COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0, inkludert prøvepreparering, amplifikasjon og deteksjon. Studien ble utført med tre lot av reagenser for COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0, og resultatene vises i tabell 3.

COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0, viser god presisjon for tre reagenslot over et konsentrasjonsområde på 3,0E+02 IU/ml til 1,0E+08 IU/ml.

**Tabell 3**  
**Presisjon for COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0,**  
**(EDTA-plasma- og serumprøver)**

Nominell konsentrasjon [IU/ml]	Presisjon som total SD [ $\log_{10}$ ]					
	EDTA-plasma			Serum		
	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 1	Lot 2	Lot 3
3,0E+02	0,22	0,07	0,09	0,07	0,05	0,09
3,0E+03	0,15	0,07	0,07	0,06	0,06	0,06
3,0E+04	0,06	0,05	0,07	0,05	0,07	0,08
3,0E+05	0,08	0,07	0,08	0,05	0,05	0,04
3,0E+06	0,14	0,04	0,07	0,11	0,06	0,07
1,0E+08	0,07	0,05	0,11	0,07	0,06	0,08

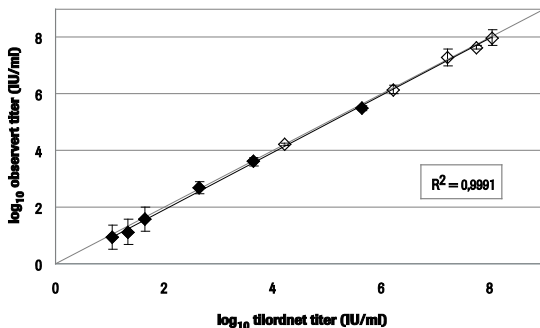
\* Titerresultater anses å være log-normalfordelt og er analysert etter  $\log_{10}$ -transformering. I kolonne 2-7 vises det totale standardavviket (SD) for logtransformert titer for hver av tre reagenslot.

## C. Lineært område

To linearitetspaneler ble brukt til å evaluere det lineære området for COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0. Disse panelene besto av fortyngninger av en HCV-RNA-positiv klinisk prøve som dekket de nedre og midtre delene av det dynamiske området (opptil 3,0E+05 IU/ml) og aRNA for den høye delen av det dynamiske området (opptil 2,0E+08 IU/ml), i enten EDTA-plasma eller serum. Studien ble utført med to reagenslot for COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0, i samsvar med metodene som er definert i CLSI EP6-A<sup>22</sup>. Alle 11 panelprøver for EDTA-plasma og alle 14 panelprøver for serum ble analysert i opptil 16 replikater per konsentrasjonsnivå, prøvemateriale og reagenslot.

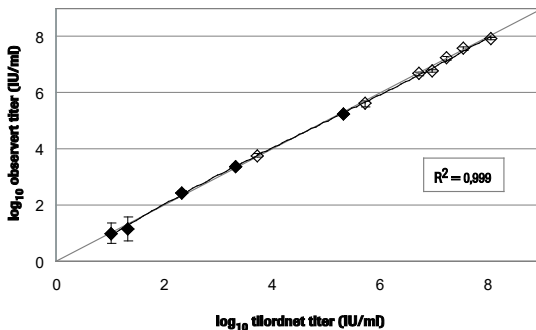
COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0, er lineær fra 15 HCV-RNA IU/ml til minst 1,0E+08 HCV-RNA IU/ml, ved bruk av et akseptabelt absolutt avvik fra linearitet på +/- 0,2  $\log_{10}$  (se figur 1 og 2 for representative resultater). Over linearitetsområdet er testens nøyaktighet innenfor +/- 0,2  $\log_{10}$ .

**Figur 1**  
**Bestemmelse av lineært område for COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0, i EDTA-plasmaprøver**



Regresjonsplottet viser gjennomsnittlig observert prøveresultat for kliniske prøver (fylt rombe) og aRNA-prøver (åpen rombe) plottet mot tilordnet log<sub>10</sub>-titer. Regresjonslinjen (fet; fra 11 til 1,1E+08 IU/ml) vises sammen med enhetslinjen (grå) for å visualisere testens lineære funksjon. Standardavviket for log<sub>10</sub>-titer vises som avvaksområder og R<sup>2</sup> er oppgitt.

**Figur 2**  
**Bestemmelse av lineært område for COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0, i serumprøver**



Regresjonsplottet viser gjennomsnittlig observert prøveresultat for kliniske prøver (fylt rombe) og aRNA-prøver (åpen rombe) plottet mot tilordnet log<sub>10</sub>-titer. Regresjonslinjen (svart; fra 11 til 1,2E+08 IU/ml) vises sammen med enhetslinjen (grå) for å visualisere testens lineære funksjon. Standardavviket for log<sub>10</sub>-titer vises som avvaksområder og R<sup>2</sup> er oppgitt.

#### D. Inklusivitet

Ytelsen til COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0, på HCV-genotyper ble evaluert ved (i) å verifisere deteksjonsgrensen for genotype 1 til 6, og (ii) verifisere linearitetområdet for genotype 1 til 6.

##### Verifisering av deteksjonsgrense for genotype 1 til 6

Kliniske prøver med HCV-RNA for 8 ulike genotyper/subtyper (1a, 1b, 2a, 2b, 3, 4, 5 og 6) ble fortynnet til tre ulike konsentrasjonsnivåer i EDTA-plasma eller serum, og det ble utført en treffratebestemmelse for hvert nivå med opptil 70 replikater. Studien ble utført med én lot av testreagenser for COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0.

Resultatene for EDTA-plasma og serum vises i tabell 4 og 5 og bekrefter at COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0, detekterte HCV-RNA for 8 forskjellige genotyper/subtyper ved konsentrasjoner på 15 IU/ml eller høyere med en treffrate på  $\geq 95\%$ . Differansen mellom serum og EDTA-plasma var ikke statistisk signifikant.

**Tabell 4**  
**Verifisering av deteksjonsgrense for HCV-RNA-genotype i EDTA-plasma**

Geno- type	5 IU/ml			15 IU/ml			45 IU/ml		
	Antall gyldige replikater	Antall positive	Treff- rate i %	Antall gyldige replikater	Antall positive	Treff- rate i %	Antall gyldige replikater	Antall positive	Treff- rate i %
1a	63	44	70	63	63	100	63	63	100
1b	63	47	75	63	62	98	63	63	100
2a	63	43	68	63	61	97	62	61	98
2b	62	57	92	62	62	100	62	62	100
3	62	58	94	63	63	100	62	62	100
4	63	43	68	63	62	98	63	63	100
5	63	47	75	62	62	100	62	62	100
6	63	55	87	63	62	98	63	63	100

**Tabell 5**  
**Verifisering av deteksjonsgrense for HCV-RNA-genotype i serum**

Geno- type	5 IU/ml			15 IU/ml			45 IU/ml		
	Antall gyldige replikater	Antall positive	Treff- rate i %	Antall gyldige replikater	Antall positive	Treff- rate i %	Antall gyldige replikater	Antall positive	Treff- rate i %
1a	63	45	71	62	62	100	63	63	100
1b	62	48	77	63	63	100	63	63	100
2a	63	47	75	61	60	98	63	63	100
2b	63	42	67	63	61	97	63	63	100
3	63	58	92	63	63	100	63	63	100
4	63	41	65	63	62	98	63	63	100
5	62	46	74	61	60	98	62	62	100
6	70	58	83	70	69	99	69	69	100

## Verifisering av linearitetsområde for genotype 1 til 6

Kliniske HCV-prøver for 8 ulike genotyper/subtyper (1a, 1b, 2a, 2b, 3, 4, 5 og 6) ble testet i opptil 22 konsentrasjonsnivåer. Disse panelene besto av fortyndinger av HCV-RNA-positive kliniske genotypoprøver for nedre og midterste del av det dynamiske området og genotypespesifikt rRNA for øvre del av det dynamiske området (genotyper 1a, 1b, 3 og 4 opptil øvre kvantiteringsgrense) eller over hele det dynamiske området (genotyper 2a, 2b, 5 og 6) i EDTA-plasma. Studien ble utført med én lot av testreagenser for COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0. Alle de 22 panelprøvene ble testet i opptil 15 replikater.

Det lineære området for COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0, ble bekreftet med HCV-genotyper 1 til 6 fra 13 HCV-RNA IU/ml til minst 1,4E+08 HCV-RNA IU/ml ved bruk av et akseptabelt absolutt avvik fra linearitet på +/- 0,2 log<sub>10</sub>.

### E. Diagnostisk sensitivitet

Den diagnostiske sensitiviteten for COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0, ble bestemt ved å analysere individuelle HCV-RNA-positive EDTA-plasma- eller serumprøver (488 resultater totalt) med to reagenslot for COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0. Alle prøvene testet positivt for HCV-RNA. I dette panelet er den diagnostiske sensitiviteten til COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0, 100 % (ensidig nedre 95 % konfidensintervall: ≥ 99,4 %).

### F. Spesifisitet

Spesifisiteten til COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0, ble bestemt ved å analysere HCV-RNA- og sero-negative EDTA-plasma- eller serumprøver fra blodgivere. Individuelle EDTA-plasma- og serumprøver (600 resultater totalt) ble testet med to reagenslot for COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0. Alle prøvene testet negativt for HCV-RNA. I dette panelet er spesifisiteten til COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0, 100 % (ensidig nedre 95 % konfidensintervall: ≥ 99,5 %).

### G. Analytisk spesifisitet

Den analytiske spesifisiteten til COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0, ble vurdert ved å fortynne høytermateriale fra ulike patogener (se tabell 6) med HCV-RNA-positive og HCV-RNA-negative kliniske EDTA-plasmaprøver. Ingen av de non-HCV-patogene interfererte med testens ytelse eller viste et falskt positivt resultat med COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0.

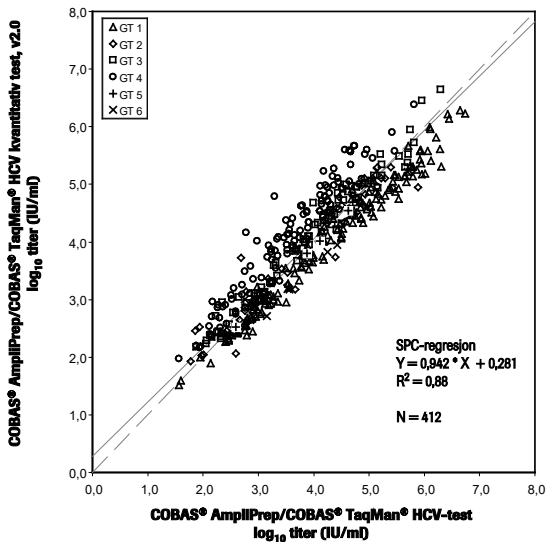
**Tabell 6**  
**Prøver brukt for evaluering av analytisk spesifisitet**

<b>Non-HCV flavivirus</b> West Nile-virus St. Louis-encefalittvirus Murray Valley-encefalittvirus Dengue-virus type 1, 2, 3 og 4 Gulfeber-virus Zika-virus FSME-virus (stamme HYPR)	<b>Virus</b> Adenovirus type 5 Cytomegalovirus Epstein-Barr-virus Hepatitt B-virus Hepatitt A-virus HIV-1 Humant T-celle lymfotropt virus type 1 og 2 Humant herpesvirus, type 6 Herpes simplex-virus type 1 og 2 Influenza A Humant papillomavirus Varicella-Zoster-virus
<b>Bakterier</b> <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	
<b>Gjærsopp</b> <i>Candida albicans</i>	

## H. Ytelse sammenlignet med COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV-testen

Ytelsen for COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0, og COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV-testen ble sammenlignet ved å analysere serum- og EDTA-plasmaprøver fra HCV-smittede pasienter (fortynnede og ufortynnede prøver). Totalt 412 EDTA-plasma- og serumprøver over alle genotyper, som ble analysert i duplikat, var gyldige og innenfor kvantiteringsområdet for begge testene. Demings regresjonsanalyse og Bland Altman analyse ble utført. Resultatene for Demings regresjonsanalyse vises i figur 3.

**Figur 3**  
**Korrelasjon mellom COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0,**  
**og COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV-testen**  
(GT = genotype)

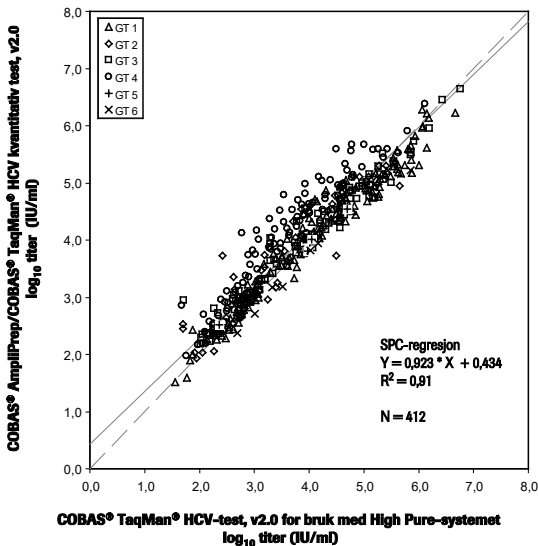


Demings regresjonsanalyse ble utført. Den R-kvadrerte verdien var 0,88 for alle prøver og 0,94, hvis prøvene for genotype 4 ble utelatt fra analyseringen. Etter Bland-Altman-analysen viste korrelasjonen en gjennomsnittlig log<sub>10</sub>-titerdifferanse på henholdsvis 0,1 (alle prøver analysert) eller -0,1 (prøver for genotype 4 utelatt).

**I. Ytelse sammenlignet med COBAS® TaqMan® HCV-testen, v2.0, for bruk med High Pure-systemet**

Ytelsen for COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0, og COBAS® TaqMan® HCV-testen, v2.0, for bruk med High Pure-systemet ble sammenlignet ved å analysere serum- og EDTA-plasmaprøver fra HCV-smittede pasienter. Totalt 412 EDTA-plasma- og serumprøver over alle genotyper, som ble analysert i duplikat, var gyldige og innenfor kvantiteringsområdet for begge testene. Demings regresjonsanalyse og Bland Altmans analyse ble utført. Resultatene for Demings regresjonsanalyse vises i figur 4.

**Figur 4**  
**Korrelasjon mellom COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0, og COBAS® TaqMan® HCV-testen, v2.0, for bruk med High Pure-systemet**  
(GT = genotype)



Demings regresjonsanalyse ble utført, og den R-kvadrerte verdien var 0,91. Etter Bland-Altman analyse viste korrelasjonen en gjennomsnittlig log<sub>10</sub>-titerdifferanse på 0,1.

## REFERANSER

1. Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW and Houghton M. 1989. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis viral genome. *Science* **244**:359-362.
2. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP et al. 2006. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med* **144**:705-714.
3. Rustgi VK. 2007. The epidemiology of hepatitis C infection in the United States. *J Gastroenterol* **42**:513-521.
4. Lauer GM, Walker BD. 2001. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* **345**:41-52.
5. Caruntu FA, Benea L. 2006. Acute hepatitis C virus infection: Diagnosis pathogenesis, treatment. *JGLD* **15**:249-256.
6. Mc Hutchison JG, Gordon SC, Schiff ER et al. 1998. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* **339**:1485-1492.
7. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V et al. 1998. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* **339**:1493-1499.
8. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC et al. 2001. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* **358**:958-965.
9. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. 2002. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* **347**:975-982.
10. Hadziyannis SJ, Sette H Jr., Morgan TR et al. 2004. Peginterferon-[alpha] 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* **140**:346-355.
11. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL et al. 2009. Diagnosis management and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* **49**:1335-1374.
12. NIH Consensus and State-of-the-Science Statements. Management of Hepatitis C. 2002. **19**:1-46.
13. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Consensus Statement. 1999. *Hepatology* **30**:956-961.
14. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P et al. 2006. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* **43**:954-960.
15. Poordad F, McCone J Jr., Bacon BR et al. 2011. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* **364**:1195-1206.
16. Jacobson IM, McHutchinson JG, Dusheiko G et al. 2011. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* **364**:2405-2416.
17. Bukh J, Purcell RH and Miller RH. 1992. Sequence analysis of the 5' noncoding region of hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* **89**:4942-4946.
18. Longo MC, Berninger MS and Hartley JL. 1990. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene* **93**:125-128.
19. U.S. Department of Health and Human Services. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. 5<sup>th</sup> Edition, HHS Publication No. (CDC) 21-1112; December 2009.
20. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections: Approved Guideline - 3<sup>rd</sup> Edition. CLSI Document M29-A3. CLSI: Wayne, PA 2005.

21. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 49th Edition. 2008.
22. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. CLSI Document EP6-A. CLSI: Wayne, PA 2002.
23. Saldanha, J., Heath, A., Aberham, C., Albrech, J., Gentili, G., Gessner, M. and Pisani, G.2005. World Health Organization collaborative study to establish a replacement WHO international standard for hepatitis C virus RNA nucleic acid amplification technology assays. *Vox Sanguinis* **88**:202-204.
24. Higuchi, R., Dollinger, G., Walsh, P.S., and Griffith, R. 1992. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Bio-Technology* **10**:413-417.
25. Heid, C.A., Stevens, J., Livak, J.K., and Williams, P.M. 1996. Real time quantitative PCR. *Genome Research* **6**:986-994.

Informasjon om dokumentrevisjon	
Doc. Rev. 3.0 (Mfg-US) 02/2019	Oppdatert nummeret til teknisk kontrollorgan under CE-merket. Kontakt din lokale Roche-representant hvis du har noen spørsmål.
Doc. Rev. 4.0 (Mfg-US) 09/2019	Oppdatert avsnittet <b>KRAV TIL OPPBEVARING OG HÅNTERING</b> for å gi brukeren instruksjon om visuelt å inspisere produktet for tegn på lekkasje før bruk og ikke å bruke produktet hvis det er tegn på lekkasje. Lagt til Roches nettadresse <a href="http://www.roche.com">www.roche.com</a> . Oppdaterte den harmoniserte symbolsiden. Kontakt din lokale Roche-representant hvis du har noen spørsmål.



Roche Molecular Systems, Inc.  
1080 US Highway 202 South  
Branchburg, NJ 08876 USA  
[www.roche.com](http://www.roche.com)



Distributed by

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

Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Strasse 116  
68305 Mannheim, Germany

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

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

Roche Diagnostics  
2, Avenue du Vercors  
38240 Meylan, France

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

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

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

### Varemerker og patenter

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

©2019 Roche Molecular Systems, Inc.

09/2019

Doc Rev. 4.0 (Mfg-US)

07941692001-04



Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Str. 116  
68305 Mannheim  
Germany



**Følgende symboler brukes nå ved merking for Roche PCR-diagnostiske produkter.**



Tilleggsprogramvare



*In vitro*-diagnostisk medisinsk utstyr



Autorisert representant i EF



Nedre grense for akseptområdet



Strekкодedataark



Produsent



Lotnummer



Oppbevares på et mørkt sted



Biologisk risiko



Inneholder tilstrekkelig til  $<n>$  tester



Katalognummer



Temperaturbegrensning



Vennligst se brukerhjelpen



Testdefinisjonsfil



Innhold i kitet



Øvre grense for akseptområdet



Distribuert av



Utløpsdato



Kun for evaluering av IVD-ytelse



Globalt handelsnummer

**Rx Only**

Kun USA: Føderal lov begrenser salg eller bestilling av dette utstyret til leger.



Produksjonsdato



Dette produktet innfrir kravene til Europaparlamentets Rådskolektiv 98/79/EF om *in vitro*-diagnostisk medisinsk utstyr.