



Rx Only

cobas[®] HCV

**Teste quantitativo de ácidos nucleicos
para utilização com os cobas[®] 5800/6800/8800 Systems**

Para diagnóstico *in vitro*

cobas[®] HCV

P/N: 09040765190

cobas[®] HBV/HCV/HIV-1 Control Kit

P/N: 09040773190

cobas[®] NHP Negative Control Kit

P/N: 09051554190

Índice

Utilização prevista	5
Resumo e explicação do teste	5
Reagentes e materiais	7
Reagentes e controlos do cobas® HCV	7
Reagentes cobas omni para preparação da amostra.....	10
Requisitos de armazenamento de reagentes	11
Requisitos de manuseamento de reagentes para o cobas® 5800 System	11
Requisitos de manuseamento de reagentes para os cobas® 6800/8800 Systems	12
Materiais adicionais necessários para o cobas® 5800 System	13
Materiais adicionais necessários para os cobas® 6800/8800 Systems	13
Equipamentos e software necessários.....	14
Precauções e requisitos de manuseamento.....	15
Advertências e precauções	15
Manuseamento de reagentes.....	16
Boas práticas de laboratório.....	16
Colheita, transporte e armazenamento de amostras.....	17
Amostras.....	17
Instruções de utilização	18
Notas do procedimento	18
Execução do cobas® HCV no cobas® 5800 System	19
Execução do cobas® HCV nos cobas® 6800/8800 Systems	20

Resultados	21
Controlo de qualidade e validade dos resultados no cobas ® 5800 System.....	21
Resultados de controlo no cobas ® 5800 System.....	21
Controlo de qualidade e validade dos resultados nos cobas ® 6800/8800 Systems.....	21
Alarmes de controlo nos cobas ® 6800/8800 Systems	22
Interpretação dos resultados.....	22
Interpretação dos resultados no cobas ® 5800 System.....	23
Interpretação dos resultados nos cobas ® 6800/8800 Systems.....	23
Limitações do procedimento	23
Avaliação do desempenho não clínico	24
Características dos desempenhos principais executados nos cobas ® 6800/8800 Systems	24
Limite de deteção (LoD)	24
Intervalo linear	26
Precisão – intralaboratorial	29
Verificação de genótipos.....	31
Especificidade.....	33
Especificidade analítica	33
Especificidade analítica – substâncias interferentes.....	34
Correlação de métodos	35
Equivalência de matrizes – Plasma EDTA e soro.....	37
Falha do sistema global	37
Contaminação cruzada	37

Avaliação do desempenho clínico	38
Reprodutibilidade e variabilidade lote a lote	38
Variabilidade de lote para lote	38
Reprodutibilidade.....	41
Comparação entre o cobas ® 6800 System e o cobas ® 8800 System – variabilidade e reprodutibilidade e lote a lote	43
Utilidade clínica.....	43
Previsão da resposta à terapia antiviral	45
Comparação entre o cobas ® 6800 System e o cobas ® 8800 System – utilidade clínica	47
Utilidade do diagnóstico.....	48
Reatividade cruzada em sujeitos com doença hepática não relacionada com o-HCV	49
Comparação entre o cobas ® 6800 System e o cobas ® 8800 System para o diagnóstico	52
Conclusão.....	52
Equivalência dos sistemas/comparação dos sistemas.....	52
Informações adicionais	53
Características principais do teste.....	53
Símbolos	54
Assistência técnica.....	55
Fabricante e importador.....	55
Marcas comerciais e patentes	55
Direitos de autor	55
Bibliografia	56
Revisão do documento	58

Utilização prevista

O cobas® HCV é um teste *in vitro* de amplificação de ácidos nucleicos para a detecção e quantificação de ARN de hepatite C (HCV), genótipos 1 a 6, em plasma EDTA ou soro humanos de indivíduos infectados com HCV.

cobas® HCV destina-se a ser utilizado como um auxiliar no diagnóstico da infecção por HCV nas seguintes populações: indivíduos com evidência de anticorpos do HCV com evidência de doença hepática, indivíduos dos quais se suspeita que estejam ativamente infectados com o HCV com evidência de anticorpos e indivíduos com risco de infecção por HCV com anticorpos contra o HCV. A detecção de ARN do HCV indica que o vírus está em replicação e, por conseguinte, é uma evidência de infecção ativa.

O teste destina-se à utilização na gestão de pacientes com HCV crónica em conjunto com marcadores clínicos e laboratoriais de infecção. O teste pode ser utilizado para prever a probabilidade de resposta virológica sustentada (SVR) precoce durante a terapia antiviral e para avaliar a resposta viral à terapia antiviral (terapêutica determinada pela resposta) conforme medida pela alteração dos níveis de ARN de HCV em soro e em plasma EDTA. Os resultados devem ser interpretados no contexto de todas as conclusões clínicas e laboratoriais.

Resumo e explicação do teste

Fundamentos

O vírus da hepatite C (HCV) é considerado ser o principal agente etiológico responsável por 90% a 95% dos casos de hepatite pós-transfusional.¹⁻⁴ O HCV é um vírus ARN de cadeia simples, polaridade positiva, apresentando um genoma de aproximadamente 9500 nucleótidos que codificam 3000 aminoácidos. Sendo um vírus de transmissão por via sanguínea, o HCV pode ser transmitido pelo sangue e por produtos sanguíneos. A adoção generalizada de medidas de rastreio sanguíneo de HCV reduziu drasticamente o risco de hepatite associada a transfusões. A incidência de infecção com HCV é mais elevada quando associada à utilização de drogas por via intravenosa e, em menor grau, a outras exposições percutâneas.⁴

A quantificação do ARN do HCV para medição de cargas virais na linha de base e para monitorização durante o tratamento foi bem estabelecida ao demonstrar a eficácia de resposta antiviral à terapia combinada do interferão peguado e a ribavirina (INF-Peg/RBV).⁵⁻⁹ Diretrizes para a gestão e o tratamento do HCV^{10,11} recomendam a execução de testes quantitativos do ARN do HCV antes de se iniciar a terapia antiviral, a intervalos de tempo especificados durante a terapia (terapia guiada pela resposta, TGR) e a 12 ou mais semanas após o fim do tratamento.

O objetivo da terapia é a ausência de detecção de ARN do HCV por um teste sensível 12 semanas após a conclusão da terapia, indicando que foi alcançada uma resposta virológica sustentada (RVS).¹⁰

A determinação da cinética viral durante a terapia é utilizada para personalizar a duração da terapia com os recém-aprovados agentes antivirais de ação direta (AAD), os inibidores de protease Teleprevir e Boceprevir.¹²⁻¹⁵

Fundamentos dos testes de HCV

Com o muito dinâmico e vasto processo de descoberta de fármacos para futuras terapias de HCV, a monitorização da carga viral continua a ser o teste laboratorial principal para confirmar que a RVS foi conseguida com os AAD, tais como os inibidores de protease de segunda geração, os inibidores nucleotídicos da polimerase de HCV e outros mecanismos de ação antiviral.¹⁶⁻¹⁹

Em resumo, o **cobas**® HCV para utilização nos **cobas**® 5800/6800/8800 Systems é um teste quantitativo de ARN de HCV e de cinética viral, para utilização em laboratórios que suportem ensaio clínicos assim como a gestão de pacientes HCV na prática médica de rotina.

Explicação do teste

O **cobas**® HCV é um teste quantitativo executado no **cobas**® 5800 System, no **cobas**® 6800 System ou no **cobas**® 8800 System. O **cobas**® HCV permite a detecção e quantificação do ARN do HCV em plasma EDTA ou soro de pacientes infectados. São utilizadas sondas duplas para detetar e quantificar, mas não discriminar, os genótipos 1 a 6. A carga viral é quantificada em comparação com um padrão de quantificação de armored ARN sem HCV (RNA-QS), que é introduzido em cada amostra durante a sua preparação. O RNA-QS funciona também como um controlo interno para monitorizar toda a preparação de amostras e o processo de amplificação por PCR. Adicionalmente, o teste utiliza três controlos externos: um positivo de título elevado, um positivo de título baixo e um controlo negativo. Os controlos externos positivo alto e positivo baixo são fabricados por diluição a partir de material de stock com um título em conformidade com o padrão internacional da OMS para o HCV. Cada lote de kit de amplificação/detecção é calibrado em conformidade com o padrão internacional da OMS para o HCV.

Princípios do procedimento

O **cobas**® HCV baseia-se na preparação da amostra totalmente automática (extração e purificação dos ácidos nucleicos) seguida de amplificação por PCR e detecção. O **cobas**® 5800 System foi concebido como um equipamento integrado. Os **cobas**® 6800/8800 Systems são constituídos pelo módulo de abastecimento de amostras, o módulo de transferência, o módulo de processamento e o módulo analítico. A gestão automática de dados é desempenhada pelos softwares **cobas**® 5800 ou **cobas**® 6800/8800 Systems, que atribui resultados a todos os testes. As diferentes possibilidades de resultados são alvo não detetado, < LLoQ (limite inferior de quantificação), > ULoQ (limite superior de quantificação) ou ARN de HCV detetado, um valor no intervalo linear $LLoQ < x < ULoQ$. Os resultados podem ser revistos diretamente no ecrã do sistema e podem ser exportados e impressos como um relatório PDF.

Os ácidos nucleicos de amostras de pacientes, de controlos externos e de moléculas de armored RNA-QS adicionadas são extraídos simultaneamente. Em resumo, os ácidos nucleicos virais são libertados ao adicionar proteinase e reagente de lise à amostra. Os ácidos nucleicos libertados ligam-se à superfície de sílica das partículas de vidro magnéticas adicionadas. As substâncias não ligadas e impurezas, tais como proteínas desnaturadas, detritos celulares e potenciais inibidores da PCR, são removidas com os posteriores passos com tampão de lavagem, e os ácidos nucleicos purificados são eluídos das partículas de vidro magnéticas com tampão de eluição a alta temperatura.

A amplificação seletiva dos ácidos nucleicos alvo da amostra é conseguida através da utilização de primers senso e anti-senso específicos do vírus-alvo que são selecionados de regiões altamente conservadas do HCV. A amplificação seletiva de RNA-QS é conseguida através da utilização de primers senso e anti-senso específicos da sequência-alvo que são selecionados para que não tenham qualquer homologia com o genoma do HCV. É utilizada uma enzima de polimerase do ADN termoestável para a transcrição reversa e para a amplificação por PCR. As sequências-alvo e de RNA-QS são amplificadas simultaneamente utilizando um perfil de amplificação por PCR universal com passos e número de ciclos de temperatura predefinidos. A mistura principal inclui trifosfato de desoxiuridina (dUTP), em vez de trifosfato de desoxitimidina (dTTP), que é incorporado no ADN acabado de sintetizar (amplicon).²⁰⁻²² Quaisquer amplicons contaminantes de corridas de PCR anteriores são eliminados pela enzima AmpErase, que está incluída na mistura de PCR durante o primeiro passo do ciclo térmico. No entanto, os amplicons acabados de formar não são eliminados, uma vez que a enzima AmpErase fica inativa quando exposta a temperaturas acima dos 55 °C.

A mistura principal do **cobas® HCV** contém sondas duplas de detecção específicas para as sequências-alvo de HCV e uma para o RNA-QS. As sondas estão marcadas com corantes sinalizadores fluorescentes específicos do alvo que permitem a detecção simultânea de alvo de HCV e de RNA-QS em dois canais-alvo diferentes.^{23, 24} Quando não ligado à sequência alvo, o sinal fluorescente da sonda intacta é suprimido pelo corante supressor. Durante o passo de amplificação por PCR, a hibridização das sondas com o ADN alvo específico, em cadeia simples resulta na sua clivagem pela atividade exonuclease 5' a 3' da nuclease do ADN, originando a separação dos corantes de sinalização e de supressão e a geração de um sinal fluorescente. Em cada ciclo da PCR, são geradas quantidades crescentes de sondas clivadas e o sinal cumulativo do corante sinalizador aumenta concomitantemente. A detecção e a discriminação em tempo real dos produtos da PCR são conseguidas medindo a fluorescência dos corantes sinalizadores libertados para os alvos virais e para o RNA-QS.

Reagentes e materiais

Reagentes e controlos do cobas® HCV

Todos os reagentes e controlos não abertos devem ser armazenados conforme recomendado na Tabela 1 até à Tabela 4.

Tabela 1 cobas® HCV

cobas® HCV Conservar entre 2 e 8 °C Cassete de 192 testes (P/N 09040765190)		
Componentes do kit	Ingredientes dos reagentes	Quantidade por kit 192 testes
Solução de proteinase (PASE)	Tampão Tris, < 0,05% de EDTA, cloreto de cálcio, acetato de cálcio, 8% (p/v) de proteinase EUH210: Ficha de segurança fornecida a pedido. EUH208: Pode desencadear uma reação alérgica. Contém: subtilisina, 9014-01-1	22,3 ml
Padrão de quantificação de ARN (RNA-QS)	Tampão Tris, < 0,05% de EDTA, < 0,001% de padrão de quantificação de armored ARN sem HCV contendo regiões de sequências específicas de primer e sondas (ARN não infeccioso em bacteriófago MS2), < 0,1% de azida de sódio	21,2 ml
Tampão de Eluição (EB)	Tampão Tris, 0,2% de 4-hidroxibenzoato de metilo	21,2 ml
Reagente Master Mix 1 (MMX-R1)	Acetato de manganês, hidróxido de potássio, < 0,1% de azida sódica	7,5 ml
Reagente Master Mix 2 de HCV (HCV MMX-R2)	Tampão de tricina, acetato de potássio, 18% de sulfóxido de dimetilo, glicerol, < 0,1% de Tween 20, EDTA, < 0,12% de dATP, dCTP, dGTP e dUTP, < 0,01% de primers senso e anti-senso do HCV, < 0,01% de primers senso e anti-senso do padrão de quantificação, < 0,01% de sondas de oligonucleótido marcadas com fluorescência específicas do HCV e do padrão de quantificação do HCV, < 0,01% aptâmero oligonucleotídico, < 0,01% de polimerase do ADN Z05D, < 0,1% de enzima AmpErase (uracil-N-glicosilase) (de origem microbiana), < 0,1% de azida de sódio	9,7 ml

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

cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit			
Conservar entre 2 e 8 °C (P/N 09040773190)			
Componentes do kit	Ingredientes dos reagentes	Quantidade por kit	Símbolo e advertência de segurança*
Controlo positivo baixo de HBV/HCV/HIV-1 (HBV/HCV/HIV-1 L(+)-C)	< 0,001% de armored ARN do HIV-1 grupo M, encapsulado na proteína do envelope de bacteriófago MS2, < 0,001% de ADN (de plasmídeo) sintético do HBV, encapsulado na proteína do envelope de bacteriófago Lambda, < 0,001% de (armored) ARN sintético do HCV, encapsulado na proteína do envelope de bacteriófago MS2, plasma humano normal, não-reativo em testes aprovados para anticorpos do HCV, anticorpos do HIV-1/2, HBsAg, anticorpos do HBc; ARN do HIV-1, ARN do HIV-2, ARN do HCV e ADN do HBV não detetáveis por métodos de PCR 0,1% de conservante ProClin® 300**	5,2 ml (8 × 0,65 ml)	 ADVERTÊNCIA H317: Pode provocar uma reação alérgica cutânea. H412 Nocivo para os organismos aquáticos com efeitos duradouros. P261: Evitar respirar as poeiras/fumos/gases/névoas/vapores/aerossóis. P273: Evitar a libertação para o ambiente. P280: Usar luvas de proteção. P333 + P313: Em caso de irritação ou erupção cutânea: consulte um médico. P362 + P364: Retirar a roupa contaminada e lavá-la antes de a voltar a usar. P501: Eliminar o conteúdo/recipiente numa instalação de eliminação de resíduos aprovada. 55965-84-9 Massa de reação de: 5-cloro-2-metil-4-isotiazolina-3-ona [n.º EC 247-500-7] e 2-metil-2H-isotiazol-3-ona [n.º EC 220-239-6] (3:1).
Controlo positivo alto de HBV/HCV/HIV-1 (HBV/HCV/HIV-1 H(+)-C)	< 0,001% de (armored) ARN sintético de título elevado do HIV-1 grupo M, encapsulado na proteína do envelope de bacteriófago MS2, < 0,001% de ADN (de plasmídeo) sintético do HBV, encapsulado na proteína do envelope de bacteriófago Lambda, < 0,001% de (armored) ARN sintético do HCV, encapsulado na proteína do envelope de bacteriófago MS2, plasma humano normal, não-reativo por testes aprovados para anticorpos do HCV, anticorpos do HIV-1/2, HBsAg, anticorpos do HBc; ARN do HIV-1, ARN do HIV-2, ARN do HCV e ADN do HBV não detetáveis por métodos de PCR 0,1% de conservante ProClin® 300**	5,2 ml (8 × 0,65 ml)	 ADVERTÊNCIA H317: Pode provocar uma reação alérgica cutânea. P261: Evitar respirar as poeiras/fumos/gases/névoas/vapores/aerossóis. P272: A roupa de trabalho contaminada não pode sair do local de trabalho. P280: Usar luvas de proteção. P333 + P313: Em caso de irritação ou erupção cutânea: consulte um médico. P362 + P364: Retirar a roupa contaminada e lavá-la antes de a voltar a usar. P501: Eliminar o conteúdo/recipiente numa instalação de eliminação de resíduos aprovada. 55965-84-9 Massa de reação de: 5-cloro-2-metil-4-isotiazolina-3-ona [n.º EC 247-500-7] e 2-metil-2H-isotiazol-3-ona [n.º EC 220-239-6] (3:1).

* A rotulagem relativa à segurança de produtos baseia-se essencialmente na diretiva GHS da UE

** Substância perigosa

Tabela 3 cobas® NHP Negative Control Kit

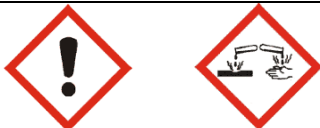
cobas® NHP Negative Control Kit Conservar entre 2 e 8 °C (P/N 09051554190)			
Componentes do kit	Ingredientes dos reagentes	Quantidade por kit	Símbolo e advertência de segurança*
Controlo negativo de plasma humano normal (NHP-NC)	Plasma humano normal, não-reativo em testes aprovados para anticorpos do HCV, anticorpos do HIV-1/2, HBsAg, anticorpos do HBc; ARN do HIV-1, ARN do HIV-2, ARN do HCV e ADN do HBV não detetável por métodos de PCR < 0,1% de conservante ProClin® 300**	16 ml (16 × 1 ml)	  ADVERTÊNCIA H317: Pode provocar uma reação alérgica cutânea. P261: Evitar respirar as poeiras/fumos/gases/névoas/vapores/aerossóis. P272: A roupa de trabalho contaminada não pode sair do local de trabalho. P280: Usar luvas de proteção. P333 + P313: Em caso de irritação ou erupção cutânea: consulte um médico. P362 + P364: Retirar a roupa contaminada e lavá-la antes de a voltar a usar. P501: Eliminar o conteúdo/recipiente numa instalação de eliminação de resíduos aprovada. 55965-84-9 Massa de reação de: 5-cloro-2-metil-4-isotiazolina-3-ona [n.º EC 247-500-7] e 2-metil-2H-isotiazol-3-ona [n.º EC 220-239-6] (3:1).

* A rotulagem relativa à segurança de produtos baseia-se essencialmente na diretiva GHS da UE

** Substância perigosa

Reagentes cobas omni para preparação da amostra

Tabela 4 Reagentes **cobas omni** para preparação da amostra*

Reagentes	Ingredientes dos reagentes	Quantidade por kit	Símbolo e advertência de segurança**
cobas omni MGP Reagent (MGP) Conservar entre 2 e 8 °C (P/N 06997546190)	Partículas de vidro magnéticas, Tampão Tris, 0,1% de 4-hidroxibenzoato de metilo, < 0,1% de azida sódica	480 testes	Não aplicável
cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Conservar entre 2 e 8 °C (P/N 06997511190)	Tampão Tris, 0,1% de 4-hidroxibenzoato de metilo, < 0,1% de azida sódica	4 × 875 ml	Não aplicável
cobas omni Lysis Reagent (LYS) Conservar entre 2 e 8 °C (P/N 06997538190)	43% (p/p) de tiocianato de guanidina***, 5% (p/v) de polidocanol***, 2% (p/v) de ditiotretol***, citrato de sódio dihidratado	4 × 875 ml	 PERIGO H302 + H332: Nocivo por ingestão e por inalação. H314: Provoca queimaduras na pele e lesões oculares graves. H412: Nocivo para os organismos aquáticos com efeitos duradouros. EUH032: Em contacto com ácidos liberta gases muito tóxicos. P261: Evitar respirar as poeiras/fumos/gases/névoas/vapores/aerossóis. P273: Evitar a libertação para o ambiente. P280: Usar proteção ocular/proteção facial. P303 + P361 + P353: SE ENTRAR EM CONTACTO COM A PELE (ou o cabelo): retirar imediatamente toda a roupa contaminada. Enxaguar a pele com água. P304 + P340 + P310: EM CASO DE INALAÇÃO: retirar a pessoa para uma zona ao ar livre e mantê-la numa posição que não dificulte a respiração. Contacte imediatamente um CENTRO DE INFORMAÇÃO ANTIVENENOS/médico. P305 + P351 + P338 + P310: SE ENTRAR EM CONTACTO COM OS OLHOS: enxaguar cuidadosamente com água durante vários minutos. Se usar lentes de contacto, retire-as, se tal lhe for possível. Continue a enxaguar. Contacte imediatamente um CENTRO DE INFORMAÇÃO ANTIVENENOS/médico. 593-84-0 Tiocianato de guanidina 9002-92-0 Polidocanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutano-2,3-diol
cobas omni Wash Reagent (WASH) Conservar entre 15 e 30 °C (P/N 06997503190)	Citrato de sódio dihidratado, 0,1% de 4-hidroxibenzoato de metilo	4,2 l	Não aplicável

* Estes reagentes não estão incluídos no kit do teste **cobas® HCV**. Consulte a lista dos materiais adicionais necessários (Tabela 9).

** A rotulagem relativa à segurança de produtos baseia-se essencialmente na diretiva GHS da UE

*** Substância perigosa

Requisitos de armazenamento de reagentes

Os reagentes deverão ser armazenados e manuseados conforme especificado na Tabela 5, Tabela 6 e Tabela 7.

Quando os reagentes não estiverem no cobas® 5800 System ou nos cobas® 6800/8800 Systems, armazene-os à temperatura correspondente especificada na Tabela 5.

Tabela 5 Armazenamento de reagentes (quando o reagente não se encontra no sistema)

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

Requisitos de manuseamento de reagentes para o cobas® 5800 System

Os reagentes carregados no cobas® 5800 System são armazenados a temperaturas apropriadas e as respectivas datas de validade são controladas pelo sistema. O sistema apenas permite que os reagentes sejam usados, se as condições indicadas na Tabela 6 forem satisfeitas. O sistema impede automaticamente a utilização de reagentes expirados. A Tabela 6 permite ao utilizador compreender as condições de manuseamento de reagentes exigidas pelo cobas® 5800 System.

Tabela 6 Condições de manuseamento de reagentes exigidas pelo cobas® 5800 System

Reagente	Prazo de validade do kit	Estabilidade do kit aberto	Número de corridas para as quais este kit pode ser usado	Estabilidade a bordo do equipamento
cobas® HCV – 192	Prazo não ultrapassado	90 dias desde a primeira utilização	Máx. 40 corridas	Máx. 36 dias*
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	Prazo não ultrapassado	Não aplicável ^a	Não aplicável	Máx. 36 dias*
cobas® NHP Negative Control Kit	Prazo não ultrapassado	Não aplicável ^a	Não aplicável	Máx. 36 dias*
cobas omni Lysis Reagent	Prazo não ultrapassado	30 dias desde o carregamento*	Não aplicável	Não aplicável
cobas omni MGP Reagent	Prazo não ultrapassado	30 dias desde o carregamento*	Não aplicável	Não aplicável
cobas omni Specimen Diluent	Prazo não ultrapassado	30 dias desde o carregamento*	Não aplicável	Não aplicável
cobas omni Wash Reagent	Prazo não ultrapassado	30 dias desde o carregamento*	Não aplicável	Não aplicável

^a Reagentes de utilização única

* O tempo é medido a partir da primeira vez que o reagente é carregado no cobas® 5800 System.

Requisitos de manuseamento de reagentes para os cobas® 6800/8800 Systems

Os reagentes carregados nos cobas® 6800/8800 Systems são armazenados a temperaturas apropriadas e as datas de validade são controladas pelo sistema. Os cobas® 6800/8800 Systems apenas permitem que os reagentes sejam utilizados se todas as condições indicadas na Tabela 7 forem satisfeitas. O sistema impede automaticamente a utilização de reagentes expirados. A Tabela 7 permite ao utilizador compreender as condições de manuseamento de reagentes impostas pelos cobas® 6800/8800 Systems.

Tabela 7 Condições de manuseamento de reagentes impostas pelos cobas® 6800/8800 Systems

Reagente	Prazo de validade do kit	Estabilidade do kit aberto	Número de corridas para as quais este kit pode ser usado	Estabilidade a bordo do equipamento (tempo acumulado a bordo do equipamento fora do frigorífico)
cobas® HCV	Prazo não ultrapassado	90 dias desde a primeira utilização	Máx. 40 corridas	Máx. 40 horas
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	Prazo não ultrapassado	Não aplicável ^a	Não aplicável	Máx. 8 horas
cobas® NHP Negative Control Kit	Prazo não ultrapassado	Não aplicável ^a	Não aplicável	Máx. 10 horas
cobas omni Lysis Reagent	Prazo não ultrapassado	30 dias desde o carregamento*	Não aplicável	Não aplicável
cobas omni MGP Reagent	Prazo não ultrapassado	30 dias desde o carregamento*	Não aplicável	Não aplicável
cobas omni Specimen Diluent	Prazo não ultrapassado	30 dias desde o carregamento*	Não aplicável	Não aplicável
cobas omni Wash Reagent	Prazo não ultrapassado	30 dias desde o carregamento*	Não aplicável	Não aplicável

^a Reagentes de utilização única

* O tempo é medido a partir da primeira vez que o reagente é carregado nos cobas® 6800/8800 Systems.

Materiais adicionais necessários para o cobas® 5800 System

Tabela 8 Material e consumíveis para utilização no 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
Ponta CORE TIPS com filtro, 1 ml	04639642001
Ponta CORE TIPS com 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
Saco de resíduos sólidos ou Saco de resíduos sólidos com folheto informativo	07435967001 ou 08030073001

Materiais adicionais necessários para os cobas® 6800/8800 Systems

Tabela 9 Material e consumíveis para utilizar nos 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
Saco de resíduos sólidos e reservatório de resíduos sólidos ou Saco de resíduos sólidos com suporte de cartão e kit de upgrade de gaveta	07435967001 e 07094361001 ou 08030073001 e 08387281001

Equipamentos e software necessários

O software **cobas**® 5800 System e o pacote de análise **cobas**® HCV para o **cobas**® 5800 System deve ser instalado no equipamento **cobas**® 5800. O software Data Manager e o PC para o **cobas**® 5800 System serão fornecidos com o sistema.

O software **cobas**® 6800/8800 Systems e o pacote de análise **cobas**® HCV para os **cobas**® 6800/8800 Systems deve ser instalado no(s) equipamento(s). O servidor IG (Instrument Gateway) será fornecido com o sistema.

Tabela 10 Equipamentos

Equipamento	P/N
cobas ® 5800 System	08707464001
cobas ® 6800 System (opção móvel)	05524245001 e 06379672001
cobas ® 6800 System (fixo)	05524245001 e 06379664001
cobas ® 8800 System	05412722001
Módulo de abastecimento de amostras	06301037001

Para informações adicionais, consulte a Assistência ao utilizador e/ou o Guia do utilizador do **cobas**® 5800 System ou dos **cobas**® 6800/8800 Systems.

Nota: contacte o representante local da Roche para uma lista detalhada de racks de amostras, racks para pontas obstruídas e suportes de racks aceites nos equipamentos.

Precauções e requisitos de manuseamento

Advertências e precauções

À semelhança do que sucede com qualquer procedimento de teste, boas práticas de laboratório são essenciais para um desempenho adequado deste teste. Em virtude da elevada sensibilidade deste teste, deverão ser tomadas as devidas precauções para manter os reagentes e as misturas de amplificação livres de contaminação.

- Apenas para diagnóstico *in vitro*.
- O **cobas®** HCV não foi avaliado para utilização como teste de rastreio da presença de HCV em sangue ou em produtos sanguíneos.
- Todas as amostras de paciente deverão ser manuseadas como se estivessem infetadas, utilizando boas práticas de laboratório, conforme descrito em Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories e no documento M29-A4 do CLSI.^{25, 26} Este procedimento só deve ser efetuado por pessoal com experiência no manuseamento de material com risco biológico e na utilização do teste **cobas®** HCV e **cobas®** 5800/6800/8800 Systems.
- Todos os materiais de origem humana devem ser considerados potencialmente infecciosos e devem ser manipulados com as precauções universais. Se ocorrer derrame, desinfete imediatamente com uma solução preparada de fresco de hipoclorito de sódio a 0,5% em água destilada ou desionizada (lixívia doméstica diluída a 1:10) ou siga os procedimentos apropriados do laboratório.
- O **cobas®** HBV/HCV/HIV-1 Control Kit e o **cobas®** NHP Negative Control Kit contêm plasma derivado do sangue humano. O material de origem foi submetido a testes aprovados de anticorpos e considerado como não-reativo para a presença de anticorpos do HCV, anticorpos do HIV-1/2, HBsAg, e anticorpos do HBc. Os testes de plasma humano normal por métodos de PCR não apresentaram quaisquer ARN do HIV-1 (grupos M e O), ARN do HIV-2, ARN do HCV e ADN do HBV detetáveis. Nenhum método de teste conhecido pode oferecer uma garantia completa de que os produtos derivados do sangue humano não transmitirão agentes infecciosos.
- **Não congele sangue total ou quaisquer amostras armazenadas em tubos primários.**
- Para garantir o desempenho ideal do teste, utilize apenas os materiais consumíveis necessários fornecidos ou especificados.
- Estão disponíveis Folhas de Dados de Segurança (SDS, Safety Data Sheets) que podem ser solicitadas ao representante local da Roche.
- Para garantir que o teste é executado corretamente, siga rigorosamente os procedimentos e diretrizes fornecidos. Qualquer desvio destes procedimentos e diretrizes poderá afetar o desempenho ideal do teste.
- Poderão ocorrer resultados falsos positivos se, durante o manuseamento e processamento das amostras, o carryover de amostras não for controlado adequadamente.
- Não utilize volume de amostra de 200 µl se a carga viral for estimada como inferior a 100 UI/ml.
- Informe as autoridades competentes locais sobre qualquer incidente grave que possa ocorrer ao utilizar este ensaio.

Manuseamento de reagentes

- Para evitar carryover de amostras ou controlos, manipule todos os reagentes, controlos e amostras de acordo com as boas práticas de laboratório.
- Inspeccione visualmente todas as cassetes de reagente, diluentes, reagente de lise e reagente de lavagem, antes dos mesmos serem utilizados, para se certificar de que não existem quaisquer sinais de fugas. Se existir algum indício de derrame, não utilize esse material para testes.
- O **cobas omni** Lysis Reagent contém tiocianato de guanidina, um produto químico potencialmente perigoso. Evite o contacto dos reagentes com a pele, os olhos ou com membranas mucosas. Em caso de contacto, lave imediatamente a zona afetada com água abundante para evitar queimaduras.
- Os kits **cobas**® HCV, o **cobas omni** MGP Reagent e o **cobas omni** Specimen Diluent contêm azida sódica como conservante. Evite o contacto dos reagentes com a pele, os olhos ou com membranas mucosas. Em caso de contacto, lave imediatamente a zona afetada com água abundante para evitar queimaduras. No caso de derrame destes reagentes, dilua com água antes de passar com um pano para secar.
- Não permita que **cobas omni** Lysis Reagent, que contém tiocianato de guanidina, entre em contacto com solução de hipoclorito de sódio (lixívia). Esta mistura pode produzir um gás altamente tóxico.
- Elimine todos os materiais que tenham entrado em contacto com amostras e reagentes, de acordo com regulamentações nacionais, estaduais e locais.

Boas práticas de laboratório

- Não efetue pipetagem com a boca.
- Não coma, não beba nem fume nas áreas de trabalho.
- Use luvas de laboratório, bata de laboratório e proteção ocular quando manusear amostras e reagentes. Para evitar contaminação, as luvas devem ser trocadas entre o manuseamento de amostras e o manuseamento de kits **cobas**® HCV e reagentes **cobas omni**. Evite contaminar as luvas quando manusear amostras e controlos.
- Lave muito bem as mãos depois de manusear amostras e reagentes do kit, e depois de retirar as luvas.
- Limpe e desinfete cuidadosamente todas as superfícies de trabalho do laboratório com uma solução preparada de fresco de hipoclorito de sódio a 0,5% em água desionizada ou destilada (diluir lixívia doméstica a 1:10). Em seguida esfregue a superfície com um pano com etanol a 70%.
- Se ocorrerem derrames no equipamento **cobas**® 5800, siga as instruções indicadas na Assistência ao Utilizador e/ou no Guia do utilizador do **cobas**® 5800 System para limpar e descontaminar adequadamente a superfície do(s) equipamento(s).
- Se ocorrerem derrames no equipamento **cobas**® 6800/8800, siga as instruções indicadas na Assistência ao Utilizador e/ou do Guia do utilizador do **cobas**® 6800/8800 Systems para limpar e descontaminar adequadamente a superfície do(s) equipamento(s).

Colheita, transporte e armazenamento de amostras

Nota: manuseie todas as amostras e controles tendo em conta a possibilidade de transmitirem agentes infecciosos.

Armazene todas as amostras às temperaturas especificadas.

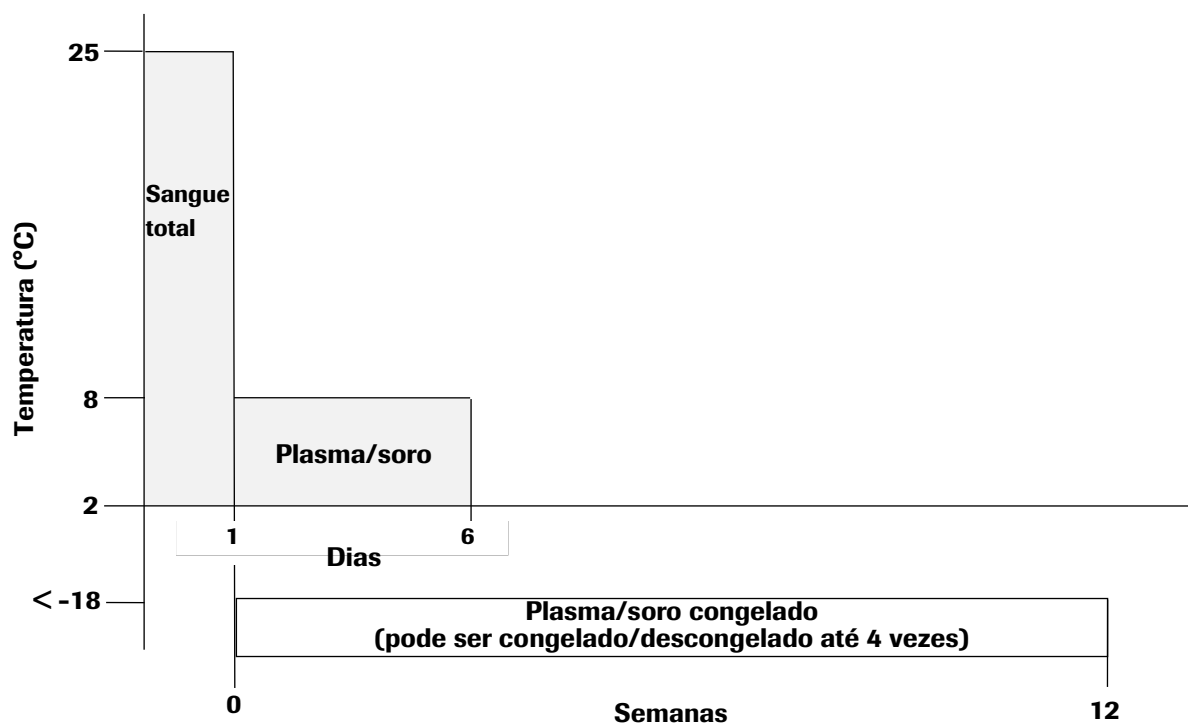
A estabilidade das amostras é afetada por altas temperaturas.

Se utilizar amostras congeladas em tubos secundários, coloque as amostras à temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) até ficarem completamente descongeladas e, em seguida, misture rapidamente (por ex., com agitação forte durante 3 a 5 segundos) e centrifugue para colher todo o volume de amostra no fundo do tubo.

Amostras

O sangue deve ser colhido em tubos de separação de soro SST™, em tubos de preparação de plasma para métodos de teste de diagnóstico molecular BD Vacutainer® PPT™ ou em tubos esterilizados que utilizem EDTA como anticoagulante. Siga as instruções do fabricante dos tubos de amostra.

- O sangue total colhido em tubos de separação de soro SST™, em tubos de preparação de plasma para métodos de teste de diagnóstico molecular BD Vacutainer® PPT™ ou em tubos esterilizados que utilizem EDTA como anticoagulante, pode ser armazenado e/ou transportado durante até 24 horas a entre 2 °C e 25 °C antes da preparação do plasma/soro. A centrifugação deve ser desempenhada de acordo com as instruções do fabricante.
- Após a separação, as amostras de plasma EDTA ou de soro podem ser armazenadas em tubos secundários durante até 6 dias entre 2 e 8 °C ou durante até 12 semanas a temperatura ≤ -18 °C. Para armazenamento a longo prazo, recomendam-se temperaturas ≤ -60 °C.
- As amostras de plasma/soro são estáveis até quatro ciclos de congelamento/descongelamento a ≤ -18 °C.
- Garanta uma colheita suficiente de sangue total para permitir a utilização do volume de processamento preferido para plasma EDTA ou soro de 500 µl (para um requisito mínimo de amostra de 650 µl), se possível.
- Caso seja necessário expedir amostras, estas devem ser embaladas e rotuladas em conformidade com os regulamentos locais e/ou internacionais aplicáveis ao transporte de amostras e agentes etiológicos.

Figura 1 Condições de armazenamento de amostras

Instruções de utilização

Notas do procedimento

- Não utilize reagentes do teste **cobas®** HCV, do **cobas®** HBV/HCV/HIV-1 Control Kit, do **cobas®** NHP Negative Control Kit ou do **cobas®** **omni** depois de expirados os respectivos prazos de validade.
- Não reutilize consumíveis. Os consumíveis são para uma única utilização.
- Para a manutenção adequada do equipamento, consulte a Assistência ao utilizador e/ou o Guia do utilizador do **cobas®** 5800 System ou dos **cobas®** 6800/8800 Systems.

Execução do cobas® HCV no cobas® 5800 System

É possível executar o cobas® HCV com dois volumes de amostra obrigatórios: 350 µl (para o fluxo de trabalho de amostras de 200 µl) e 650 µl (para o fluxo de trabalho de amostras de 500 µl). O procedimento de teste é descrito detalhadamente na Assistência ao utilizador e/ou no Guia do utilizador do cobas® 5800 System. A Figura 2 a seguir resume o procedimento.

- **Nota: não utilize fluxo de trabalho de amostra de 200 µl se a carga viral for estimada como inferior a 100 UI/ml. Deve ser colhido volume suficiente de sangue total para permitir a utilização do volume de processamento preferido para plasma EDTA ou soro de 500 µl (para um requisito mínimo de amostra de 650 µl).**

Figura 2 Procedimento do teste cobas® HCV no cobas® 5800 System

1	Iniciar sessão no sistema
2	Carregar amostras no sistema: • Carregar racks de amostras no sistema • O sistema prepara automaticamente • Pedir testes
3	Reabastecer reagentes e consumíveis conforme pedido pelo sistema: • Carregar a(s) cassette(s) de reagente específica(s) do teste • Carregar mini racks de controlo • Carregar pontas de processamento • Carregar pontas de eluição • Carregar placas de processamento • Carregar placas de resíduos líquidos • Carregar placas de amplificação • Carregar cassette de MGP • Reabastecer diluente de amostras • Reabastecer reagente de lise • Reabastecer reagente de lavagem
4	Inicie a corrida premindo o botão de iniciar processamento na interface de utilizador; todas as corridas subsequentes iniciarão automaticamente se não forem adiadas manualmente
5	Rever e exportar os resultados
6	Retirar e colocar a tampa nos tubos de amostra que cumprem os requisitos mínimos de volume se necessário para utilização futura Limpar o equipamento: • Descarregar mini racks de controlo vazias • Descarregar a(s) cassette(s) de reagente específica(s) do teste • Esvaziar gaveta de placas de amplificação • Esvaziar recipiente de resíduos líquidos • Esvaziar recipiente de resíduos sólidos

Execução do cobas® HCV nos cobas® 6800/8800 Systems

É possível executar o cobas® HCV com dois volumes de amostra obrigatórios: 350 µl (para o fluxo de trabalho de amostras de 200 µl) e 650 µl (para o fluxo de trabalho de amostras de 500 µl). O procedimento de teste é descrito detalhadamente na Assistência ao utilizador e/ou no Guia do utilizador dos cobas® 6800/8800 Systems. A Figura 3 a seguir resume o procedimento.

- **Nota: não utilize fluxo de trabalho de amostra de 200 µl se a carga viral for estimada como inferior a 100 UI/ml. Deve ser colhido volume suficiente de sangue total para permitir a utilização do volume de processamento preferido para plasma EDTA ou soro de 500 µl (para um requisito mínimo de amostra de 650 µl).**

Figura 3 Procedimento do teste cobas® HCV nos cobas® 6800/8800 Systems

1	Iniciar sessão no sistema Premir “Iniciar” para preparar o sistema Pedir testes
2	Reabastecer reagentes e consumíveis conforme solicitado pelo sistema • Carregar a cassette de reagente específica do teste • Carregar cassetes de controlo • Carregar pontas de pipetagem • Carregar placas de processamento • Carregar reagente MGP • Carregar placas de amplificação • Reabastecer diluente de amostras • Reabastecer reagente de lise • Reabastecer reagente de lavagem
3	Carregar amostras no sistema • Carregar racks de amostras e racks de pontas obstruídas no módulo de abastecimento de amostras • Confirmar que as amostras foram aceites no módulo de transferência
4	Iniciar a execução, seleccionando o botão “Iniciar manualmente” na interface do utilizador ou fazer com que se inicie automaticamente após 120 minutos ou se o batch estiver cheio
5	Rever e exportar os resultados
6	Retirar e colocar a tampa nos tubos de amostra que cumprem os requisitos mínimos de volume se necessário para utilização futura Limpar o equipamento • Descarregar cassetes de controlo vazias • Esvaziar gaveta de placas de amplificação • Esvaziar recipiente de resíduos líquidos • Esvaziar recipiente de resíduos sólidos

Resultados

O cobas® 5800 System e os cobas® 6800/8800 Systems determinam automaticamente a concentração de ARN de HCV das amostras e dos controlos. A concentração de ARN de HCV é indicada em Unidades Internacionais por mililitro (UI/ml).

Controlo de qualidade e validade dos resultados no cobas® 5800 System

- São processados, pelo menos, a cada 72 horas ou com cada novo lote de kit, um controlo negativo [(-) C] e dois controlos positivos, um controlo positivo baixo [HCV L(+)C] e um controlo positivo alto [HCV H(+)C]. Os controlos positivo e/ou negativo podem ser programados mais frequentemente com base nos regulamentos locais e/ou nos procedimentos do laboratório.
- No relatório e/ou no software do cobas® 5800 System, verifique os alarmes e os respetivos resultados associados, para se certificar da validade do batch.
- O batch é válido se não ocorrerem alarmes nos três controlos, que incluem um controlo negativo e dois controlos positivos: HCV L(+)C, HCV H(+)C. O resultado do controlo negativo é exibido como (-) C e os resultados do controlo positivo baixo e do controlo positivo alto são exibidos como HxV L(+)C e HxV H(+)C.

A invalidação dos resultados é feita automaticamente pelo cobas® 5800 software, com base na falha de algum controlo positivo ou negativo.

NOTA: o cobas® 5800 System é fornecido com a predefinição de executar conjunto de controlos (positivo e negativo) com cada corrida, mas pode ser configurado para uma programação menos frequente para até cada 72 horas com base nos regulamentos locais e/ou nos procedimentos do laboratório. Para mais informações, contacte o seu técnico de assistência Roche e/ou o serviço de apoio ao cliente da Roche.

Resultados de controlo no cobas® 5800 System

Os resultados dos controlos estão indicados no software do cobas® 5800 na aplicação “Controlos”.

- Os controlos estão assinalados com um “Válido” na coluna “Resultado de controlo” se todos os alvos do controlo forem considerados válidos. Os controlos estão assinalados com um “Inválido” na coluna “Resultado de controlo” se um ou todos os alvos do controlo forem considerados inválidos.
- Os controlos assinalados com um “Inválido” apresentam um alarme na coluna “Alarmes”. Na vista de detalhes, são apresentadas mais informações sobre o motivo pelo qual o controlo é mostrado como inválido, incluindo informações sobre o alarme.
- Se um dos controlos positivos for inválido, repita o teste de todos os controlos positivos e todas as amostras associadas. Se o controlo negativo for inválido, repita os testes de todos os controlos e todas as amostras associadas.

Controlo de qualidade e validade dos resultados nos cobas® 6800/8800 Systems

- São processados com cada batch um controlo negativo [(-) C] e dois controlos positivos, controlo positivo baixo de [HCV L(+)C] e um controlo positivo alto de [HCV H(+)C], nos cobas® 6800/8800 Systems.
- Nos relatórios e/ou nos softwares dos cobas® 6800/8800, verifique os alarmes e os respetivos resultados associados, para se certificar da validade do batch.

- O batch é válido se não ocorrerem alarmes nos três controles, que incluem um controle negativo e dois controles positivos: HCV L(+)C, HCV H(+)C. O resultado do controle negativo é exibido como (-) C e os resultados do controle positivo baixo e do controle positivo alto são exibidos como HxV L(+)C e HxV H(+)C.

A invalidação dos resultados é feita automaticamente pelo software **cobas**® 6800/8800, com base na falha de algum controle positivo ou negativo.

Alarmes de controle nos cobas® 6800/8800 Systems

Tabela 11 Alarmes de controles negativos e positivos

Controle negativo	Alarme	Resultado	Interpretação
(-) C	Q02 (Controle do batch, falhou)	Inválido	Um resultado inválido ou o resultado de titulação calculado do controle negativo não é negativo.
Controle positivo	Alarme	Resultado	Interpretação
HxV L(+)C	Q02 (Controle do batch, falhou)	Inválido	Um resultado inválido ou o resultado de titulação calculado do controle positivo baixo não está dentro do intervalo atribuído.
HxV H(+)C	Q02 (Controle do batch, falhou)	Inválido	Um resultado inválido ou o resultado de titulação calculado do controle positivo alto não está dentro do intervalo atribuído.

Se o batch for inválido, repita os testes de todo o batch, incluindo todas as amostras e controles.

HxV L(+)C significa controle positivo baixo do **cobas**® HBV/HCV/HIV-1 e HxV H(+)C significa controle positivo alto do **cobas**® HBV/HCV/HIV-1 no software dos **cobas**® 6800/8800 Systems.

Interpretação dos resultados

Para um batch de controle válido, verifique todas as amostras individuais relativamente a alarmes nos relatórios e/ou nos softwares do **cobas**® 5800 System e dos **cobas**® 6800/8800 Systems. A interpretação do resultado deverá ser como se segue:

- Um batch válido pode incluir resultados válidos e inválidos.

Tabela 12 Interpretação dos resultados de amostras

Resultados	Interpretação
Target Not Detected	ARN de HCV não detetado. Reportar resultados como "HCV não detetado".
< Titer Min	O título calculado está abaixo do limite inferior de quantificação (LLOQ) do ensaio. Reportar resultados como "HCV detetado, inferior a (título mín.)". Título mín. = 15 UI/ml (500 µl) Título mín. = 40 UI/ml (200 µl)
Titer	O título calculado está dentro do intervalo linear do ensaio – superior ou igual ao título mín. e inferior ou igual ao título máx. Reportar resultados como "(Título) de HCV detetado".
> Titer Max ^a	O título calculado está acima do limite superior de quantificação (ULOQ) do ensaio. Reportar resultados como "HCV detetado, superior a (título máx.)". Título máx. = 1,00E+08 UI/ml (500 µl e 200 µl)

^a Um resultado de amostra "> Titer Max" refere-se às amostras positivas de HCV detetadas com títulos acima do limite superior de quantificação (ULOQ). Caso seja pretendido um resultado quantitativo, a amostra original deve ser diluída em soro ou plasma EDTA com HCV negativo, consoante o tipo da amostra original, e o teste deve ser repetido. Multiplique o resultado reportado pelo fator de diluição.

Interpretação dos resultados no cobas® 5800 System

Os resultados das amostras estão indicados no software do **cobas® 5800** na aplicação “Resultados”.

Para um batch válido de controlo, verifique todas as amostras individuais relativamente a alarmes no software do **cobas® 5800 System** e/ou nos relatórios. A interpretação do resultado deverá ser como se segue:

- As amostras associadas ao batch de controlo válido são indicados como “Válido” na coluna “Resultado de controlo” se todos os Resultados dos alvos de controlo forem reportados como válidos. As amostras associadas ao batch de controlo falhado são indicados como “Inválido” na coluna “Resultado de controlo” se todos os Resultados dos alvos de controlo forem reportados como inválidos.
- Se os controlos associados de um resultado de amostra forem inválidos, será adicionado um alarme específico ao resultado de amostra como se segue:
 - Q05D: falha de validação de resultado, devido a um controlo positivo inválido
 - Q06D: falha de validação de resultado, devido a um controlo negativo inválido
- Os valores na coluna “Resultados” para o resultado do alvo de amostra individual deve ser interpretado como indicado na Tabela 12 acima.
- Se um ou mais alvos de amostra estiverem marcados com “Inválido”, o software **cobas® 5800** indica um alarme na coluna “Alarmes”. Na vista de detalhes, são apresentadas mais informações sobre o motivo pelo qual o(s) alvos de amostra é(são) mostrado(s) como inválido, incluindo informações sobre o alarme.

Interpretação dos resultados nos cobas® 6800/8800 Systems

Para um batch válido, verifique todas as amostras individuais relativamente a alarmes no software dos **cobas® 6800/8800 Systems** e/ou nos relatórios. A interpretação do resultado deverá ser como se segue:

- As amostras estão assinaladas com “Yes” na coluna “Válido” se todos os resultados dos alvos pedidos indicaram resultados válidos. As amostras assinaladas com “No” na coluna “Válido” podem necessitar de interpretação e ação adicionais.
- Os valores do resultado do alvo de amostra individual deve ser interpretado como indicado na Tabela 12 acima.

Limitações do procedimento

- O **cobas® HCV** foi avaliado apenas para utilização em combinação com o **cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit**, **cobas® NHP Negative Control Kit**, **cobas omni MGP Reagent**, **cobas omni Lysis Reagent**, **cobas omni Specimen Diluent** e **cobas omni Wash Reagent** para utilização nos **cobas® 5800/6800/8800 Systems**.
- A obtenção de resultados fiáveis está dependente de procedimentos corretos de colheita, armazenamento e manuseamento da amostra.
- Este teste foi validado apenas para utilização com plasma EDTA ou soro. Testar outros tipos de amostra pode originar resultados imprecisos.
- A quantificação do ARN do HCV depende do número de partículas virais presentes nas amostras e pode ser afetada pelos métodos de colheita de amostra, por fatores inerentes ao paciente (por ex., a idade, a presença de sintomas) e/ou o estágio da infeção.
- Embora raras, as mutações dentro de regiões altamente conservadas de um genoma viral abrangidas pelo **cobas® HCV**, podem afetar a ligação de primers e/ou sonda, resultando na subquantificação do vírus ou insucesso na deteção de presença do vírus.

- Devido a diferenças básicas entre tecnologias, recomenda-se que, antes de mudarem de uma tecnologia para outra, os utilizadores realizem estudos de correlação de métodos nos seus laboratórios, para qualificar as diferenças tecnológicas. Os utilizadores deverão seguir os seus próprios específicos procedimentos e políticas.
- O **cobas® HCV** não se destina à utilização como teste de rastreio da presença de HCV em sangue ou em produtos sanguíneos.

Avaliação do desempenho não clínico

Características dos desempenhos principais executados nos **cobas® 6800/8800 Systems**

Limite de deteção (LoD)

Padrão Internacional da OMS

O limite de deteção do **cobas® HCV** foi determinado por análise de diluições em série do genótipo 1a do padrão internacional da OMS para o ARN do vírus da hepatite C relativo a ensaios com tecnologia de amplificação de ácidos nucleicos (4º padrão internacional da OMS) obtido a partir do National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC), em soro e plasma EDTA humanos negativos para o HCV, utilizando volumes de processamento de amostras de 500 µl e 200 µl. O volume mínimo de amostra a ser processado pelos **cobas® 6800/8800 Systems** foi de 650 µl e 350 µl, respetivamente. Foram testados painéis de seis níveis de concentração e ainda um negativo com volume de processamento de amostras de 500 µl e de sete níveis de concentração com volume de processamento de amostras de 200 µl com três lotes de reagentes **cobas® HCV**, corridas múltiplas, dias, operadores e equipamentos diferentes.

Os resultados do plasma EDTA e do soro obtidos com ambos os volumes de processamento de amostras são exibidos na Tabela 13 à Tabela 16, respetivamente. O estudo demonstra que o **cobas® HCV** detetou ARN de HCV com uma concentração de 8,46 UI/ml com um intervalo de confiança de 95% a 7,50-9,79 UI/ml relativamente ao volume de processamento de amostras de 500 µl em plasma EDTA e com uma concentração de 9,61 UI/ml com um intervalo de confiança de 95% a 8,70-10,95 UI/ml relativamente ao volume de processamento de amostras de 500 µl em soro. O estudo demonstrou que o **cobas® HCV** detetou ARN de HCV com uma concentração de 24,93 UI/ml com um intervalo de confiança de 95% a 22,51-28,35 UI/ml relativamente ao volume de processamento de amostras de 200 µl em plasma EDTA e com uma concentração de 33,25 UI/ml com um intervalo de confiança de 95% a 29,94-37,94 UI/ml relativamente ao volume de processamento de amostras de 200 µl em soro. As diferenças entre plasma EDTA e soro utilizando volumes de processamento de amostras de 500 µl e 200 µl não foi estatisticamente significativa.

Tabela 13 Limite de detecção em plasma EDTA (500 µl)

Concentração de título de entrada (ARN de HCV UI/ml)	N.º de réplicas válidas	Número de positivos	Taxa de positividade em %
30	189	189	100,00
20	188	186	98,94
15	189	187	98,94
10	189	183	96,83
8	188	182	96,81
5	188	155	82,45
0	189	1*	0,53
LoD por PROBIT com taxa de positividade de 95%	8,46 UI/ml Intervalo de confiança de 95%: 7,50-9,79 UI/ml		

* Amostras confirmadas negativas através de métodos analíticos alternativos.

Tabela 14 Limite de detecção em soro (500 µl)

Concentração de título de entrada (ARN de HCV UI/ml)	N.º de réplicas válidas	Número de positivos	Taxa de positividade em %
30	188	187	99,47
20	189	189	100,00
15	189	187	98,94
10	189	184	97,35
8	189	171	90,48
5	189	141	74,60
0	189	0	0,00
LoD por PROBIT com taxa de positividade de 95%	9,61 UI/ml Intervalo de confiança de 95%: 8,70-10,95 UI/ml		

Tabela 15 Limite de detecção em plasma EDTA (200 µl)

Concentração de título de entrada (ARN de HCV UI/ml)	N.º de réplicas válidas	Número de positivos	Taxa de positividade em %
80	189	189	100,00
60	189	189	100,00
50	188	187	99,47
40	189	185	97,88
25	189	179	94,71
20	189	177	93,65
12	188	136	72,34
0	189	1*	0,53
LoD por PROBIT com taxa de positividade de 95%	24,93 UI/ml Intervalo de confiança de 95%: 22,51-28,35 UI/ml		

* Amostras confirmadas negativas através de métodos analíticos alternativos.

Tabela 16 Limite de detecção em soro (200 µl)

Concentração de título de entrada (ARN de HCV UI/ml)	N.º de réplicas válidas	Número de positivos	Taxa de positividade em %
80	189	189	100,00
60	189	188	99,47
50	189	186	98,41
40	189	184	97,35
25	189	167	88,36
20	189	156	82,54
12	189	125	66,14
0	189	0	0,00
LoD por PROBIT com taxa de positividade de 95%	33,25 UI/ml Intervalo de confiança de 95%: 29,94-37,94 UI/ml		

Intervalo linear

Foi conduzido um estudo de linearidade do **cobas®** HCV a partir de diluições em série de 16 membros do painel abrangendo o intervalo linear destinado ao genótipo predominante (GT 1). Os membros do painel de título elevado foram preparados a partir de armoured ARN (arRNA) de título elevado armazenado, ao passo que os membros do painel de título baixo foram preparados a partir de amostra clínica (CS). O painel de linearidade foi concebido para ter uma sobreposição de título de aproximadamente 2 log₁₀ entre estes dois materiais de origens diferentes. O intervalo linear estimado do **cobas®** HCV vai do LLoQ (15 UI/ml em volume de processamento de 500 µl e 40 UI/ml em volume de processamento de 200 µl) ao ULoQ (1,00E+08 UI/ml em ambos os volumes de processamento). O painel de linearidade foi concebido para ir de uma concentração abaixo do LLoQ (por ex., 7,5 UI/ml) a um nível de concentração acima do ULoQ (por ex., 2,0E+08 UI/ml) e para incluir pontos de decisão clínica. Além disso, o painel de linearidade foi concebido para suportar parcialmente passos de 1,0 log₁₀ ao longo do intervalo linear. Foi fornecida a concentração nominal em UI/ml e a origem do ARN de HCV para cada membro do painel.

Com volume de processamento de 500 µl, o **cobas®** HCV é linear para plasma EDTA e soro a partir de 15 UI/ml a 1,00E+08 UI/ml e demonstra um desvio absoluto inferior a ±0,24 log₁₀ em relação à regressão não linear mais adequada. Ao longo do intervalo linear, a exatidão do teste estava dentro de ±0,24 log₁₀.

Com volume de processamento de 200 µl, o **cobas®** HCV é linear para plasma EDTA e soro a partir de 40 UI/ml a 1,00E+08 UI/ml e demonstra um desvio absoluto inferior a ±0,24 log₁₀ em relação à regressão não linear mais adequada. Ao longo do intervalo linear, a exatidão do teste estava dentro de ±0,24 log₁₀ em plasma e dentro de ±0,27 log₁₀ em soro.

Consulte da Figura 4 à Figura 7 para obter resultados representativos.

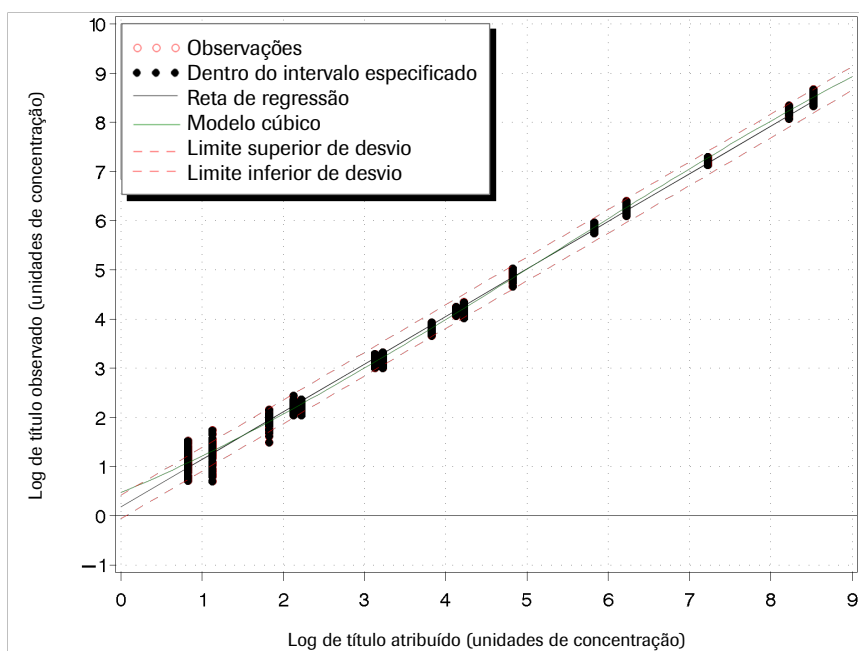
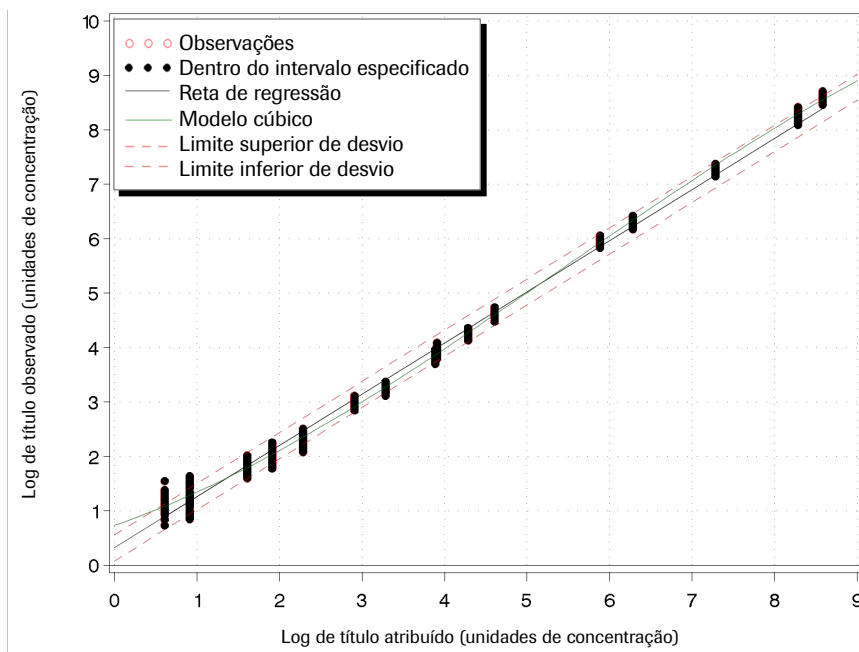
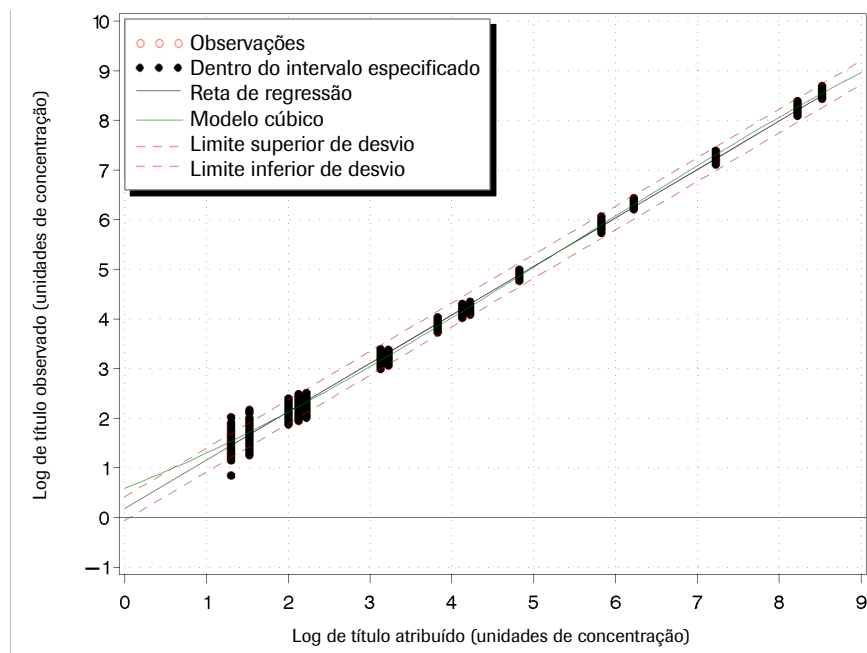
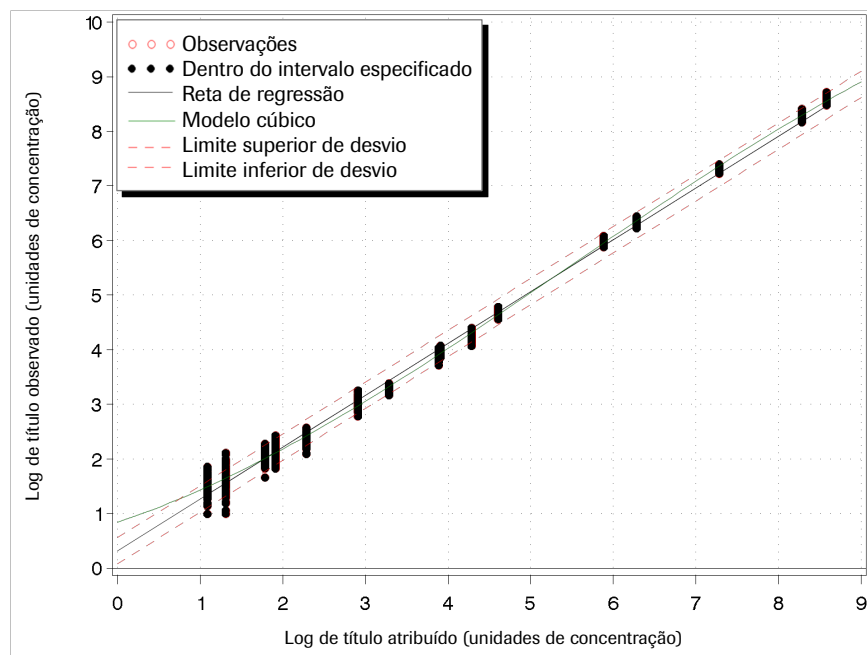
Figura 4 Linearidade em plasma EDTA (500 µl)**Figura 5** Linearidade em soro (500 µl)

Figura 6 Linearidade em plasma EDTA (200 µl)**Figura 7** Linearidade em soro (200 µl)

Precisão – intralaboratorial

A precisão do **cobas®** HCV foi determinada através da análise de série de diluições de amostras clínicas de HCV (genótipo 1) ou de HCV com armored ARN em plasma EDTA ou soro com HCV negativo. Foram testados 13 níveis de diluição em plasma e 12 níveis em soro com duas réplicas por cada nível em duas corridas ao longo de 12 dias, totalizando 48 réplicas por concentração. Cada amostra foi analisada de forma totalmente automática seguindo todo o procedimento do teste **cobas®** HCV em **cobas®** 6800/8800 Systems. Por conseguinte, a precisão aqui reportada representa todos os aspectos do procedimento de teste. O estudo foi conduzido com três lotes de reagentes do teste **cobas®** HCV. Os resultados estão indicados desde a Tabela 17 à Tabela 20.

O **cobas®** HCV demonstrou alta precisão em três lotes de reagentes testados num intervalo de concentração entre 1,00E+01 UI/ml e 1,0E+07 UI/ml com volume de processamento de amostras de 500 µl e entre 2,50E+01 UI/ml a 1,0E+07 UI/ml com volume de processamento de amostras de 200 µl.

Tabela 17 Precisão intra-laboratório do **cobas®** HCV (amostras de plasma EDTA – volume de processamento de 500 µl)*

Concentração nominal (UI/ml)	Concentração atribuída (UI/ml)	Material de origem	Plasma EDTA			
			Lote 1	Lote 2	Lote 3	Todos os lotes
			DP	DP	DP	DP em pool
1,00E+07	1,67E+07	arRNA	0,04	0,05	0,03	0,04
1,00E+06	1,67E+06	arRNA	0,05	0,05	0,06	0,05
4,00E+05	6,69E+05	arRNA	0,03	0,04	0,05	0,04
5,00E+04	6,69E+04	CS	0,08	0,06	0,06	0,06
1,00E+04	1,67E+04	arRNA	0,05	0,05	0,04	0,05
1,00E+04	1,34E+04	CS	0,03	0,06	0,05	0,05
4,00E+03	6,69E+03	arRNA	0,05	0,06	0,06	0,06
1,00E+03	1,34E+03	CS	0,05	0,06	0,05	0,05
1,00E+03	1,67E+03	arRNA	0,05	0,07	0,05	0,06
1,00E+02	1,34E+02	CS	0,06	0,09	0,05	0,07
1,00E+02	1,67E+02	arRNA	0,10	0,06	0,06	0,08
5,00E+01	6,69E+01	CS	0,09	0,17	0,10	0,13
1,00E+01	1,34E+01	CS	0,26	0,21	0,13	0,21

* Os dados de titulação são considerados como tendo distribuição log-normal e são analisados de acordo com transformação log₁₀. As colunas de desvio padrão (DP) apresentam a totalidade dos títulos com transformação logarítmica para cada um dos três lotes de reagente.

Tabela 18 Precisão intra-laboratório do **cobas®** HCV (amostras de soro – volume de processamento de 500 µl)*

Concentração nominal (UI/ml)	Concentração atribuída (UI/ml)	Material de origem	Soro			
			Lote 1	Lote 2	Lote 3	Todos os lotes
			DP	DP	DP	DP em pool
1,00E+07	1,92E+07	arRNA	0,03	0,07	0,04	0,05
1,00E+06	1,92E+06	arRNA	0,05	0,06	0,04	0,05
4,00E+05	7,69E+05	arRNA	0,03	0,07	0,03	0,05
5,00E+04	4,05E+04	CS	0,07	0,06	0,04	0,06
1,00E+04	1,92E+04	arRNA	0,06	0,06	0,04	0,05
1,00E+04	8,11E+03	CS	0,05	0,06	0,04	0,05
4,00E+03	7,69E+03	arRNA	0,04	0,08	0,04	0,06
1,00E+03	8,11E+02	CS	0,05	0,06	0,06	0,05
1,00E+03	1,92E+03	arRNA	0,06	0,05	0,05	0,05
1,00E+02	8,11E+01	CS	0,10	0,18	0,10	0,13
1,00E+02	1,92E+02	arRNA	0,07	0,08	0,09	0,08
5,00E+01	4,05E+01	CS	0,09	0,14	0,18	0,14

* Os dados de titulação são considerados como tendo distribuição log-normal e são analisados de acordo com transformação $\log_{10}$. As colunas de desvio padrão (DP) apresentam a totalidade dos títulos com transformação logarítmica para cada um dos três lotes de reagente.

Tabela 19 Precisão intra-laboratório do **cobas®** HCV (amostras de plasma EDTA – volume de processamento de 200 µl)*

Concentração nominal (UI/ml)	Concentração atribuída (UI/ml)	Material de origem	Plasma EDTA			
			Lote 1	Lote 2	Lote 3	Todos os lotes
			DP	DP	DP	DP em pool
1,00E+07	1,67E+07	arRNA	0,04	0,06	0,05	0,05
1,00E+06	1,67E+06	arRNA	0,04	0,03	0,05	0,04
4,00E+05	6,69E+05	arRNA	0,04	0,06	0,03	0,04
5,00E+04	6,69E+04	CS	0,05	0,06	0,05	0,06
1,00E+04	1,67E+04	arRNA	0,05	0,05	0,05	0,05
1,00E+04	1,34E+04	CS	0,07	0,06	0,05	0,06
4,00E+03	6,69E+03	arRNA	0,05	0,06	0,05	0,05
1,00E+03	1,34E+03	CS	0,08	0,08	0,06	0,07
1,00E+03	1,67E+03	arRNA	0,04	0,07	0,05	0,05
1,00E+02	1,34E+02	CS	0,11	0,15	0,13	0,13
1,00E+02	1,67E+02	arRNA	0,10	0,10	0,13	0,11
7,50E+01	1,00E+02	CS	0,15	0,12	0,11	0,13
2,50E+01	3,34E+01	CS	0,19	0,20	0,22	0,21

* Os dados de titulação são considerados como tendo distribuição log-normal e são analisados de acordo com transformação $\log_{10}$. As colunas de desvio padrão (DP) apresentam a totalidade dos títulos com transformação logarítmica para cada um dos três lotes de reagente.

Tabela 20 Precisão intra-laboratório do **cobas®** HCV (amostras de soro – volume de processamento de 200 µl)*

Concentração nominal (UI/ml)	Concentração atribuída (UI/ml)	Material de origem	Soro			
			Lote 1	Lote 2	Lote 3	Todos os lotes
			DP	DP	DP	DP em pool
1,00E+07	1,92E+07	arRNA	0,02	0,06	0,03	0,04
1,00E+06	1,92E+06	arRNA	0,03	0,06	0,04	0,04
4,00E+05	7,69E+05	arRNA	0,04	0,09	0,04	0,06
5,00E+04	4,05E+04	CS	0,05	0,06	0,06	0,06
1,00E+04	1,92E+04	arRNA	0,05	0,07	0,04	0,06
1,00E+04	8,11E+03	CS	0,04	0,05	0,05	0,05
4,00E+03	7,69E+03	arRNA	0,04	0,07	0,04	0,05
1,00E+03	8,11E+02	CS	0,10	0,09	0,08	0,09
1,00E+03	1,92E+03	arRNA	0,05	0,07	0,04	0,05
1,00E+02	8,11E+01	CS	0,17	0,30	0,17	0,22
1,00E+02	1,92E+02	arRNA	0,13	0,13	0,09	0,12
7,50E+01	6,08E+01	CS	0,11	0,16	0,12	0,13

* Os dados de titulação são considerados como tendo distribuição log-normal e são analisados de acordo com transformação $\log_{10}$. As colunas de desvio padrão (DP) apresentam a totalidade dos títulos com transformação logarítmica para cada um dos três lotes de reagente.

Verificação de genótipos

O desempenho do **cobas®** HCV em genótipos HCV foi avaliado por:

- determinação do limite de detecção dos genótipos 1b a 6 através de testes com volume de processamento de amostras de 500 µl
- verificação do limite de detecção dos genótipos 1b a 6 através de testes com volume de processamento de amostras de 200 µl
- verificação da linearidade dos genótipos 2 a 6.

Limite de detecção dos genótipos 1b a 6

O limite de detecção do **cobas®** HCV para os genótipos 1b a 6 foi determinado pela análise de diluições em série de cada genótipo em plasma EDTA e soro humano com HCV negativo com volume de processamento de amostras de 500 µl. Foram testados painéis de seis níveis de concentração e ainda um negativo utilizando três lotes de reagentes **cobas®** HCV, corridas múltiplas, dias, operadores e equipamentos diferentes.

Os resultados do plasma EDTA e do soro do volume de processamento de amostras de 500 µl são exibidos na Tabela 21 e na Tabela 22, respectivamente. O estudo demonstra que o **cobas®** HCV detetou todos os genótipos de HCV testados com um limite de detecção semelhante ao genótipo 1a de HCV.

Tabela 21 Limite de detecção de genótipos de ARN do HCV em plasma EDTA (500 µl)

Genótipo	LoD por Probit a 95%	Intervalo de confiança de 95%
GT 1b	11,32 UI/ml	9,72-14,52 UI/ml
GT 2	9,10 UI/ml	7,83-11,80 UI/ml
GT 3	8,68 UI/ml	7,30-11,51 UI/ml
GT 4	12,78 UI/ml	10,69-17,20 UI/ml
GT 5	11,63 UI/ml	9,66-15,98 UI/ml
GT 6	12,58 UI/ml	9,78-20,10 UI/ml

Tabela 22 Limite de detecção de genótipos de ARN do HCV em soro (500 µl)

Genótipo	LoD por Probit a 95%	Intervalo de confiança de 95%
GT 1b	15,24 UI/ml	12,40-21,58 UI/ml
GT 2	12,51 UI/ml	10,25-17,63 UI/ml
GT 3	7,21 UI/ml	6,10-9,50 UI/ml
GT 4	11,62 UI/ml	9,92-15,02 UI/ml
GT 5	13,06 UI/ml	10,64-18,68 UI/ml
GT 6	11,15 UI/ml	9,54-14,40 UI/ml

Verificação do limite de detecção dos genótipos 1b a 6

Foram diluídas amostras clínicas de ARN de HCV para seis genótipos diferentes (1b, 2, 3, 4, 5, 6) com três diferentes níveis de concentração em plasma EDTA e soro. A determinação da taxa de positividade foi realizada com 63 réplicas para cada nível. Os testes foram efetuados com três lotes de reagentes **cobas® HCV**. Os resultados de plasma EDTA e de soro utilizando 200 µl são exibidos na Tabela 23 e na Tabela 24. Estes resultados demonstram que o **cobas® HCV** detetou ARN de HCV dos seis genótipos diferentes em concentrações de 33 UI/ml com uma taxa de positividade de $\geq 90,5\%$, com um intervalo de confiança superior unilateral de 95% de $\geq 95,8\%$.

Tabela 23 Verificação de genótipo de ARN do HCV de limite de detecção em plasma EDTA (200 µl)

Genótipo	17,5 UI/ml			33 UI/ml			50 UI/ml		
	N.º de réplicas válidas	Número de positivos	Taxa de positividade em % (IC de 95%*)	N.º de réplicas válidas	Número de positivos	Taxa de positividade em % (IC de 95%*)	N.º de réplicas válidas	Número de positivos	Taxa de positividade em % (IC de 95%*)
1b	63	50	79,4	63	61	96,8	63	63	100,0
2	63	51	81,0	63	62	98,4	63	62	98,4
3	63	56	89,0	63	58	92,1	63	63	100,0
4	63	54	85,7	63	57	90,5	63	63	100,0
5	63	57	90,5	63	61	96,8	63	63	100,0
6	63	47	74,6	63	57	90,5	63	62	98,4

* Intervalo de confiança superior unilateral de 95%

Tabela 24 Verificação de genótipos de ARN do HCV do limite de detecção em soro (200 µl)

Genótipo	17,5 UI/ml			33 UI/ml			50 UI/ml		
	N.º de réplicas válidas	Número de positivos	Taxa de positividade em % (IC de 95%*)	N.º de réplicas válidas	Número de positivos	Taxa de positividade em % (IC de 95%*)	N.º de réplicas válidas	Número de positivos	Taxa de positividade em % (IC de 95%*)
1b	63	52	82,5	63	61	96,8	63	63	100,0
2	63	46	73,0	63	62	98,4	63	59	93,7
3	63	58	92,1	63	63	100,0	63	63	100,0
4	63	49	77,8	63	59	93,7	63	63	100,0
5	63	46	73,0	63	59	93,7	63	62	98,4
6	63	44	69,8	63	61	96,8	63	61	96,8

* Intervalo de confiança superior unilateral de 95%

Linearidade para os genótipos 2 a 6

A série de diluições utilizada na verificação do estudo de linearidade dos genótipos do **cobas®** HCV, era constituída por um painel de nove membros abrangendo o intervalo linear pretendido. Os membros do painel de título elevado foram preparados a partir de arRNA de título elevado armazenado, ao passo que os membros do painel de título baixo foram preparados a partir de uma amostra clínica (CS) de título elevado. O painel de linearidade foi concebido para ter uma sobreposição de título de aproximadamente 2 log₁₀ entre estes dois materiais de origens diferentes. O intervalo linear do **cobas®** HCV estendeu-se desde LLoQ (15 UI/ml com um volume de processamento de amostras de 500 µl, 40 UI/ml com um volume de processamento de amostras de 200 µl) ao ULoQ (1,00E+08 UI/ml para ambos os volume de processamento) e incluiu pelo menos um ponto de decisão clínica. Os testes foram efetuados com três lotes de reagentes **cobas®** HCV; foram testadas 15 réplicas por nível em plasma EDTA.

Foi verificada a linearidade dentro do intervalo linear do **cobas®** HCV nos cinco genótipos (2, 3, 4, 5 e 6). O desvio máximo entre a regressão linear e o método de regressão não linear mais adequado foi igual ou inferior a 0,24 log₁₀.

Especificidade

A especificidade do **cobas®** HCV foi determinada através da análise de amostras de soro e plasma EDTA negativo para HCV de dadores individuais. Foram testadas 300 amostras individuais de plasma EDTA e 300 amostras individuais de soro (600 resultados no total) com dois lotes de reagentes **cobas®** HCV. Todas as amostras tiveram resultado negativo relativamente a ARN de HCV. No painel de teste, a especificidade do **cobas®** HCV foi 100% (intervalo de confiança de 95%: ≥ 99,5%).

Especificidade analítica

A especificidade analítica do **cobas®** HCV foi avaliada através da diluição de um painel de microrganismos com ARN de HCV positivo e com plasma EDTA com ARN de HCV negativo. Os microrganismos foram adicionados a plasma EDTA negativo humano normal e testados com e sem ARN de HCV. Foram obtidos resultados negativos com o **cobas®** HCV em todas as amostras de microrganismos sem alvo de HCV e resultados positivos em todas as amostras de microrganismos com alvo de HCV. Além disso, o título médio de log₁₀ de uma das amostras de HCV positivo contendo organismos com potencial de reatividade cruzada estava ±0,3 log₁₀ dentro do título médio de log₁₀ do respetivo controlo positivo.

Tabela 25 Microrganismos testados relativamente a reatividade cruzada

Vírus		Bactérias	Leveduras
Adenovírus tipo 5	Vírus do Nilo Ocidental	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Candida albicans</i>
Citomegalovírus	Vírus da encefalite de São Luís	<i>Staphylococcus aureus</i>	
Vírus de Epstein Barr	Vírus da encefalite de Murray Valley		
Vírus da hepatite A	Vírus da dengue, tipo 1, 2, 3 e 4		
Vírus da hepatite B	Vírus da encefalite da carraça (estirpe HYPR)		
Vírus da hepatite D	Vírus da febre amarela		
Vírus da imunodeficiência humana 1	Vírus do herpes humano tipo 6		
Vírus T-linfotrófico humano, tipo 1 e 2	Vírus do herpes simples, tipo 1 e 2		
Vírus do papiloma humano	Vírus da gripe A		
Vírus Varicella-Zoster	Vírus Zika		

Especificidade analítica – substâncias interferentes

Níveis elevados de triglicéridos (34,5 g/l), de bilirrubina conjugada (0,25 g/l), de bilirrubina não conjugada (0,25 g/l), de albumina (58,7 g/l), de hemoglobina (2,9 g/l) e de ADN humano (2 mg/l) nas amostras foram testados na presença e ausência de ARN de HCV. Foi demonstrado que as substâncias endógenas testadas não interferem com o desempenho do teste **cobas® HCV**.

Além disso, foi testada a presença de doenças autoimunes tais como lúpus eritematoso sistémico (LES), fator reumatoide (FR) e anticorpos antinucleares (ANA).

Relativamente à sensibilidade, nos casos de dois dadores com LES, um dador com FR e quatro dadores com ANA, as amostras individuais indicaram interferência com o **cobas® HCV**. Uma investigação da causa originária demonstrou que o teste superou a interferência dos dadores com LES e FR quando testado na presença de 75 UI/ml de ARN de HCV.

Os quatro dadores com ANA que demonstravam interferência com **cobas® HCV** quando testados com 50 UI/ml de ARN de HCV, demonstraram-na quando testados com 75 UI/ml de ARN de HCV. Para determinar se a interferência observada era específica do ANA, ou específico dos dadores, foram testados 15 dadores adicionais com ANA na presença de 50 UI/ml e de 75 UI/ml de ARN de HCV. Nenhum dos dadores adicionais demonstrou interferência com o **cobas® HCV** em qualquer das concentrações testadas, relativamente à sensibilidade/quantificação.

Além disso, os fármacos listados na Tabela 26 foram testados com o triplo da $C_{máx}$. Foi demonstrado que nenhum dos fármacos testados interfere com a especificidade e quantificação de ARN de HCV por parte do **cobas® HCV**.

Foi demonstrado que todas substâncias potencialmente interferentes não interferem com o desempenho do teste. Foram obtidos resultados negativos com o **cobas® HCV** em todas as amostras sem alvo de HCV e resultados positivos em todas as amostras com alvo de HCV. Além disso, o título médio de $\log_{10}$ de cada uma das amostras de HCV positivo contendo substâncias potencialmente interferentes estava $\pm 0,3 \log_{10}$ dentro do título médio de $\log_{10}$ do respetivo controlo positivo.

Tabela 26 Fármacos testados relativamente à potencial interferência com a quantificação de ARN de HCV pelo cobas® HCV

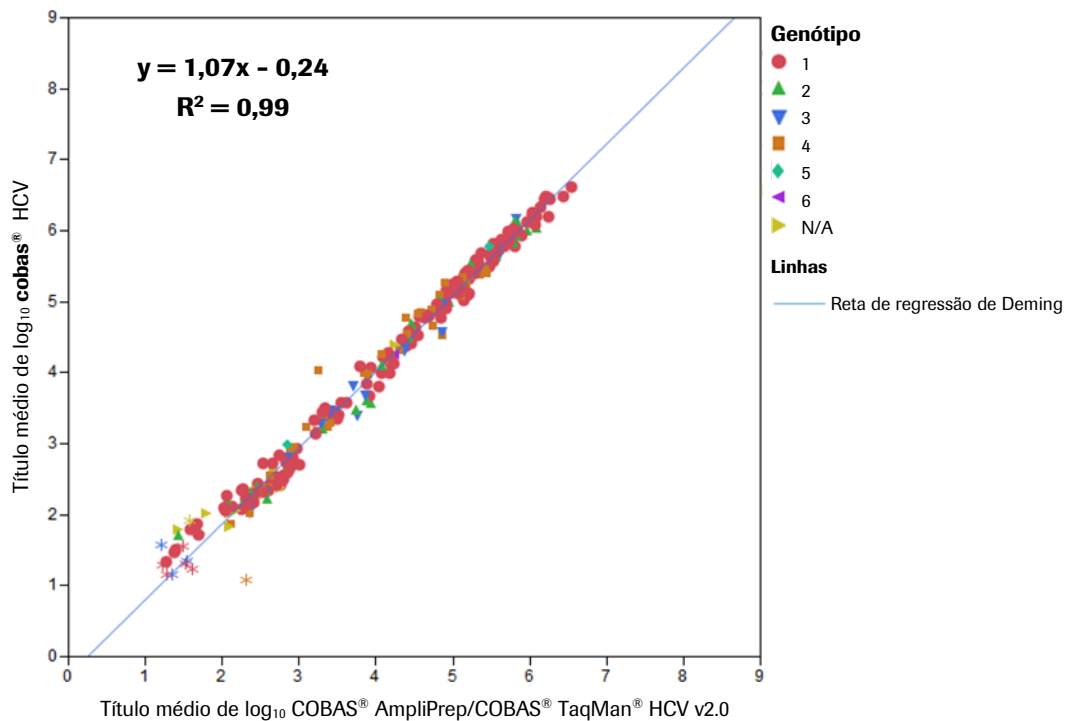
Classe do fármaco	Nome genérico do fármaco	
Modulador de imunidade	Peginterferon α -2a	
	Peginterferon α -2b	
	Ribavirina	
Inibidor de fusão de HIV	Maraviroc	
Inibidor de integrase de HIV	Elvitegravir/Cobicistat	Raltegravir
Inibidor de transcriptase reversa não nucleotídica de HIV	Efavirenz	Nevirapine
	Etravirina	Rilpivirine
Inibidor de protease de HIV	Atazanavir	Lopinavir
	Tipranavir	Nelfinavir
	Darunavir	Ritonavir
	Fosamprenavir	Saquinavir
Inibidor de protease de HCV	Boceprevir	Telaprevir
	Simeprevir	
Inibidores de transcriptase reversa ou de polimerase de ADN	Abacavir	Tenofovir
	Emtricitabine	Adefovir dipivoxil
	Entecavir	Zidovudine
	Foscarnet	Aciclovir
	Cidofovir	Valganciclovir
	Lamivudine	Ganciclovir
	Telbivudine	Sofosbuvir
Composto para o tratamento de infeções oportunistas	Azithromycin	Pyrazinamide
	Clarithromycin	Rifabutin
	Ethambutol	Rifampicin
	Fluconazole	Sulfametoxazol
	Isoniazida	Trimetoprim

Correlação de métodos

Avaliação do desempenho do cobas® HCV em comparação com o teste quantitativo COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV, v2.0

O desempenho do cobas® HCV e do teste quantitativo COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV, v2.0 (teste TaqMan® HCV, v2.0) foram comparados através da análise de amostras de soro e de plasma EDTA de pacientes infetados com HCV. Um total de 149 amostras de plasma EDTA e de 122 amostras de soro de todos os genótipos de HCV, analisadas em duplicado, foram validadas e estavam dentro do intervalo de quantificação de ambos os testes. Foi realizada uma análise de regressão de Deming. O desvio médio de título das amostras testadas com os dois testes foi de 0,02 log₁₀ (intervalo de confiança de 95%: 0,00; 0,04).

Os resultados da regressão de Deming estão indicados na Figura 8. O símbolo * na Figura 8 indica determinação individual.

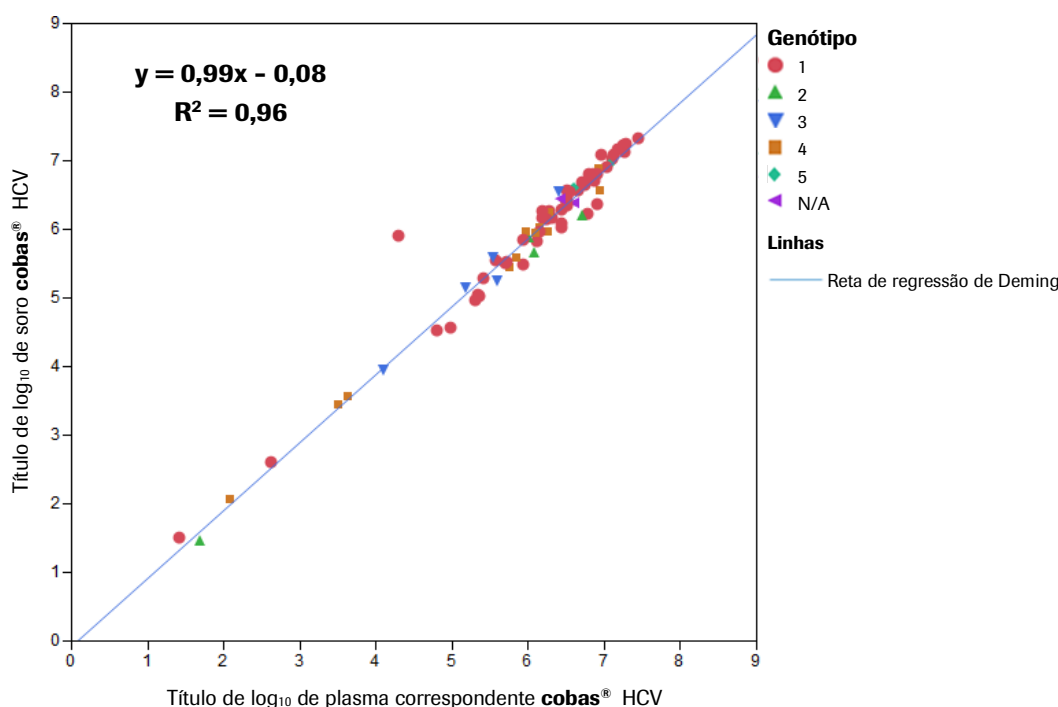
Figura 8 Análise de regressão do cobas® HCV vs teste TaqMan® HCV, v2.0, amostras de plasma EDTA e de soro

Equivalência de matrizes – Plasma EDTA e soro

Foram analisadas quanto à equivalência de matrizes 190 amostras emparelhadas de plasma EDTA e soro. Das mesmas, 73 amostras emparelhadas tinha HCV positivo. As amostras com HCV positivo abrangiam os genótipos 1 a 4 ao longo do intervalo linear.

O desvio médio de título das amostras medido nas amostras correspondentes de plasma EDTA e de soro foi de $-0,13 \log_{10}$ (intervalo de confiança de 95%: $-0,19$; $-0,07$) (Figura 9).

Figura 9 Desempenho de equivalência de matrizes entre plasma EDTA e soro



Falha do sistema global

Determinou-se a taxa de falha global do sistema do cobas® HCV testando 100 réplicas de plasma EDTA e 100 réplicas de soro adulterado com alvo de HCV. Estas amostras foram testadas com uma concentração alvo de aproximadamente 3 vezes o limite de detecção.

Os resultados do estudo determinaram que todas as réplicas eram válidas e positivas para HCV, originando uma taxa de falha do sistema global de 0%. O intervalo exato de confiança bilateral de 95% foi de 0% para o limite inferior e 3,62% para o intervalo superior de cada matriz [0%: 3,62%].

Contaminação cruzada

Foi determinada a taxa de resíduos para o cobas® HCV, analisando 240 réplicas de uma amostra de plasma EDTA humano normal, negativo quanto a vírus (HIV, HCV e HBV) e 225 réplicas de uma amostra de HCV de título elevado a $4,0E+07$ UI/ml. No total, foram executadas cinco corridas com amostras positivas e negativas numa configuração de “tabuleiro de xadrez”.

239 das 240 réplicas da amostra negativa foram validadas e testadas como negativas, originando uma taxa de resíduos de 0,42%. O intervalo de confiança bilateral exato de 95% foi de 0,01% para o limite inferior e de 2,3% para o intervalo superior [0%: 2,3%].

Avaliação do desempenho clínico

Reprodutibilidade e variabilidade lote a lote

A reprodutibilidade e variabilidade lote a lote do cobas® HCV foram avaliadas em plasma EDTA no cobas® 6800 System utilizando um modelo misto para a avaliar a variação total.

Os resultados estão resumidos, a seguir, na Tabela 27 até à Tabela 30.

Variabilidade de lote para lote

Foram executados testes de variabilidade lote a lote para os genótipos 1 até 6 num 1 centro de testes, utilizando 3 lotes de reagente. 2 operadores testaram cada lote durante 6 dias. Foram executadas duas corridas em cada dia.

A Tabela 27 a seguir apresenta as percentagens atribuíveis da variação total, desvios padrão (DP) da precisão total e os CVs lognormais por genótipo e concentração $\log_{10}$ de ARN do HCV, esperada para o cobas® 6800 System.

Tabela 27 Percentagem atribuível da variação total, desvio padrão da precisão total e CV (%) lognormal da concentração de ARN do HCV ($\log_{10}$ UI/ml) por genótipo e membro do painel positivo no cobas® 6800 System (lote a lote)

Genótipo	Concentração de ARN do HCV			N.º de testes ^b	Percentagem de contribuição para a variação total (CV (%) lognormal)					Precisão total	
	UI/ml esperado	$\log_{10}$ UI/ml esperado	$\log_{10}$ UI/ml médio ^a		Lote	Ope- rador	Dia	Exe- cução	Dentro da corrida	DP ^c	CV (%) ^d log- normal
1	30	1,477	1,482	68	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	25% (22,14)	75% (39,26)	0,1899	45,91
	100	2,000	1,890	72	8% (10,98)	1% (3,68)	0% (0,00)	10% (12,12)	81% (35,75)	0,1672	39,97
	5.000	3,699	3,457	72	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	82% (32,85)	18% (14,84)	0,1531	36,38
	50.000	4,699	4,443	72	3% (7,26)	0% (0,00)	0% (0,00)	86% (37,29)	11% (12,88)	0,1693	40,51
	500.000	5,699	5,552	72	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	83% (33,86)	17% (14,96)	0,1570	37,36
	5.000.000	6,699	6,453	71	47% (17,58)	0% (0,00)	0% (0,00)	25% (12,71)	28% (13,35)	0,1100	25,74
	50.000.000	7,699	7,103	72	54% (28,85)	0% (0,00)	0% (0,00)	24% (19,14)	22% (18,00)	0,1670	39,92

Genótipo	Concentração de ARN do HCV			N.º de testes ^b	Porcentagem de contribuição para a variação total (CV (%) lognormal)					Precisão total	
	UI/ml esperado	log ₁₀ UI/ml esperado	log ₁₀ UI/ml médio ^a		Lote	Operador	Dia	Execução	Dentro da corrida	DP ^c	CV (%) ^d log-normal
2	30	1,477	1,611	72	5% (9,52)	0% (0,00)	8% (11,25)	0% (0,00)	87% (39,60)	0,1776	42,67
	100	2,000	2,125	72	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	25% (12,12)	75% (21,10)	0,1047	24,47
	5.000	3,699	3,714	72	9% (5,63)	0% (0,00)	0% (0,00)	47% (12,66)	44% (12,17)	0,0798	18,53
	50.000	4,699	4,743	72	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	54% (16,10)	46% (14,97)	0,0949	22,12
	500.000	5,699	5,806	72	7% (4,24)	0% (0,00)	0% (0,00)	22% (7,39)	71% (13,32)	0,0684	15,85
	5.000.000	6,699	6,187	72	41% (20,03)	0% (0,00)	0% (0,00)	17% (12,73)	42% (20,44)	0,1348	31,80
	50.000.000	7,699	7,080	72	40% (17,99)	1% (2,73)	0% (0,00)	0% (0,00)	59% (21,87)	0,1223	28,73
3	30	1,477	1,474	72	0% (0,00)	3% (8,35)	0% (0,00)	43% (32,35)	54% (36,31)	0,2084	50,89
	100	2,000	1,946	72	13% (13,11)	0% (0,00)	0% (0,00)	49% (25,49)	38% (22,49)	0,1562	37,16
	5.000	3,699	3,636	72	14% (6,76)	0% (0,00)	0% (0,00)	27% (9,30)	59% (13,76)	0,0776	18,01
	50.000	4,699	4,597	72	0% (1,38)	0% (0,00)	0% (0,00)	52% (14,95)	47% (14,24)	0,0894	20,80
	500.000	5,699	5,504	72	0% (0,00)	1% (1,62)	0% (0,00)	43% (13,51)	57% (15,54)	0,0893	20,77
	5.000.000	6,699	6,451	72	28% (14,47)	0% (0,00)	3% (5,08)	0% (0,00)	69% (23,03)	0,1189	27,91
	50.000.000	7,699	7,149	71	21% (18,47)	0% (0,00)	8% (11,62)	0% (0,00)	71% (34,88)	0,1747	41,90
4	30	1,477	1,358	69	7% (14,37)	0% (0,00)	1% (5,44)	0% (0,00)	91% (53,25)	0,2269	56,03
	100	2,000	1,827	72	10% (9,40)	0% (0,00)	1% (2,80)	8% (8,35)	81% (27,09)	0,1283	30,21
	5.000	3,699	3,416	72	20% (7,82)	0% (0,00)	0% (0,00)	42% (11,23)	38% (10,61)	0,0750	17,40
	50.000	4,699	4,405	72	22% (8,06)	0% (0,00)	0% (0,00)	13% (6,30)	65% (14,06)	0,0752	17,46
	500.000	5,699	5,069	71	5% (8,88)	0% (0,00)	24% (19,47)	13% (14,23)	57% (30,31)	0,1699	40,66
	5.000.000	6,699	6,070	72	27% (23,68)	0% (0,00)	12% (15,28)	34% (26,55)	27% (23,52)	0,1940	47,00
	50.000.000	7,699	6,930	72	37% (30,60)	0% (0,00)	22% (23,53)	11% (16,70)	30% (27,73)	0,2149	52,68

Genótipo	Concentração de ARN do HCV			N.º de testes ^b	Porcentagem de contribuição para a variação total (CV (%) lognormal)					Precisão total	
	UI/ml esperado	log ₁₀ UI/ml esperado	log ₁₀ UI/ml médio ^a		Lote	Operador	Dia	Execução	Dentro da corrida	DP ^c	CV (%) ^d log-normal
5	30	1,477	1,575	72	5% (8,30)	0% (0,00)	0% (0,00)	10% (11,53)	85% (35,32)	0,1611	38,42
	100	2,000	2,049	72	9% (7,51)	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	91% (24,38)	0,1093	25,57
	5.000	3,699	3,606	72	4% (3,63)	0% (0,00)	0% (0,00)	59% (14,11)	38% (11,28)	0,0797	18,51
	50.000	4,699	4,616	72	20% (8,86)	0% (0,00)	0% (0,00)	37% (12,19)	43% (13,21)	0,0867	20,17
	500.000	5,699	5,678	72	7% (4,63)	0% (0,00)	0% (0,00)	33% (10,36)	60% (13,93)	0,0777	18,04
	5.000.000	6,699	6,505	71	54% (19,49)	0% (0,00)	19% (11,53)	0% (0,00)	27% (13,77)	0,1143	26,79
	50.000.000	7,699	7,592	72	35% (11,59)	1% (2,25)	12% (6,72)	4% (3,94)	47% (13,37)	0,0842	19,58
6	30	1,477	1,494	70	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	3% (7,34)	97% (47,65)	0,1990	48,33
	100	2,000	1,940	72	9% (9,29)	0% (0,00)	0% (0,00)	2% (4,14)	90% (30,32)	0,1361	32,13
	5.000	3,699	3,417	72	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	81% (37,28)	19% (17,38)	0,1737	41,64
	50.000	4,699	4,541	72	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	70% (26,40)	30% (17,27)	0,1351	31,88
	500.000	5,699	5,611	72	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	74% (22,82)	26% (13,36)	0,1136	26,62
	5.000.000	6,699	6,414	72	49% (22,99)	0% (0,00)	9% (10,03)	16% (12,88)	26% (16,83)	0,1413	33,42
	50.000.000	7,699	7,529	71	48% (19,63)	1% (2,67)	2% (4,25)	22% (13,15)	28% (14,96)	0,1225	28,78

Nota: a tabela inclui apenas resultados com carga viral detetável.

^a Calculada utilizando o procedimento SAS MIXED.

^b Número de testes válidos com carga viral detetável.

^c Calculado utilizando a variabilidade total do procedimento SAS MIXED.

^d CV (%) lognormal = $\sqrt{10^{[DP^2 \times \ln(10)]} - 1} \times 100$.

CV (%) = percentagem do coeficiente de variação; HCV = vírus da hepatite C; N.º = número; ARN = ácido ribonucleico; DP = desvio padrão; sqrt = raiz quadrada.

Na Tabela 28 a seguir, a concordância na percentagem de negativos (CPN) para o cobas® 6800 System utilizando testes do membro do painel negativo foi de 99,54%.

Tabela 28 Concordância na percentagem de negativos utilizando o membro do painel negativo no cobas® 6800 System (lote a lote)

Concentração de ARN de HCV esperada	N.º de testes	Resultados positivos	Resultados negativos	Concordância na percentagem de negativos ^a	IC de 95% ^b
Negativo	216	1	215	99,54	(97,45, 99,99)

^a Concordância na percentagem de negativos = (número de resultados negativos ÷ número total de testes válidos no membro do painel negativo) × 100.

^b Calculada usando o método de intervalo de confiança binomial exata de Clopper-Pearson.

IC = intervalo de confiança; HCV = vírus da hepatite C; N.º = número; ARN = ácido ribonucleico.

Reprodutibilidade

Foram executados testes de reprodutibilidade em 3 centros de testes para os genótipos 1 até 3, utilizando 1 lote de reagente. Dois operadores em cada local testaram durante 6 dias. Foram executadas duas corridas em cada dia.

A Tabela 29 a seguir apresenta as percentagens atribuíveis da variação total, os desvios padrão (DP) da precisão total e os CVs lognormais por genótipo e concentração $\log_{10}$ de ARN do HCV, esperada no cobas® 6800 System.

Tabela 29 Percentagem atribuível da variação total, desvio padrão da precisão total e CV (%) lognormal da concentração de ARN do HCV ($\log_{10}$ UI/ml) por genótipo e membro do painel positivo no cobas® 6800 System (reprodutibilidade)

Genótipo	Concentração de ARN do HCV			N.º de testes ^b	Percentagem de contribuição para a variação total (CV (%) lognormal)					Precisão total	
	UI/ml esperado	$\log_{10}$ UI/ml esperado	$\log_{10}$ UI/ml médio ^a		Centro	Operador	Dia	Execução	Dentro da corrida	DP ^c	CV (%) ^d log-normal
1	30	1,477	1,373	68	1% (6,43)	0% (0,00)	0% (0,00)	20% (25,63)	78% (52,96)	0,2437	60,84
	100	2,000	1,866	72	4% (7,25)	0% (0,00)	0% (0,00)	17% (15,81)	79% (34,64)	0,1644	39,24
	5.000	3,699	3,466	72	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	83% (29,77)	17% (13,35)	0,1391	32,87
	50.000	4,699	4,444	72	7% (10,74)	0% (0,00)	0% (0,00)	83% (37,40)	9% (12,16)	0,1721	41,24
	500.000	5,699	5,579	72	4% (6,84)	0% (0,00)	0% (0,00)	74% (30,53)	22% (16,27)	0,1504	35,70
	5.000.000	6,699	6,439	72	52% (16,35)	9% (6,91)	0% (0,00)	9% (6,74)	30% (12,36)	0,0979	22,84
	50.000.000	7,699	7,091	72	76% (45,80)	0% (0,00)	0% (0,00)	7% (12,87)	17% (20,92)	0,2170	53,25
2	30	1,477	1,631	72	10% (11,41)	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	90% (35,77)	0,1586	37,77
	100	2,000	2,096	72	2% (3,71)	0% (0,00)	0% (0,00)	35% (14,49)	63% (19,44)	0,1057	24,70
	5.000	3,699	3,699	72	4% (3,47)	0% (0,00)	0% (0,00)	49% (11,99)	47% (11,76)	0,0742	17,22
	50.000	4,699	4,745	72	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	59% (17,39)	41% (14,45)	0,0975	22,75
	500.000	5,699	5,824	72	19% (7,91)	0% (0,00)	0% (0,00)	24% (8,99)	57% (13,89)	0,0794	18,43
	5.000.000	6,699	6,177	72	51% (20,74)	0% (1,59)	0% (0,00)	9% (8,47)	40% (18,27)	0,1246	29,30
	50.000.000	7,699	7,069	72	17% (13,08)	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	83% (29,26)	0,1367	32,28

Genó-tipo	Concentração de ARN do HCV			N.º de testes ^b	Porcentagem de contribuição para a variação total (CV (%) lognormal)					Precisão total	
	UI/ml esperado	log ₁₀ UI/ml esperado	log ₁₀ UI/ml médio ^a		Centro	Ope-rador	Dia	Exe-cução	Dentro da corrida	DP ^c	CV (%) ^d log-normal
3	30	1,477	1,457	72	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	34% (24,33)	66% (34,06)	0,1776	42,67
	100	2,000	1,911	72	16% (13,76)	0% (0,00)	0% (0,00)	27% (18,01)	58% (26,79)	0,1504	35,70
	5.000	3,699	3,628	72	10% (6,12)	0% (0,00)	0% (0,00)	18% (8,09)	71% (16,06)	0,0821	19,07
	50.000	4,699	4,587	72	2% (2,23)	0% (0,00)	0% (0,00)	55% (13,21)	44% (11,85)	0,0774	17,96
	500.000	5,699	5,524	72	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	44% (12,53)	56% (14,30)	0,0822	19,10
	5.000.000	6,699	6,442	71	22% (11,89)	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	78% (22,66)	0,1100	25,73
	50.000.000	7,699	7,109	71	10% (13,36)	0% (0,00)	21% (19,65)	0% (0,00)	69% (35,94)	0,1827	44,01

Nota: a tabela inclui apenas resultados com carga viral detetável.

^a Calculada utilizando o procedimento SAS MIXED.

^b Número de testes válidos com carga viral detetável.

^c Calculado utilizando a variabilidade total do procedimento SAS MIXED.

^d CV (%) lognormal = $\sqrt{10^{[DP^2 \times \ln(10)]} - 1} \times 100$.

CV (%) = percentagem do coeficiente de variação; HCV = vírus da hepatite C; N.º = número; ARN = ácido ribonucleico; DP = desvio padrão; sqrt = raiz quadrada.

A CPN foi de 100% utilizando testes do membro do painel negativo no cobas® 6800 System, conforme apresentado na Tabela 30 a seguir.

Tabela 30 Concordância na percentagem de negativos utilizando o membro do painel negativo (reprodutibilidade) no cobas® 6800 System

Concentração de ARN de HCV esperada	N.º de testes	Resultados positivos	Resultados negativos	Concordância na percentagem de negativos ^a	IC de 95% ^b
Negativo	108	0	108	100,00	(96,64, 100,00)

^a Concordância na percentagem de negativos = (número de resultados negativos ÷ número total de testes válidos no membro do painel negativo) × 100.

^b Calculada usando o método de intervalo de confiança binomial exata de Clopper-Pearson.

IC = intervalo de confiança; HCV = vírus da hepatite C; N.º = número; ARN = ácido ribonucleico.

Comparação entre o cobas® 6800 System e o cobas® 8800 System – variabilidade e reprodutibilidade e lote a lote

Um conjunto de amostras idêntico foi testado relativamente a variabilidade e reprodutibilidade lote a lote do cobas® HCV no cobas® 8800 System. O desempenho dos dois sistemas é comparável. A Tabela 31 indica o desempenho de precisão alcançado na reprodutibilidade, do estudo para o cobas® 6800 System e o cobas® 8800 System ao longo do intervalo linear do cobas® HCV.

Tabela 31 Comparação do desvio padrão da precisão da concentração de ARN do HCV ($\log_{10}$ UI/ml) para os genótipos 1 a 3 no cobas® 6800 System e no cobas® 8800 System (reprodutibilidade)

Nível de concentração (UI/ml)	Desvio padrão da precisão ^a (N.º de testes ^b)					
	cobas® 6800 System			cobas® 8800 System		
	Genótipo 1	Genótipo 2	Genótipo 3	Genótipo 1	Genótipo 2	Genótipo 3
$1,0E+01 \leq X < 1,0E+02$	0,24 (68) 0,16 (72)	0,16 (72)	0,18 (72) 0,15 (72)	0,23 (47) 0,15 (47)	0,14 (48)	0,17 (47) 0,17 (48)
$1,0E+02 \leq X < 1,0E+03$	-	0,11 (72)	-	-	0,12 (48)	-
$1,0E+03 \leq X < 1,0E+04$	0,14 (72)	0,07 (72)	0,08 (72)	0,13 (48)	0,07 (48)	0,08 (48)
$1,0E+04 \leq X < 1,0E+05$	0,17 (72)	0,10 (72)	0,08 (72)	0,11 (48)	0,06 (48)	0,08 (48)
$1,0E+05 \leq X < 1,0E+06$	0,15 (72)	0,08 (72)	0,08 (72)	0,11 (48)	0,07 (47)	0,10 (48)
$1,0E+06 \leq X < 1,0E+07$	0,10 (72)	0,12 (72)	0,11 (71)	0,09 (48)	0,13 (48)	0,11 (48)
$1,0E+07 \leq X < 1,0E+08$	0,22 (72)	0,14 (72)	0,18 (71)	0,16 (48)	0,10 (48)	0,19 (48)

Nota: o agrupamento das precisões observadas em níveis de concentração baseia-se nos resultados de teste medianos na escala não transformada (UI/ml). A tabela inclui apenas resultados com carga viral detetável. DP = desvio padrão.

“-” indica nenhum resultado aplicável para este nível.

^a Desvio padrão da precisão em unidades $\log_{10}$.

^b Número de testes válidos com carga viral detetável.

Utilidade clínica

O estudo foi concebido para avaliar a capacidade do ensaio em prever o resultado clínico.

O plano de tratamento 1 incluía 4 regimes de tratamento, contendo uma combinação de compostos antivirais de ação direta (AAD) com ou sem INF-Peg/RBV. Os sujeitos estavam infetados com o genótipo 1 do HCV e tinham respondido apenas parcialmente ou não tinham respondido a um curso anterior da terapia combinada de interferão peguilado e ribavirina (INF-Peg/RBV).

O plano de tratamento 2 incluía sujeitos infetados com o genótipo 2 ou 3 que nunca tinham recebido tratamento e que receberam um curso de terapia combinada de INF-Peg/RBV.

Os testes com o cobas® HCV foram executados em 4 centros de testes. 3 centros estavam equipados com 1 cobas® 6800 System. 2 centros estavam equipados com o cobas® 8800 System. 1 centro efetuou testes em ambos os cobas® 6800 e 8800 Systems. Foram utilizados três lotes de kits de reagentes no estudo; cada amostra foi testada com um lote de kit.

A Tabela 32 a seguir apresenta as características demográficas e de linha de base dos sujeitos cujas amostras foram testadas nos cobas® 6800 e cobas® 8800 Systems. A maioria dos sujeitos eram homens, com mais de 40 anos de idade e infetados com o genótipo 1 do HCV. Foram registados sujeitos com genótipos 1, 2 e 3 do HCV. A infeção por HCV com genótipos 4, 5 e 6 é rara nos EUA.

Tabela 32 Características demográficas e de linha de base dos sujeitos para os cobas® 6800 e cobas® 8800 Systems

Características	cobas® 6800 System		cobas® 8800 System	
	Estatísticas	Sujeitos	Estatísticas	Sujeitos
Total	N	401	N	353
Plano de tratamento				
1	n (%)	307 (76,6%)	n (%)	287 (81,3%)
2	n (%)	94 (23,4%)	n (%)	66 (18,7%)
Faixa etária (anos)				
< 40	n (%)	90 (22,4%)	n (%)	81 (22,9%)
≥ 40	n (%)	311 (77,6%)	n (%)	272 (77,1%)
Idade (anos)				
	Média ± DP	49 ± 11,1	Média ± DP	49 ± 11,2
	Mediana	52	Mediana	52
	Intervalo	20–76	Intervalo	20–71
Sexo				
Homem	n (%)	276 (68,8%)	n (%)	245 (69,4%)
Mulher	n (%)	125 (31,2%)	n (%)	108 (30,6%)
Raça/Etnia				
Asian	n (%)	3 (0,7%)	n (%)	2 (0,6%)
Afro-americano	n (%)	13 (3,2%)	n (%)	12 (3,4%)
Branco/Caucasiano	n (%)	357 (89,0%)	n (%)	318 (90,1%)
Outra	n (%)	28 (7,0%)	n (%)	21 (5,9%)
Genótipo				
1A	n (%)	174 (43,4%)	n (%)	159 (45,0%)
1B	n (%)	133 (33,2%)	n (%)	128 (36,3%)
Na generalidade 1	n (%)	307 (76,6%)	n (%)	287 (81,3%)
2	n (%)	31 (7,7%)	n (%)	22 (6,2%)
3	n (%)	63 (15,7%)	n (%)	44 (12,5%)
Na generalidade não 1	n (%)	94 (23,4%)	n (%)	66 (18,7%)
ARN do HCV na linha de base (log₁₀ UI/ml)				
	Média ± DP	6,32 ± 0,58	Média ± DP	6,33 ± 0,56
	Mediana	6,41	Mediana	6,41
	Intervalo	2,57–7,52	Intervalo	2,77–7,52
Categoria de ARN do HCV na linha de base				
< 400 000 UI/ml	n (%)	36 (9,0%)	n (%)	32 (9,1%)
≥ 400 000 UI/ml	n (%)	363 (90,5%)	n (%)	304 (86,1%)
Falta	n (%)	2 (0,5%)	n (%)	17 (4,8%)

HCV = vírus da hepatite C; ARN = ácido ribonucleico; DP = desvio padrão.

Previsão da resposta à terapia antiviral

Foram estabelecidas as características de desempenho do ensaio para indivíduos tratados com determinados regimes antivirais de atuação direta (AAD). Não existe nenhuma informação disponível sobre o valor previsto do ensaio quando são utilizadas terapias com outra combinação de compostos AAD.

Definições:

- Carga viral (CgV) à semana 2 = ARN do HCV < LLoQ = LoD = 15 UI/ml à semana 2 da terapia antiviral
- CgV à semana 2: ARN do HCV < LoD = LLoQ de 15 UI/ml
- CgV à semana 4: ARN do HCV < LLoQ à semana 4 da terapia antiviral
- CgV à semana 8: ARN do HCV < LLoQ à semana 8 da terapia antiviral
- CgV à semana 12: pelo menos uma descida de $2 \log_{10}$ no nível de ARN do HCV comparado com a linha de base, ou então ARN do HCV < LLoQ à semana 12 da terapia antiviral
- CgV à semana 24 (Fim do Tratamento [FdT]): ARN do HCV < LLoQ à semana 24 da terapia antiviral.
- Resposta virológica sustentada (RVS) 12: ARN do HCV < LLoQ à semana 12 após conclusão da terapia antiviral medida com um teste de ARN do HCV independente.

Valor previsto de resposta virológica (RV) para o sucesso da terapia antiviral

Neste estudo, o valor preditivo positivo (VPP) para que a CgV à semana 4 preveja a RVS 12 foi de 78,1% (IC de 95%: 72,7 a 82,8%) em sujeitos de genótipo 1 e 84,7% (IC de 95%: 73,5 a 91,8%) em sujeitos de genótipo não 1 (Tabela 33). Por conseguinte, a RV à semana 4 medida pelo **cobas**® HCV foi útil para prever a RVS 12.

Para o plano de tratamento 1, como um representante de um regime que contém AAD, uma CgV à semana 12 ou uma CgV à semana 24 no **cobas**® HCV prevê a RVS 12 em sujeitos de genótipo 1, com respetivamente 77,0% e 78,6% de VPP. A ausência de CgV à semana 12 ou CgV à semana 24 prevê uma não-resposta, com valores preditivos negativos (VPN) de 87,5% e 100%, respetivamente (Tabela 33). A análise adicional da CgV à semana 2 para prever a RVS 12 indica um VPP de 79,4% mas um VPN baixo de 29,9%.

No plano de tratamento 2, a CgV à semana 12 utilizando o **cobas**® HCV no genótipo 2 e 3 foi preditiva da RVS 12, com um VPP de 75,3%. Devido à raridade de não-resposta, a ausência de CgV à semana 12 não é uma medição útil do resultado nesta população. O VPN foi de 50% e o número de casos de não-resposta foi pequeno neste estudo (Tabela 33).

Na generalidade, este estudo demonstrou a utilidade clínica do **cobas**® HCV e o valor continuado da avaliação das respostas de ARN do HCV à semana 4, semana 12 e semana 24 em pacientes sob tratamento para infeção crónica por HCV.

Tabela 33 Probabilidade de alcançar resposta virológica sustentada (RVS 12), uma vez que ocorreu resposta virológica (< 15 UI/ml) numa visita específica durante tratamento, para o cobas® 6800 System

Plano de tratamento	Genótipo	Visita em tratamento	Sujeitos elegíveis	VPP (%)		VPN (%)		RP
				Estimativa (IC de 95%)	n/N	Estimativa (IC de 95%)	n/N	Estimativa (IC de 95%)
1	1	Semana 2	290	79,4 (71,5; 85,5)	100/126	29,9 (23,4; 37,3)	49/164	1,64 (0,95; 2,83)
		Semana 4	290	78,1 (72,7; 82,8)	200/256	50,0 (34,1; 65,9)	17/34	3,57 (1,71, 7,45)
		Semana 8	285	76,8 (71,5; 81,4)	212/276	66,7 (35,4; 87,9)	6/9	6,63 (1,61, 27,24)
		Semana 12	286	77,0 (71,7; 81,5)	214/278	87,5 (52,9; 97,8)	7/8	23,41 (2,83, 193,80)
		Semana 24	282	78,6 (73,4; 83,0)	217/276	100,0 (61,0; 100,0)	6/6	47,52 (2,64, 855,66)
2	Não 1	Semana 4	82	84,7 (73,5; 91,8)	50/59	47,8 (29,2; 67,0)	11/23	5,09 (1,72, 15,04)
		Semana 12	83	75,3 (64,9; 83,4)	61/81	50,0 (9,5; 90,5)	1/2	3,05 (0,18; 51,04)

Notas: valor preditivo positivo (VPP) = $VP \div (VP + FP)$ ou a probabilidade de ser uma RVS 12 uma vez que o sujeito apresentou uma resposta viral numa visita específica. A RVS 12 é alcançada se o sujeito tiver ARN do HCV < 15 UI/ml às 12 semanas após a última dose.

Valor preditivo negativo (VPN) = $VN \div (FN + VN)$ ou a probabilidade de não ser uma RVS 12 uma vez que o sujeito não apresentou uma resposta viral numa visita específica.

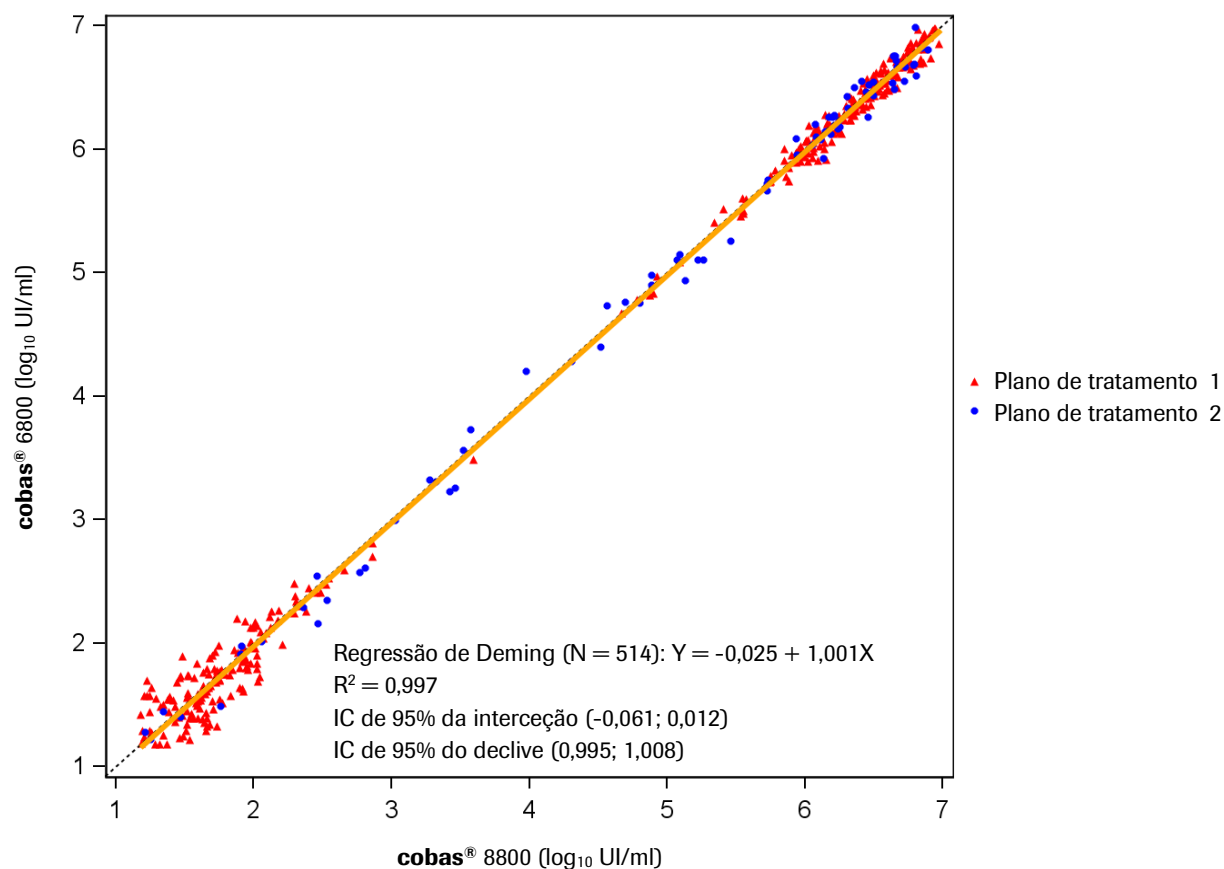
Razões de probabilidades (RP) = $(TP \times TN) \div (FP \times FN)$.

IC = intervalo de confiança.; FN = falso negativo; FP = falso positivo; HCV = vírus da hepatite C; RVS 12 = resposta virológica sustentável 12 semanas após a última dose; VN = verdadeiro negativo; VP = verdadeiro positivo.

Comparação entre o cobas® 6800 System e o cobas® 8800 System – utilidade clínica

Um conjunto de amostras idêntico foi testado relativamente a utilidade clínica do cobas® HCV no cobas® 8800 System. Os sistemas demonstram um desempenho de elevada correlação que não eram significativamente diferentes. A Figura 10 a seguir apresenta representações gráficas de regressões de Deming das CgV ($\log_{10}$ UI/ml) maiores do que 15 UI/ml a todos os pontos do tempo aplicáveis no tratamento.

Figura 10 Representação gráfica da regressão linear de Deming de cargas virais ($\log_{10}$ UI/ml) da linha de base, semana 2 e semana 4 (cobas® 6800 System versus cobas® 8800 System)



IC = intervalo de confiança.

Utilidade do diagnóstico

O estudo foi concebido para avaliar a capacidade do ensaio de diagnosticar corretamente sujeitos positivos de anticorpos do HCV com infecção ativa por HCV.

A Tabela 34 a seguir apresenta as características demográficas e clínicas dos sujeitos cujas amostras foram testadas no cobas® 6800 System e no cobas® 8800 System.

Tabela 34 Características demográficas e clínicas por sistema (sujeitos positivos de anticorpos do HCV)

Características	cobas® 6800 System	cobas® 8800 System
Total, N	235	230
Condição clínica		
Positivo de anticorpos do HCV^a, n (%)		
ARN do HCV positivo	154 (65,5%)	150 (65,2%)
ARN do HCV negativo	81 (34,5%)	80 (34,8%)
Idade (anos)		
Média ± DP	48 ± 11,9	49 ± 11,9
Mediana	50	50
Intervalo	20–88	20–88
Sexo, n (%)		
Homem	132 (56,2%)	127 (55,2%)
Mulher	103 (43,8%)	103 (44,8%)
Raça, n (%)		
Negro/Afro-americano	49 (20,9%)	48 (20,9%)
Branco/Caucasiano	183 (77,9%)	179 (77,8%)
Outra	3 (1,3%)	3 (1,3%)
Fator de risco, n (%)		
Apenas “baby boomers” (nascidos entre 1945 e 1965)	114 (48,5%)	112 (48,7%)
Apenas utilizadores de IVD	22 (9,4%)	22 (9,6%)
“Baby boomers” e utilizadores de IVD	23 (9,8%)	22 (9,6%)
Não especificado, positivo de anticorpos do HCV*	76 (32,3%)	74 (32,2%)

^a Foi utilizado o resultado do teste VERSANT HCV para determinar o estado do ARN do HCV. Para os sujeitos cujo resultado do teste VERSANT HCV não estava disponível, foi utilizado o resultado do teste APTIMA HCV. Se não estavam disponíveis resultados Versant nem Aptima, foi utilizado o resultado do teste COBAS® AMPLICOR® HCV, v2.0.

* Não especificado inclui os sujeitos para os quais ambos os fatores de risco faltam ou são “Não”, ou os sujeitos para os quais um fator de risco falta e o outro tem um valor de “Não”.

APTIMA = Aptima HCV RNA Qualitative Assay; HCV = vírus da hepatite C; DIV = drogas por via intravenosa.

DP = desvio padrão; VERSANT = VERSANT HCV RNA Qualitative Assay.

A sensibilidade do **cobas® HCV** foi avaliada em sujeitos que tiveram exposição anterior ao HCV e testaram positivo para anticorpos do HCV em ambos os **cobas® 6800/8800 Systems** (Tabela 35). A concordância do **cobas® HCV** com o estado de infecção do paciente foi determinado utilizando um cutoff de < 25 UI/ml para definir a ausência de infecção por HCV ativa (Tabela 35).

Tabela 35 Concordância do **cobas® HCV** no **cobas® 6800 System** e no **cobas® 8800 System** com o estado de infecção do paciente utilizando um cutoff de 25 UI/ml

cobas® HCV	Estado de infecção do paciente (EIP)					
	cobas® 6800 System			cobas® 8800 System		
	HCV positivo	HCV negativo	Total	HCV positivo	HCV negativo	Total
ARN do HCV detetado acima dos 25 UI/ml	152	0	152	149	1	150
ARN do HCV não detetado ou detetado abaixo dos 25 UI/ml	0	81	81	0	79	79
Total	152	81	233	149	80	229
Concordância na percentagem de positivos (IC de valor 95%)	100,0% (97,5, 100,0)	NA	NA	100,0% (97,5, 100,0)	NA	NA
Concordância na percentagem de negativos (IC de valor 95%)	NA	100,0% (95,5, 100,0)	NA	NA	98,8% (93,3, 99,8)	NA

Nota: só foram incluídos nesta tabela resultados válidos do **cobas® HCV** de entre as amostras positivas de anticorpos do HCV.

IC = intervalo de confiança; **cobas® HCV** = **cobas® HCV** para utilização nos **cobas® 6800/8800 Systems**; HCV = vírus da hepatite C; NA = não aplicável.

Este estudo demonstra a utilidade clínica do **cobas® HCV** para diagnosticar corretamente sujeitos com infecção persistente ativa por ARN do HCV e para os distinguir de sujeitos com infecções inativas numa população com exposição anterior ao HCV (serologia positiva de anticorpos de HCV).

Reatividade cruzada em sujeitos com doença hepática não relacionada com o-HCV

A reatividade cruzada do **cobas® HCV** foi avaliada com amostras que representavam uma variedade de doenças hepáticas para as quais a infecção ativa por HCV não era a causa subjacente. O **cobas® HCV** demonstrou a capacidade de determinar a ausência de infecção ativa por HCV em sujeitos com uma série de doenças hepáticas devidas a causas que não eram o HCV (Tabela 36, Tabela 37, Tabela 38).

Tabela 36 Características demográficas e clínicas por sistema

Características	cobas® 6800 System	cobas® 8800 System
Total, N	247	181
Condição clínica		
ARN do HCV negativo, n (%)		
Doença hepática alcoólica	33 (13,4%)	20 (11,0%)
Hepatite autoimune	37 (15,0%)	32 (17,7%)
Infeção crónica por HBV	30 (12,1%)	30 (16,6%)
Doença hepática gordurosa	66 (26,7%)	38 (21,0%)
Esteato-hepatite não alcoólica (EHNA)	41 (16,6%)	30 (16,6%)
Cirrose hepática não especificada	6 (2,4%)	3 (1,7%)
Cirrose biliar primária	33 (13,4%)	28 (15,5%)
Desconhecido ^a	1 (0,4%)	
Idade (anos)		
Média ± DP	54 ± 13,1	54 ± 13,5
Mediana	56	56
Intervalo	20–81	20–81
Sexo, n (%)		
Homem	71 (28,7%)	44 (24,3%)
Mulher	104 (42,1%)	74 (40,9%)
Desconhecido	72 (29,1%)	63 (34,8%)
Raça, n (%)		
Asian	11 (4,5%)	1 (0,6%)
Negro/Afro-americano	13 (5,3%)	11 (6,1%)
Branco/Caucasiano	70 (28,3%)	48 (26,5%)
Outra	7 (2,8%)	1 (0,6%)
Desconhecido	146 (59,1%)	120 (66,3%)
“Baby Boomers” (nascidos entre 1945-1965), n (%)		
Sim	80 (32,4%)	63 (34,8%)
Não	64 (25,9%)	53 (29,3%)
Não especificado	103 (41,7%)	65 (35,9%)

Tabela 37 Número de amostras negativas para o ARN do HCV no cobas® 6800 System com doenças hepáticas não relacionadas com o HCV dentro das categorias de resultado do teste por condição clínica

Condição clínica	Número de testes válidos						Especificidade ^a % (IC de 95%) ^b
	Target Not Detected	< 1,50E+01 UI/ml	1,50E+01 ≤ x < 2,50E+01 UI/ml	2,50E+01 ≤ x ≤ 1,00E+08 UI/ml	> 1,00E+08 UI/ml	Total	
Doença hepática alcoólica	33	0	0	0	0	33	100,0 (89,4; 100,0)
Hepatite autoimune	37	0	0	0	0	37	100,0 (90,5; 100,0)
Infeção crónica por HBV	30	0	0	0	0	30	100,0 (88,4; 100,0)
Doença hepática gordurosa	66	0	0	0	0	66	100,0 (94,6; 100,0)
EHNA	40	1*	0	0	0	41	97,6 (87,1; 99,9)
Cirrose hepática não especificada	6	0	0	0	0	6	100,0 (54,1; 100,0)
Cirrose biliar primária	33	0	0	0	0	33	100,0 (89,4; 100,0)
Total	245	1*	0	0	0	246	99,6 (97,8; 100,0)

Nota: só foram incluídos nesta tabela resultados válidos do cobas® HCV de entre as amostras negativas de anticorpos do HCV (doenças hepáticas não relacionadas com o HCV). O único sujeito com doença hepática esteato-hepatite não alcoólica foi excluído.

^a Especificidade clínica: percentagem do número de resultados negativos para o ARN em relação ao número total de amostras negativas de anticorpos do HCV entre resultados de teste válidos.

^b IC de 95%: intervalo de confiança exato de 95%.

* Amostra reportada < LLOQ, ARN do HCV detetado a ~1,5 UI/ml.

IC = intervalo de confiança; HBV = vírus da hepatite B; HCV = vírus da hepatite C; EHNA = esteato-hepatite não alcoólica.

Tabela 38 Número de amostras negativas para o ARN do HCV no **cobas® 8800 System** com doenças hepáticas não relacionadas com o HCV dentro das categorias de resultado do teste por condição clínica

Condição clínica	Número de testes válidos						Especificidade ^a % (IC de 95%) ^b
	Target Not Detected	< 1,50E+01 UI/ml	1,50E+01 ≤ x < 2,50E+01 UI/ml	2,50E+01 ≤ x ≤ 1,00E+08 UI/ml	> 1,00E+08 UI/ml	Total	
Doença hepática alcoólica	20	0	0	0	0	20	100,0 (83,2; 100,0)
Hepatite autoimune	32	0	0	0	0	32	100,0 (89,1; 100,0)
Infeção crónica por HBV	30	0	0	0	0	30	100,0 (88,4; 100,0)
Doença hepática gordurosa	38	0	0	0	0	38	100,0 (90,7; 100,0)
EHNA	30	0	0	0	0	30	100,0 (88,4; 100,0)
Cirrose hepática não especificada	3	0	0	0	0	3	100,0 (29,2; 100,0)
Cirrose biliar primária	28	0	0	0	0	28	100,0 (87,7; 100,0)
Total	181	0	0	0	0	181	100,0 (98,0; 100,0)

Nota: só foram incluídos nesta tabela resultados válidos do **cobas® HCV** de entre as amostras negativas de anticorpos do HCV (doenças hepáticas não relacionadas com o HCV).

^a Especificidade clínica: percentagem do número de resultados negativos para o ARN em relação ao número total de amostras negativas de anticorpos do HCV entre resultados de teste válidos.

^b IC de 95%: intervalo de confiança exato de 95%.

IC = intervalo de confiança; HBV = vírus da hepatite B; HCV = vírus da hepatite C; EHNA = esteato-hepatite não alcoólica.

Comparação entre o **cobas® 6800 System** e o **cobas® 8800 System** para o diagnóstico

Um subconjunto de amostras foi testado para confirmação de infeção ativa por HCV do **cobas® HCV** no **cobas® 8800 System**. A especificidade do **cobas® HCV**, numa variedade de doenças hepáticas para as quais a infeção ativa por HCV não era a causa subjacente, foi também de 100%. A concordância do **cobas® HCV** no **cobas® 8800 System** com o estado de infeção do paciente utilizando um cutoff de < 25 UI/ml para definir a ausência de infeção ativa por HCV, foi de 99,6%. Estes resultados indicam que o **cobas® 6800 System** e o **cobas® 8800 System** são compatíveis para diagnóstico de HCV ativo utilizando o **cobas® HCV**.

Conclusão

O **cobas® HCV** pode quantificar o nível de ARN do HCV para avaliar o tratamento e prever a resposta à terapia antiviral. Os resultados deste estudo demonstram a utilidade clínica deste teste para determinar precocemente a resposta à terapia na gestão de pacientes com infeção crónica por HCV em tratamento.

Adicionalmente, o **cobas® HCV** pode ser utilizado como um auxiliar no diagnóstico da infeção ativa por HCV em pacientes positivos de anticorpos de HCV.

Equivalência dos sistemas/comparação dos sistemas

Foi demonstrada a equivalência dos sistemas **cobas® 5800**, **cobas® 6800** e **cobas® 8800** através de estudos de desempenho. Os resultados apresentados nas Instruções de utilização, suportam um desempenho equivalente em todos os sistemas.

Informações adicionais

Características principais do teste

Tipo de amostra	Plasma EDTA, soro
Quantidade de amostra mínima necessária	650 µl ou 350 µl
Volume de processamento de amostras	500 µl ou 200 µl
Sensibilidade analítica	15 UI/ml (500 µl) 40 UI/ml (200 µl)
Intervalo linear	500 µl: 15 UI/ml a 1,0E+08 UI/ml
	200 µl: 40 UI/ml a 1,0E+08 UI/ml
Especificidade	100% (intervalo de confiança unilateral de 95%: 99,5%)
Genótipos detetados	Genótipos 1 a 6 de HCV

Símbolos

Os seguintes símbolos são utilizados em etiquetas de produtos de diagnóstico por PCR da Roche.

Tabela 39 Símbolos utilizados em etiquetas de produtos de diagnóstico por PCR da Roche

Age/DOB	Idade ou data de nascimento		Dispositivo não para testes efetuados próximo dos pacientes	QS IU/PCR	UI QS por reação PCR, utilize as Unidades Internacionais QS (UI) por reação PCR no cálculo dos resultados.
	Software auxiliar		Dispositivo não para autotestes	SN	Número de série
Assigned Range [copies/mL]	Intervalo atribuído (cópias/mL)		Distribuidor (Nota: o país/região aplicável poderá estar indicado por baixo do símbolo.)	Site	Centro
Assigned Range [IU/mL]	Intervalo atribuído (UI/mL)		Não reutilizar	Procedure Standard	Procedimento padrão
EC REP	Representante autorizado na Comunidade Europeia		Mulher	STERILE EO	Esterilizado com óxido de etileno
	Folha de dados de códigos de barras		Apenas para avaliação do desempenho IVD		Armazenar no escuro
LOT	Número do lote	GTIN	Global Trade Item Number		Limite de temperatura
	Risco biológico		Importador		Ficheiro de definição de teste
REF	Referência de catálogo	IVD	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>		Este lado para cima
	Marcação de conformidade CE; este dispositivo está em conformidade com os requisitos aplicáveis para marcação CE de um dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>	LLR	Limite inferior do intervalo atribuído	Procedure UltraSensitive	Procedimento ultrasensível
Collect Date	Data da colheita		Homem	UDI	Identificação exclusiva do equipamento
	Consulte as instruções de utilização		Fabricante	ULR	Limite superior do intervalo atribuído
	Conteúdo suficiente para <n> testes	CONTROL -	Controlo negativo	Urine Fill Line	Linha de enchimento da urina
CONTENT	Conteúdo do kit		Não esterilizado	Rx Only	Apenas nos EUA: a Lei federal dos Estados Unidos restringe a venda deste dispositivo a um profissional licenciado ou a pedido deste.
CONTROL	Controlo		Nome do paciente		Prazo de validade
	Data do fabrico		Número do paciente		
	Dispositivo para testes efetuados próximo dos pacientes		Abra aqui		
	Dispositivo para autotestes	CONTROL +	Controlo positivo		
		QS copies / PCR	Cópias QS por reação PCR, utilize as cópias QS por reação PCR no cálculo dos resultados.		

Assistência técnica

Para apoio técnico (assistência) entre em contacto com a sua filial local:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Fabricante e importador

Tabela 40 Fabricante e importador



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

Fabricado nos EUA



Roche Diagnostics GmbH
 Sandhofer Strasse 116
 68305 Mannheim, Germany

Marcas comerciais e patentes

Este produto está coberto por um ou mais patentes dos EUA n.ºs 8962293, 9102924, 8609340, 9234250, 8097717, 8192958, 10059993, 10358675, 8129118, 9963737, 9512494, 10041134 e 6727067, e respetivas patentes estrangeiras equivalentes.

COBAS, COBAS OMNI e AMPERASE são marcas comerciais da Roche.

A marca comercial “Armored RNA®” é propriedade da Asuragen, Inc. e da Cenetron Diagnostics, Ltd.

ProClin® é uma marca registada da Rohm and Haas Company.

Vacutainer® é uma marca registada da Becton, Dickinson & Company.

Todos os outros nomes de produtos e marcas comerciais são propriedade dos respetivos titulares.

A tecnologia de prevenção de carryover na enzima AmpErase® está coberta pela patente dos EUA n.º 7,687,247 de propriedade da Life Technologies e licenciada para a Roche Molecular Systems, Inc.

Certos componentes deste produto estão cobertos por uma ou mais patentes dos EUA e pelas respetivas patentes estrangeiras equivalentes emitidas para a Novartis Vaccines and Diagnostics, Inc. e licenciadas para a Roche Molecular Systems, Inc. e a F. Hoffman-La Roche Ltd.

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

Direitos de autor

©2021 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
 Sandhofer Str. 116
 68305 Mannheim
 Germany



Bibliografia

1. Farci P, Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome [Science 1989;244:359-362]. *J Hepatol.* 2002;36:582-5. PMID: 11983439.
2. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med.* 2006;144:705-14. PMID: 16702586.
3. Rustgi VK. The epidemiology of hepatitis C infection in the United States. *J Gastroenterol.* 2007;42:513-21. PMID: 17653645.
4. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2001;345:41-52. PMID: 11439948.
5. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med.* 1998;339:1485-92. PMID: 9819446.
6. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med.* 1998;339:1493-9. PMID: 9819447.
7. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001;358:958-65. PMID: 11583749.
8. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347:975-82. PMID: 12324553.
9. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004;140:346-55. PMID: 14996676.
10. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology.* 2009;49:1335-74. PMID: 19330875.
11. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2011;54:1433-44. PMID: 21898493.
12. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011;364:1195-206. PMID: 21449783.
13. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011;364:2405-16. PMID: 21696307.
14. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011;364:1207-17. PMID: 21449784.

15. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011;364:2417-28. PMID: 21696308.
16. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368:1878-87. PMID: 23607594.
17. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013;368:1867-77. PMID: 23607593.
18. Liang TJ, Ghany MG. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2013;368:1907-17. PMID: 23675659.
19. Rutter K, Hofer H, Beinhardt S, et al. Durability of SVR in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon- α 2a/ribavirin in combination with a direct-acting anti-viral. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:118-23. PMID: 23710895.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94. PMID: 8908518.
25. 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.
26. 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.

Revisão do documento

Informações de revisão do documento	
Doc Rev. 1.0 02/2021	Primeira publicação.
Doc Rev. 2.0 07/2021	Foram adicionadas informações específicas do cobas ® 5800. Adicionado endereço do importador. Removidos endereços de distribuidores. Atualizada a página de símbolos harmonizados. Se tiver quaisquer questões, contacte o representante local da Roche.