

cobas[®] HCV

**Test quantitatif sur acides nucléiques
à utiliser avec le cobas[®] 4800 System**

Pour une utilisation en diagnostic *in vitro*

| | | |
|---|------------------------|--------------------------------------|
| cobas[®] HCV | 120 Tests | P/N: 06979602190 |
| cobas[®] HBV/HCV/HIV-1 Control Kit | 10 Sets | P/N: 06979572190 |
| cobas[®] 4800 System Sample Preparation Kit 2 | 240 Tests 960 Tests | P/N: 06979513190 P/N: 06979521190 |
| cobas[®] 4800 System Wash Buffer Kit | 240 Tests 960 Tests | P/N: 05235863190 P/N: 05235871190 |
| cobas[®] 4800 System Specimen Diluent 2 | 240 Tests | P/N: 06979556190 |
| cobas[®] 4800 System Lysis Kit 2 | 240 Tests 960 Tests | P/N: 06979530190 P/N: 06979548190 |

TABLE DES MATIÈRES

Usage prévu

Résumé et explication du test

| | |
|---------------------------------|---|
| Contexte..... | 4 |
| Pourquoi dépister le VHC ?..... | 5 |
| Explication du test..... | 5 |
| Principes de la procédure..... | 5 |

Matériel et réactifs

| | |
|---|----|
| Réactifs..... | 7 |
| Conditions de manipulation et de stockage des réactifs..... | 13 |
| Matériel supplémentaire nécessaire..... | 13 |
| Instruments et logiciels nécessaires mais non fournis..... | 14 |
| Tubes échantillon pris en charge..... | 14 |

Précautions et conditions de manipulation

| | |
|--|----|
| Avertissements et précautions..... | 15 |
| Bonnes pratiques de laboratoire..... | 16 |
| Manipulation des réactifs..... | 16 |
| Contamination..... | 16 |
| Intégrité..... | 17 |
| Élimination..... | 17 |
| Éclaboussures et nettoyage..... | 17 |
| Prélèvement, transport et conservation des échantillons..... | 18 |
| Prélèvement des échantillons..... | 18 |
| Transport, conservation et stabilité des échantillons..... | 18 |

Instructions d'utilisation

| | |
|--|----|
| Exécution du test..... | 19 |
| Volume de prise d'essai d'échantillon..... | 19 |
| Taille des runs..... | 20 |
| Procédure de travail..... | 20 |

Résultats

| | |
|---|----|
| Contrôle qualité et validité des résultats..... | 23 |
| Interprétation des résultats des contrôles..... | 23 |
| Interprétation des résultats..... | 24 |
| Liste des messages de résultats..... | 25 |
| Limites du test..... | 26 |

Évaluation des performances non cliniques

| | |
|---|----|
| Caractéristiques clés des performances..... | 27 |
| Standard international de l'OMS | 27 |
| Domaine de linéarité..... | 29 |
| Précision intra-laboratoire..... | 31 |
| Inclusivité | 33 |
| Équivalence des matrices – plasma EDTA et sérum | 36 |
| Échec complet du système | 36 |
| Contamination croisée | 36 |

Évaluation des performances cliniques

| | |
|---------------------------------|----|
| Corrélation de la méthode | 37 |
| Spécificité..... | 37 |

Informations supplémentaires

| | |
|---------------------------------------|----|
| Caractéristiques clés du test | 38 |
| Symboles..... | 39 |
| Fabricant..... | 40 |
| Marques commerciales et brevets | 40 |
| Copyright..... | 40 |
| Références..... | 41 |
| Révision du document..... | 43 |

Usage prévu

cobas® HCV :

Le test **cobas® HCV** est un test *in vitro* d'amplification des acides nucléiques destiné à la détection et au dosage quantitatif de l'ARN du virus de l'hépatite C (VHC), dans du sérum ou plasma EDTA humain d'individus infectés par le VHC. Ce test est validé pour la détection et le dosage quantitatif dans des échantillons contenant les génotypes 1 à 6 du VHC.

Le test est prévu pour contribuer au diagnostic de l'infection au VHC dans les populations suivantes : les individus présentant des signes d'anticorps anti-VHC et des signes de maladie hépatique, les individus chez lesquels on suppose une infection active par le VHC avec des signes d'anticorps anti-VHC, et les individus présentant un risque d'infection au VHC avec des anticorps anti-VHC. La détection de l'ARN du VHC indique la réplication du virus et donc un cas d'infection active.

Ce test est prévu pour contribuer à la prise en charge des patients infectés par le VHC et étant traités par thérapie antivirale. Cette analyse mesure les taux initiaux d'ARN du VHC et au cours du traitement, et peut être utilisée pour prédire la réponse virologique soutenue et non soutenue au traitement contre le VHC. Les résultats doivent être interprétés en tenant compte de tous les résultats cliniques et de laboratoire pertinents.

cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit :

Le **cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit** est destiné à être utilisé en tant que contrôle de run positif et négatif sur le système **cobas® 4800** avec les tests **cobas® HBV**, **cobas® HCV** et **cobas® HIV-1**.

Résumé et explication du test

Contexte

Le VHC est considéré comme étant le principal agent étiologique responsable de 90 % à 95 % des cas d'hépatite post-transfusion.¹⁻⁴ Le VHC est un virus à ARN monocaténaire de sens positif dont le génome comporte environ 9 500 nucléotides codant 3 000 acides aminés. Le VHC peut être transmis par le sang ou les produits sanguins. L'adoption courante de mesures de dépistage du VHC dans le sang a grandement diminué le risque d'hépatite associé aux transfusions. L'incidence d'infections à VHC est la plus élevée lorsqu'elle est associée à l'injection intraveineuse de drogues et, dans une moindre mesure, à d'autres expositions percutanées⁴.

Il a été clairement établi que le dosage quantitatif de l'ARN du VHC pour la mesure des charges virales initiales et la surveillance du traitement démontre l'efficacité de la réponse antivirale au traitement combinant interféron pégylé et ribavirine (pegIFN/RBV)⁵⁻⁹. Les recommandations pour la gestion et le traitement du VHC^{10,11} préconisent un test quantitatif de l'ARN du VHC avant le début du traitement antiviral, à des intervalles définis pendant le traitement (traitement axé sur la réponse ou RGT pour Response-Guided Therapy) et 12 semaines ou plus après la fin du traitement.

L'absence de détection d'ARN du VHC par un test sensible, 12 semaines après la fin du traitement, correspond à l'objectif du traitement et indique l'obtention d'une réponse virologique soutenue (RVS)¹⁰.

La détermination de la cinétique virale au cours du traitement a été utilisée pour adapter à chaque patient la durée du traitement aux agents antiviraux à action directe (AAD) récemment approuvés, les inhibiteurs de la protéase télaprévir et bocéprévir¹²⁻¹⁵.

Pourquoi dépister le VHC ?

La présence d'anticorps anti-VHC indique qu'une personne a été infectée par le VHC. Cependant, le statut positif à l'anticorps anti-VHC ne précise pas s'il s'agit d'une infection aiguë, chronique ou résolue. La détection de l'ARN du VHC dans le sérum ou le plasma indique qu'une répllication virale est en cours et permet donc d'identifier les patients présentant une infection au VHC.

Malgré la disponibilité croissante d'AAD spécifiques au VHC très efficaces, notamment les inhibiteurs de la protéase de deuxième génération, les inhibiteurs de la polymérase et les inhibiteurs NS5A, et malgré le dynamisme de la recherche sur de nouveaux traitements du VHC, le suivi de la charge virale reste le principal test de laboratoire permettant de confirmer l'obtention d'une RVS avec un traitement à base d'AAD¹⁶⁻²¹.

En résumé, le test **cobas**® HCV est un test quantitatif de détection de l'ARN du VHC, destiné au diagnostic de l'infection active, à la détermination de la cinétique virale, devant être utilisé dans les laboratoires prenant en charge les essais cliniques, ainsi que la prise en charge des patients infectés par le VHC dans la pratique clinique courante.

Explication du test

Le test **cobas**® HCV est un test quantitatif des acides nucléiques exécuté sur le système **cobas**® 4800. Le test **cobas**® HCV permet la détection et la quantification de l'ARN du VHC dans le plasma EDTA ou le sérum de patients infectés. Deux sondes permettent la détection et la quantification, mais non la discrimination, des génotypes 1 à 6 du VHC. La charge virale est quantifiée par rapport à un standard de quantification d'ARN encapsulé non-VHC (RNA QS) qui est introduit dans chaque échantillon lors de la préparation des échantillons. Le RNA QS fonctionne également en tant que contrôle interne et permet de surveiller l'ensemble du processus de préparation des échantillons et d'amplification par PCR. En outre, le test utilise trois contrôles : un contrôle positif de titre élevé, un contrôle positif de titre faible et un contrôle négatif. Les contrôles externes positif haut et positif bas sont obtenus par dilution à partir du matériel de stock avec un titre conforme au 2^{ème} standard international de l'OMS pour le VHC. Chaque lot de kits d'amplification/de détection est calibré conformément au 2^{ème} standard international de l'OMS pour le VHC (code NIBSC 96/798).

Principes de la procédure

Le test **cobas**® HCV repose sur la préparation entièrement automatisée des échantillons (extraction et purification des acides nucléiques) suivie de l'amplification et de la détection par PCR. Le **cobas**® 4800 System comprend le **cobas**® x 480 instrument et le **cobas**® z 480 analyzer. La gestion automatisée des données est réalisée par le **cobas**® 4800 software, lequel attribue à chaque test l'un des résultats suivants : cible non détectée, < LLoQ (limite inférieure de quantification), > ULoQ (limite supérieure de quantification) ou ARN du VHC détecté, valeur dans le domaine de linéarité $LLoQ \leq x \leq ULoQ$. Les résultats peuvent être consultés directement sur l'écran du système, exportés ou imprimés sous forme de rapports.

Les acides nucléiques des échantillons de patient, des contrôles externes et des molécules de QS ARN encapsulé ajoutées sont extraits simultanément. Les acides nucléiques viraux sont libérés par l'ajout de protéinase et de réactif de lyse à l'échantillon. Les acides nucléiques libérés se lient à la surface siliciée des particules magnétiques de verre ajoutées. Les substances non liées et les impuretés, telles que les protéines dénaturées, les débris cellulaires et les inhibiteurs potentiels de la PCR, sont éliminées lors des étapes de tampon de lavage suivantes, et les acides nucléiques purifiés sont séparés des particules magnétiques de verre à l'aide de tampon d'élution à température élevée.

L'amplification sélective des acides nucléiques cibles dans l'échantillon de patient est effectuée à l'aide d'amorces sens et antisens spécifiques au virus cible, sélectionnées dans la région hautement conservée non traduite (5'UTR) du génome VHC. L'amplification sélective du RNA QS est effectuée à l'aide d'amorces sens et antisens spécifiques à la séquence, sélectionnées de manière à ne présenter aucune homologie avec le génome VHC. Une ADN polymérase thermostable est utilisée pour la transcription inverse et pour l'amplification par PCR. Les master mix comprennent de la désoxyuridine

triphosphate (dUTP) à la place de la désoxythymidine triphosphate (dTTP), laquelle est incorporée dans l'ADN nouvellement synthétisé (amplicon)²²⁻²⁴. Tout amplicon contaminant provenant de runs de PCR précédents est inactivé en tant que matrices de PCR par l'enzyme AmpErase incluse dans les master mix, lors de la première étape de thermocyclage de PCR. L'enzyme AmpErase catalyse la suppression de l'uracile de l'ADN, mais n'agit pas sur l'ARN ou l'ADN naturel, qui ne contient pas d'uracile. Les amplicons formés pendant les cycles suivants de PCR ne sont pas inactivés car l'enzyme AmpErase est inactive aux températures d'hybridation et de dénaturation de la PCR.



Le master mix **cobas**® HCV contient deux sondes de détection spécifiques aux séquences cibles de VHC et une sonde de détection spécifique au QS ARN. Les sondes sont marquées au moyen de fluorophores rapporteurs fluorescents spécifiques aux cibles permettant la détection simultanée de cible de VHC et de QS ARN dans deux canaux de détection différents^{25,26}. Les signaux fluorescents des sondes intactes non liées à la séquence cible sont supprimés par un fluorophore quencher. Lors de l'étape d'amplification par PCR, l'hybridation des sondes à la matrice d'ADN monocaténaire spécifique entraîne un clivage de la sonde par l'activité nucléase 5' à 3' de l'ADN polymérase, ce qui conduit à une séparation du fluorophore rapporteur et du fluorophore quencher et à la génération d'un signal fluorescent. À chaque cycle PCR, des quantités croissantes de sondes clivées sont générées et le signal cumulatif du fluorophore rapporteur augmente simultanément. La détection et la discrimination en temps réel des produits PCR sont effectuées en mesurant la fluorescence des fluorophores rapporteurs libérés pour les cibles virales et le QS ARN.

Matériel et réactifs

Réactifs


Tous les réactifs et contrôles non ouverts doivent être conservés selon les recommandations du tableau Conditions de manipulation et de stockage des réactifs.


| Kit | Composants et ingrédients des réactifs | Quantité par kit | Symboles de sécurité et avertissements ^a |
|--|--|------------------|---|
| cobas® HCV 120 tests (P/N : 06979602190) | MMX R1 (Réactif de master mix 1 cobas®) Acétate de manganèse, hydroxyde de potassium, < 0,1 % d'azide de sodium | 10 × 1,75 mL | N/A |
| | HCV MMX R2 (Réactif de master mix 2 cobas® HCV) Tampon de tricine, acétate de potassium, 18 % de sulfoxyde de diméthyle, glycérol, < 0,1 % de Tween 20, EDTA, < 0,12 % de dATP, dCTP, dGTP, dUTP, < 0,01 % d'amorces de VHC, < 0,01 % d'amorces sens et antisens de standard de quantification, < 0,01 % de sondes oligonucléotidiques marquées par fluorescence spécifiques au VHC et au standard de quantification, < 0,01 % d'aptamère d'oligonucléotide, < 0,01 % d'ADN polymérase Z05D (microbienne), < 0,01 % d'enzyme (microbienne) AmpErase (uracil-N-glycosylase), < 0,1 % d'azide de sodium | 10 × 0,5 mL | N/A |
| | QS ARN (ARN du standard de quantification cobas®) Tampon Tris, < 0,05 % EDTA, < 0,001 % de construction d'ARN encapsulé non lié au VHC contenant des régions de séquence spécifiques aux amorces et à la sonde (ARN non infectieux dans le MS2 bactériophage), < 0,1 % d'azide de sodium | 10 × 1,75 mL | N/A |



| Kit | Composants et ingrédients des réactifs | Quantité par kit | Symboles de sécurité et avertissements ^a |
|--|--|------------------|--|
| cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit (Kit de contrôle cobas® HBV/HCV/HIV-1) 10 sets (P/N : 06979572190) | HBV/HCV/HIV-1 L(+)C (Contrôle faiblement positif cobas® HBV/HCV/HIV-1) < 0,001 % d'ARN (encapsulé) synthétique de VIH-1 groupe M encapsulé dans la protéine enveloppe bactériophage MS2, < 0,001 % d'ADN (plasmidique) synthétique de VHB encapsulé dans la protéine enveloppe bactériophage lambda, < 0,001 % d'ARN (encapsulé) synthétique de VHC encapsulé dans la protéine enveloppe bactériophage MS2, plasma humain normal, non réactif aux tests agréés pour les anticorps anti-VHC, anticorps anti-VIH-1/2, AgHBs, anticorps anti-HBc ; ARN du VIH-1, ARN du VIH-2, ARN du VHC, ADN du VHB non détectables par les méthodes de PCR. 0,1 % de conservateur ProClin® 300 ^b | 10 × 0,75 mL |   AVERTISSEMENT H317 Peut provoquer une allergie cutanée. P261 Éviter de respirer les poussières/fumées/gaz/brouillards/vapeurs/aérosols. P272 Les vêtements de travail contaminés ne devraient pas sortir du lieu de travail. P280 Porter des gants de protection. P333 + P313 En cas d'irritation ou d'éruption cutanée : consulter un médecin. P362 + P364 Enlever les vêtements contaminés et les laver avant réutilisation. P501 Éliminer le contenu/récipient dans une installation d'élimination des déchets agréée. |
| | HBV/HCV/HIV-1 H(+)C (Contrôle fortement positif cobas® HBV/HCV/HIV-1) < 0,001 % d'ARN (encapsulé) synthétique de VIH-1 groupe M encapsulé dans la protéine enveloppe bactériophage MS2, < 0,001 % d'ADN (plasmidique) synthétique de VHB encapsulé dans la protéine enveloppe bactériophage lambda, < 0,001 % d'ARN (encapsulé) synthétique de VHC encapsulé dans la protéine enveloppe bactériophage MS2, plasma humain normal, non réactif aux tests agréés pour les anticorps anti-VHC, anticorps anti-VIH-1/2, AgHBs, anticorps anti-HBc ; ARN du VIH-1, ARN du VIH-2, ARN du VHC, ADN du VHB non détectables par les méthodes de PCR. 0,1 % de conservateur ProClin® 300 ^b | 10 × 0,75 mL | Mélange 55965-84-9 de : 5-chloro-2-méthyl-4-isothiazolin-3-one [n° CE 247-500-7] et 2-méthyl-2H-isothiazol-3-one [n° CE 220-239-6] (3:1) |
| | (-) C (Contrôle négatif cobas®) Plasma humain normal, non réactif aux tests agréés pour les anticorps anti-VHC, anticorps anti-VIH-1/2, AgHBs, anticorps anti-HBc ; ARN du VIH-1, ARN du VIH-2, ARN du VHC et ADN du VHB non détectables par les méthodes de PCR. < 0,1 % de conservateur ProClin® 300 ^b | 10 × 0,75 mL | |



^a Les mentions de sécurité du produit sont conformes en premier lieu au SGH de l'UE.

^b Substance dangereuse.

| Kit | Composants et ingrédients des réactifs | Quantité par kit | Symboles de sécurité et avertissements ^a |
|--|---|------------------|--|
| cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2 (Kit de préparation des échantillons 2 du cobas® 4800 System) 240 tests (P/N : 06979513190) | MGP 2 (Réactif 2 cobas® 4800 MGP) Particules magnétiques de verre, tampon Tris, 0,1 % de 4-hydroxybenzoate de méthyle, < 0,1 % d'azide de sodium | 10 × 8 mL | N/A |
| | EB 2 (Tampon d'élution 2 cobas® 4800) Tampon Tris, 0,2 % de 4-hydroxybenzoate de méthyle | 10 × 17 mL | |
| cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2 (Kit de préparation des échantillons 2 du cobas® 4800 System) 960 tests (P/N : 06979521190) | MGP 2 (Réactif 2 cobas® 4800 MGP) Particules magnétiques de verre, tampon Tris, 0,1 % de 4-hydroxybenzoate de méthyle, < 0,1 % d'azide de sodium | 10 × 16 mL | N/A |
| | EB 2 (Tampon d'élution 2 cobas® 4800) Tampon Tris, 0,2 % de 4-hydroxybenzoate de méthyle | 10 × 17 mL | |
| cobas® 4800 System Wash Buffer Kit (Kit de tampons de lavage du cobas® 4800 System) 240 tests (P/N : 05235863190) | WB Citrate de sodium dihydraté, 0,05 % de N-Méthylisothiazolone-HCl ^b | 10 × 55 mL |  <p>AVERTISSEMENT</p> <p>H317 : Peut provoquer une allergie cutanée.</p> <p>P261 : Éviter de respirer les brouillards ou vapeurs.</p> <p>P272 : Les vêtements de travail contaminés ne doivent pas sortir du lieu de travail.</p> <p>P280 : Porter des gants de protection.</p> <p>P333 + P313 : En cas d'irritation ou d'éruption cutanée : consulter un médecin.</p> <p>P362 + P364 : Enlever les vêtements contaminés et les laver avant réutilisation.</p> <p>P501 : Éliminer le contenu/récipient dans une installation d'élimination des déchets agréée.</p> <p>26172-54-3 Chlorhydrate de 2-méthyl-2H-isothiazol-3-one</p> |

| Kit | Composants et ingrédients des réactifs | Quantité par kit | Symboles de sécurité et avertissements ^a |
|--|---|------------------|---|
| cobas® 4800 System Wash Buffer Kit (Kit de tampons de lavage du cobas® 4800 System) 960 tests (P/N : 05235871190) | WB Citrate de sodium dihydraté, 0,05 % de N-Méthylisothiazolone-HCl ^b | 10 × 200 mL |  <p>AVERTISSEMENT</p> <p>H317 : Peut provoquer une allergie cutanée.</p> <p>P261 : Éviter de respirer les brouillards ou vapeurs.</p> <p>P272 : Les vêtements de travail contaminés ne doivent pas sortir du lieu de travail.</p> <p>P280 : Porter des gants de protection.</p> <p>P333 + P313 : En cas d'irritation ou d'éruption cutanée : consulter un médecin.</p> <p>P362 + P364 : Enlever les vêtements contaminés et les laver avant réutilisation.</p> <p>P501 : Éliminer le contenu/récipient dans une installation d'élimination des déchets agréée.</p> <p>26172-54-3 Chlorhydrate de 2-méthyl-2H-isothiazol-3-one</p> |
| cobas® 4800 System Specimen Diluent 2 (Diluant d'échantillon 2 du cobas® 4800 System) 240 Tests (P/N : 06979556190) | SD 2 Tampon Tris, 0,1 % de 4-hydroxybenzoate de méthyle, < 0,1 % d'azide de sodium | 10 × 8 mL | N/A |

| Kit | Composants et ingrédients des réactifs | Quantité par kit | Symboles de sécurité et avertissements ^a |
|---|--|------------------|--|
| cobas® 4800 System Lysis Kit 2 240 tests (P/N : 06979530190) | P 2 (Protéase 2 cobas® 4800) Tampon Tris, < 0,05 % d'EDTA, chlorure de calcium, acétate de calcium, 8 % (m/v) de protéinase ^b | 10 × 1,0 mL |  <p>DANGER</p> <p>H317 : Peut provoquer une allergie cutanée. H334 : Peut provoquer des symptômes allergiques ou d'asthme ou des difficultés respiratoires par inhalation. P261 : Éviter de respirer les brouillards ou vapeurs. P280 : Porter des gants de protection. P284 : Porter un équipement de protection respiratoire. P304 + P340 : EN CAS D'INHALATION : transporter la personne à l'extérieur et la maintenir dans une position où elle peut confortablement respirer. P333 + P313 : En cas d'irritation ou d'éruption cutanée : consulter un médecin. P342 + P311 : En cas de symptômes respiratoires : appeler un CENTRE ANTIPOISON/un médecin. 39450-01-6 Protéinase, sérine, <i>Tritirachium album</i></p> |
| | LYS 2 (Tampon de lyse 2 cobas® 4800) 43 % (m/m) de thiocyanate de guanidine ^b , 5 % (m/v) de polidocanol ^b , 2 % (m/v) de dithiothréitol ^b , citrate de sodium dihydraté | 10 × 27 mL |  <p>DANGER</p> <p>H302 : Nocif en cas d'ingestion. H314 : Provoque des brûlures de la peau et des graves lésions des yeux. H411 : Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme. EUH032 : Au contact d'un acide, dégage un gaz très toxique. EUH071 : Corrosif pour les voies respiratoires. P273 : Éviter le rejet dans l'environnement. P280 : Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage/un équipement de protection auditive. P303 + P361 + P353 : EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU (ou les cheveux) : enlever immédiatement tous les vêtements contaminés. Rincer la peau à l'eau. P304 + P340 + P310 : EN CAS D'INHALATION : transporter la personne à l'extérieur et la maintenir dans une position où elle peut confortablement respirer. Appeler immédiatement un CENTRE ANTIPOISON/un médecin. P305 + P351 + P338 + P310 : EN CAS DE CONTACT AVEC LES YEUX : rincer avec précaution à l'eau pendant plusieurs minutes. Enlever les lentilles de contact si la victime en porte et si elles peuvent être facilement enlevées. Continuer à rincer. Appeler immédiatement un CENTRE ANTIPOISON/un médecin. P391 : Recueillir le produit déversé. 593-84-0 Thiocyanate de guanidinium 9002-92-0 Polidocanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutane-2,3-diol</p> |

| Kit | Composants et ingrédients des réactifs | Quantité par kit | Symboles de sécurité et avertissements ^a |
|--|--|------------------|--|
| | <p>P 2 (Protéase 2 cobas® 4800) Tampon Tris, < 0,05 % d'EDTA, chlorure de calcium, acétate de calcium, 8 % (m/v) de protéinase^b</p> | 10 × 1,0 mL |  <p>DANGER H317 : Peut provoquer une allergie cutanée. H334 : Peut provoquer des symptômes allergiques ou d'asthme ou des difficultés respiratoires par inhalation. P261 : Éviter de respirer les brouillards ou vapeurs. P280 : Porter des gants de protection. P284 : Porter un équipement de protection respiratoire. P304 + P340 : EN CAS D'INHALATION : transporter la personne à l'extérieur et la maintenir dans une position où elle peut confortablement respirer. P333 + P313 : En cas d'irritation ou d'éruption cutanée : consulter un médecin. P342 + P311 : En cas de symptômes respiratoires : appeler un CENTRE ANTIPOISON/un médecin. 39450-01-6 Protéinase, sérine, <i>Tritirachium album</i></p> |
| <p>cobas® 4800 System Lysis Kit 2 960 tests (P/N : 06979548190)</p> | <p>LYS 2 (Tampon de lyse 2 cobas® 4800) 43 % (m/m) de thiocyanate de guanidine^b, 5 % (m/v) de polidocanol^b, 2 % (m/v) de dithiothréitol^b, citrate de sodium dihydraté</p> | 10 × 84 mL |  <p>DANGER H302 : Nocif en cas d'ingestion. H314 : Provoque des brûlures de la peau et des graves lésions des yeux. H411 : Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme. EUH032 : Au contact d'un acide, dégage un gaz très toxique. EUH071 : Corrosif pour les voies respiratoires. P273 : Éviter le rejet dans l'environnement. P280 : Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage/un équipement de protection auditive. P303 + P361 + P353 : EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU (ou les cheveux) : enlever immédiatement tous les vêtements contaminés. Rincer la peau à l'eau. P304 + P340 + P310 : EN CAS D'INHALATION : transporter la personne à l'extérieur et la maintenir dans une position où elle peut confortablement respirer. Appeler immédiatement un CENTRE ANTIPOISON/un médecin. P305 + P351 + P338 + P310 : EN CAS DE CONTACT AVEC LES YEUX : rincer avec précaution à l'eau pendant plusieurs minutes. Enlever les lentilles de contact si la victime en porte et si elles peuvent être facilement enlevées. Continuer à rincer. Appeler immédiatement un CENTRE ANTIPOISON/un médecin. P391 : Recueillir le produit déversé. 593-84-0 Thiocyanate de guanidinium 9002-92-0 Polidocanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutane-2,3-diol</p> |

^a Les mentions de sécurité du produit sont conformes en premier lieu au SGH de l'UE.

^b Substance dangereuse.

Conditions de manipulation et de stockage des réactifs

| Réactif | Température de conservation | Durée de conservation |
|---|-----------------------------|--|
| cobas® HCV | 2-8 °C | Stable jusqu'à la date d'expiration mentionnée |
| cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit | 2-8 °C | Stable jusqu'à la date d'expiration mentionnée |
| cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2 | 2-8 °C | Stable jusqu'à la date d'expiration mentionnée |
| cobas® 4800 System Wash Buffer Kit | 15-25 °C | Stable jusqu'à la date d'expiration mentionnée |
| cobas® 4800 System Specimen Diluent 2 | 2-8 °C | Stable jusqu'à la date d'expiration mentionnée |
| cobas® 4800 System Lysis Kit 2 | 2-8 °C | Stable jusqu'à la date d'expiration mentionnée |

Ne pas congeler les réactifs.

Matériel supplémentaire nécessaire

| Matériel | P/N |
|---|---|
| Plaque d'extraction (à puits profonds) de 2,0 mL du cobas® 4800 System | 06884008001 |
| Plaque AD (à micropuits) de 0,3 mL du cobas® 4800 System | 05232724001 |
| Applicateur pour film d'étanchéité | 04900383001 |
| Embouts CO-RE, 1 000 µL, rack de 96 | 04639642001 |
| Réservoir de réactifs 200 mL | 05232759001 |
| Réservoir de réactifs 50 mL | 05232732001 |
| Portoir à 24 emplacements | 04639502001 |
| Portoir à 32 emplacements | 04639529001 |
| Sac à déchets solide | 05530873001 (petit) ou 04691989001 (grand) |
| Dévidoir à déchets Hamilton STAR | 04639669001 |
| Gants de laboratoire, non poudrés | Tous les gants jetables non poudrés sont acceptables. |
| Mélangeur Vortex (tube unique) | Tous les mélangeurs Vortex sont acceptables. |
| Centrifugeuse équipée d'un rotor à godet mobile avec une FCR minimale de 1500 | Toutes les centrifugeuses appropriées sont acceptables. |

Pour de plus amples informations sur le matériel vendu séparément, veuillez vous adresser à votre représentant local Roche.

Instruments et logiciels nécessaires mais non fournis

| Instruments et logiciels nécessaires, non fournis |
|--|
| cobas® 4800 System cobas® x 480 instrument cobas® z 480 analyzer Unité de contrôle |
| Le logiciel d'application (Core) version 2.2.0 ou ultérieure pour le cobas® 4800 System |
| cobas® HCV AP v1.1.0 ou ultérieure pour le cobas® 4800 System |

Remarque : contacter votre représentant Roche local pour obtenir une liste pour commander des racks d'échantillons, racks d'embouts, portoirs de réactifs et portoirs de plaques acceptés sur les instruments.

Tubes échantillon pris en charge

Le test accepte les tubes échantillon primaires et secondaires couramment utilisés.

Les tubes échantillon suivants sont pris en charge :

Tubes primaires

| Diamètre nominal (mm) | Volume d'échantillon – sang total (centrifugé) traité | | Additif de tube | |
|-----------------------|---|--------------------------------|------------------|----------|
| | 400 µL de volume de traitement | 200 µL de volume de traitement | Plasma EDTA | Sérum |
| 11-14 | 1 800 µL ou plus | 1 000 µL ou plus | Avec ou sans gel | Avec gel |
| 14,5-16 | Plus de 4 000 µL | Plus de 4 000 µL | Avec ou sans gel | Avec gel |

Pour obtenir des informations relatives à des demandes de tubes échantillon spécifiques et prendre connaissance des volumes d'échantillon minimum pour des tubes primaires spécifiques, contactez votre représentant Roche local.

Tubes secondaires

| Diamètre nominal (mm) | Volume d'échantillon | |
|-----------------------|--|--|
| | 400 µL de volume de traitement | 200 µL de volume de traitement |
| 11-16 | 1 000 µL ou plus (les tubes secondaires spécifiques présentent un volume minimum de moins de 1 000 µL) | 750 µL ou plus (les tubes secondaires spécifiques présentent un volume minimum de moins de 750 µL) |

Pour obtenir des informations relatives à des demandes de tubes échantillon spécifiques et prendre connaissance des volumes d'échantillon minimum pour des tubes secondaires spécifiques, contactez votre représentant Roche local.

Précautions et conditions de manipulation

Avertissements et précautions

Comme pour le déroulement de tout test, de bonnes pratiques de laboratoire sont indispensables pour assurer la qualité de cette analyse. Du fait de la sensibilité analytique élevée de ce test, il est indispensable d'éviter toute contamination des réactifs, des échantillons et des mélanges d'amplification.

- Destiné uniquement au diagnostic *in vitro*.
- L'utilisation du test **cobas**® HCV en tant que test de dépistage du VHC dans le sang ou les produits sanguins n'a pas été évaluée.
- Tous les échantillons de patient doivent être manipulés comme s'ils étaient infectieux, conformément aux bonnes pratiques de laboratoire, telles que celles mentionnées dans Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories ainsi que dans le document M29-A4 du CLSI^{27,28}. Seul le personnel expert dans la manipulation du matériel présentant un risque biologique et dans l'utilisation du test **cobas**® HCV et du **cobas**® 4800 System doit effectuer cette procédure.
- Tout produit d'origine humaine doit être considéré comme potentiellement infectieux et doit être manipulé selon les précautions universelles.
- Le kit de contrôle **cobas**® HBV/HCV/HIV-1 contient du plasma dérivé de sang humain. Le produit source a été testé non réactif au test agréé de détection des anticorps anti-VHC, anticorps anti-VIH-1/2, AgHBs et anticorps anti-HBc. Les tests PCR ont indiqué une absence d'ARN de VIH-1, d'ARN de VIH-2, d'ARN de VHC et d'ADN du VHB. Toutefois, aucune méthode de test connue ne peut garantir avec une certitude absolue que des produits dérivés de sang humain sont exempts de tout risque de transmission d'agents infectieux.
- Éviter l'exposition de MGP à des sources de champs magnétiques.
- **Ne pas congeler le sang total ni tout échantillon stocké dans des tubes primaires.**
- Utiliser uniquement les consommables nécessaires fournis ou indiqués afin d'assurer des performances de test optimales.
- Les fiches de données de sécurité (ou SDS pour Safety Data Sheets) sont disponibles sur demande auprès de votre représentant Roche local.
- Suivre rigoureusement les procédures et les directives fournies pour assurer le bon déroulement du test. Toute déviation des procédures et directives peut affecter les performances du test.
- Il existe un risque de faux positifs si la contamination croisée des échantillons n'est pas correctement contrôlée lors de la manipulation et du traitement des échantillons.
- Pour plus d'informations sur les avertissements, précautions et procédures visant à réduire le risque de contamination pour le **cobas**® x 480 instrument ou le **cobas**® z 480 analyzer, consulter l'Assistance Utilisateur du **cobas**® 4800 System. Si une contamination est suspectée, effectuer un nettoyage et une maintenance hebdomadaire comme décrit dans l'Assistance Utilisateur du **cobas**® 4800 System.
- Informez votre autorité locale compétente et votre fabricant responsable au sujet de tout incident grave pouvant survenir lors de l'utilisation de ce test.

Remarque : pour des instructions spécifiques, voir « Prélèvement, transport et conservation des échantillons ».

Bonnes pratiques de laboratoire

- Ne pas pipeter à la bouche.
- Ne pas manger, boire ou fumer dans les zones de travail du laboratoire.
- Bien se laver les mains après la manipulation d'échantillons et de réactifs de kit et après le retrait des gants de laboratoire.
- Porter des lunettes de protection, une blouse de laboratoire et des gants de laboratoire lors de la manipulation des réactifs. Éviter tout contact de ces produits avec la peau, les yeux ou les muqueuses. En cas de contact, rincer immédiatement et abondamment à l'eau. Sans traitement, des brûlures peuvent être occasionnées. En cas de déversement de réactif, diluer avec de l'eau avant d'essuyer.
- Nettoyer et désinfecter soigneusement tous les plans de travail du laboratoire avec une solution fraîchement préparée d'hypochlorite de sodium à 0,5 % dans de l'eau distillée ou déionisée (eau de javel ménagère diluée à 1:10), puis essuyer les surfaces avec de l'éthanol à 70 %.
- Maintenir une température constante dans le laboratoire qui se conforme aux spécifications environnementales du système, telles qu'elles sont fournies dans l'Assistance Utilisateur du **cobas**® 4800 System.

Manipulation des réactifs

- Manipuler tous les réactifs, contrôles et échantillons selon les bonnes pratiques de laboratoire afin d'éviter une contamination croisée des échantillons ou des contrôles.
- Avant utilisation, inspecter visuellement chaque bouteille et chaque flacon de réactif pour détecter tout signe de fuite. En présence de fuite, ne pas utiliser ce matériel pour le test.
- Le tampon de lyse 2 **cobas**® 4800 contient du thiocyanate de guanidine, un produit chimique dangereux. Éviter tout contact des réactifs avec la peau, les yeux ou les muqueuses. En cas de contact, rincer immédiatement et abondamment à l'eau. Il existe sinon un risque de brûlure.
- Le **cobas**® HCV, le kit de préparation des échantillons 2 **cobas**® 4800 et le diluant d'échantillons 2 du **cobas**® 4800 System contiennent de l'azide de sodium comme conservateur. Éviter tout contact des réactifs avec la peau, les yeux ou les muqueuses. En cas de contact, rincer immédiatement et abondamment à l'eau. Il existe sinon un risque de brûlure. Si ces réactifs sont renversés, diluer avec de l'eau avant d'essuyer.
- Éviter tout contact entre le tampon de lyse 2 **cobas**® 4800, qui contient du thiocyanate de guanidine, et la solution d'hypochlorite de sodium (eau de javel). Le mélange peut produire un gaz extrêmement toxique.

Contamination

- Il est indispensable de porter des gants de laboratoire et de les changer entre les manipulations d'échantillons et de réactifs de **cobas**® HCV afin d'éviter toute contamination. Éviter la contamination des gants lors de la manipulation des échantillons et des contrôles. Porter des gants de laboratoire, une blouse de laboratoire et des lunettes de protection lors de la manipulation d'échantillons et de kit de réactifs.
- Éviter la contamination des réactifs par des micro-organismes ou par des ribonucléases.
- Il existe un risque de faux positifs si la contamination croisée des échantillons n'est pas évitée lors de la manipulation et du traitement des échantillons.

Intégrité

- Ne pas utiliser les kits après leur date limite d'utilisation.
- Ne pas mélanger les réactifs.
- Ne pas utiliser les articles jetables après leur date de péremption.
- Tous les articles jetables sont à usage unique. Ne pas réutiliser.
- Tout le matériel doit être entretenu correctement, conformément aux instructions du fabricant.

Élimination

- Le **cobas**® HCV, le kit de préparation des échantillons 2 du **cobas**® 4800 System et le diluant d'échantillons 2 du **cobas**® 4800 System contiennent de l'azide de sodium (voir « **Avertissements et précautions** »). L'azide de sodium peut réagir avec les conduits en plomb ou en cuivre pour former des azides métalliques très explosifs. Lors de l'élimination des solutions contenant de l'azide de sodium dans les éviers du laboratoire, il convient de rincer la tuyauterie abondamment avec de l'eau froide afin d'éviter la formation d'azides.
- Éliminer les réactifs inutilisés et les déchets conformément à la réglementation nationale et locale applicable.

Remarque : pour l'élimination de déchets liquides, voir l'Assistance Utilisateur du **cobas**® 4800 System.

Éclaboussures et nettoyage

- Le tampon de lyse 2 **cobas**® 4800 contient du thiocyanate de guanidine. En cas de déversement de liquide contenant du thiocyanate de guanidine, nettoyer avec du détergent de laboratoire adéquat et de l'eau. Si le liquide déversé contient des agents potentiellement infectieux, nettoyer la zone affectée D'ABORD avec du détergent de laboratoire et de l'eau, puis avec de l'hypochlorite de sodium à 0,5 %.
- En cas d'éclaboussures sur le **cobas**® x 480 instrument, suivre les instructions de nettoyage dans l'Assistance Utilisateur du **cobas**® 4800 System.
- Ne pas utiliser de solution d'hypochlorite de sodium (eau de Javel) pour nettoyer le **cobas**® x 480 instrument ou le **cobas**® z 480 analyzer. Nettoyer le **cobas**® x 480 instrument ou le **cobas**® z 480 analyzer en suivant les procédures détaillées dans l'Assistance Utilisateur du **cobas**® 4800 System.

Prélèvement, transport et conservation des échantillons

Remarque : *manipuler tous les échantillons comme s'ils pouvaient tous potentiellement transmettre des agents infectieux.*

Conserver tous les échantillons aux températures indiquées.

La stabilité des échantillons est affectée par les températures élevées.

En cas d'utilisation d'échantillons congelés dans des tubes secondaires, mettre les échantillons à température ambiante (15 à 30 °C) jusqu'à ce qu'ils soient complètement décongelés, puis les mélanger brièvement (par exemple passer au vortex pendant 3 à 5 secondes) et les centrifuger pour regrouper le volume échantillon complet au fond du tube.

Prélèvement des échantillons

Le sang total doit être prélevé dans des tubes de séparation du sérum SST™, dans des tubes de préparation du plasma BD Vacutainer® PPT™ pour les méthodes de tests de diagnostic moléculaire ou dans des tubes stériles avec de l'EDTA comme anticoagulant.

Remarque : *l'utilisateur doit suivre la procédure indiquée par le fabricant de tubes pour la préparation de sérum/plasma.*

Transport, conservation et stabilité des échantillons

- Le sang total prélevé dans des tubes de séparation du sérum SST™, dans des tubes de préparation du plasma BD Vacutainer® PPT™ pour les méthodes de tests de diagnostic moléculaire ou dans des tubes stériles avec de l'EDTA comme anticoagulant peut être conservé et/ou transporté à une température comprise entre 2 °C et 25 °C pendant 24 heures au maximum avant la préparation du plasma/sérum puis le test.
- Les échantillons de plasma/sérum peuvent être conservés dans des tubes secondaires jusqu'à 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 25 °C, jusqu'à 72 heures entre 2 °C et 8 °C ou jusqu'à 6 semaines à ≤ -18 °C. Les échantillons de plasma/sérum séparés dans les tubes secondaires sont stables jusqu'à trois cycles de congélation/décongélation lorsqu'ils sont congelés à ≤ -18 °C.
- Si les échantillons sont expédiés, ils doivent être emballés et étiquetés conformément aux réglementations nationales et internationales sur le transport d'échantillons et d'agents étiologiques.

Instructions d'utilisation

Exécution du test

Volume de prise d'essai d'échantillon

Le volume de prise d'essai d'échantillon par défaut pour le **cobas® HCV** est de 400 µL. Pour les échantillons de faible volume, un volume de prise d'essai d'échantillon de 200 µL peut être choisi. Dans ce cas uniquement, le diluant d'échantillons 2 du **cobas® 4800 System** doit être chargé sur le système en tant que réactif supplémentaire. L'utilisateur sera invité par l'assistant du logiciel à effectuer cette action si le type d'échantillon « Diluted serum or plasma » a été choisi lors de la création de l'ordre de travail.

Figure 1 : Procédure de travail **cobas® HCV**

| | |
|----|--|
| 1 | Démarrer le système |
| 2 | Procéder aux tâches de maintenance de l'instrument |
| 3 | Retirer les échantillons et réactifs du lieu de conservation |
| 4 | Lancer le run |
| 5 | Scanner les cartes de paramètre |
| 6 | Charger les échantillons |
| 7 | Avec SIL : confirmer l'ordre de travail Sans SIL : établir l'ordre de travail |
| 8 | Charger les consommables (plaque à puits profonds, plaque à micropuits, racks d'embouts) |
| 9 | Charger les réactifs |
| 10 | Démarrer le run de préparation des échantillons |
| 11 | Décharger et sceller la plaque à micropuits |
| 12 | Charger la plaque à micropuits sur l'analyseur |
| 13 | Retirer les échantillons, les réactifs usagés et la plaque à puits profonds |
| 14 | Examiner les résultats |
| 15 | Avec SIL : envoyer les résultats au SIL |
| 16 | Décharger l'analyseur |

Remarque : *se référer à l'Assistance Utilisateur du cobas® 4800 System pour obtenir des instructions d'utilisation détaillées.*

Taille des runs

Les réactifs génériques de préparation des échantillons (cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2, cobas® 4800 System Lysis Kit 2 et cobas® 4800 System Wash Buffer Kit) sont disponibles en deux tailles de kit, chacun suffisant pour 10 runs de 24 ou 96 échantillons en incluant les contrôles et les échantillons à analyser. Le test cobas® HCV est disponible en une taille de kit unique, suffisante pour effectuer jusqu'à 120 (10 x 12) tests, incluant contrôles et échantillons. Le kit de contrôle cobas® HBV/HCV/HIV-1 est disponible en une taille de kit unique et prend en charge toutes les configurations de run. Un contrôle faiblement positif au VHB/VHC/VIH-1, un contrôle fortement positif VHB/VHC/VIH-1 et un contrôle négatif sont nécessaires pour chaque série de tests. Pour un seul run de test, le nombre maximal d'échantillons autorisé est de 93 échantillons et 3 contrôles.

La Figure 1 résume la procédure.

Remarque : *pour une utilisation optimale des réactifs, les réactifs génériques de préparation d'échantillons peuvent être utilisés pour un run contenant 1 à 21 échantillons au total (taille de kit 10 × 24 tests) ou 1 à 93 (taille de kit de 10 × 96 tests). Toutefois, il n'est pas possible de combiner différentes tailles du kit de tampons de lavage du cobas® 4800 System, du kit de préparation des échantillons 2 du cobas® 4800 System et du kit de lyse 2 du cobas® 4800 System. Par exemple, si un flacon de tampon de lavage pour 96 tests est scanné au début du run, des réactifs de taille 96 tests des autres kits de réactifs de préparation des échantillons doivent aussi être utilisés.*

Procédure de travail

Le test cobas® HCV est exécuté en suivant la procédure de travail complète du cobas® 4800 software. Celle-ci comprend la préparation des échantillons sur le cobas® x 480 instrument suivie de l'amplification/la détection sur le cobas® z 480 analyzer. Le test cobas® HCV peut être exécuté seul, ou en mode de séries mixtes avec des tests partageant le même processus d'extraction automatisé des échantillons et le même profil de PCR pour l'amplification et la détection. Lors de l'étape de sélection du test, le logiciel affiche les tests compatibles avec cobas® HCV en mode de séries mixtes. Consulter l'Assistance Utilisateur du cobas® 4800 System pour obtenir des instructions détaillées.

1. Procéder au démarrage du système en suivant les instructions de l'Assistance Utilisateur du cobas® 4800 System.
2. Effectuer les actions de maintenance en suivant les instructions de l'Assistance Utilisateur du cobas® 4800 System.
3. Préparer tous les réactifs et consommables requis. À l'exception de HCV MMX R2 et MMX R1, tous les réactifs doivent être à température ambiante avant d'être chargés sur le cobas® x 480 instrument. Les réactifs HCV MMX R2 et MMX R1 peuvent être sortis directement de leur emplacement de conservation compris entre 2 et 8 °C car ils seront portés à température ambiante une fois chargés sur le cobas® x 480 instrument avant d'être utilisés dans le processus.

Remarque : *tous les réactifs et réservoirs de réactifs sont munis de codes-barres et sont destinés à un usage unique. Le cobas® 4800 software suit l'utilisation des réactifs et des réservoirs de réactifs et rejette les réactifs ou réservoirs de réactifs précédemment utilisés.*

4. Démarrer un nouveau run et sélectionner le type de procédure de travail HCV. Pour effectuer un run de séries mixtes, sélectionner d'autres types de procédure de travail applicables (c'est-à-dire HIV-1, CMV ou HCV GT) en plus de HCV.
5. Suivre l'assistant du logiciel et scanner le code-barres situé sur les cartes de paramètre des plages de contrôle et des coefficients de calibration.

Remarque : *scanner les cartes de paramètre des réactifs non périmés. Le logiciel ne vérifie pas les dates de péremption dans les cartes de paramètre. Vérifier la date de péremption imprimée sur la carte de paramètre ou dans les kits de réactifs avant de scanner l'ID de code-barres correspondant.*

6. Charger les échantillons. Les tubes échantillon primaires et secondaires peuvent être chargés et le volume d'échantillon minimum dépend du type et de la taille de tube. Se référer à la section « Tubes échantillon pris en charge » pour obtenir des instructions plus détaillées.
7. Créer l'ordre de travail. Il existe trois façons de créer un ordre de travail :
 - En utilisant l'éditeur d'échantillons avant le chargement du rack d'échantillons sur le **cobas®** x 480 instrument (bouton « Editor » sur la droite du menu principal). Les ordres de travail peuvent être enregistrés, édités et rechargés si nécessaire. Lors de la sélection des résultats souhaités, cocher « HCV ».
 - En suivant l'assistant du logiciel pour le nouveau run et en chargeant les échantillons sur le **cobas®** x 480 instrument lorsque l'on vous y invite. Les codes-barres des échantillons seront automatiquement scannés et les résultats demandés pour chaque échantillon doivent être définis. Lors de la sélection des résultats souhaités, cocher « HCV ».
 - En utilisant le SIL de votre établissement.

Se référer à l'Assistance Utilisateur du **cobas®** 4800 System pour obtenir des instructions détaillées. Charger les échantillons et définir/sélectionner l'ordre de travail ou utiliser le SIL comme approprié.

8. Charger les consommables en suivant les instructions de l'assistant du logiciel. Ne pas charger ou retirer les embouts individuels sur un rack d'embouts partiellement utilisé car le logiciel effectue le suivi du nombre d'embouts restant. Si le nombre d'embouts n'est pas suffisant pour effectuer le run, le logiciel en avertira l'utilisateur.
9. Charger les réactifs.

Charger les réactifs de préparation des échantillons dans les réservoirs de réactifs à code-barres. Les réservoirs de réactifs sont disponibles en deux tailles : 200 mL et 50 mL. Suivre l'assistant du logiciel pour sélectionner les bonnes tailles de réservoir de réactifs. Les codes-barres du réservoir de réactifs doivent être alignés à droite du portoir. Utiliser la méthode « double-scan-versement-mise en place » pour charger les réactifs de préparation des échantillons :

- Scanner le code-barres du flacon de réactif
- Scanner le code-barres du réservoir de réactifs
- Verser le réactif dans le réservoir
- Placer le réservoir de réactifs rempli dans la position correspondante du portoir de réactifs

Remarque : le **cobas®** 4800 System possède une horloge interne pour surveiller la durée des réactifs sur le système. Une fois que **LYS 2** ou **WB** est scanné, le système laisse une heure pour terminer le processus de chargement et cliquer sur le bouton « Start ». Un compte à rebours s'affiche dans l'onglet « Workplace ». Le système n'autorisera pas le run à démarrer si le temps sur le système a expiré.

Remarque : pour garantir un transfert correct de **MGP**, passer au vortex ou agiter vigoureusement le flacon de **MGP** immédiatement avant de le verser dans le réservoir de réactifs.

10. Charger les flacons de réactifs d'amplification/de détection (HCV MMX R2, MMX R1 et RNA QS), les flacons de contrôle [HBV/HCV/HIV-1 L(+)C, HBV/HCV/HIV-1 H(+)C et (-) C] et les flacons de réactifs génériques (P2 et SD2 si nécessaire) directement sur le portoir de réactifs.

Remarque : pour éviter toute interruption de run et toute contamination, il est nécessaire de tapoter légèrement les flacons de réactifs de manière à éviter la formation de bulles/films liquides. Les contrôles doivent être ouverts en commençant par ceux qui sont les plus proches de vous (de la position 24 à la position 1). Changer de gants de laboratoire après la manipulation des contrôles positifs.

11. Démarrer le run de préparation des échantillons. Une fois le run de préparation des échantillons correctement effectué, les boutons « Sample Preparation results » et « Unload » deviennent disponibles. Il est possible de sélectionner le bouton « Sample Preparation results » pour examiner les résultats avant de sélectionner « Unload » pour décharger les portoirs de plaques. Il est également possible de sélectionner « Unload » pour décharger les portoirs de plaques sans examiner les résultats. Voir l'Assistance Utilisateur du cobas® 4800 System.
12. Après le déchargement de la plaque à micropuits, suivre les instructions de l'Assistance Utilisateur du cobas® 4800 System relatives au scellement et au transfert de la plaque du cobas® z 480 analyzer.
13. Charger la plaque à micropuits dans l'analyseur et démarrer le run d'amplification et de détection en suivant les instructions de l'Assistance Utilisateur du cobas® 4800 System.

Remarque : le cobas® 4800 System possède une horloge interne pour surveiller la durée après l'ajout des échantillons préparés au master mix activé. L'amplification et la détection doivent être démarrées le plus tôt possible mais pas plus tard que 40 minutes après la fin du run du cobas® x 480 instrument. Un compte à rebours s'affiche dans l'onglet « Workplace ». Le système interrompt le run si le temps du minuteur s'est écoulé.

14. Retirer les échantillons, les réactifs utilisés et la plaque à puits profonds en suivant les instructions de l'Assistance Utilisateur du cobas® 4800 System.
15. Après le run d'amplification et de détection, suivre les instructions de l'Assistance Utilisateur du cobas® 4800 System pour examiner et accepter les résultats.
16. En cas d'utilisation d'un SIL, envoyer les résultats au SIL.
17. Suivre les instructions de l'Assistance Utilisateur du cobas® 4800 System pour décharger la plaque à micropuits du cobas® z 480 analyzer.

Résultats

Le cobas® 4800 System détermine automatiquement la concentration de l'ARN du VHC dans les échantillons et les contrôles. La concentration d'ARN du VHC est exprimée en Unités Internationales par millilitre (UI/mL).

Contrôle qualité et validité des résultats

- Un contrôle négatif (-) C et deux contrôles positifs, un contrôle faiblement positif HBV/HCV/HIV-1 L(+)C et un contrôle fortement positif HBV/HCV/HIV-1 H(+)C sont traités avec chaque série.
- Dans le cobas® 4800 software et/ou dans le rapport, vérifier la validité de la série.
- L'invalidation des résultats est effectuée automatiquement par le cobas® 4800 software en fonction des échecs des contrôles négatifs et positifs.

Interprétation des résultats des contrôles

Tableau 1 : Interprétation des résultats des contrôles négatifs et positifs

| Contrôle négatif | Résultat | Interprétation |
|---------------------|---------------------|---|
| (-) C | Target Not Detected | Le contrôle est valide. ARN de VHC non détecté. |
| | Invalid | Résultat invalide ou le résultat de titre calculé pour le contrôle négatif n'est pas négatif. |
| Contrôle positif | Résultat | Interprétation |
| HBV/HCV/HIV-1 L(+)C | Titer | Le contrôle est valide. Le titre calculé se situe dans la plage de contrôle. |
| | Invalid | Résultat invalide ou le résultat d'un titre calculé pour le contrôle positif bas se situe en dehors du domaine théorique. |
| HBV/HCV/HIV-1 H(+)C | Titer | Le contrôle est valide. Le titre calculé se situe dans la plage de contrôle. |
| | Invalid | Résultat invalide ou le résultat d'un titre calculé pour le contrôle fortement positif se situe en dehors du domaine théorique. |

Interprétation des résultats

Remarque : *l'ensemble des validations de séries et d'analyses est déterminé par le cobas® 4800 software.*

Remarque : *une série valide peut comporter des résultats d'échantillons valides et invalides.*

Pour une série valide, les résultats d'échantillons sont interprétés comme illustré dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Résultats cibles pour l'interprétation des résultats cibles individuels

| cobas® HCV | Rapport et interprétation des résultats |
|--------------------------|--|
| Target Not Detected | ARN du VHC non détecté. Enregistrer les résultats comme suit : « VHC non détecté ». |
| < Titer Min | Le titre calculé se situe sous la limite inférieure de quantification (LLoQ) du test. Enregistrer les résultats comme suit : « VHC détecté, inférieur à (titre min) ». Titre min = 1,50E+01 UI/mL (400 µL) Titre min = 2,50E+01 UI/mL (200 µL) |
| Titer | Le titre calculé se situe dans le domaine de linéarité du test : supérieur ou égal au titre min. et inférieur ou égal au titre max. Enregistrer les résultats comme suit : « (Titre) de VHC détecté ». |
| > Titer Max ^a | Le titre calculé se situe au-dessus de la limite supérieure de quantification (ULoQ) du test. Enregistrer les résultats comme suit : « VHC détecté, supérieur à (titre max). ». Titre max = 1,00E+08 UI/mL (400 µL et 200 µL) |

^a Un résultat d'échantillon « > Titer Max » correspond à des échantillons positifs pour VHC dont les titres sont supérieurs à la limite supérieure de quantification (ULoQ). Pour obtenir un résultat quantitatif, l'échantillon d'origine doit être dilué avec du sérum ou du plasma EDTA négatif pour VHC, selon le type de l'échantillon d'origine, et le test doit être répété. Multiplier le résultat enregistré par le coefficient de dilution.

Lorsque des tests PCR quantitatifs en temps réel très sensibles tels que le test **cobas® HCV** sont utilisés pour diagnostiquer l'infection par le VHC, un seuil de 15 UI/mL doit être appliqué pour distinguer l'infection par le VHC active de l'infection non active. Si un traitement antiviral est envisagé, le seuil de l'ARN du VHC, ainsi que d'autres marqueurs de maladie hépatique active (tels que l'ALT) doivent être évalués (Référence : directives de l'EASL en matière de traitement).

Liste des messages de résultats

Le tableau suivant répertorie les messages utiles à l'interprétation des résultats.

Tableau 3 : Liste des messages

| Code de message | Description | Action recommandée |
|-----------------|---|--|
| R4800 | La cible est invalide en raison d'un échec du calcul. | La cible est invalide en raison d'un échec du calcul. 1. Réanalyser l'échantillon. 2. Si le problème persiste, contacter le service Roche. |
| R4801 | Le standard de quantification est invalide. | Le standard de quantification est invalide pour un échantillon. 1. Réanalyser l'échantillon. 2. Si le problème persiste, contacter le service Roche. |
| R4802 | Un contrôle externe est invalide. | Un contrôle externe est invalide. ^a 1. Répéter l'ensemble du run avec de nouveaux réactifs. 2. Si le problème persiste, contacter le service Roche. |
| R4803 | Le standard de quantification est invalide. | Le standard de quantification est invalide pour un contrôle externe. 1. Répéter l'ensemble du run avec de nouveaux réactifs. 2. Si le problème persiste, contacter le service Roche. |
| R4804 | Le contrôle externe se situe en dehors de la plage. | Le contrôle externe se situe en dehors de la plage. ^b 1. Répéter l'ensemble du run avec de nouveaux réactifs. 2. Si le problème persiste, contacter le service Roche. |
| X3 | Erreur : caillot détecté. L'échantillon n'a pas été traité. | Assurez-vous que les échantillons ont été manipulés conformément à la description de la procédure de travail. 1. Vérifier la présence de caillots dans l'échantillon. 2. Réanalyser l'échantillon. |
| X4 | Erreur : une erreur de pipetage s'est produite. L'échantillon n'a pas été traité. | Un volume d'échantillon insuffisant ou une erreur mécanique lors du pipetage est la raison la plus probable. 1. S'assurer que le volume d'échantillon est suffisant. 2. Vérifier que la plaque d'éjection des embouts est correctement placée. 3. Réanalyser l'échantillon. |

^a Ceci est un message échantillon qui apparaît lorsqu'un contrôle externe du run a un résultat non valide.

^b Ce message inclut tous les scénarios dans lesquels le contrôle externe est invalide (appel de cible ou titre)

Remarque : pour consulter l'ensemble des messages système, se reporter à l'Assistance Utilisateur du cobas® 4800 System.

Limites du test

1. Le test **cobas**® HCV a été évalué uniquement pour une utilisation en combinaison avec le kit de contrôle **cobas**® HBV/HCV/HIV-1, le kit de préparation des échantillons 2 du **cobas**® 4800 System, le kit de lyse 2 du **cobas**® 4800 System, le kit de tampons de lavage du **cobas**® 4800 System et le diluant d'échantillons 2 du **cobas**® 4800 System.
2. Pour des résultats fiables, les échantillons doivent avoir été prélevés, transportés, conservés et traités de façon appropriée. Suivre les procédures du présent document d'instructions d'utilisation (également désigné sous le terme de notice) et celles de l'Assistance Utilisateur du **cobas**® 4800 System.
3. Ce test a été validé pour être utilisé exclusivement avec du sérum ou du plasma EDTA. L'analyse d'autres types d'échantillons peut aboutir à des résultats inexacts.
4. La quantification de l'ARN du VHC dépend du nombre de particules virales présentes dans l'échantillon et peut être affectée par les méthodes de collecte d'échantillons, les facteurs relatifs aux patients (c'est-à-dire l'âge, la présence de symptômes) et/ou le stade de l'infection.
5. Bien qu'il s'agisse d'un cas rare, des mutations au niveau des régions hautement conservées d'un génome viral couvertes par le test **cobas**® HCV peuvent affecter la liaison des amorces et/ou des sondes et entraîner une sous-quantification du virus ou l'échec de la détection du virus.
6. La valeur prédictive d'un test dépend de la prévalence de la maladie dans une population donnée.
7. L'ajout de l'enzyme AmpErase au master mix **cobas**® HCV permet une amplification sélective des acides nucléiques cibles. Cependant, il est nécessaire de respecter les bonnes pratiques de laboratoire et les procédures présentées dans le présent document d'instructions d'utilisation afin d'éviter une contamination des réactifs et des mélanges d'amplification.
8. L'utilisation de ce produit doit être limitée au personnel formé aux techniques de PCR et à l'utilisation du **cobas**® 4800 System.
9. Seuls le **cobas**® x 480 instrument et le **cobas**® z 480 analyzer ont été validés pour une utilisation avec ce produit. Aucun autre instrument de préparation d'échantillons ou de système de PCR ne peut être utilisé avec ce produit.
10. En raison des différences inhérentes à chaque technologie, il est recommandé aux utilisateurs, avant de passer d'une technologie à l'autre, de mener des études de corrélation de méthodes au sein de leur laboratoire afin de caractériser les différences entre les diverses technologies. Les utilisateurs doivent suivre leurs propres politiques/procédures.
11. La contamination croisée peut provoquer des résultats faux positifs. Une étude non clinique a évalué le taux de contamination croisée inter-échantillons du test **cobas**® HCV à 0,0 %. Aucune contamination croisée inter-runs n'a été observée.
12. Le test **cobas**® HCV n'est pas destiné au dépistage du VHC dans le sang ou les produits sanguins.

Évaluation des performances non cliniques

Caractéristiques clés des performances

Limite de détection (LoD)

Standard international de l'OMS

La limite de détection du test **cobas**® HCV a été déterminée en analysant des dilutions en série du standard international de l'OMS pour l'ARN du VHC pour les analyses utilisant la technologie d'amplification des acides nucléiques (quatrième standard international de l'OMS, code NIBSC 06/102), génotype 1a, obtenu auprès du NIBSC, dans du sérum ou du plasma EDTA négatif pour VHC, à l'aide de volumes de prise d'essai d'échantillon de 400 µL et 200 µL. Des panels de six niveaux de concentration positifs plus un niveau de concentration négatif ont été testés sur trois lots de réactifs du test **cobas**® HCV, lors de plusieurs runs, pendant plusieurs jours, par plusieurs opérateurs et sur plusieurs instruments.

Les résultats pour le plasma EDTA et le sérum des deux volumes de prise d'essai d'échantillon sont indiqués du Tableau 4 au Tableau 7. L'étude démontre que le test **cobas**® HCV a détecté l'ARN du VHC à une concentration de 9,2 UI/mL dans du plasma EDTA et de 7,6 UI/mL dans du sérum, avec un taux de succès ≥ 95 % par PROBIT pour un volume de prise d'essai d'échantillon de 400 µL et à une concentration de 15,2 UI/mL dans du plasma EDTA et de 15,3 UI/mL dans du sérum, avec un taux de succès ≥ 95 % par PROBIT pour un volume de prise d'essai d'échantillon de 200 µL.

Tableau 4 : Limite de détection dans le plasma EDTA (400 µL)

| Concentration de titre d'entrée (ARN du VHC, UI/mL) | Nombre de répliquats valides | Nombre de positifs | Taux de succès |
|---|---|--------------------|----------------|
| 42,0 | 125 | 125 | 100,0 % |
| 21,0 | 124 | 124 | 100,0 % |
| 15,0 | 125 | 123 | 98,4 % |
| 9,0 | 124 | 117 | 94,4 % |
| 5,0 | 126 | 103 | 81,8 % |
| 3,0 | 125 | 80 | 64,0 % |
| 0,0 | 36 | 0 | 0,0 % |
| Limite de détection à un taux de succès de 95 % par PROBIT | 9,2 UI/mL Intervalle de confiance de 95 % : 7,8-11,5 UI/mL | | |

Tableau 5 : Limite de détection dans le sérum (400 µL)

| Concentration de titre d'entrée (ARN du VHC, UI/mL) | Nombre de réplicats valides | Nombre de positifs | Taux de succès |
|---|--|--------------------|----------------|
| 42,0 | 125 | 125 | 100,0 % |
| 21,0 | 126 | 126 | 100,0 % |
| 15,0 | 126 | 126 | 100,0 % |
| 9,0 | 126 | 120 | 95,2 % |
| 5,0 | 126 | 110 | 87,3 % |
| 3,0 | 126 | 86 | 68,3 % |
| 0,0 | 36 | 0 | 0,0 % |
| Limite de détection à un taux de succès de 95 % par PROBIT | 7,6 UI/mL Intervalle de confiance de 95 % : 6,5-9,5 UI/mL | | |

Tableau 6 : Limite de détection dans le plasma EDTA (200 µL)

| Concentration de titre d'entrée (ARN du VHC, UI/mL) | Nombre de réplicats valides | Nombre de positifs | Taux de succès |
|---|---|--------------------|----------------|
| 60,0 | 126 | 126 | 100,0 % |
| 45,0 | 125 | 125 | 100,0 % |
| 25,0 | 125 | 125 | 100,0 % |
| 18,0 | 124 | 119 | 96,0 % |
| 10,0 | 126 | 106 | 84,1 % |
| 5,0 | 124 | 69 | 55,7 % |
| 0,0 | 36 | 0 | 0,0 % |
| Limite de détection à un taux de succès de 95 % par PROBIT | 15,2 UI/mL Intervalle de confiance de 95 % : 13,1-18,5 UI/mL | | |

Tableau 7 : Limite de détection dans le sérum (200 µL)

| Concentration de titre d'entrée (ARN du VHC, UI/mL) | Nombre de réplicats valides | Nombre de positifs | Taux de succès |
|---|---|--------------------|----------------|
| 60,0 | 126 | 126 | 100,0 % |
| 45,0 | 126 | 126 | 100,0 % |
| 25,0 | 126 | 123 | 97,6 % |
| 18,0 | 126 | 125 | 99,2 % |
| 10,0 | 126 | 106 | 84,1 % |
| 5,0 | 125 | 73 | 58,4 % |
| 0,0 | 36 | 0 | 0,0 % |
| Limite de détection à un taux de succès de 95 % par PROBIT | 15,3 UI/mL Intervalle de confiance de 95 % : 13,1-18,7 UI/mL | | |

Domaine de linéarité

La linéarité du test **cobas**® HCV a été déterminée par l'analyse de dilutions en séries comportant 13 membres du panel avec le génotype VHC prédominant (GT 1a) couvrant le domaine de linéarité du test. Les membres de panel de titre élevé ont été préparés à partir d'un stock de titre élevé d'ARN encapsulé (ou arRNA pour armored RNA), tandis que les membres de panel de titre plus faible ont été préparés à partir d'un échantillon clinique (ÉC). Le panel de linéarité a été conçu pour présenter un chevauchement de titre d'environ $2 \log_{10}$ entre les deux sources de matériel.

Avec le volume de prise d'essai d'échantillon de 400 μL , le test **cobas**® HCV est linéaire pour le plasma EDTA et le sérum de 15,0 UI/mL à $1,0\text{E}+08$ UI/mL et présente une déviation maximale par rapport à la régression non linéaire de meilleur ajustement de moins de $\pm 0,08 \log_{10}$. Dans le domaine de linéarité, l'exactitude du test se situait à $\pm 0,20 \log_{10}$ pour le plasma EDTA et à $\pm 0,23 \log_{10}$ pour le sérum.

Avec le volume de prise d'essai d'échantillon de 200 μL , le test **cobas**® HCV est linéaire pour le plasma EDTA et le sérum de 25 UI/mL à $1,0\text{E}+08$ UI/mL et présente une déviation maximale par rapport à la régression non linéaire de meilleur ajustement de moins de $\pm 0,09 \log_{10}$. Dans le domaine de linéarité, l'exactitude du test se situait à $\pm 0,20 \log_{10}$ pour le plasma EDTA et à $\pm 0,25 \log_{10}$ pour le sérum.

Voir la Figure 2 à la Figure 5 pour les résultats représentatifs.

Figure 2 : Linéarité dans le plasma EDTA (400 μL)

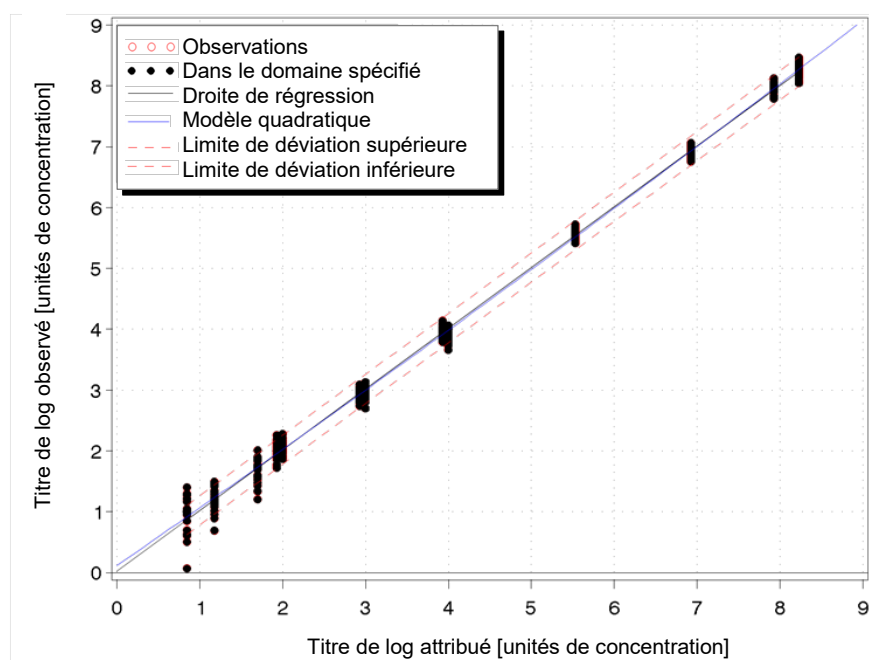


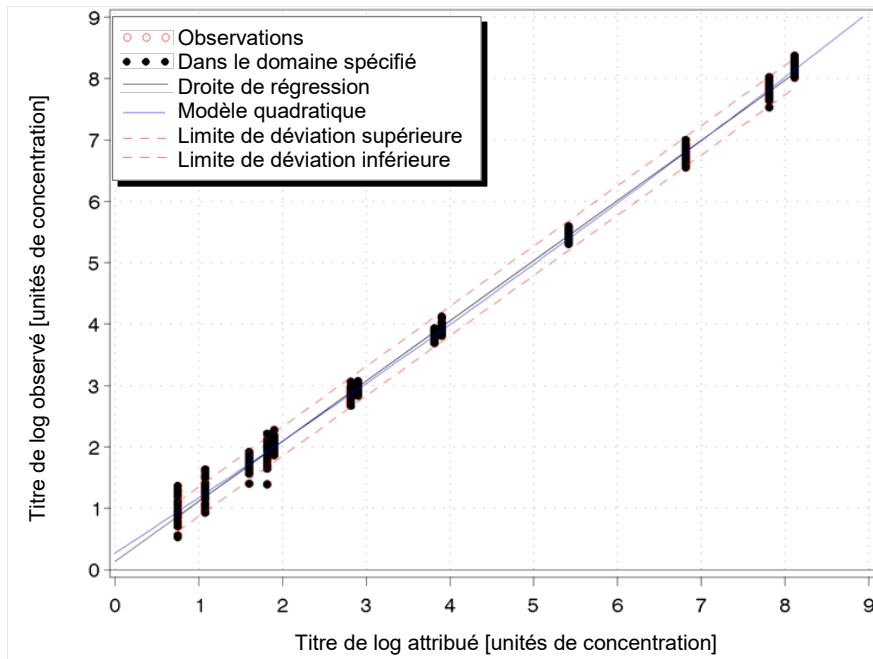
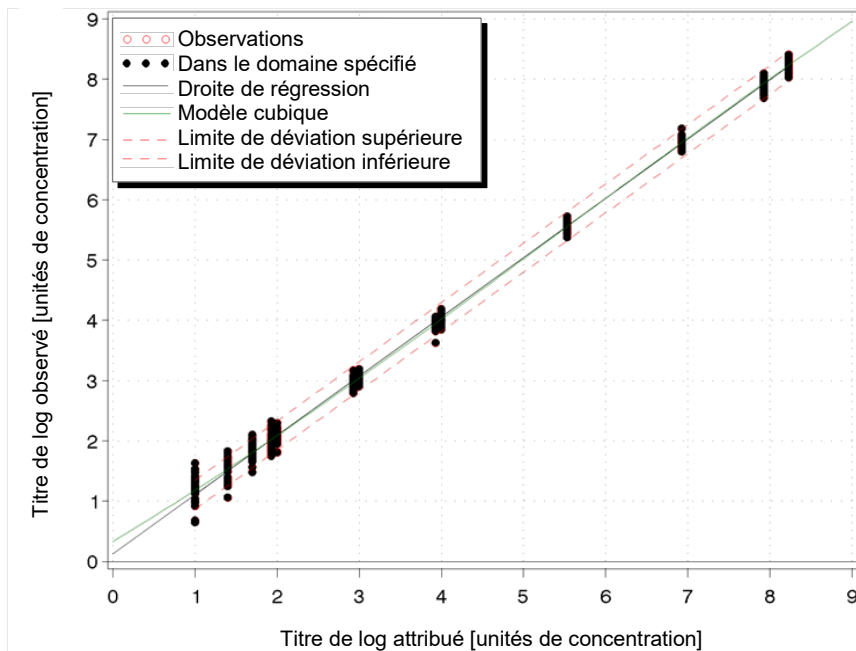
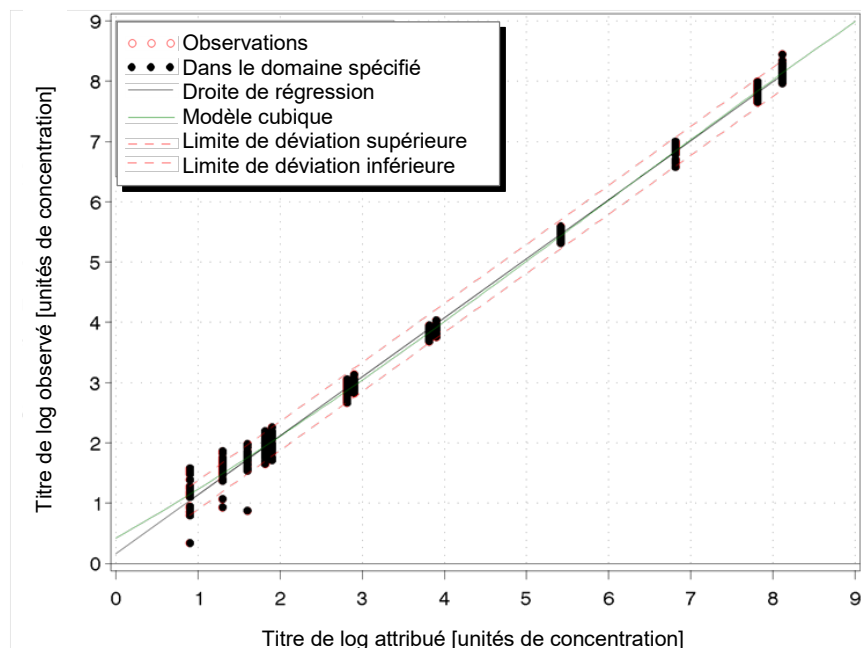
Figure 3 : Linéarité dans le sérum (400 µL)**Figure 4 :** Linéarité dans le plasma EDTA (200 µL)

Figure 5 : Linéarité dans le sérum (200 µL)

Précision intra-laboratoire

La précision du test **cobas**® HCV a été déterminée en analysant des dilutions en série d'échantillons cliniques (ÉC) de VHC (génotype 1a) et de VHC à ARN encapsulé (arRNA) dans du plasma EDTA et du sérum négatif pour VHC. Cinq niveaux de dilution ont été testés en 72 réplicats pour chaque niveau, matrice et volume de prise d'essai d'échantillon sur trois lots de réactifs du test **cobas**® HCV par trois opérateurs, sur deux instruments, pendant 12 jours. Chaque échantillon a subi la procédure entière du test **cobas**® HCV sur le **cobas**® 4800 System. La précision indiquée plus bas prend donc en compte tous les aspects de la procédure de test. Les résultats sont présentés du Tableau 8 au Tableau 11.

Le test **cobas**® HCV a présenté une précision élevée pour trois lots de réactifs testés sur une plage de concentration de 1,0E+03 UI/mL à 1,0E+08 UI/mL avec le volume de prise d'essai de 200 µL et celui de 400 µL.

Tableau 8 : Précision intra-laboratoire du test **cobas**® HCV (échantillons de plasma EDTA – volume de prise d'essai d'échantillon de 400 µL)*

| Concentration nominale (UI/mL) | Concentration attribuée (UI/mL) | Matériel source | Plasma EDTA | | | |
|--------------------------------|---------------------------------|-----------------|-------------|----------|----------|---------------|
| | | | Lot n° 1 | Lot n° 2 | Lot n° 3 | Tous les lots |
| | | | DS | DS | DS | DS globale |
| 1,0E+08 | 8,5E+07 | arRNA | 0,05 | 0,06 | 0,05 | 0,06 |
| 1,0E+07 | 8,5E+06 | arRNA | 0,06 | 0,06 | 0,06 | 0,06 |
| 4,0E+05 | 3,4E+05 | arRNA | 0,06 | 0,05 | 0,06 | 0,06 |
| 1,0E+04 | 9,9E+03 | ÉC | 0,10 | 0,10 | 0,10 | 0,10 |
| 1,0E+03 | 9,9E+02 | ÉC | 0,09 | 0,08 | 0,07 | 0,08 |

* Les données de titre sont considérées comme normalement réparties par log et sont analysées selon une transformation de Log_{10} . Les colonnes de déviation standard (DS) présentent le total du titre après transformation de log pour chacun des trois lots de réactifs.

Tableau 9 : Précision intra-laboratoire du test **cobas®** HCV (échantillons de sérum – volume de prise d'essai d'échantillon de 400 µL)*

| Concentration nominale (UI/mL) | Concentration attribuée (UI/mL) | Matériel source | Sérum | | | |
|--------------------------------|---------------------------------|-----------------|----------|----------|----------|---------------|
| | | | Lot n° 1 | Lot n° 2 | Lot n° 3 | Tous les lots |
| | | | DS | DS | DS | DS globale |
| 1,0E+08 | 6,5E+07 | arRNA | 0,07 | 0,12 | 0,14 | 0,12 |
| 1,0E+07 | 6,5E+06 | arRNA | 0,07 | 0,07 | 0,09 | 0,08 |
| 4,0E+05 | 2,6E+05 | arRNA | 0,07 | 0,06 | 0,07 | 0,07 |
| 1,0E+04 | 7,9E+03 | ÉC | 0,07 | 0,05 | 0,08 | 0,07 |
| 1,0E+03 | 7,9E+02 | ÉC | 0,07 | 0,05 | 0,06 | 0,06 |

* Les données de titre sont considérées comme normalement réparties par log et sont analysées selon une transformation de Log_{10} . Les colonnes de déviation standard (DS) présentent le total du titre après transformation de log pour chacun des trois lots de réactifs.

Tableau 10 : Précision intra-laboratoire du test **cobas®** HCV (plasma EDTA – volume de prise d'essai d'échantillon de 200 µL)*

| Concentration nominale (UI/mL) | Concentration attribuée (UI/mL) | Matériel source | Plasma EDTA | | | |
|--------------------------------|---------------------------------|-----------------|-------------|----------|----------|---------------|
| | | | Lot n° 1 | Lot n° 2 | Lot n° 3 | Tous les lots |
| | | | DS | DS | DS | DS globale |
| 1,0E+08 | 8,5E+07 | arRNA | 0,07 | 0,09 | 0,06 | 0,07 |
| 1,0E+07 | 8,5E+06 | arRNA | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 |
| 4,0E+05 | 3,4E+05 | arRNA | 0,04 | 0,05 | 0,07 | 0,05 |
| 1,0E+04 | 9,9E+03 | ÉC | 0,06 | 0,06 | 0,07 | 0,06 |
| 1,0E+03 | 9,9E+02 | ÉC | 0,06 | 0,07 | 0,05 | 0,06 |

* Les données de titre sont considérées comme normalement réparties par log et sont analysées selon une transformation de Log_{10} . Les colonnes de déviation standard (DS) présentent le total du titre après transformation de log pour chacun des trois lots de réactifs.

Tableau 11 : Précision intra-laboratoire du test **cobas®** HCV (sérum – volume de prise d'essai d'échantillon de 200 µL)*

| Concentration nominale (UI/mL) | Concentration attribuée (UI/mL) | Matériel source | Sérum | | | |
|--------------------------------|---------------------------------|-----------------|----------|----------|----------|---------------|
| | | | Lot n° 1 | Lot n° 2 | Lot n° 3 | Tous les lots |
| | | | DS | DS | DS | DS globale |
| 1,0E+08 | 6,5E+07 | arRNA | 0,05 | 0,06 | 0,06 | 0,06 |
| 1,0E+07 | 6,5E+06 | arRNA | 0,07 | 0,07 | 0,05 | 0,06 |
| 4,0E+05 | 2,6E+05 | arRNA | 0,08 | 0,05 | 0,07 | 0,07 |
| 1,0E+04 | 7,9E+03 | ÉC | 0,04 | 0,04 | 0,04 | 0,04 |
| 1,0E+03 | 7,9E+02 | ÉC | 0,04 | 0,06 | 0,05 | 0,05 |

* Les données de titre sont considérées comme normalement réparties par log et sont analysées selon une transformation de Log_{10} . Les colonnes de déviation standard (DS) présentent le total du titre après transformation de log pour chacun des trois lots de réactifs.

Inclusivité

Les performances du test cobas® HCV sur les génotypes du VHC ont été évaluées par :

- Vérification de la limite de détection pour les génotypes 1b à 6
- Vérification de la linéarité pour les génotypes 1b à 6

Vérification de la limite de détection pour les génotypes 1b à 6

Les échantillons cliniques d'ARN du VHC pour six génotypes différents (1b, 2, 3, 4, 5, 6) ont été dilués dans du plasma EDTA et du sérum à la concentration de la LoD du plasma EDTA du génotype prédominant (VHC GT 1a) en fonction de l'analyse de la LoD avec un taux de succès de 95 % (15,0 UI/mL). Le taux de succès a été analysé avec 42 réplicats pour chaque génotype et matrice d'échantillon. Ces résultats confirment que le test cobas® HCV a détecté le VHC pour les génotypes 1b, 2, 3, 4, 5 et 6 du VHC à la concentration de 15 UI/mL avec un intervalle de confiance à 95 % supérieur unilatéral, supérieur au taux de succès attendu de 95 %.

Tableau 12 : Vérification de la limite de détection pour les génotypes 1b-6 du VHC dans 400 µL de plasma EDTA

| Génotype | Taux de succès | Intervalle de confiance à 95 % supérieur unilatéral |
|----------|----------------|---|
| GT 1b | 95,2 % | 99,1 % |
| GT 2 | 100,0 % | 100,0 % |
| GT 3 | 100,0 % | 100,0 % |
| GT 4 | 100,0 % | 100,0 % |
| GT 5 | 100,0 % | 100,0 % |
| GT 6 | 97,6 % | 99,9 % |

Tableau 13 : Vérification de la limite de détection pour les génotypes 1b-6 du VHC dans 400 µL de sérum

| Génotype | Taux de succès | Intervalle de confiance à 95 % supérieur unilatéral |
|----------|----------------|---|
| GT 1b | 100,0 % | 100,0 % |
| GT 2 | 100,0 % | 100,0 % |
| GT 3 | 100,0 % | 100,0 % |
| GT 4 | 100,0 % | 100,0 % |
| GT 5 | 100,0 % | 100,0 % |
| GT 6 | 100,0 % | 100,0 % |

Vérification du domaine de linéarité pour les génotypes 1b à 6

La série de dilutions utilisée dans la vérification de l'étude de linéarité des génotypes du test **cobas**® HCV comprend neuf membres de panel couvrant le domaine de linéarité prévu. Les membres de panel de titre élevé ont été préparés à partir d'un stock de titre élevé d'ARN encapsulé (ou arRNA pour armored RNA), tandis que les membres de panel de titre plus faible ont été préparés à partir d'un échantillon clinique (ÉC) de titre élevé. Le panel de linéarité a été conçu pour présenter un chevauchement minimal de titre de $2 \log_{10}$ entre les deux sources de matériel. Le domaine de linéarité du test **cobas**® HCV s'étendait de la LLoQ (15,0 UI/mL pour un volume de prise d'essai d'échantillon de 400 µL) à l'ULoQ ($1,0E+08$ UI/mL) et comprenait au moins deux points de décision médicale. 12 réplicats par niveau ont été testés dans le plasma EDTA.

Le domaine de linéarité du test **cobas**® HCV a été vérifié pour les six génotypes (1b, 2, 3, 4, 5 et 6). La déviation maximale entre la régression linéaire et la régression non linéaire de meilleur ajustement était inférieure ou égale à $0,14 \log_{10}$.

Spécificité analytique

La spécificité analytique du test **cobas**® HCV a été évaluée en diluant un panel d'agents pathogènes (Tableau 14) avec du plasma EDTA positif pour l'ARN du VHC et du plasma EDTA négatif pour l'ARN du VHC. Les agents pathogènes ont été ajoutés à du plasma EDTA négatif et testés avec et sans ARN du VHC. Des résultats négatifs ont été obtenus avec le test **cobas**® HCV sur tous les échantillons d'agents pathogènes sans cible VHC et des résultats positifs ont été obtenus sur tous les échantillons d'agents pathogènes avec cible VHC. En outre, le titre moyen \log_{10} de chacun des échantillons positifs pour VHC contenant des organismes pouvant provoquer une réaction croisée était compris dans un intervalle de $\pm 0,09 \log_{10}$ du titre moyen \log_{10} du contrôle dopé positif respectif.

Tableau 14 : Agents pathogènes testés à la recherche de réactivité croisée

| Virus | | Bactéries | Levure |
|---|---|--------------------------------|-------------------------|
| Adénovirus de type 5 | Virus de l'herpès simplex de types 1 et 2 | <i>Propionibacterium acnes</i> | <i>Candida albicans</i> |
| Cytomégalovirus | Papillomavirus humain | <i>Staphylococcus aureus</i> | |
| Types 1, 2, 3 et 4 du virus de la dengue | Virus influenza A | | |
| Virus d'Epstein-Barr | Virus de l'encéphalite de Murray Valley | | |
| Virus de la méningo-encéphalite (souche HYPR) | Virus de l'encéphalite de St Louis | | |
| Virus de l'hépatite A | Virus varicelle-zona | | |
| Virus de l'hépatite B | Virus du Nil Occidental | | |
| Virus de l'immunodéficience humaine 1 | Virus de la fièvre jaune | | |
| Virus lymphotrope à cellules T humain de types 1 et 2 | Virus Zika | | |
| Virus de l'herpès humain de type 6 | Virus Usutu | | |

Spécificité analytique – substances interférentes

Des niveaux élevés de triglycérides (27,9 - 29,0 g/L), de bilirubine conjuguée (0,18 - 0,22 g/L), de bilirubine non conjuguée (0,19 - 0,2 g/L), d'albumine (57,8 - 60,6 g/L), d'hémoglobine (1,8 - 2,3 g/L) et d'ADN humain (2 mg/L) dans les échantillons ont été testés en présence et en l'absence d'ARN du VHC. Il a été démontré que les substances testées n'ont pas d'effet sur les performances du test **cobas**® HCV. En outre, la présence de marqueurs pour les maladies auto-immunes lupus érythémateux systémique (LES) et arthrite rhumatoïde (AR), ainsi que pour les anticorps antinucléaires (ANA) a été testée.

De plus, les composés médicamenteux répertoriés au Tableau 15 ont été testés à trois fois la C_{max} en présence et en l'absence d'ARN du VHC.

Il a été démontré qu'aucune substance potentiellement interférente n'affecte les performances du test. Des résultats négatifs ont été obtenus avec le test **cobas**® HCV sur tous les échantillons sans cible VHC et des résultats positifs ont été obtenus sur tous les échantillons avec cible VHC. En outre, le titre moyen \log_{10} de chacun des échantillons positifs pour VHC contenant des substances potentiellement interférentes était compris dans un intervalle de $\pm 0,04 \log_{10}$ du titre moyen \log_{10} du contrôle dopé positif respectif.

Tableau 15 : Composés médicamenteux dont l'interférence avec la quantification de l'ARN du VHC par le test **cobas**® HCV a été testée

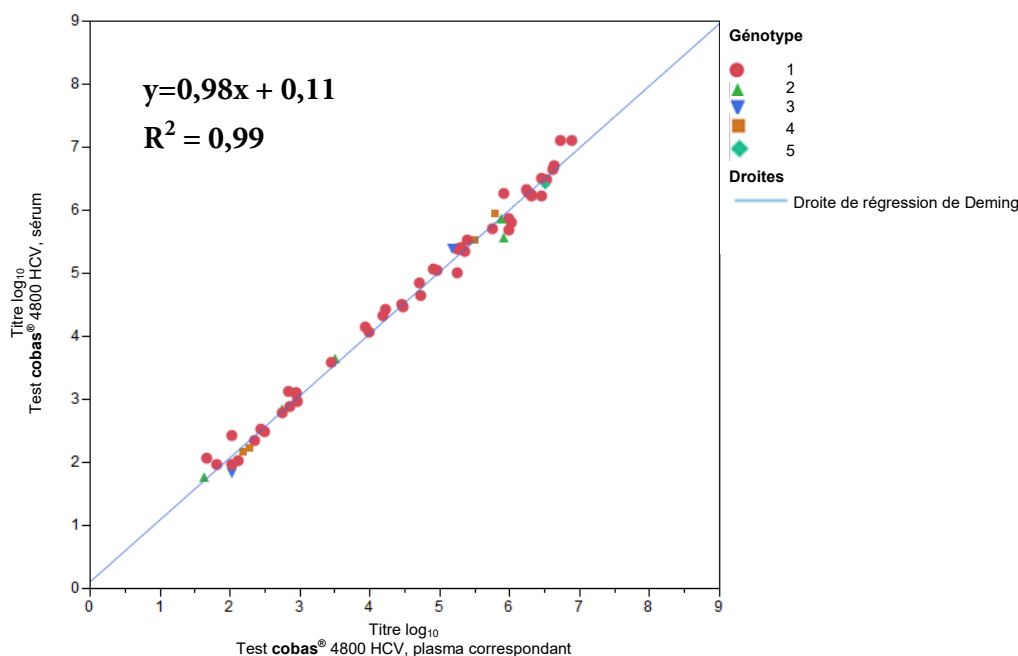
| Catégorie de médicament | Nom du médicament générique | |
|---|--|------------------|
| Modulateurs de l'immunité | Peginterféron α -2a Peginterféron α -2b | Ribavirine |
| Inhibiteur d'entrée du VIH | Maraviroc | |
| Inhibiteurs de l'intégrase du VIH | Elvitegravir/Cobicistat | Raltégravir |
| Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH | Efavirenz | Nevirapine |
| | Etravirine | Rilpivirine |
| Inhibiteurs de la protéase du VIH | Atazanavir | Nelfinavir |
| | Darunavir | Ritonavir |
| | Fosamprenavir | Saquinavir |
| | Lopinavir | Tipranavir |
| Inhibiteurs de la protéase du VHC | Boceprevir | Telaprevir |
| | Simeprevir | |
| Inhibiteurs de la transcriptase inverse ou de l'ADN polymérase | Abacavir | Ganciclovir |
| | Aciclovir | Lamivudine |
| | Adefovir dipivoxil | Sofosbuvir |
| | Cidofovir | Telbivudine |
| | Emtricitabine | Tenofovir |
| | Entecavir | Valganciclovir |
| | Foscarnet | Zidovudine |
| Composés pour le traitement des infections opportunistes | Azithromycin | Pyrazinamide |
| | Clarithromycin | Rifabutine |
| | Ethambutol | Rifampicine |
| | Fluconazole | Sulfaméthoxazole |
| | Isoniazide | Triméthoprim |

Équivalence des matrices – plasma EDTA et sérum

L'équivalence des matrices de 114 échantillons appariés de plasma EDTA et de sérum a été analysée. Parmi ces échantillons appariés, 59 étaient positifs pour VHC. Les échantillons positifs pour VHC couvraient les génotypes 1 à 5 dans le domaine de linéarité.

La déviation moyenne du titre mesurée pour les échantillons de plasma EDTA et de sérum correspondants était de $0,04 \log_{10}$ (intervalle de confiance à 95 % : 0,00 ; 0,08) (Figure 6).

Figure 6 : Performances de l'équivalence des matrices entre le plasma EDTA et le sérum



Échec complet du système

Le taux d'échec complet du système pour le test **cobas**® HCV a été déterminé en testant 100 répliquats de plasma EDTA dopés avec la cible VHC. Ces échantillons ont été testés à une concentration cible d'environ $3 \times \text{LLoQ}$ (45,0 UI/mL).

D'après les résultats de cette étude, tous les répliquats étaient valides et positifs pour VHC. Le taux d'échec complet du système est donc de 0,0 %. L'intervalle de confiance bilatéral exact à 95 % était de 0,0 % pour la limite inférieure et de 3,6 % pour la limite supérieure [0,0 % : 3,6 %].

Contamination croisée

Le taux de contamination croisée pour le test **cobas**® HCV a été déterminé en testant 230 répliquats d'échantillons de plasma EDTA négatifs pour VHC et 235 répliquats d'un échantillon de VHC de titre élevé à $1,8\text{E}+08$ UI/mL. Au total, cinq runs ont été exécutés avec des échantillons positifs et négatifs en configuration de damier.

229 des 230 répliquats des échantillons négatifs étaient valides et ont été testés négatifs, soit un taux de contamination croisée de 0,0 % avec un intervalle de confiance unilatéral supérieur à 95 % de 1,3 %).

Évaluation des performances cliniques

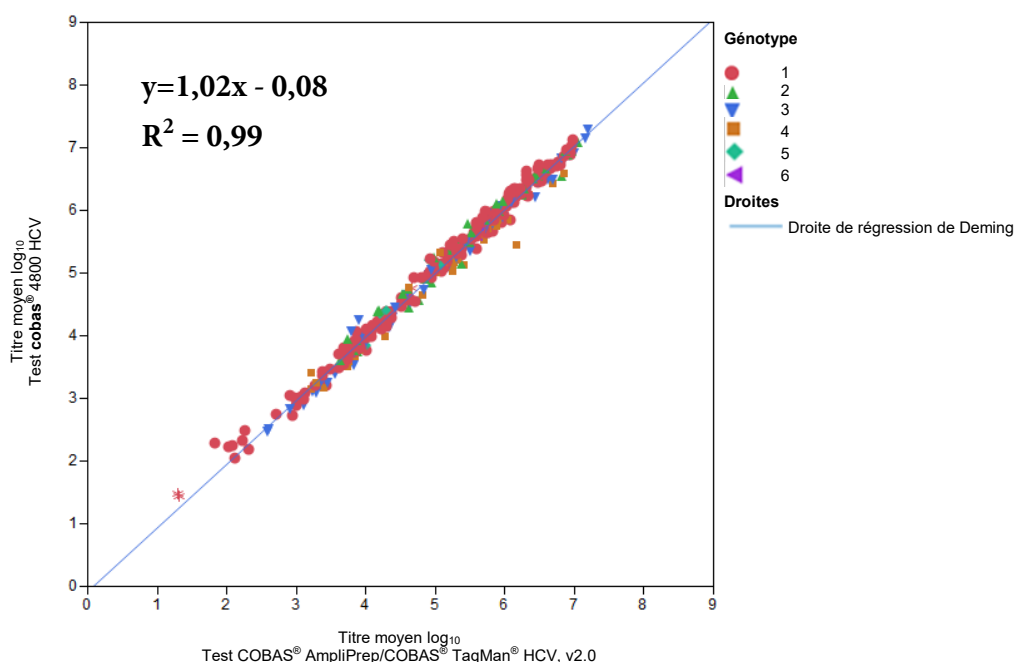
Corrélation de la méthode

Évaluation comparative des performances du test cobas® HCV et du test quantitatif COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV, v2.0

Les performances du test cobas® HCV et du test quantitatif COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV, v2.0 (test TaqMan® HCV, v2.0) ont été comparées en analysant des échantillons de sérum et de plasma EDTA issus de patients infectés par le VHC. Au total, 176 échantillons de plasma EDTA et 176 échantillons de sérum, tous génotypes de VHC confondus, analysés par duplicats, se sont révélés valides et à l'intérieur du domaine de quantification des deux tests. L'analyse de la régression de Deming a été réalisée. La déviation moyenne du titre des échantillons testées avec les deux tests était de 0,0 log₁₀ (intervalle de confiance à 95 % : -0,01 ; 0,01).

Les résultats de la régression de Deming sont indiqués dans la Figure 7. Le symbole * dans les figures indique une détermination unique. La couleur représente le génotype.

Figure 7 : Analyse de régression comparative du test cobas® HCV et du test TaqMan® HCV, v2.0 ; échantillons de plasma EDTA et de sérum



Spécificité

La spécificité du test cobas® HCV a été déterminée en analysant des échantillons de plasma EDTA et de sérum négatifs pour VHC issus de donneurs individuels. 612 échantillons individuels de plasma EDTA et 613 échantillons individuels de sérum (1225 résultats au total) ont été testés avec trois lots de réactifs du test cobas® HCV. 609 échantillons dans du plasma EDTA et 613 échantillons dans du sérum ont été testés négatifs pour l'ARN du VHC. Dans le panel de test, la spécificité du test cobas® HCV était de 99,5 % dans le plasma (limite de confiance à 95 % : $\geq 98,7\%$) et de 100,0 % (limite de confiance à 95 % : $\geq 99,5\%$) dans le sérum.

Informations supplémentaires





















































Caractéristiques clés du test

| | |
|--|--|
| Type d'échantillon | Plasma EDTA, sérum |
| Volume de prise d'essai d'échantillon | 400 µL ou 200 µL |
| Sensibilité analytique | 9,2 UI/mL (400 µL) 15,3 UI/mL (200 µL) |
| Domaine de linéarité | 400 µL : 15,0 UI/mL – 1,0E+08 UI/mL 200 µL : 25,0 UI/mL – 1,0E+08 UI/mL |
| Spécificité | 99,5 % (intervalle de confiance à 95 % unilatéral : 98,7 %) |
| Génotypes détectés | Génotypes 1 à 6 du VHC |

Symboles

Les symboles suivants sont utilisés dans toute la documentation accompagnant les produits de diagnostic par PCR de Roche.

Tableau 16 : Symboles utilisés dans l'étiquetage des produits de diagnostic par PCR de Roche

| | | |
|---|--|---|
|  Age/DOB Âge ou date de naissance |  Dispositif non adapté aux tests à proximité du patient |  QS IU/PCR UI QS par réaction de PCR, utiliser les unités internationales (UI) QS par réaction de PCR pour le calcul des résultats. |
|  SW Logiciel auxiliaire |  Dispositif non adapté à l'auto-test |  SN Numéro de série |
|  Assigned Range [copies/mL] Plage assignée (copies/mL) |  Distributeur <i>(Remarque : le pays/la région applicable peut être indiqué(e) sous le symbole.)</i> |  Site Site |
|  Assigned Range [IU/mL] Plage assignée (UI/mL) |  Ne pas réutiliser |  Procédure Standard Procédure standard |
|  EC REP Mandataire dans la Communauté européenne |  Femme |  STERILE EO Stérilisé à l'aide d'oxyde d'éthylène |
|  BARCODE Fiche technique à code-barres |  Pour évaluation des performances DIV uniquement |   Conserver dans un endroit sombre Limites de température |
|  LOT Code de la série |  GTIN Code article international |  TDF Fichier de définition de tests |
|  Risques biologiques |  Importateur |  ↑↑ Orienté vers le haut |
|  REF Référence du catalogue |  IVD Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i> |  Procédure UltraSensitive Procédure ultrasensible |
|  CE Marquage CE de conformité ; ce dispositif est conforme aux exigences en vigueur concernant le marquage CE d'un dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i> |  LLR Limite inférieure de la plage assignée |  UDI Identification de dispositif unique |
|  Collect Date Date de collecte |  Homme |  ULR Limite supérieure de la plage assignée |
|  i Consulter les instructions d'utilisation |  Fabricant |  Urine Fill Line Ligne de remplissage d'urine |
|  Σ Contenu suffisant pour <n> tests |  CONTROL - Contrôle négatif |  Rx Only États-Unis uniquement : la législation fédérale américaine limite la vente de ce dispositif aux professionnels de santé autorisés à exercer. |
|  CONTENT Contenu du kit |  NON STERILE Non stérile |  ⌚ Date limite d'utilisation |
|  CONTROL Contrôle |  ? Nom du patient | |
|  📈 Date de fabrication |  # Numéro patient | |
|  👤 Dispositif pour tests à proximité du patient |  ✂️ Retirer ici | |
|  👤 Dispositif pour auto-test |  CONTROL + Contrôle positif | |
| |  QS copies / PCR Copies QS par réaction de PCR, utiliser les copies QS par réaction de PCR pour le calcul des résultats. | |

Assistance technique

Pour bénéficier d'une assistance technique, merci de vous adresser à votre société affiliée locale :
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Fabricant

Tableau 17 : Fabricant



Fabriqué aux États-Unis

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany
www.roche.com

Fabriqué aux États-Unis

Marques commerciales et brevets

Voir <https://diagnostics.roche.com/us/en/about-us/patents>

Copyright

©2024 Roche Molecular Systems, Inc.



Références

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244(4902):359-362.
2. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med*. 2006;144(10):705-714.
3. Rustgi VK. The epidemiology of hepatitis C infection in the United States. *J Gastroenterol*. 2007;42(7):513-521.
4. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345(1):41-52.
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(21):1485-1492.
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(21):1493-1499.
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(9286):958-965.
8. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347(13):975-982.
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(5):346-355.
10. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) Practice Guidelines. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update *Hepatology*. 2009;49(4):1335-1374.
11. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for Study of Liver Diseases. 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(4):1433-1444.
12. Poordad F, McCone J, Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1195-1206.
13. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2405-2416.
14. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1207-1217.
15. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2417-2428.
16. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, t al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1878-1887.
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(20):1867-1877.

18. Liang TJ, Ghany MG. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1907-1917.
19. Rutter K, Hofer H, Beinhardt S, et al. Durability of SVR in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon-alpha2a/ribavirin in combination with a direct-acting anti-viral. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(2):118-123.
20. European Association for the Study of the Liver (EASL) Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014. Available at: http://www.easl.eu/_newsroom/latest-news/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2014.
21. Pawlotsky JM. Use and interpretation of hepatitis C virus diagnostic assays. *Clin Liver Dis*. 2003; 7:127–137.
22. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990;93:125-128.
23. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature*. 1995;373:487-493.
24. Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: structural basis for specificity and catalysis. *Cell*. 1995;80:869-878.
25. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (NY)*. 1992;10:413-417.
26. Heid CA, Stevens J, Livak JK, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-994.
27. Center for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health HHS Publication No. (CDC) 21-1112, revised December 2009.
28. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. CLSI Document M29-A4:Wayne, PA;CLSI, 2014.

Révision du document

| Informations sur la révision du document | |
|--|---|
| Doc Rev. 7.0 02/2024 | <p>Mise à jour des informations sur les risques (Lysis Kit 2).</p> <p>Mise à jour de la page des symboles harmonisés.</p> <p>Ajout de la section Assistance technique.</p> <p>Mise à jour de la section Marques commerciales et brevets, y compris du lien.</p> <p>Actualisation des opérateurs économiques.</p> <p>Ajout d'une déclaration de lieu de fabrication.</p> <p>Mise à jour de la marque cobas®.</p> <p>Ajout du symbole « Rx Only ».</p> <p>Veillez contacter votre représentant local Roche si vous avez des questions.</p> |
| Doc Rev. 8.0 08/2024 | <p>Retrait du symbole « Rx Only » de la page de couverture.</p> <p>Mise à jour des informations sur les dangers des Wash Buffer Kits.</p> <p>Mise à jour de la page des symboles harmonisés.</p> <p>Veillez contacter votre représentant local Roche si vous avez des questions.</p> |
| Doc Rev. 9.0 10/2024 | <p>Révision pour se conformer aux exigences du RDIV.</p> <p>Ajout de la section Évaluation des performances cliniques.</p> <p>Ajout de l'usage prévu du cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit.</p> <p>Ajout du Virus Usutu au tableau 14.</p> <p>Veillez contacter votre représentant local Roche si vous avez des questions.</p> |

Le résumé du rapport sur la sécurité et les performances peut être consulté en utilisant le lien suivant :
<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>