



Rx Only

cobas[®] HCV

Test quantitatif des acides nucléiques à utiliser avec les cobas[®] 5800/6800/8800 Systems

Pour une utilisation en diagnostic *in vitro*

cobas[®] HCV

P/N: 09040765190

À utiliser avec le système cobas[®] 5800

cobas[®] HBV/HCV/HIV-1 Control Kit

P/N: 09040773190

cobas[®] NHP Negative Control Kit

P/N: 09051554190

À utiliser avec les systèmes cobas[®] 6800/8800

cobas[®] HBV/HCV/HIV-1 Control Kit

P/N: 06997767190 ou
P/N: 09040773190

cobas[®] NHP Negative Control Kit

P/N: 07002220190 ou
P/N: 09051554190

Table des matières

Usage prévu	5
Résumé et explication du test.....	5
Réactifs et matériel	8
Réactifs et contrôles cobas® HCV	8
Réactifs cobas omni pour préparation des échantillons.....	11
Conditions de conservation des réactifs.....	12
Conditions de manipulation des réactifs pour le cobas® 5800 System	12
Conditions de manipulation des réactifs pour les cobas® 6800/8800 Systems	13
Matériel supplémentaire nécessaire pour le cobas® 5800 System	14
Matériel supplémentaire nécessaire pour les cobas® 6800/8800 Systems	14
Instruments et logiciels nécessaires	15
Précautions et conditions de manipulation	16
Avertissements et précautions.....	16
Manipulation des réactifs.....	17
Bonnes pratiques de laboratoire.....	17
Prélèvement, transport et conservation des échantillons	18
Échantillons.....	18
Instructions d'utilisation	19
Notes de procédure	19
Exécution du test cobas® HCV sur le cobas® 5800 System	20
Exécution du test cobas® HCV sur les cobas® 6800/8800 Systems	21

Résultats	22
Contrôle qualité et validité des résultats sur le cobas ® 5800 System.....	22
Résultats des contrôles sur le cobas ® 5800 System	22
Contrôle qualité et validité des résultats sur les cobas ® 6800/8800 Systems.....	22
Alertes de contrôle sur les cobas ® 6800/8800 Systems	23
Interprétation des résultats	24
Interprétation des résultats du cobas ® 5800 System	24
Interprétation des résultats sur les cobas ® 6800/8800 Systems	25
Limites du test.....	25
Évaluation des performances non cliniques	25
Principales caractéristiques de performance sur les cobas ® 6800/8800 Systems	25
Limite de détection (LoD)	25
Domaine de linéarité.....	28
Précision intra-laboratoire	30
Inclusivité.....	33
Spécificité.....	35
Spécificité analytique.....	35
Spécificité analytique - substances interférentes	36
Corrélation de la méthode.....	38
Équivalence des matrices - plasma EDTA et sérum.....	39
Échec complet du système.....	39
Contamination croisée.....	39

Évaluation des performances cliniques	40
Variabilité entre les lots et reproductibilité.....	40
Variabilité entre les lots	40
Reproductibilité.....	43
Comparaison entre les cobas ® 6800 et cobas ® 8800 Systems - Variabilité entre les lots et reproductibilité	45
Utilité clinique	45
Prédiction de réponse à un traitement antiviral.....	47
Comparaison entre les cobas ® 6800 et cobas ® 8800 Systems - Utilité clinique.....	49
Utilité diagnostique	50
Réactivité croisée chez les sujets présentant une maladie hépatique non liée au VHC.....	51
Comparaison entre les cobas ® 6800 et cobas ® 8800 Systems pour le diagnostic	54
Conclusion	54
Équivalence des systèmes/comparaison des systèmes.....	55
Informations supplémentaires	55
Caractéristiques clés du test	55
Symboles.....	56
Assistance technique.....	57
Fabricant et importateur	57
Marques commerciales et brevets	57
Copyright.....	57
Références.....	58
Révision du document.....	60

Usage prévu

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 de l'hépatite C (VHC), génotypes 1 à 6, dans du sérum ou plasma EDTA humain d'individus infectés par le VHC.

cobas® HCV 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 destiné à être utilisé dans le suivi des patients souffrant d'infections chroniques pour VHC, en association avec des marqueurs biologiques ou cliniques indiquant une infection. Le test peut être utilisé pour prédire la probabilité d'une réponse virologique soutenue (RVS) au début d'un traitement antiviral, et pour évaluer la réponse virale à un traitement antiviral (traitement axé sur la réponse) mesurée par les variations des niveaux d'ARN du VHC dans le sérum ou le plasma EDTA. Les résultats doivent être interprétés en tenant compte de tous les résultats cliniques et de laboratoire pertinents.

Résumé et explication du test

Contexte

Le virus de l'hépatite C (VHC) est considéré comme le principal agent étiologique responsable des hépatites post-transfusionnelles (90 à 95 % des cas)¹⁻⁴. Le HCV 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 par le 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 la quantification de l'ARN du VHC pour la mesure des charges virales de base et le suivi tout au long du traitement démontre l'efficacité de la réponse antivirale au traitement combinant interféron pégylé et ribavirine (pegIFN/RBV)⁵⁻⁹. Les directives pour la gestion et le traitement du VHC^{10,11} recommandent le test quantitatif de l'ARN du VHC avant le début du traitement antiviral, à des intervalles de temps spécifiés pendant le traitement (traitement axé sur la réponse ou RGT pour Response-Guided Therapy) et à 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 pour chaque patient la durée du traitement grâce aux agents antiviraux à action directe (AAD) récemment approuvés, les inhibiteurs de la protéase télaprévir et bocéprévir¹²⁻¹⁵.

Pourquoi dépister le VHC ?

Malgré le dynamisme de la recherche sur de nouveaux traitements du VHC, le suivi de la charge virale reste le principal test de laboratoire pour confirmer l'obtention de la RVS avec les AAD, tels que les inhibiteurs de la protéase de deuxième génération, les inhibiteurs nucléosidiques de la polymérase du VHC et d'autres mécanismes d'action antivirale¹⁶⁻¹⁹.

En résumé, le test **cobas**® HCV, destiné à être utilisé sur les **cobas**® 5800/6800/8800 Systems, est un test quantitatif de l'ARN du VHC et de la cinétique virale, destiné à être utilisé dans les laboratoires prenant en charge les essais cliniques, ainsi que la gestion des patients infectés par le VHC dans la pratique clinique courante.

Explication du test

Le test **cobas**® HCV est un test quantitatif exécuté sur le **cobas**® 5800 System, le **cobas**® 6800 System ou le **cobas**® 8800 System. 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. 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 standard international de l'OMS pour le VHC. Chaque lot de kits d'amplification/de détection est calibré conformément au standard international de l'OMS pour le VHC.

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**® 5800 System est conçu sous la forme d'un instrument intégré. Les **cobas**® 6800/8800 Systems sont composés du module de chargement des échantillons, du module de transfert, du module de traitement et du module analytique. La gestion automatisée des données est réalisée par les logiciels **cobas**® 5800 ou **cobas**® 6800/8800, lesquels attribuent à chaque test l'un des résultats suivants : cible non détectée, < LLoQ (limite de quantification inférieure), > ULoQ (limite de quantification supérieure) ou ARN du VHC détecté, valeur dans le domaine de linéarité $LLoQ < x < ULoQ$. Les résultats peuvent être consultés directement sur l'écran du système, exportés ou imprimés sous forme de rapports PDF.

Les acides nucléiques des échantillons de patient, des contrôles et des molécules de RNA-QS encapsulé ajoutées sont extraits simultanément. Les acides nucléiques viraux sont libérés par l'ajout de protéinase et de réactif de lyse à l'échantillon. L'acide nucléique libéré se lie à la surface des particules magnétiques de verre (silice) ajoutées. Les substances non liées et les impuretés, telles que les protéines dénaturées, les débris cellulaires et les inhibiteurs potentiels de PCR, sont éliminées lors d'étapes suivantes utilisant des réactifs de lavage, et l'acide nucléique purifié est séparé des particules magnétiques de verre (silice) à l'aide de tampon d'élution à température élevée.

L'amplification sélective de l'acide nucléique cible dans l'échantillon de patient est effectuée à l'aide d'amorces sens et antisens spécifiques au virus cible, sélectionnées dans des régions hautement conservées du 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 du VHC. Une enzyme ADN polymérase thermostable est utilisée pour la transcription inverse et pour l'amplification par PCR. Les séquences cibles et RNA-QS sont amplifiées simultanément à l'aide d'un profil d'amplification par PCR universel composé de paliers de température et d'un nombre de cycles prédéfinis. Le master mix comprend de la désoxyuridine triphosphate (dUTP) à la place de la désoxythymidine triphosphate (dTTP), incorporée dans l'ADN nouvellement synthétisé (amplicon)²⁰⁻²². Tout amplicon contaminant provenant de runs de PCR précédents est éliminé par l'enzyme AmpErase, laquelle est incluse dans le mix de PCR au cours

de la première étape de thermocyclage. Toutefois, les amplicons nouvellement formés ne sont pas éliminés, car l'enzyme AmpErase est désactivée une fois exposée à une température supérieure à 55 °C.

Le master mix **cobas**® HCV contient deux sondes de détection spécifiques aux séquences cibles de VHC et une sonde spécifique au RNA-QS. Les sondes sont marquées au moyen de fluorophores rapporteurs spécifiques des cibles permettant la détection simultanée de cible VHC et RNA-QS dans deux canaux cibles différents^{23,24}. Le signal fluorescent de la sonde intacte non liée à la séquence cible est supprimé 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 RNA-QS.

Réactifs et matériel

Réactifs et contrôles cobas® HCV

Tout réactif ou contrôle non ouvert doit être stocké conformément aux recommandations décrites du Tableau 1 au Tableau 4.

Tableau 1 cobas® HCV

cobas® HCV

Conserver à 2-8 °C

Cassette de 192 tests (P/N 09040765190)

Composants du kit	Ingrédients du réactif	Quantité par kit 192 tests
Solution de protéinase (PASE)	Tampon Tris, < 0,05 % d'EDTA, chlorure de calcium, acétate de calcium, 8 % de protéinase (m/v) EUH210 : Fiche de données de sécurité disponible sur demande. EUH208 : Peut produire une réaction allergique. Contient : subtilisine, 9014-01-1	22,3 mL
Standard de quantification d'ARN (RNA-QS)	Tampon Tris, < 0,05 % EDTA, < 0,001 % de construction d'ARN encapsulé non lié au VHC contenant des régions de séquence d'amorces spécifiques aux amorces et à la sonde (ARN non infectieux dans le MS2 bactériophage), < 0,1 % d'azoture de sodium	21,2 mL
Tampon d'éluion (EB)	Tampon Tris, 0,2 % de 4-hydroxybenzoate de méthyle	21,2 mL
Réactif 1 de master mix (MMX-R1)	Acétate de manganèse, hydroxyde de potassium, < 0,1 % d'azoture de sodium	7,5 mL
Réactif 2 du master mix VHC (HCV MMX-R2)	Tampon de tricine, acétate de potassium, 18 % de sulfoxyde de diméthyle, glycérol, < 0,1 % de Tween 20, EDTA, < 0,12 % de dATP, dCTP, dGTP et dUTP, < 0,01 % d'amorces sens et antisens 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 VHC, < 0,01 % d'aptamère d'oligonucléotide, < 0,01 % d'ADN polymérase Z05D, < 0,1 % d'enzyme (microbienne) AmpErase (uracile-N-glycosylase), < 0,1 % d'azoture de sodium	9,7 mL

Tableau 2 cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit**cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit**

Conserver à 2-8 °C

À utiliser avec le système cobas® 5800 (P/N 09040773190)

À utiliser avec les systèmes cobas® 6800/8800 (P/N 06997767190 et P/N 09040773190)

Composants du kit	Ingrédients du réactif	Quantité par kit	Symboles de sécurité et avertissements*
Contrôle positif bas de VHB/VHC/VIH-1 (HBV/HCV/HIV-1 L(+))C)	<p>< 0,001 % d'ARN du VIH-1 groupe M encapsulé dans la protéine enveloppe bactériophage MS2,</p> <p>< 0,001 % d'ADN (plasmidique) synthétique du VHB encapsulé dans la protéine enveloppe bactériophage lambda,</p> <p>< 0,001 % d'ARN synthétique du 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 et ADN du VHB non détectables par les méthodes de PCR</p> <p>0,1 % de conservateur ProClin® 300**</p>	5,2 mL (8 × 0,65 mL)	  <p>AVERTISSEMENT</p> <p>H317 : Peut provoquer une allergie cutanée.</p> <p>H412 Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme.</p> <p>P261 : Éviter de respirer les poussières/fumées/gaz/brouillards/vapeurs/aérosols.</p> <p>P273 : Éviter le rejet dans l'environnement.</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>55965-84-9 Masse réactionnelle 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).</p>
Contrôle positif haut de VHB/VHC/VIH-1 (HBV/HCV/HIV-1 H(+))C)	<p>< 0,001 % d'ARN synthétique à titre élevé (encapsulé) du VIH-1 groupe M dans la protéine enveloppe bactériophage MS2,</p> <p>< 0,001 % d'ADN (plasmidique) synthétique du VHB encapsulé dans la protéine enveloppe bactériophage lambda,</p> <p>< 0,001 % d'ARN synthétique du 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 et ADN du VHB non détectables par les méthodes de PCR</p> <p>0,1 % de conservateur ProClin® 300**</p>	5,2 mL (8 × 0,65 mL)	  <p>AVERTISSEMENT</p> <p>H317 : Peut provoquer une allergie cutanée.</p> <p>P261 : Éviter de respirer les poussières/fumées/gaz/brouillards/vapeurs/aérosols.</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>55965-84-9 Masse réactionnelle 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).</p>

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

** Substance dangereuse.

Tableau 3 cobas® NHP Negative Control Kit**cobas® NHP Negative Control Kit**

Conserver à 2-8 °C

À utiliser avec le système cobas® 5800 (P/N 09051554190)

À utiliser avec les systèmes cobas® 6800/8800 (P/N 07002220190 et P/N 09051554190)

Composants du kit	Ingrédients du réactif	Quantité par kit	Symboles de sécurité et avertissements*
Contrôle négatif de plasma humain normal (NHP-NC)	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**	16 mL (16 × 1 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 doivent 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. 55965-84-9 Masse réactionnelle 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).

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

** Substance dangereuse.

Réactifs cobas omni pour préparation des échantillons

Tableau 4 Réactifs **cobas omni** pour préparation des échantillons*

Réactifs	Ingrédients du réactif	Quantité par kit	Symboles de sécurité et avertissements**
cobas omni MGP Reagent (MGP) Conserver à 2-8 °C (P/N 06997546190)	Particules magnétiques de verre, tampon Tris, 0,1 % de 4-hydroxybenzoate de méthyle, < 0,1 % d'azoture de sodium	480 tests	Non applicable
cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Conserver à 2-8 °C (P/N 06997511190)	Tampon Tris, 0,1 % de 4-hydroxybenzoate de méthyle, < 0,1 % d'azoture de sodium	4 × 875 mL	Non applicable
cobas omni Lysis Reagent (LYS) Conserver à 2-8 °C (P/N 06997538190)	43 % (m/m) de thiocyanate de guanidinium***, 5 % (m/v) de polidocanol***, 2 % (m/v) de dithiothréitol***, citrate de sodium dihydraté	4 × 875 mL	 <p>DANGER</p> <p>H302 + H332 : Nocif en cas d'ingestion ou par inhalation. H314 : Provoque des brûlures de la peau et des graves lésions des yeux. H412 : Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme. EUH032 : Au contact d'un acide, dégage un gaz très toxique. P261 : Éviter de respirer les poussières/fumées/gaz/brouillards/vapeurs/aérosols. P273 : Éviter le rejet dans l'environnement. P280 : Porter un équipement de protection des yeux/du visage. 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. 593-84-0 Thiocyanate de guanidinium 9002-92-0 Polidocanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutane-2,3-diol</p>
cobas omni Wash Reagent (WASH) Conserver à 15-30 °C (P/N 06997503190)	Citrate de sodium dihydraté, 0,1 % de 4-hydroxybenzoate de méthyle	4,2 L	Non applicable

* Ces réactifs ne sont pas inclus dans le kit de test **cobas®** HCV. Voir la liste du matériel supplémentaire nécessaire (Tableau 9).

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

*** Substance dangereuse.

Conditions de conservation des réactifs

Les réactifs doivent être stockés et manipulés comme spécifié dans le Tableau 5, le Tableau 6 et le Tableau 7.

Lorsque les réactifs ne sont pas chargés sur le **cobas**® 5800 System ou les **cobas**® 6800/8800 Systems, ils doivent être stockés à la température spécifiée dans le Tableau 5.

Tableau 5 Stockage des réactifs (lorsque le réactif n'est pas sur le système)

Réactif	Température de stockage
cobas ® HCV	2-8 °C
cobas ® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	2-8 °C
cobas ® NHP Negative Control Kit	2-8 °C
cobas omni Lysis Reagent	2-8 °C
cobas omni MGP Reagent	2-8 °C
cobas omni Specimen Diluent	2-8 °C
cobas omni Wash Reagent	15-30 °C

Conditions de manipulation des réactifs pour le **cobas**® 5800 System

Les réactifs chargés sur le **cobas**® 5800 System sont stockés à des températures appropriées et leur date de péremption est surveillée par le système. Le système ne permet l'utilisation des réactifs que si toutes les conditions indiquées dans le Tableau 6 sont remplies. Le système empêche automatiquement l'utilisation de réactifs périmés. Le Tableau 6 permet à l'utilisateur de comprendre les conditions de manipulation des réactifs appliquées par le **cobas**® 5800 System.

Tableau 6 Conditions de péremption des réactifs appliquées par le **cobas**® 5800 System

Réactif	Date de péremption du kit	Stabilité de kit ouvert	Nombre de runs possibles avec ce kit	Stabilité à bord
cobas ® HCV – 192	Date non passée	90 jours à partir de la première utilisation	40 runs max.	36 jours max.*
cobas ® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	Date non passée	Non applicable ^a	Non applicable	36 jours max.*
cobas ® NHP Negative Control Kit	Date non passée	Non applicable ^a	Non applicable	36 jours max.*
cobas omni Lysis Reagent	Date non passée	30 jours à partir du chargement*	Non applicable	Non applicable
cobas omni MGP Reagent	Date non passée	30 jours à partir du chargement*	Non applicable	Non applicable
cobas omni Specimen Diluent	Date non passée	30 jours à partir du chargement*	Non applicable	Non applicable
cobas omni Wash Reagent	Date non passée	30 jours à partir du chargement*	Non applicable	Non applicable

^a Réactifs à usage unique

* Durée mesurée à partir du premier chargement du réactif sur le **cobas**® 5800 System.

Conditions de manipulation des réactifs pour les cobas® 6800/8800 Systems

Les réactifs chargés sur les cobas® 6800/8800 Systems sont stockés à des températures appropriées et leur date de péremption est surveillée par le système. Les cobas® 6800/8800 Systems ne permettent l'utilisation des réactifs que si toutes les conditions indiquées dans le Tableau 7 sont remplies. Le système empêche automatiquement l'utilisation de réactifs périmés. Tableau 7 permet à l'utilisateur de comprendre les conditions de manipulation des réactifs appliquées par les cobas® 6800/8800 Systems.

Tableau 7 Conditions de péremption des réactifs appliquées par les cobas® 6800/8800 Systems

Réactif	Date de péremption du kit	Stabilité de kit ouvert	Nombre de runs possibles avec ce kit	Stabilité à bord (cumul du temps à bord, en dehors du réfrigérateur)
cobas® HCV	Date non passée	90 jours à partir de la première utilisation	40 runs max.	40 heures max.
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	Date non passée	Non applicable ^a	Non applicable	8 heures max.
cobas® NHP Negative Control Kit	Date non passée	Non applicable ^a	Non applicable	10 heures max.
cobas omni Lysis Reagent	Date non passée	30 jours à partir du chargement*	Non applicable	Non applicable
cobas omni MGP Reagent	Date non passée	30 jours à partir du chargement*	Non applicable	Non applicable
cobas omni Specimen Diluent	Date non passée	30 jours à partir du chargement*	Non applicable	Non applicable
cobas omni Wash Reagent	Date non passée	30 jours à partir du chargement*	Non applicable	Non applicable

^a Réactifs à usage unique

* Durée mesurée à partir du premier chargement du réactif sur les cobas® 6800/8800 Systems.

Matériel supplémentaire nécessaire pour le cobas® 5800 System

Tableau 8 Matériel et consommables à utiliser sur le cobas® 5800 System

Matériel	P/N
cobas omni Processing Plate 24	08413975001
cobas omni Amplification Plate 24	08499853001
cobas omni Liquid Waste Plate 24	08413983001
Embout CORE TIPS avec filtre, 1 mL	04639642001
Embout CORE TIPS avec filtre, 300 µL	07345607001
cobas omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Sac à déchets solides ou Sac à déchets solides avec insert	07435967001 ou 08030073001

Matériel supplémentaire nécessaire pour les cobas® 6800/8800 Systems

Tableau 9 Matériel et consommables à utiliser sur les cobas® 6800/8800 Systems

Matériel	P/N
cobas omni Processing Plate	05534917001
cobas omni Amplification Plate	05534941001
cobas omni Pipette Tips	05534925001
cobas omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Sac à déchets solides et réservoir à déchets solides ou Sac à déchets solides avec insert et kit tiroir	07435967001 et 07094361001 ou 08030073001 et 08387281001

Instruments et logiciels nécessaires

Le logiciel **cobas**® 5800 System et les fichiers d'analyse **cobas**® HCV pour le **cobas**® 5800 System doivent être installés sur le **cobas**® 5800 Instrument. Le logiciel Data Manager et le PC pour le **cobas**® 5800 System seront fournis avec le système.

Le logiciel **cobas**® 6800/8800 Systems et les fichiers d'analyse **cobas**® HCV pour les **cobas**® 6800/8800 Systems doivent être installés sur le ou les instruments. Le serveur IG (Instrument Gateway) est livré avec le système.

Tableau 10 Instrumentation

Équipement	P/N
cobas ® 5800 System	08707464001
cobas ® 6800 System (version mobile)	05524245001 et 06379672001
cobas ® 6800 System (fixe)	05524245001 et 06379664001
cobas ® 8800 System	05412722001
Module de chargement des échantillons	06301037001

Se reporter à l'Assistance Utilisateur et/ou au guide de l'utilisateur du **cobas**® 5800 System ou des **cobas**® 6800/8800 Systems pour obtenir plus d'informations.

Remarque : contacter le représentant Roche local pour obtenir une liste détaillée de références de racks échantillons, racks pour embouts à filtre et plateaux de racks acceptés sur les instruments.

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 élevée de ce test, il est indispensable d'éviter toute contamination des réactifs et des mélanges d'amplification.

- Destiné uniquement au diagnostic *in vitro*.
- L'utilisation du test **cobas**® HCV pour le 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^{25,26}. Seul le personnel expert dans la manipulation du matériel présentant un risque biologique et l'utilisation du test **cobas**® HCV et des **cobas**® 5800/6800/8800 Systems doit effectuer cette procédure.
- Tout produit d'origine humaine doit être considéré comme potentiellement infectieux et doit être manipulé selon les précautions universelles. En cas d'éclaboussures, désinfecter immédiatement avec une solution fraîchement préparée contenant 0,5 % d'hypochlorite de sodium dans de l'eau distillée ou déionisée (eau de javel ménagère diluée à 1:10) ou suivre les procédures locales appropriées.
- Le **cobas**® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit et le **cobas**® NHP Negative Control Kit contiennent du plasma dérivé de sang humain. Le produit source a été testé non réactif aux tests agréés de détection des anticorps anti-VHC, anticorps anti-VIH-1/2, AgHBs et anticorps anti-HBc. Les tests de plasma humain normal à l'aide des méthodes de PCR ont indiqué qu'aucun ARN du VIH-1 (groupes M et O), ARN du VIH-2, ARN du VHC ni ADN du VHB n'étaient détectables. 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.
- **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 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.
- Ne pas utiliser le volume d'échantillon de 200 µL si la charge virale attendue est < 100 UI/mL.
- Informez votre autorité locale compétente au sujet de tout incident grave pouvant survenir lors de l'utilisation de ce test.

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 cassette de réactifs, diluant, réactif de lyse et réactif de lavage pour détecter tout signe de fuite. En présence de fuite, ne pas utiliser ce matériel pour le test.
- Le **cobas omni** Lysis Reagent 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.
- Les kits **cobas**® HCV, le **cobas omni** MGP Reagent et le **cobas omni** Specimen Diluent contiennent de l'azoture de sodium en tant que 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 **cobas omni** Lysis Reagent, qui contient du thiocyanate de guanidine, et la solution d'hypochlorite de sodium (eau de javel). Le mélange peut produire un gaz extrêmement toxique.
- Jeter tout le matériel qui a été en contact avec les échantillons et réactifs conformément à la réglementation nationale, fédérale, régionale et locale.

Bonnes pratiques de laboratoire

- Ne pas pipeter à la bouche.
- Ne pas manger, boire ou fumer dans les zones de travail désignées.
- Porter des gants de laboratoire, une blouse de laboratoire et des lunettes de protection lors de la manipulation d'échantillons et de réactifs. Les gants doivent être changés entre la manipulation d'échantillons et la manipulation de kits **cobas**® HCV et de réactifs **cobas omni** afin d'éviter toute contamination. Éviter la contamination des gants lors de la manipulation des échantillons et des contrôles.
- Bien se laver les mains après la manipulation d'échantillons et de réactifs de test, et après le retrait des gants.
- 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 %.
- En cas d'éclaboussures sur le **cobas**® 5800 Instrument, suivre les instructions de l'Assistance Utilisateur et/ou du guide de l'utilisateur du **cobas**® 5800 System afin de nettoyer et de décontaminer correctement la surface du ou des instruments.
- En cas d'éclaboussures sur le **cobas**® 6800/8800 Instrument, suivre les instructions de l'Assistance Utilisateur et/ou du guide de l'utilisateur des **cobas**® 6800/8800 Systems afin de nettoyer et de décontaminer correctement les surfaces du ou des instruments.

Prélèvement, transport et conservation des échantillons

Remarque : manipuler tous les échantillons et contrôles comme s'ils étaient susceptibles de transmettre des agents infectieux.

Conserver tous les échantillons aux températures indiquées.

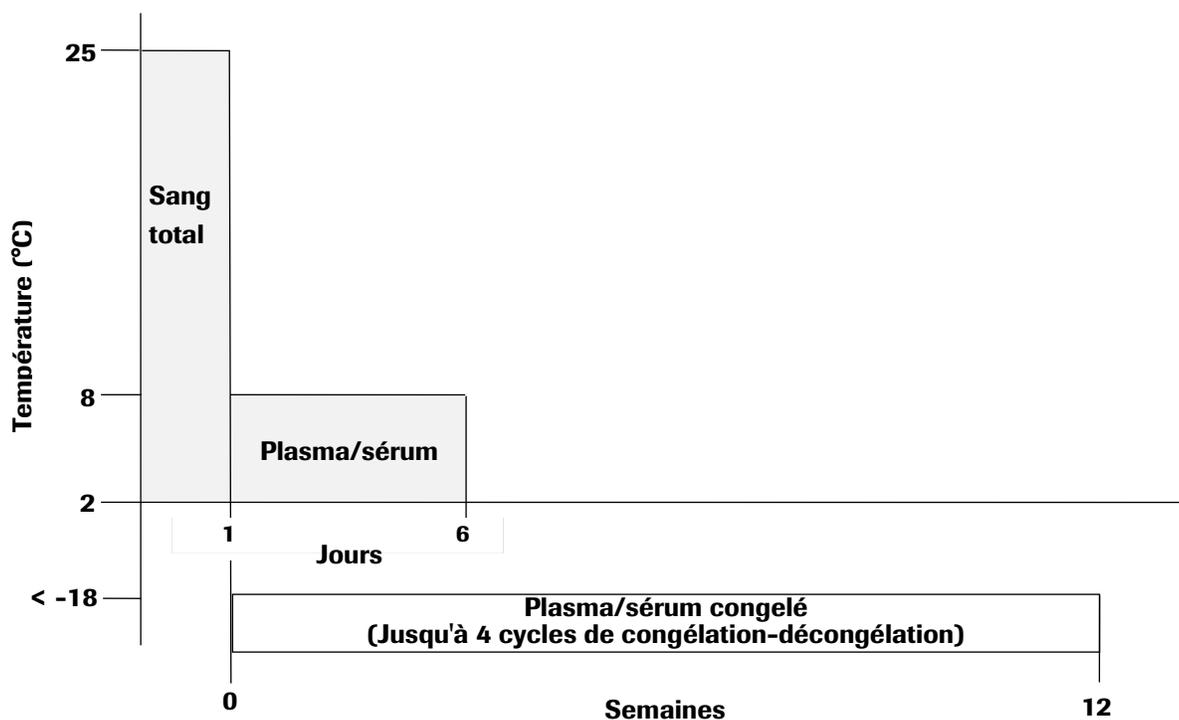
La stabilité des échantillons est affectée par les températures élevées.

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.

Échantillons

Le sang 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. Suivre les instructions du fabricant des tubes de prélèvement d'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. La centrifugation doit être effectuée conformément aux instructions du fabricant.
- Après la séparation, les échantillons de plasma EDTA ou de sérum peuvent être conservés dans des tubes secondaires pendant 6 jours au maximum à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ou pendant 12 semaines au maximum à une température ≤ -18 °C. Pour la conservation à long terme, des températures ≤ -60 °C sont recommandées.
- Les échantillons de plasma/sérum sont stables pendant un maximum de quatre cycles de congélation/décongélation lorsqu'ils sont conservés à une température ≤ -18 °C.
- S'assurer que le prélèvement de sang total est suffisant pour permettre l'utilisation du volume de prise d'essai préconisé de 500 µL de sérum ou de plasma EDTA (pour une quantité d'échantillon minimale requise totale de 650 µL) si possible.
- 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.

Figure 1 Conditions de stockage des échantillons

Instructions d'utilisation

Notes de procédure

- Ne pas utiliser les réactifs du test **cobas® HCV**, le **cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit**, le **cobas® NHP Negative Control Kit** ni les réactifs **cobas omni** après leur date de péremption.
- Ne pas réutiliser les consommables. Ils sont destinés à un usage unique.
- Se reporter à l'Assistance Utilisateur et/ou au guide de l'utilisateur du **cobas® 5800 System** ou des **cobas® 6800/8800 Systems** pour obtenir des informations sur la bonne maintenance des instruments.

Exécution du test cobas® HCV sur le cobas® 5800 System

Le test cobas® HCV peut être exécuté avec deux volumes d'échantillon requis : 350 µL (pour la procédure de travail avec échantillons de 200 µL) et 650 µL (pour la procédure de travail avec échantillons de 500 µL). La procédure de test est décrite en détail dans l'Assistance Utilisateur et/ou le guide de l'utilisateur du cobas® 5800 System. La Figure 2 ci-dessous résume la procédure.

- **Remarque : ne pas utiliser la procédure de travail avec échantillons de 200 µL si la charge virale attendue est ≤ 100 UI/mL. Un volume de sang suffisant doit être prélevé pour permettre l'utilisation du volume de prise d'essai préconisé de 500 µL de sérum ou de plasma EDTA (pour une quantité d'échantillon minimale requise totale de 650 µL).**

Figure 2 cobas® HCV : procédure du test sur le cobas® 5800 System

1	Se connecter au système
2	Chargement des échantillons sur le système : <ul style="list-style-type: none"> • Charger les racks d'échantillons sur le système • Le système se prépare automatiquement • Demander des tests
3	Charger les réactifs et les consommables comme indiqué par le système : <ul style="list-style-type: none"> • Charger la ou les cassettes de réactifs spécifique(s) au test • Charger les mini-racks de contrôle • Charger les embouts de traitement • Charger les embouts d'élution • Charger les plaques de traitement • Charger les plaques à déchets liquides • Charger les plaques d'amplification • Charger la cassette MGP • Recharger le diluant d'échantillons • Recharger le réactif de lyse • Recharger le réactif de lavage
4	Démarrer le run en choisissant le bouton de démarrage du traitement sur l'interface utilisateur ; tous les runs suivants démarreront automatiquement s'ils ne sont pas reportés manuellement
5	Consulter et exporter les résultats
6	Retirer et boucher tous les tubes d'échantillon présentant le volume minimum requis s'ils doivent être réutilisés ultérieurement Nettoyer l'instrument : <ul style="list-style-type: none"> • Décharger les mini-racks de contrôle vides • Décharger la ou les cassettes de réactifs spécifique(s) au test vide(s) • Vider le tiroir de plaques d'amplification • Vider les déchets liquides • Vider les déchets solides

Exécution du test cobas® HCV sur les cobas® 6800/8800 Systems

Le test cobas® HCV peut être exécuté avec deux volumes d'échantillon requis : 350 µL (pour la procédure de travail avec échantillons de 200 µL) et 650 µL (pour la procédure de travail avec échantillons de 500 µL). La procédure de test est décrite en détail dans l'Assistance Utilisateur et/ou le guide de l'utilisateur des cobas® 6800/8800 Systems. La Figure 3 ci-dessous résume la procédure.

- **Remarque : ne pas utiliser la procédure de travail avec échantillons de 200 µL si la charge virale attendue est ≤ 100 UI/mL. Un volume de sang suffisant doit être prélevé pour permettre l'utilisation du volume de prise d'essai préconisé de 500 µL de sérum ou de plasma EDTA (pour une quantité d'échantillon minimale requise totale de 650 µL).**

Figure 3 cobas® HCV : procédure du test sur les cobas® 6800/8800 Systems

1	<p>Se connecter au système</p> <p>Appuyer sur « Démarrer » pour préparer le système</p> <p>Demander des tests</p>
2	<p>Recharger les réactifs et les consommables comme indiqué par le système</p> <ul style="list-style-type: none"> • Charger la cassette de réactifs spécifique au test • Charger les cassettes de contrôles • Charger les embouts de pipette • Charger les plaques de traitement • Charger le réactif MGP • Charger les plaques d'amplification • Recharger le diluant d'échantillons • Recharger le réactif de lyse • Recharger le réactif de lavage
3	<p>Chargement des échantillons sur le système</p> <ul style="list-style-type: none"> • Charger les racks d'échantillons et les racks pour embouts bouchés dans le module de chargement des échantillons • Confirmer que les échantillons ont été acceptés dans le module de transfert
4	<p>Démarrer le run en sélectionnant le bouton « Démarrer manuellement » sur l'interface utilisateur ou le faire démarrer automatiquement après 120 minutes ou si la série est pleine</p>
5	<p>Consulter et exporter les résultats</p>
6	<p>Retirer et boucher tous les tubes d'échantillon présentant le volume minimum requis s'ils doivent être réutilisés ultérieurement</p> <p>Nettoyer l'instrument</p> <ul style="list-style-type: none"> • Décharger les cassettes de contrôles vides • Vider le tiroir de plaques d'amplification • Vider les déchets liquides • Vider les déchets solides

Résultats

Le **cobas**® 5800 System et les **cobas**® 6800/8800 Systems déterminent 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 sur le **cobas**® 5800 System

- Un contrôle négatif [(-) C] et deux contrôles positifs, un contrôle positif bas [HCV L(+)]C et un contrôle positif haut [HCV H(+)]C, sont traités au moins toutes les 72 heures ou avec chaque nouveau lot de kits. Des contrôles positifs et/ou négatifs plus fréquents peuvent être prévus en fonction des procédures de laboratoire et/ou de la réglementation locale.
- Dans le logiciel **cobas**® 5800 System et/ou dans le rapport, consulter les alertes et les résultats associés pour s'assurer de la validité de la série.
- La série est valide si aucune alerte n'apparaît pour les trois contrôles, constitués d'un contrôle négatif et de deux contrôles positifs : HCV L(+)]C, HCV H(+)]C. Dans les résultats, le contrôle négatif s'affiche sous la forme (-) C et les contrôles positifs bas et haut s'affichent sous la forme HxV L(+)]C et HxV H(+)]C.

L'invalidation des résultats est effectuée automatiquement par le **cobas**® 5800 software en fonction des échecs des contrôles négatifs et positifs.

REMARQUE : à la livraison, le **cobas**® 5800 System est paramétré pour effectuer un ensemble de contrôles (positifs et négatifs) à chaque run, mais il est possible de configurer une fréquence inférieure allant jusqu'à toutes les 72 heures, en fonction des procédures de laboratoire et/ou de la réglementation locale. Merci de contacter votre ingénieur de service Roche et/ou l'assistance technique Roche pour plus d'informations.

Résultats des contrôles sur le **cobas**® 5800 System

Les résultats des contrôles sont indiqués dans le logiciel **cobas**® 5800, dans l'application « Contrôles ».

- Les contrôles sont marqués par « Valide » dans la colonne « Résultat du contrôle » si toutes les cibles du contrôle sont signalées valides. Les contrôles sont marqués par « Invalide » dans la colonne « Résultat du contrôle » si toutes les cibles ou une cible du contrôle sont signalées invalides.
- Les contrôles marqués par « Invalide » sont accompagnés d'un symbole d'alerte dans la colonne « Alertes ». L'affichage détaillé offre plus d'informations sur les raisons du signalement invalide du contrôle, notamment des informations sur les alertes.
- Si l'un des contrôles positifs est invalide, répéter le test pour tous les contrôles positifs et tous les échantillons associés. Si le contrôle négatif est invalide, répéter le test pour tous les contrôles et tous les échantillons associés.

Contrôle qualité et validité des résultats sur les **cobas**® 6800/8800 Systems

- Un contrôle négatif [(-) C] et deux contrôles positifs, un contrôle positif bas [HCV L(+)]C et un contrôle positif haut [HCV H(+)]C, sont traités avec chaque série exécutée sur les **cobas**® 6800/8800 Systems.
- Dans le logiciel **cobas**® 6800/8800 Systems et/ou dans les rapports, consulter les alertes et les résultats associés pour s'assurer de la validité de la série.

- La série est valide si aucune alerte n'apparaît pour les trois contrôles, constitués d'un contrôle négatif et de deux contrôles positifs : HCV L(+)C, HCV H(+)C. Dans les résultats, le contrôle négatif s'affiche sous la forme (-) C et les contrôles positifs bas et haut s'affichent sous la forme HxV L(+)C et HxV H(+)C.

L'invalidation des résultats est effectuée automatiquement par les logiciels cobas® 6800/8800 en fonction des échecs des contrôles négatifs et positifs.

Alertes de contrôle sur les cobas® 6800/8800 Systems

Tableau 11 Alertes de contrôle pour les contrôles négatifs et positifs

Contrôle négatif	Alerte	Résultat	Interprétation
(-) C	Q02 (Échec de la série de contrôle)	Invalide	Résultat invalide ou le résultat de titre calculé pour le contrôle négatif n'est pas négatif.
Contrôle positif	Alerte	Résultat	Interprétation
HxV L(+)C	Q02 (Échec de la série de contrôle)	Invalide	Résultat invalide ou le résultat d'un titre calculé pour le contrôle positif bas se situe en dehors du domaine théorique.
HxV H(+)C	Q02 (Échec de la série de contrôle)	Invalide	Résultat invalide ou le résultat d'un titre calculé pour le contrôle positif haut se situe en dehors du domaine théorique.

Si la série est invalide, retester la série complète, y compris les échantillons et les contrôles.

HxV L(+)C correspond au contrôle positif bas de cobas® HBV/HCV/HIV-1 et HxV H(+)C correspond au contrôle positif haut de cobas® HBV/HCV/HIV-1 dans le logiciel cobas® 6800/8800 Systems.

Interprétation des résultats

Pour une série de contrôles valide, vérifier l'absence d'alerte pour chaque échantillon individuel dans les logiciels **cobas® 5800 System** et **cobas® 6800/8800 Systems** et/ou dans les rapports. Les résultats doivent être interprétés comme suit :

- Une série valide peut comporter des résultats d'échantillon valides et invalides.

Tableau 12 Résultats cibles pour l'interprétation des résultats cibles individuels

Résultats	Interprétation
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 de quantification inférieure (LLoQ) du test. Enregistrer les résultats comme suit : « VHC détecté, inférieur à (titre min) ». Titre min = 15 UI/mL (500 µL) Titre min = 40 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 de quantification supérieure (ULoQ) du test. Enregistrer les résultats comme suit : « VHC détecté, supérieur à (titre max) ». Titre max = 1,00E+08 UI/mL (500 µL et 200 µL)

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

Interprétation des résultats du cobas® 5800 System

Les résultats des échantillons sont indiqués dans le logiciel **cobas® 5800**, dans l'application « Résultats ».

Pour une série de contrôles valide, vérifier l'absence d'alerte pour chaque échantillon individuel dans le logiciel **cobas® 5800** et/ou dans le rapport. Les résultats doivent être interprétés comme suit :

- Les échantillons associés à une série de contrôles valide sont marqués par « Valide » dans la colonne « Résultat du contrôle » si tous les résultats de cibles de contrôle sont signalés valides. Les échantillons associés à l'échec d'une série de contrôles sont marqués par « Invalide » dans la colonne « Résultat du contrôle » si tous les résultats de cibles de contrôle sont signalés invalides.
- Si les contrôles associés à un résultat d'échantillon sont invalides, une alerte spécifique est ajoutée au résultat d'échantillon comme suit :
 - Q05D : échec de validation de résultat en raison d'un contrôle positif invalide
 - Q06D : échec de validation de résultat en raison d'un contrôle négatif invalide
- Les valeurs de la colonne « Résultats » pour un résultat de cible d'échantillon individuel doivent être interprétées comme indiqué dans le Tableau 12 ci-dessus.
- Si une ou plusieurs cibles d'échantillon sont marquées par « Invalide », le logiciel **cobas® 5800** indique une alerte dans la colonne « Alertes ». L'affichage détaillé offre plus d'informations sur les raisons du signalement invalide de la ou des cibles d'échantillon, notamment des informations sur les alertes.

Interprétation des résultats sur les cobas® 6800/8800 Systems

Pour une série valide, vérifier l'absence d'alerte pour chaque échantillon individuel dans le logiciel cobas® 6800/8800 Systems et/ou dans le rapport. Les résultats doivent être interprétés comme suit :

- Les échantillons sont marqués d'un « Yes » dans la colonne « Valide » si tous les résultats demandés pour la cible ont donné des résultats valides. Les échantillons marqués d'un « No » dans la colonne « Valide » peuvent nécessiter une interprétation et une action supplémentaires.
- Les valeurs de résultat de cible d'échantillon individuel doivent être interprétées comme indiqué dans le Tableau 12 ci-dessus.

Limites du test

- Le test cobas® HCV a été évalué uniquement pour être utilisé conjointement au cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit, au cobas® NHP Negative Control Kit, au cobas omni MGP Reagent, au cobas omni Lysis Reagent, au cobas omni Specimen Diluent et au cobas omni Wash Reagent sur les cobas® 5800/6800/8800 Systems.
- La fiabilité des résultats dépend du suivi correct des procédures de prélèvement, stockage et manipulation des échantillons.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Le test cobas® HCV n'est pas destiné au dépistage du VHC dans le sang ou les produits sanguins.

Évaluation des performances non cliniques

Principales caractéristiques de performance sur les cobas® 6800/8800 Systems

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 virus de l'hépatite C pour les analyses utilisant la technologie d'amplification des acides nucléiques (quatrième standard international de l'OMS), génotype 1a, obtenu auprès du NIBSC (National Institute for Biological Standards), dans du sérum et du plasma EDTA humain négatifs pour le VHC, à l'aide de volumes de prise d'essai des échantillons de 500 µL et 200 µL. Pour le traitement sur les cobas® 6800/8800 Systems, la quantité d'échantillon minimale requise était de 650 µL et 350 µL respectivement. Des panels de six niveaux de concentration positifs plus un

niveau de concentration négatif pour un volume de prise d'essai d'échantillon de 500 µL et des panels de sept niveaux de concentration pour un volume de prise d'essai d'échantillon de 200 µL 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 des échantillons sont indiqués du Tableau 13 au Tableau 16, respectivement. L'étude démontre que le test **cobas**® HCV a détecté l'ARN du VHC à une concentration de 8,46 UI/mL avec un intervalle de confiance à 95 % de 7,50 à 9,79 UI/mL pour un volume de prise d'essai d'échantillon de 500 µL dans le plasma EDTA, et à une concentration de 9,61 UI/mL avec un intervalle de confiance à 95 % de 8,70 à 10,95 UI/mL pour un volume de prise d'essai d'échantillon de 500 µL dans le sérum. L'étude a démontré que le test **cobas**® HCV a détecté l'ARN du VHC à une concentration de 24,93 UI/mL avec un intervalle de confiance à 95 % de 22,51 à 28,35 UI/mL pour un volume de prise d'essai d'échantillon de 200 µL dans le plasma EDTA, et à une concentration de 33,25 UI/mL avec un intervalle de confiance à 95 % de 29,94 à 37,94 UI/mL pour un volume de prise d'essai d'échantillon de 200 µL dans le sérum. La différence entre le plasma EDTA et le sérum avec les volumes de prise d'essai des échantillons de 500 µL et 200 µL n'était pas statistiquement significative.

Tableau 13 Limite de détection dans le plasma EDTA (500 µL)

Concentration de titre d'entrée (ARN du VHC, UI/mL)	Nb de répliquats valides	Nb de positifs	Taux de succès en %
30	189	189	100,00
20	188	186	98,94
15	189	187	98,94
10	189	183	96,83
8	188	182	96,81
5	188	155	82,45
0	189	1*	0,53
Limite de détection à un taux de succès de 95 % par PROBIT	8,46 UI/mL Intervalle de confiance à 95 % : 7,50-9,79 UI/mL		

* Échantillons confirmés négatifs par d'autres méthodes analytiques.

Tableau 14 Limite de détection dans le sérum (500 µL)

Concentration de titre d'entrée (ARN du VHC, UI/mL)	Nb de répliquats valides	Nb de positifs	Taux de succès en %
30	188	187	99,47
20	189	189	100,00
15	189	187	98,94
10	189	184	97,35
8	189	171	90,48
5	189	141	74,60
0	189	0	0,00
Limite de détection à un taux de succès de 95 % par PROBIT	9,61 UI/mL Intervalle de confiance à 95 % : 8,70-10,95 UI/mL		

Tableau 15 Limite de détection dans le plasma EDTA (200 µL)

Concentration de titre d'entrée (ARN du VHC, UI/mL)	Nb de réplicats valides	Nb de positifs	Taux de succès en %
80	189	189	100,00
60	189	189	100,00
50	188	187	99,47
40	189	185	97,88
25	189	179	94,71
20	189	177	93,65
12	188	136	72,34
0	189	1*	0,53
Limite de détection à un taux de succès de 95 % par PROBIT	24,93 UI/mL Intervalle de confiance à 95 % : 22,51-28,35 UI/mL		

* Échantillons confirmés négatifs par d'autres méthodes analytiques.

Tableau 16 Limite de détection dans le sérum (200 µL)

Concentration de titre d'entrée (ARN du VHC, UI/mL)	Nb de réplicats valides	Nb de positifs	Taux de succès en %
80	189	189	100,00
60	189	188	99,47
50	189	186	98,41
40	189	184	97,35
25	189	167	88,36
20	189	156	82,54
12	189	125	66,14
0	189	0	0,00
Limite de détection à un taux de succès de 95 % par PROBIT	33,25 UI/mL Intervalle de confiance à 95 % : 29,94-37,94 UI/mL		

Domaine de linéarité

L'étude de linéarité du test **cobas**® HCV a été effectuée avec une série de dilutions constituée de 16 membres de panel couvrant le domaine de linéarité prévu pour le génotype prédominant (GT 1). 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. Le domaine de linéarité prévu du test **cobas**® HCV est compris entre la LLoQ (15 UI/mL dans un volume de prise d'essai de 500 μ L et 40 UI/mL dans un volume de prise d'essai de 200 μ L) et l'ULoQ (1,00E+08 UI/mL dans les deux volumes de prise d'essai). Le panel de linéarité a été conçu de manière à s'étendre d'un niveau de concentration inférieur à la LLoQ (par ex. 7,5 UI/mL) à un niveau de concentration supérieur à l'ULoQ (par ex. 2,0E+08 UI/mL) et de manière à couvrir des points de décision médicale. En outre, le panel de linéarité a été conçu de manière à prendre partiellement en charge les étapes de $1,0 \log_{10}$ sur l'ensemble du domaine de linéarité. Pour chaque membre de panel, la concentration nominale en UI/mL et la source de l'ARN du VHC étaient données.

Avec le volume de prise d'essai de 500 μ L, le test **cobas**® HCV est linéaire pour le plasma EDTA et le sérum de 15 UI/mL à 1,00E+08 UI/mL et présente un écart absolu par rapport à la régression non linéaire de meilleur ajustement de moins de $\pm 0,24 \log_{10}$. Dans le domaine de linéarité, l'exactitude du test se situait à $\pm 0,24 \log_{10}$.

Avec le volume de prise d'essai de 200 μ L, le test **cobas**® HCV est linéaire pour le plasma EDTA et le sérum de 40 UI/mL à 1,00E+08 UI/mL et présente un écart absolu par rapport à la régression non linéaire de meilleur ajustement de moins de $\pm 0,24 \log_{10}$. Dans le domaine de linéarité, l'exactitude du test se situait à $\pm 0,24 \log_{10}$ pour le plasma et à $\pm 0,27 \log_{10}$ pour le sérum.

Voir de la Figure 4 à la Figure 7 pour les résultats représentatifs.

Figure 4 Linéarité dans le plasma EDTA (500 μ L)

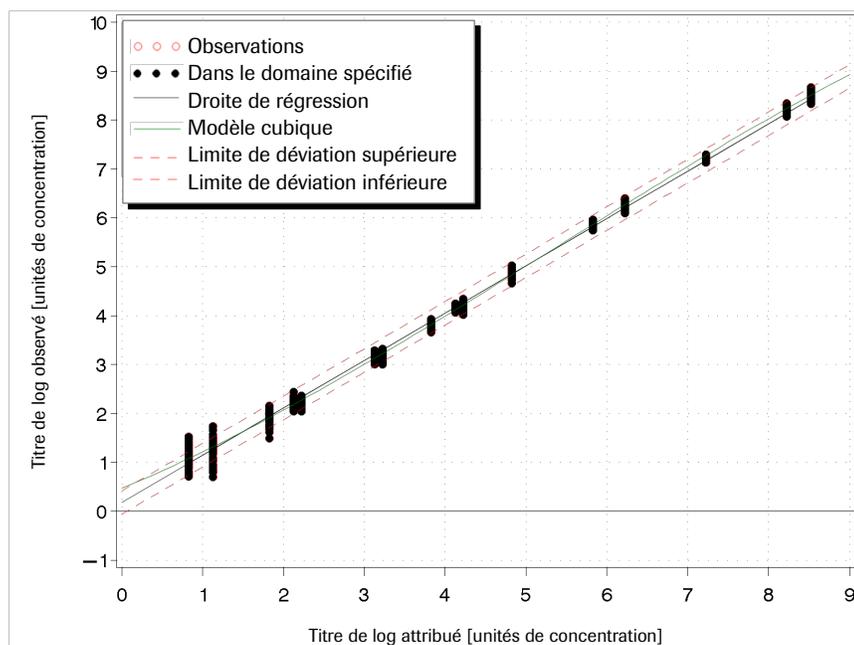


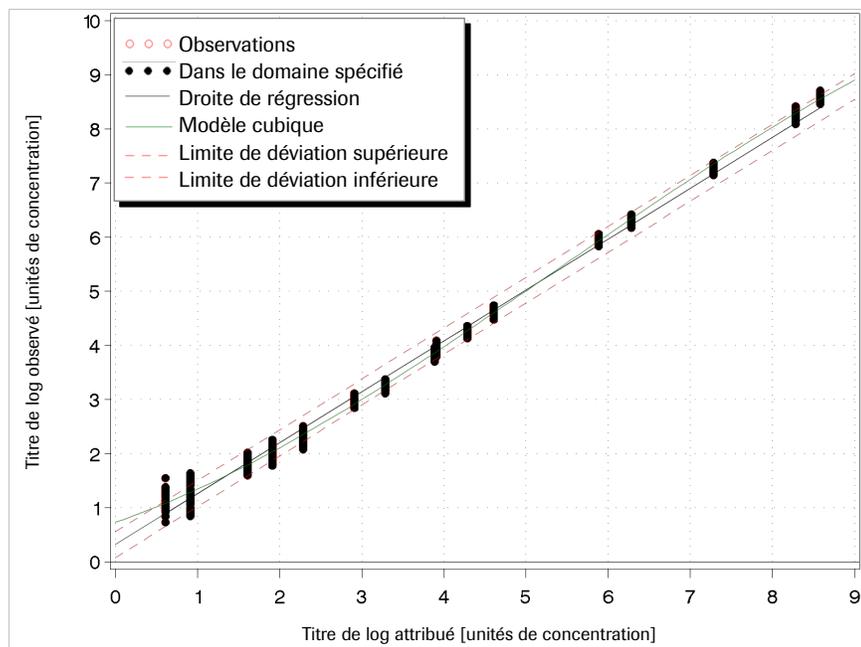
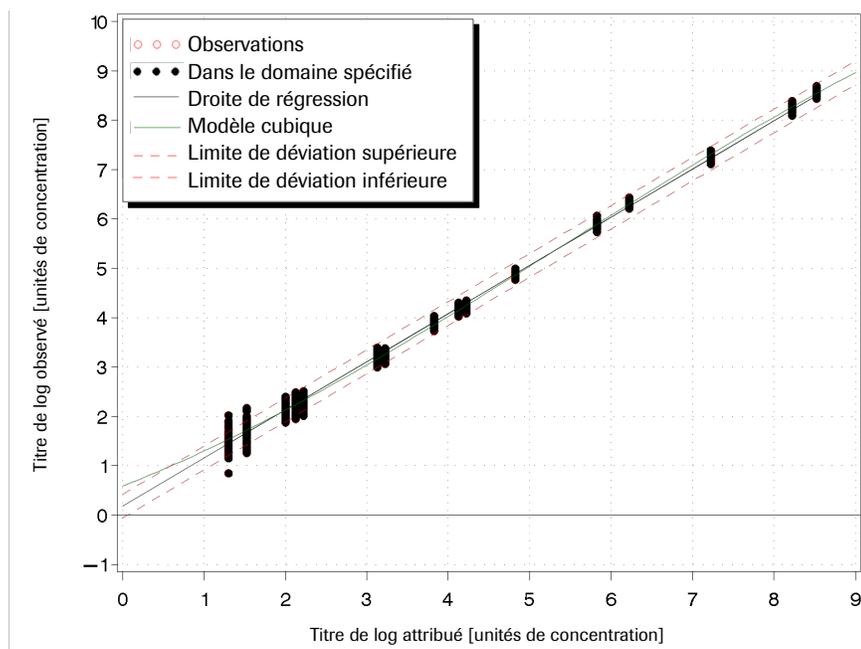
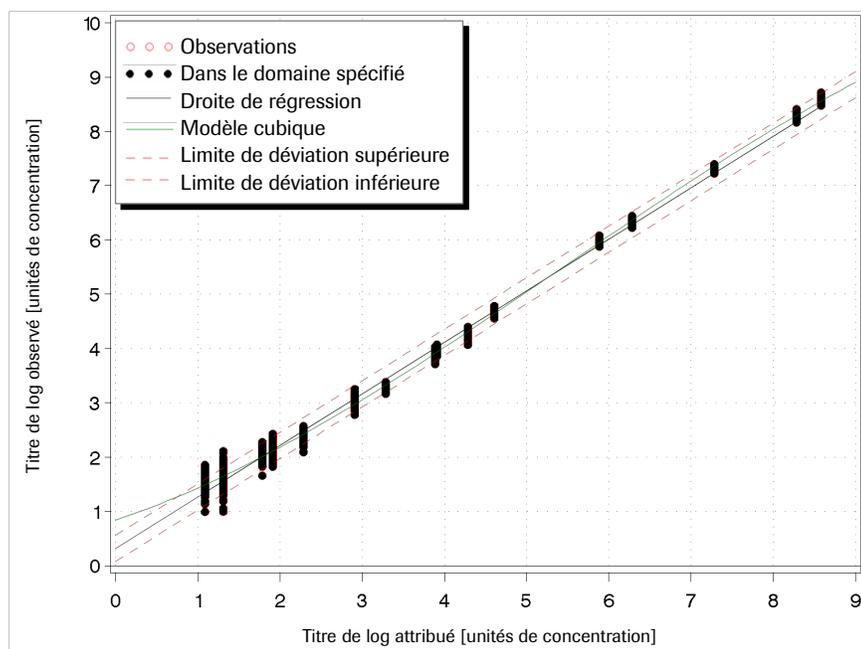
Figure 5 Linéarité dans le sérum (500 µL)**Figure 6** Linéarité dans le plasma EDTA (200 µL)

Figure 7 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 1) ou de VHC à ARN encapsulé dans du plasma EDTA ou du sérum négatif pour le VHC. Treize niveaux de dilution dans le plasma et 12 niveaux dans le sérum ont été testés quotidiennement pendant 12 jours, avec deux réplicats pour chaque niveau et deux runs, soit un total de 48 réplicats par concentration. Chaque échantillon a subi la procédure entière du test **cobas**® HCV sur des **cobas**® 6800/8800 Systems entièrement automatisés. La précision indiquée plus bas prend donc en compte tous les aspects de la procédure de test. L'étude a été effectuée pour trois lots de réactifs du test **cobas**® HCV. Les résultats sont présentés du Tableau 17 au Tableau 20.

Le test **cobas**® HCV a présenté une précision élevée pour trois lots de réactifs testés sur une plage de concentration de 1,00E+01 UI/mL à 1,0E+07 UI/mL avec un volume de prise d'essai d'échantillon de 500 µL et de 2,50E+01 UI/mL à 1,0E+07 UI/mL avec un volume de prise d'essai d'échantillon de 200 µL.

Tableau 17 Précision intra-laboratoire du test cobas® HCV (échantillons de plasma EDTA - volume de prise d'essai de 500 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
1,00E+07	1,67E+07	arRNA	0,04	0,05	0,03	0,04
1,00E+06	1,67E+06	arRNA	0,05	0,05	0,06	0,05
4,00E+05	6,69E+05	arRNA	0,03	0,04	0,05	0,04
5,00E+04	6,69E+04	ÉC	0,08	0,06	0,06	0,06
1,00E+04	1,67E+04	arRNA	0,05	0,05	0,04	0,05
1,00E+04	1,34E+04	ÉC	0,03	0,06	0,05	0,05
4,00E+03	6,69E+03	arRNA	0,05	0,06	0,06	0,06
1,00E+03	1,34E+03	ÉC	0,05	0,06	0,05	0,05
1,00E+03	1,67E+03	arRNA	0,05	0,07	0,05	0,06
1,00E+02	1,34E+02	ÉC	0,06	0,09	0,05	0,07
1,00E+02	1,67E+02	arRNA	0,10	0,06	0,06	0,08
5,00E+01	6,69E+01	ÉC	0,09	0,17	0,10	0,13
1,00E+01	1,34E+01	ÉC	0,26	0,21	0,13	0,21

* Les données de titre sont considérées comme normalement réparties par log et sont analysées selon une transformation de log₁₀. Les colonnes d'écart-type (ET) présentent le total du titre après transformation de log pour chacun des trois lots de réactifs.

Tableau 18 Précision intra-laboratoire du test cobas® HCV (échantillons de sérum - volume de prise d'essai de 500 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
1,00E+07	1,92E+07	arRNA	0,03	0,07	0,04	0,05
1,00E+06	1,92E+06	arRNA	0,05	0,06	0,04	0,05
4,00E+05	7,69E+05	arRNA	0,03	0,07	0,03	0,05
5,00E+04	4,05E+04	ÉC	0,07	0,06	0,04	0,06
1,00E+04	1,92E+04	arRNA	0,06	0,06	0,04	0,05
1,00E+04	8,11E+03	ÉC	0,05	0,06	0,04	0,05
4,00E+03	7,69E+03	arRNA	0,04	0,08	0,04	0,06
1,00E+03	8,11E+02	ÉC	0,05	0,06	0,06	0,05
1,00E+03	1,92E+03	arRNA	0,06	0,05	0,05	0,05
1,00E+02	8,11E+01	ÉC	0,10	0,18	0,10	0,13
1,00E+02	1,92E+02	arRNA	0,07	0,08	0,09	0,08
5,00E+01	4,05E+01	ÉC	0,09	0,14	0,18	0,14

* Les données de titre sont considérées comme normalement réparties par log et sont analysées selon une transformation de log₁₀. Les colonnes d'écart-type (ET) présentent le total du titre après transformation de log pour chacun des trois lots de réactifs.

Tableau 19 Précision intra-laboratoire du test **cobas®** HCV (plasma EDTA - volume de prise d'essai 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
1,00E+07	1,67E+07	arRNA	0,04	0,06	0,05	0,05
1,00E+06	1,67E+06	arRNA	0,04	0,03	0,05	0,04
4,00E+05	6,69E+05	arRNA	0,04	0,06	0,03	0,04
5,00E+04	6,69E+04	ÉC	0,05	0,06	0,05	0,06
1,00E+04	1,67E+04	arRNA	0,05	0,05	0,05	0,05
1,00E+04	1,34E+04	ÉC	0,07	0,06	0,05	0,06
4,00E+03	6,69E+03	arRNA	0,05	0,06	0,05	0,05
1,00E+03	1,34E+03	ÉC	0,08	0,08	0,06	0,07
1,00E+03	1,67E+03	arRNA	0,04	0,07	0,05	0,05
1,00E+02	1,34E+02	ÉC	0,11	0,15	0,13	0,13
1,00E+02	1,67E+02	arRNA	0,10	0,10	0,13	0,11
7,50E+01	1,00E+02	ÉC	0,15	0,12	0,11	0,13
2,50E+01	3,34E+01	ÉC	0,19	0,20	0,22	0,21

* Les données de titre sont considérées comme normalement réparties par log et sont analysées selon une transformation de log₁₀. Les colonnes d'écart-type (ET) présentent le total du titre après transformation de log pour chacun des trois lots de réactifs.

Tableau 20 Précision intra-laboratoire du test **cobas®** HCV (sérum - volume de prise d'essai 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
1,00E+07	1,92E+07	arRNA	0,02	0,06	0,03	0,04
1,00E+06	1,92E+06	arRNA	0,03	0,06	0,04	0,04
4,00E+05	7,69E+05	arRNA	0,04	0,09	0,04	0,06
5,00E+04	4,05E+04	ÉC	0,05	0,06	0,06	0,06
1,00E+04	1,92E+04	arRNA	0,05	0,07	0,04	0,06
1,00E+04	8,11E+03	ÉC	0,04	0,05	0,05	0,05
4,00E+03	7,69E+03	arRNA	0,04	0,07	0,04	0,05
1,00E+03	8,11E+02	ÉC	0,10	0,09	0,08	0,09
1,00E+03	1,92E+03	arRNA	0,05	0,07	0,04	0,05
1,00E+02	8,11E+01	ÉC	0,17	0,30	0,17	0,22
1,00E+02	1,92E+02	arRNA	0,13	0,13	0,09	0,12
7,50E+01	6,08E+01	ÉC	0,11	0,16	0,12	0,13

* Les données de titre sont considérées comme normalement réparties par log et sont analysées selon une transformation de log₁₀. Les colonnes d'écart-type (ET) 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 :

- Détermination de la limite de détection pour les génotypes 1b à 6 testés dans un volume de prise d'essai d'échantillon de 500 µL
- Vérification de la limite de détection pour les génotypes 1b à 6 testés dans un volume de prise d'essai d'échantillon de 200 µL
- Vérification de la linéarité pour les génotypes 2 à 6

Limite de détection pour les génotypes 1b à 6

La limite de détection du test **cobas**® HCV pour les génotypes 1b à 6 a été déterminée en analysant des dilutions en série de chaque génotype dans du sérum et du plasma EDTA humains négatifs pour le VHC à l'aide des volumes de prise d'essai des échantillons de 500 µL. Des panels de six niveaux de concentration positifs plus un niveau de concentration négatif ont été testés à l'aide de 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 pour le volume de prise d'essai de 500 µL sont indiqués dans le Tableau 21 et le Tableau 22, respectivement. L'étude démontre que le test **cobas**® HCV a détecté tous les génotypes du VHC testés avec une limite de détection (ou LoD pour Limit of Detection) similaire à celle du VHC, génotype 1a.

Tableau 21 Limite de détection des génotypes de l'ARN du VHC dans du plasma EDTA (500 µL)

Génotype	LoD de 95 % par Probit	Intervalle de confiance à 95 %
GT 1b	11,32 UI/mL	9,72-14,52 UI/mL
GT 2	9,10 UI/mL	7,83-11,80 UI/mL
GT 3	8,68 UI/mL	7,30-11,51 UI/mL
GT 4	12,78 UI/mL	10,69-17,20 UI/mL
GT 5	11,63 UI/mL	9,66-15,98 UI/mL
GT 6	12,58 UI/mL	9,78-20,10 UI/mL

Tableau 22 Limite de détection des génotypes de l'ARN du VHC dans le sérum (500 µL)

Génotype	LoD de 95 % par Probit	Intervalle de confiance à 95 %
GT 1b	15,24 UI/mL	12,40-21,58 UI/mL
GT 2	12,51 UI/mL	10,25-17,63 UI/mL
GT 3	7,21 UI/mL	6,10-9,50 UI/mL
GT 4	11,62 UI/mL	9,92-15,02 UI/mL
GT 5	13,06 UI/mL	10,64-18,68 UI/mL
GT 6	11,15 UI/mL	9,54-14,40 UI/mL

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

Des échantillons cliniques d'ARN du VHC de six génotypes différents (1b, 2, 3, 4, 5, 6) ont été dilués à trois niveaux de concentration différents dans du plasma EDTA et du sérum. Le taux de succès a été déterminé avec 63 réplicats pour chaque niveau. Les tests ont été effectués avec trois lots de réactifs du test cobas® HCV. Les résultats obtenus avec 200 µL de plasma EDTA et de sérum sont indiqués au Tableau 23 et au Tableau 24. Ces résultats prouvent que le test cobas® HCV a détecté l'ARN du VHC pour les six différents génotypes aux concentrations de 33 UI/mL avec un taux de succès $\geq 90,5$ % et un intervalle de confiance à 95 % unilatéral supérieur $\geq 95,8$ %.

Tableau 23 Vérification de la limite de détection des génotypes de l'ARN du VHC dans du plasma EDTA (200 µL)

Géno- type	17,5 UI/mL			33 UI/mL			50 UI/mL		
	Nb de réplicats valides	Nb de positifs	Taux de succès en % (IC 95 %*)	Nb de réplicats valides	Nb de positifs	Taux de succès en % (IC 95 %*)	Nb de réplicats valides	Nb de positifs	Taux de succès en % (IC 95 %*)
1b	63	50	79,4	63	61	96,8	63	63	100,0
2	63	51	81,0	63	62	98,4	63	62	98,4
3	63	56	89,0	63	58	92,1	63	63	100,0
4	63	54	85,7	63	57	90,5	63	63	100,0
5	63	57	90,5	63	61	96,8	63	63	100,0
6	63	47	74,6	63	57	90,5	63	62	98,4

* Intervalle de confiance à 95 % unilatéral supérieur

Tableau 24 Vérification de la limite de détection des génotypes de l'ARN du VHC dans le sérum (200 µL)

Géno- type	17,5 UI/mL			33 UI/mL			50 UI/mL		
	Nb de réplicats valides	Nb de positifs	Taux de succès en % (IC 95 %*)	Nb de réplicats valides	Nb de positifs	Taux de succès en % (IC 95 %*)	Nb de réplicats valides	Nb de positifs	Taux de succès en % (IC 95 %*)
1b	63	52	82,5	63	61	96,8	63	63	100,0
2	63	46	73,0	63	62	98,4	63	59	93,7
3	63	58	92,1	63	63	100,0	63	63	100,0
4	63	49	77,8	63	59	93,7	63	63	100,0
5	63	46	73,0	63	59	93,7	63	62	98,4
6	63	44	69,8	63	61	96,8	63	61	96,8

* Intervalle de confiance à 95 % unilatéral supérieur

Linéarité pour les génotypes 2 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 de titre d'environ $2 \log_{10}$ entre les deux sources de matériel. Le domaine de linéarité du test **cobas**® HCV s'étendait de la LLoQ (15 UI/mL pour un volume de prise d'essai d'échantillon de 500 µL, 40 UI/mL pour un volume de prise d'essai de 200 µL) à l'ULoQ (1,00E+08 UI/mL pour les deux volumes de prise d'essai) et comprenait au moins un point de décision médicale. Les tests ont été effectués avec trois lots de réactifs du test **cobas**® HCV ; 15 réplicats par niveau ont été testés dans du plasma EDTA.

La linéarité au sein du domaine de linéarité du test **cobas**® HCV a été vérifiée pour les cinq génotypes (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 $0,24 \log_{10}$.

Spécificité

La spécificité du test **cobas**® HCV a été déterminée en analysant des échantillons de plasma EDTA et de sérum négatifs pour le VHC issus de donneurs individuels. Trois cents échantillons individuels de plasma EDTA et 300 échantillons individuels de sérum (600 résultats au total) ont été testés avec deux lots de réactifs du test **cobas**® HCV. Tous les échantillons se sont révélés négatifs pour l'ARN du VHC. Dans le panel de test, la spécificité du test **cobas**® HCV était de 100 % (limite de confiance à 95 % : $\geq 99,5$ %).

Spécificité analytique

La spécificité analytique du test **cobas**® HCV a été évaluée en diluant un panel de micro-organismes avec du plasma EDTA positif pour l'ARN du VHC et du plasma EDTA négatif pour l'ARN du VHC. Les micro-organismes ont été ajoutés à du plasma EDTA humain normal négatif pour le virus et testés avec et sans ARN du VHC. Des résultats négatifs ont été obtenus avec le test **cobas**® HCV sur tous les échantillons de micro-organismes sans cible VHC et des résultats positifs ont été obtenus sur tous les échantillons de micro-organismes 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 $\pm 0,3 \log_{10}$ du titre moyen \log_{10} du contrôle dopé positif respectif.

Tableau 25 Micro-organismes dont la réactivité croisée a été testée

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

Spécificité analytique - substances interférentes

Des niveaux élevés de triglycérides (34,5 g/L), de bilirubine conjuguée (0,25 g/L), de bilirubine non conjuguée (0,25 g/L), d'albumine (58,7 g/L), d'hémoglobine (2,9 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 interférences endogènes testées n'ont pas d'effet sur les performances du test **cobas**® HCV.

En outre, la présence de maladies auto-immunes, telles que le lupus érythémateux systémique (LES), le facteur rhumatoïde (FR), ainsi que les anticorps antinucléaires (ANA) ont été testés.

En ce qui concerne la sensibilité, une interférence avec le test **cobas**® HCV a été constatée pour les échantillons individuels de deux donneurs LES, un donneur FR et quatre donneurs ANA. Une enquête sur les causes a établi que le test n'était pas affecté par l'interférence due aux donneurs SLE et FR lorsque les tests étaient effectués en présence de 75 UI/mL d'ARN du VHC.

Les quatre donneurs ANA présentant une interférence avec le test **cobas**® HCV lors des tests avec 50 UI/mL d'ARN du VHC ont également présenté une interférence lors des tests avec 75 UI/mL d'ARN du VHC. Pour évaluer si l'interférence observée était spécifique aux ANA ou aux donneurs, 15 donneurs ANA supplémentaires ont été testés en présence de 50 UI/mL et de 75 UI/mL d'ARN du VHC. Aucun des donneurs supplémentaires n'a présenté d'interférence en matière de sensibilité/quantification avec le test **cobas**® HCV, pour les deux concentrations testées.

De plus, les composés médicamenteux répertoriés au Tableau 26 ont été testés à trois fois la C_{max} . Il a été démontré qu'aucun des composés médicamenteux testés n'interfère avec la spécificité et la quantification de l'ARN du VHC avec le test **cobas**® HCV.

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 $\pm 0,3 \log_{10}$ du titre moyen \log_{10} du contrôle dopé positif respectif.

Tableau 26 Composés médicamenteux dont l'interférence avec la quantification de l'ARN du VHC par le test cobas® HCV

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

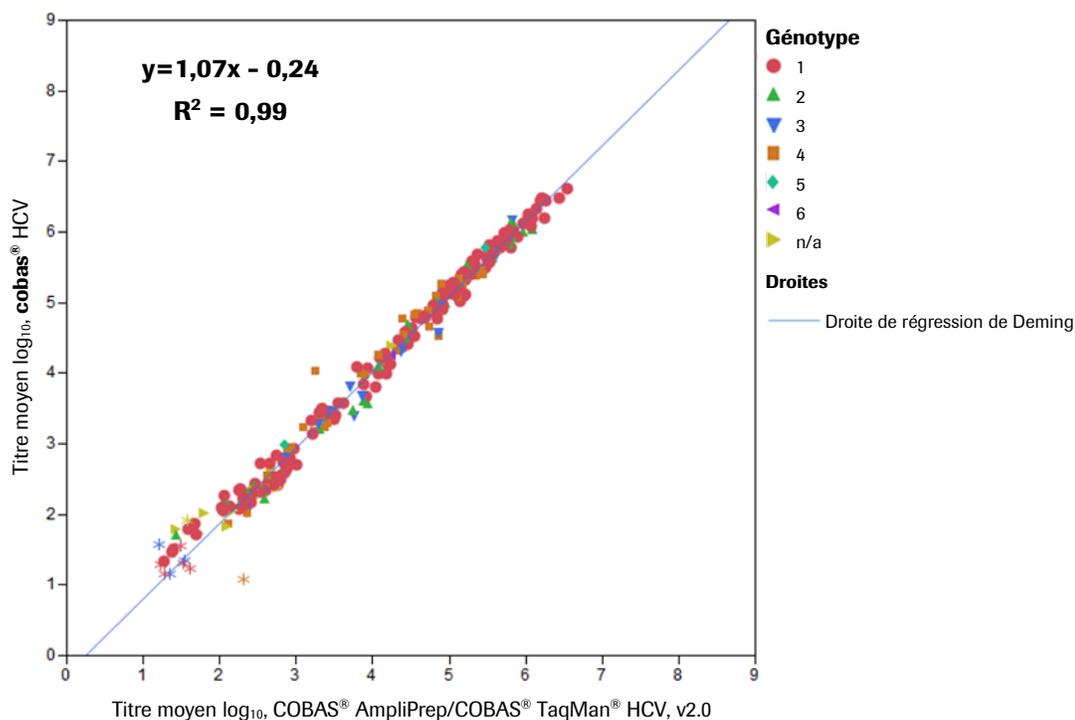
Corrélation de la méthode

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, 149 échantillons de plasma EDTA et 122 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 testés avec les deux tests était de 0,02 log₁₀ (intervalle de confiance à 95 % : 0,00 ; 0,04).

Les résultats de la régression de Deming sont indiqués dans la Figure 8. Le symbole * dans la Figure 8 indique une détermination unique.

Figure 8 Analyse de régression comparative du test cobas® HCV et du test TaqMan® HCV, v2.0 ; échantillons de plasma EDTA et de sérum

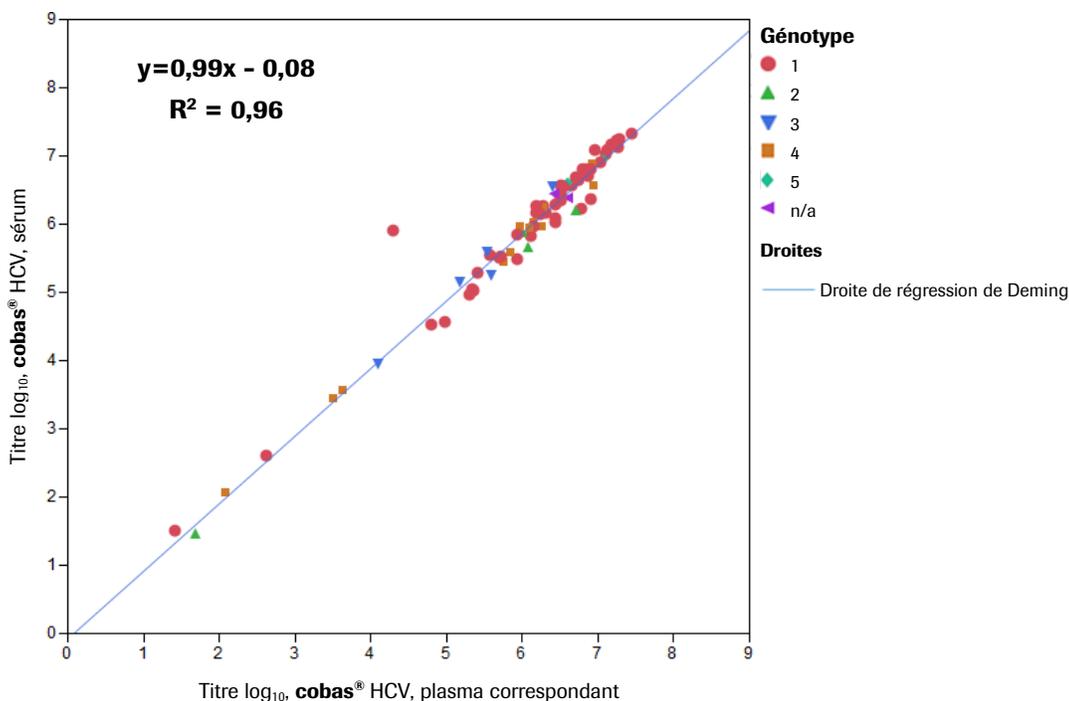


Équivalence des matrices - plasma EDTA et sérum

L'équivalence des matrices de 190 échantillons appariés de plasma EDTA et de sérum a été analysée. Parmi ces échantillons appariés, 73 étaient positifs pour le VHC. Les échantillons positifs pour le VHC couvraient les génotypes 1 à 4 dans le domaine de linéarité.

La déviation moyenne du titre mesurée pour les échantillons de plasma EDTA et de sérum correspondants était de $-0,13 \log_{10}$ (intervalle de confiance à 95 % : $-0,19$; $-0,07$) (Figure 9).

Figure 9 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 et 100 répliquats de sérum dopés avec la cible VHC. Ces échantillons ont été testés à une concentration cible d'environ $3 \times$ la LoD.

D'après les résultats de cette étude, tous les répliquats étaient valides et positifs pour le VHC. Le taux d'échec complet du système est donc de 0 %. L'intervalle de confiance bilatéral exact à 95 % était de 0 % pour la limite inférieure et de 3,62 % pour la limite supérieure pour chaque matrice [0 % : 3,62 %].

Contamination croisée

Le taux de contamination croisée pour le test **cobas® HCV** a été déterminé en testant 240 répliquats d'un échantillon de plasma EDTA humain normal négatif pour le virus (VIH, VHC et VHB) et 225 répliquats d'un échantillon de VHC de titre élevé à $4,0E+07$ UI/mL. Au total, cinq runs ont été exécutés avec des échantillons positifs et négatifs en configuration de damier.

239 des 240 répliqués des échantillons négatifs étaient valides et négatifs, soit un taux de contamination croisée de 0,42 %. L'intervalle de confiance bilatéral exact à 95 % était de 0,01 % pour la limite inférieure et de 2,3 % pour la limite supérieure [0 % : 2,3 %].

Évaluation des performances cliniques

Variabilité entre les lots et reproductibilité

La reproductibilité et la variabilité entre les lots du **cobas**® HCV ont été évaluées dans du plasma EDTA sur le **cobas**® 6800 System à l'aide d'un modèle mixte pour estimer la variance totale.

Les résultats d'évaluation sont présentés du Tableau 27 au Tableau 30 ci-dessous.

Variabilité entre les lots

Les tests de variabilité entre les lots ont été réalisés pour les génotypes 1 à 6 sur un site de test, à l'aide de trois lots de réactifs. Deux opérateurs sur le site ont testé chaque lot pendant 6 jours. Deux runs ont été réalisés chaque jour.

Le Tableau 27 ci-dessous indique les pourcentages attribuables de la variance totale, les écarts types (ET) de la précision totale et les CV log-normal par génotype et valeur attendue de \log_{10} de concentration d'ARN du VHC pour le **cobas**® 6800 System.

Tableau 27 Pourcentage attribuable de la variance totale, écart-type de précision totale et CV log-normal (%) de concentration d'ARN du VHC (\log_{10} UI/mL) par génotype et membre de panel positif sur le **cobas**® 6800 System (entre les lots)

Géno- type	Concentration de l'ARN du VHC			Nb de tests ^b	Contribution en pour cent par rapport à la variance totale (CV log-normal (%))					Précision totale	
	UI/mL attendus	\log_{10} UI/mL attendu	\log_{10} UI/mL moyen ^a		Lot	Opéra- teur	Jour	Run	Intra- run	ET ^c	CV log- normal (%) ^d
1	30	1,477	1,482	68	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	25 % (22,14)	75 % (39,26)	0,1899	45,91
	100	2,000	1,890	72	8 % (10,98)	1 % (3,68)	0 % (0,00)	10 % (12,12)	81 % (35,75)	0,1672	39,97
	5 000	3,699	3,457	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	82 % (32,85)	18 % (14,84)	0,1531	36,38
	50 000	4,699	4,443	72	3 % (7,26)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	86 % (37,29)	11 % (12,88)	0,1693	40,51
	500 000	5,699	5,552	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	83 % (33,86)	17 % (14,96)	0,1570	37,36
	5 000 000	6,699	6,453	71	47 % (17,58)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	25 % (12,71)	28 % (13,35)	0,1100	25,74
	50 000 000	7,699	7,103	72	54 % (28,85)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	24 % (19,14)	22 % (18,00)	0,1670	39,92

Géno- type	Concentration de l'ARN du VHC			Nb de tests ^b	Contribution en pour cent par rapport à la variance totale (CV log-normal (%))					Précision totale	
	UI/mL attendus	log ₁₀ UI/mL attendu	log ₁₀ UI/mL moyen ^a		Lot	Opéra- teur	Jour	Run	Intra- run	ET ^c	CV log- normal (%) ^d
2	30	1,477	1,611	72	5 % (9,52)	0 % (0,00)	8 % (11,25)	0 % (0,00)	87 % (39,60)	0,1776	42,67
	100	2,000	2,125	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	25 % (12,12)	75 % (21,10)	0,1047	24,47
	5 000	3,699	3,714	72	9 % (5,63)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	47 % (12,66)	44 % (12,17)	0,0798	18,53
	50 000	4,699	4,743	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	54 % (16,10)	46 % (14,97)	0,0949	22,12
	500 000	5,699	5,806	72	7 % (4,24)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	22 % (7,39)	71 % (13,32)	0,0684	15,85
	5 000 000	6,699	6,187	72	41 % (20,03)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	17 % (12,73)	42 % (20,44)	0,1348	31,80
	50 000 000	7,699	7,080	72	40 % (17,99)	1 % (2,73)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	59 % (21,87)	0,1223	28,73
3	30	1,477	1,474	72	0 % (0,00)	3 % (8,35)	0 % (0,00)	43 % (32,35)	54 % (36,31)	0,2084	50,89
	100	2,000	1,946	72	13 % (13,11)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	49 % (25,49)	38 % (22,49)	0,1562	37,16
	5 000	3,699	3,636	72	14 % (6,76)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	27 % (9,30)	59 % (13,76)	0,0776	18,01
	50 000	4,699	4,597	72	0 % (1,38)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	52 % (14,95)	47 % (14,24)	0,0894	20,80
	500 000	5,699	5,504	72	0 % (0,00)	1 % (1,62)	0 % (0,00)	43 % (13,51)	57 % (15,54)	0,0893	20,77
	5 000 000	6,699	6,451	72	28 % (14,47)	0 % (0,00)	3 % (5,08)	0 % (0,00)	69 % (23,03)	0,1189	27,91
	50 000 000	7,699	7,149	71	21 % (18,47)	0 % (0,00)	8 % (11,62)	0 % (0,00)	71 % (34,88)	0,1747	41,90
4	30	1,477	1,358	69	7 % (14,37)	0 % (0,00)	1 % (5,44)	0 % (0,00)	91 % (53,25)	0,2269	56,03
	100	2,000	1,827	72	10 % (9,40)	0 % (0,00)	1 % (2,80)	8 % (8,35)	81 % (27,09)	0,1283	30,21
	5 000	3,699	3,416	72	20 % (7,82)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	42 % (11,23)	38 % (10,61)	0,0750	17,40
	50 000	4,699	4,405	72	22 % (8,06)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	13 % (6,30)	65 % (14,06)	0,0752	17,46
	500 000	5,699	5,069	71	5 % (8,88)	0 % (0,00)	24 % (19,47)	13 % (14,23)	57 % (30,31)	0,1699	40,66
	5 000 000	6,699	6,070	72	27 % (23,68)	0 % (0,00)	12 % (15,28)	34 % (26,55)	27 % (23,52)	0,1940	47,00
	50 000 000	7,699	6,930	72	37 % (30,60)	0 % (0,00)	22 % (23,53)	11 % (16,70)	30 % (27,73)	0,2149	52,68

Géno- type	Concentration de l'ARN du VHC			Nb de tests ^b	Contribution en pour cent par rapport à la variance totale (CV log-normal (%))					Précision totale	
	UI/mL attendus	log ₁₀ UI/mL attendu	log ₁₀ UI/mL moyen ^a		Lot	Opéra- teur	Jour	Run	Intra- run	ET ^c	CV log- normal (%) ^d
5	30	1,477	1,575	72	5 % (8,30)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	10 % (11,53)	85 % (35,32)	0,1611	38,42
	100	2,000	2,049	72	9 % (7,51)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	91 % (24,38)	0,1093	25,57
	5 000	3,699	3,606	72	4 % (3,63)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	59 % (14,11)	38 % (11,28)	0,0797	18,51
	50 000	4,699	4,616	72	20 % (8,86)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	37 % (12,19)	43 % (13,21)	0,0867	20,17
	500 000	5,699	5,678	72	7 % (4,63)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	33 % (10,36)	60 % (13,93)	0,0777	18,04
	5 000 000	6,699	6,505	71	54 % (19,49)	0 % (0,00)	19 % (11,53)	0 % (0,00)	27 % (13,77)	0,1143	26,79
	50 000 000	7,699	7,592	72	35 % (11,59)	1 % (2,25)	12 % (6,72)	4 % (3,94)	47 % (13,37)	0,0842	19,58
6	30	1,477	1,494	70	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	3 % (7,34)	97 % (47,65)	0,1990	48,33
	100	2,000	1,940	72	9 % (9,29)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	2 % (4,14)	90 % (30,32)	0,1361	32,13
	5 000	3,699	3,417	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	81 % (37,28)	19 % (17,38)	0,1737	41,64
	50 000	4,699	4,541	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	70 % (26,40)	30 % (17,27)	0,1351	31,88
	500 000	5,699	5,611	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	74 % (22,82)	26 % (13,36)	0,1136	26,62
	5 000 000	6,699	6,414	72	49 % (22,99)	0 % (0,00)	9 % (10,03)	16 % (12,88)	26 % (16,83)	0,1413	33,42
	50 000 000	7,699	7,529	71	48 % (19,63)	1 % (2,67)	2 % (4,25)	22 % (13,15)	28 % (14,96)	0,1225	28,78

Remarque : Le tableau inclut uniquement les résultats présentant une charge virale détectable.

^a Calculée à l'aide de la procédure SAS MIXED.

^b Nombre de tests valides avec charge virale détectable.

^c Calculé à l'aide de la variabilité totale à partir de la procédure SAS MIXED.

^d CV log-normal (%) = $\text{rac}(10^{[ET^2 \times \ln(10)]} - 1) \times 100$.

CV (%) = pourcentage de coefficient de variation ; VHC = virus de l'hépatite C ; Nb = nombre ; ARN = acide ribonucléique ; ET = écart-type ; rac = racine carrée.

Dans le Tableau 28 ci-dessous, le pourcentage de corrélation négative (PCN) pour le cobas® 6800 System à l'aide de tests de membre de panel négatif était de 99,54 %.

Tableau 28 Pourcentage de corrélation négative à l'aide du membre de panel négatif sur le cobas® 6800 System (entre les lots)

Concentration d'ARN de VHC attendue	Nb de tests	Résultats positifs	Résultats négatifs	Pourcentage de corrélation négative ^a	IC à 95 % ^b
Négatif	216	1	215	99,54	(97,45, 99,99)

^a Pourcentage de corrélation négative = (nombre de résultats négatifs ÷ nombre total de tests valides dans le membre de panel négatif) × 100.

^b Calculé à l'aide de la méthode d'intervalle de confiance binomial exact de Clopper-Pearson.

IC = intervalle de confiance ; VHC = virus de l'hépatite C ; Nb = nombre ; ARN = acide ribonucléique.

Reproductibilité

Les tests de reproductibilité ont été réalisés sur trois sites pour les génotypes 1 à 3, à l'aide d'un lot de réactifs. Deux opérateurs sur chaque site ont réalisé les tests pendant 6 jours. Deux runs ont été réalisés chaque jour.

Le Tableau 29 ci-dessous indique les pourcentages attribuables de la variance totale, les écarts types (ET) de la précision totale et les CV log-normal par génotype et valeur attendue de log₁₀ de concentration d'ARN du VHC pour le cobas® 6800 System.

Tableau 29 Pourcentage attribuable de la variance totale, écart-type de précision totale et CV log-normal (%) de concentration d'ARN du VHC (log₁₀ UI/mL) par génotype et membre de panel positif sur le cobas® 6800 System (reproductibilité)

Géno-type	Concentration de l'ARN du VHC			Nb de tests ^b	Contribution en pour cent par rapport à la variance totale (CV log-normal (%))					Précision totale	
	UI/mL attendus	log ₁₀ UI/mL attendu	log ₁₀ UI/mL moyen ^a		Site	Opérateur	Jour	Run	Intra-run	ET ^c	CV log-normal (%) ^d
1	30	1,477	1,373	68	1 % (6,43)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	20 % (25,63)	78 % (52,96)	0,2437	60,84
	100	2,000	1,866	72	4 % (7,25)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	17 % (15,81)	79 % (34,64)	0,1644	39,24
	5 000	3,699	3,466	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	83 % (29,77)	17 % (13,35)	0,1391	32,87
	50 000	4,699	4,444	72	7 % (10,74)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	83 % (37,40)	9 % (12,16)	0,1721	41,24
	500 000	5,699	5,579	72	4 % (6,84)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	74 % (30,53)	22 % (16,27)	0,1504	35,70
	5 000 000	6,699	6,439	72	52 % (16,35)	9 % (6,91)	0 % (0,00)	9 % (6,74)	30 % (12,36)	0,0979	22,84
	50 000 000	7,699	7,091	72	76 % (45,80)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	7 % (12,87)	17 % (20,92)	0,2170	53,25

2	30	1,477	1,631	72	10 % (11,41)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	90 % (35,77)	0,1586	37,77
	100	2,000	2,096	72	2 % (3,71)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	35 % (14,49)	63 % (19,44)	0,1057	24,70
	5 000	3,699	3,699	72	4 % (3,47)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	49 % (11,99)	47 % (11,76)	0,0742	17,22
	50 000	4,699	4,745	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	59 % (17,39)	41 % (14,45)	0,0975	22,75
	500 000	5,699	5,824	72	19 % (7,91)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	24 % (8,99)	57 % (13,89)	0,0794	18,43
	5 000 000	6,699	6,177	72	51 % (20,74)	0 % (1,59)	0 % (0,00)	9 % (8,47)	40 % (18,27)	0,1246	29,30
	50 000 000	7,699	7,069	72	17 % (13,08)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	83 % (29,26)	0,1367	32,28
3	30	1,477	1,457	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	34 % (24,33)	66 % (34,06)	0,1776	42,67
	100	2,000	1,911	72	16 % (13,76)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	27 % (18,01)	58 % (26,79)	0,1504	35,70
	5 000	3,699	3,628	72	10 % (6,12)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	18 % (8,09)	71 % (16,06)	0,0821	19,07
	50 000	4,699	4,587	72	2 % (2,23)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	55 % (13,21)	44 % (11,85)	0,0774	17,96
	500 000	5,699	5,524	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	44 % (12,53)	56 % (14,30)	0,0822	19,10
	5 000 000	6,699	6,442	71	22 % (11,89)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	78 % (22,66)	0,1100	25,73
	50 000 000	7,699	7,109	71	10 % (13,36)	0 % (0,00)	21 % (19,65)	0 % (0,00)	69 % (35,94)	0,1827	44,01

Remarque : Le tableau inclut uniquement les résultats présentant une charge virale détectable.

^a Calculée à l'aide de la procédure SAS MIXED.

^b Nombre de tests valides avec charge virale détectable.

^c Calculé à l'aide de la variabilité totale à partir de la procédure SAS MIXED.

^d CV log-normal (%) = $\frac{\text{rac}(10^{[ET^2 \times \ln(10)]} - 1)}{10} \times 100$.

CV (%) = pourcentage de coefficient de variation ; VHC = virus de l'hépatite C ; Nb = nombre ; ARN = acide ribonucléique ; ET = écart-type ; rac = racine carrée.

Le PCN était de 100 % à l'aide de tests de membre de panel négatif sur le **cobas**® 6800 System comme présenté dans le Tableau 30 ci-dessous.

Tableau 30 Pourcentage de corrélation négative à l'aide du membre de panel négatif (reproductibilité) sur le **cobas**® 6800 System

Concentration d'ARN de VHC attendue	Nb de tests	Résultats positifs	Résultats négatifs	Pourcentage de corrélation négative ^a	IC à 95 % ^b
Négatif	108	0	108	100,00	(96,64, 100,00)

^a Pourcentage de corrélation négative = (nombre de résultats négatifs ÷ nombre total de tests valides dans le membre de panel négatif) × 100.

^b Calculé à l'aide de la méthode d'intervalle de confiance binomial exact de Clopper-Pearson.

IC = intervalle de confiance ; VHC = virus de l'hépatite C ; Nb = nombre ; ARN = acide ribonucléique.

Comparaison entre les cobas® 6800 et cobas® 8800 Systems - Variabilité entre les lots et reproductibilité

Un ensemble d'échantillons identiques a été testé pour déterminer la variabilité entre les lots et la reproductibilité du test cobas® HCV sur le cobas® 8800 System. Les performances des deux systèmes sont comparables. Le Tableau 31 répertorie les performances de précision obtenues dans le volet reproductibilité de l'étude pour le cobas® 6800 System et le cobas® 8800 System dans le domaine de linéarité du test cobas® HCV.

Tableau 31 Comparaison de l'écart-type de précision de la concentration de l'ARN du VHC (\log_{10} UI/mL) pour les génotypes 1-3 sur le cobas® 6800 System et le cobas® 8800 System (reproductibilité)

Niveau de concentration (UI/mL)	Écart-type de précision ^a (Nb de tests ^b)					
	cobas® 6800 System			cobas® 8800 System		
	Génotype 1	Génotype 2	Génotype 3	Génotype 1	Génotype 2	Génotype 3
1,0E+01 ≤ X < 1,0E+02	0,24 (68)	0,16 (72)	0,18 (72)	0,23 (47)	0,14 (48)	0,17 (47)
	0,16 (72)		0,15 (72)	0,15 (47)		0,17 (48)
1,0E+02 ≤ X < 1,0E+03	-	0,11 (72)	-	-	0,12 (48)	-
1,0E+03 ≤ X < 1,0E+04	0,14 (72)	0,07 (72)	0,08 (72)	0,13 (48)	0,07 (48)	0,08 (48)
1,0E+04 ≤ X < 1,0E+05	0,17 (72)	0,10 (72)	0,08 (72)	0,11 (48)	0,06 (48)	0,08 (48)
1,0E+05 ≤ X < 1,0E+06	0,15 (72)	0,08 (72)	0,08 (72)	0,11 (48)	0,07 (47)	0,10 (48)
1,0E+06 ≤ X < 1,0E+07	0,10 (72)	0,12 (72)	0,11 (71)	0,09 (48)	0,13 (48)	0,11 (48)
1,0E+07 ≤ X < 1,0E+08	0,22 (72)	0,14 (72)	0,18 (71)	0,16 (48)	0,10 (48)	0,19 (48)

Remarque : le regroupement des précisions observées avec les niveaux de concentration s'appuie sur les résultats de tests médians sur l'échelle non transformée (UI/mL). Le tableau inclut uniquement les résultats présentant une charge virale détectable. ET = écart-type.

« - » indique qu'aucun résultat n'est applicable pour ce niveau.

^a Écart-type de précision en unités \log_{10} .

^b Nombre de tests valides avec charge virale détectable.

Utilité clinique

L'étude a été conçue pour évaluer la capacité du test à prédire les résultats cliniques.

Le programme de traitement 1 incluait quatre schémas de traitement contenant une combinaison de composés AAD avec ou sans pegIFN/RBV. Les sujets, infectés par le VHC de génotype 1, avaient réagi partiellement ou n'avaient pas réagi lors d'un traitement de combinaison pegIFN/RBV précédent.

Le programme de traitement 2 incluait des sujets infectés par le génotype 2 ou 3 qui n'avaient jusqu'alors pas été traités et recevaient un traitement de combinaison pegIFN/RBV.

Les analyses avec le test cobas® HCV ont été réalisées sur quatre sites. Trois sites étaient équipés d'un cobas® 6800 System. Deux sites étaient équipés d'un cobas® 8800 System. Un site effectuait des tests sur le cobas® 6800 System ainsi que sur le cobas® 8800 System. Trois lots de kits ont été utilisés au sein de l'étude ; chaque échantillon a été testé avec un lot de kits.

Le Tableau 32 ci-dessous présente les caractéristiques démographiques et de référence de sujets dont les échantillons ont été testés sur le cobas® 6800 System et le cobas® 8800 System. La majorité des sujets étaient de sexe masculin, âgés de plus de 40 ans et infectés par le VHC de génotype 1. Des sujets présentant les génotypes 1, 2, et 3 du VHC ont participé. Les infections par le VHC de génotype 4, 5, ou 6 sont rares aux États-Unis.

Tableau 32 Caractéristiques démographiques et de référence des sujets pour le **cobas® 6800 System** et le **cobas® 8800 System**

Caractéristiques	cobas® 6800 System		cobas® 8800 System	
	Statistiques	Sujets	Statistiques	Sujets
Total	N	401	N	353
Programme de traitement				
1	n (%)	307 (76,6 %)	n (%)	287 (81,3 %)
2	n (%)	94 (23,4 %)	n (%)	66 (18,7 %)
Catégorie d'âge (ans)				
< 40	n (%)	90 (22,4 %)	n (%)	81 (22,9 %)
≥ 40	n (%)	311 (77,6 %)	n (%)	272 (77,1 %)
Âge (ans)				
	Moyenne ± ET	49 ± 11,1	Moyenne ± ET	49 ± 11,2
	Médiane	52	Médiane	52
	Intervalle	20-76	Intervalle	20-71
Sexe				
Homme	n (%)	276 (68,8 %)	n (%)	245 (69,4 %)
Femme	n (%)	125 (31,2 %)	n (%)	108 (30,6 %)
Ethnicité				
Asiatique	n (%)	3 (0,7 %)	n (%)	2 (0,6 %)
Afro-américaine	n (%)	13 (3,2 %)	n (%)	12 (3,4 %)
Blanche / Caucasienne	n (%)	357 (89,0 %)	n (%)	318 (90,1 %)
Autre	n (%)	28 (7,0 %)	n (%)	21 (5,9 %)
Génotype				
1A	n (%)	174 (43,4 %)	n (%)	159 (45,0 %)
1B	n (%)	133 (33,2 %)	n (%)	128 (36,3 %)
Total 1	n (%)	307 (76,6 %)	n (%)	287 (81,3 %)
2	n (%)	31 (7,7 %)	n (%)	22 (6,2 %)
3	n (%)	63 (15,7 %)	n (%)	44 (12,5 %)
Total non-1	n (%)	94 (23,4 %)	n (%)	66 (18,7 %)
ARN du VHC de référence (log₁₀ UI/mL)				
	Moyenne ± ET	6,32 ± 0,58	Moyenne ± ET	6,33 ± 0,56
	Médiane	6,41	Médiane	6,41
	Intervalle	2,57-7,52	Intervalle	2,77-7,52
Catégorie ARN du VHC de référence				
< 400 000 UI/mL	n (%)	36 (9,0 %)	n (%)	32 (9,1 %)
≥ 400 000 UI/mL	n (%)	363 (90,5 %)	n (%)	304 (86,1 %)
Manquant	n (%)	2 (0,5 %)	n (%)	17 (4,8 %)

VHC = virus de l'hépatite C ; ARN = acide ribonucléique ; ET = écart-type.

Prédiction de réponse à un traitement antiviral

Les caractéristiques des performances du test ont été établies pour les individus traités avec certains schémas de traitement à base d'AAD. Il n'existe aucune information concernant la valeur prédictive du test lorsque d'autres traitements de combinaison d'AAD sont utilisés.

Définitions :

- Charge virale à la semaine 2 (CV) = ARN VHC < LLoQ = LoD = 15 UI/mL à la semaine 2 du traitement antiviral
- CV semaine 2 : ARN VHC < LoD = LLoQ de 15 UI/mL
- CV semaine 4 : ARN VHC < LLoQ à la semaine 4 du traitement antiviral
- CV semaine 8 : ARN VHC < LLoQ à la semaine 8 du traitement antiviral
- CV semaine 12 : Soit au moins une chute de 2 log₁₀ du niveau d'ARN du VHC comparé à la référence, soit ARN VHC < LLoQ à la semaine 12 du traitement antiviral
- CV semaine 24 (fin du traitement [FDT]) : ARN VHC < LLoQ à la semaine 24 du traitement antiviral.
- Réponse virologique soutenue (RVS12) : ARN VHC < LLoQ à la semaine 12 après achèvement du traitement antiviral mesuré avec un test de l'ARN du VHC indépendant.

Valeur prédictive de la réponse virologique à la réussite du traitement antiviral

Dans cette étude, la valeur prédictive positive (VPP) pour la CV à la semaine 4 pour prédire la RVS12 était de 78,1 % (IC à 95 % : 72,7 à 82,8 %) chez les sujets avec le génotype 1 et de 84,7 % (IC à 95 % : 73,5 à 91,8 %) chez les sujets avec les génotypes non-1 (Tableau 33). Ainsi, la CV à la semaine 4 mesurée par le test **cobas**® HCV a été un indicateur utile de la RVS12.

Pour le programme de traitement 1, qui représente un traitement contenant des AAD, une CV en semaine 12 ou une CV en semaine 24 déterminée avec le **cobas**® HCV est prédictive d'une RVS12 chez les sujets avec le génotype 1, avec des VPP de 77,0 % et de 78,6 %, respectivement. L'absence de CV en semaine 12 ou en semaine 24 est prédictive d'une absence de réponse, avec des valeurs prédictives négatives (VPN) de 87,5 % et de 100 %, respectivement (Tableau 33). Une analyse supplémentaire de la CV en semaine 2 pour prédire la RVS12 présente un VPP de 79,4 % mais un VPN faible de 29,9 %.

Dans le programme de traitement 2, la CV en semaine 12 déterminée avec le test **cobas**® HCV dans les génotypes 2 et 3 était prédictive de la RVS12, avec une VPP de 75,3 %. En raison de la rareté de l'absence de réaction, l'absence de CV en semaine 12 n'est pas une mesure utile du résultat dans cette population. La VPN était de 50 % et le nombre de sujets sans réponse était faible dans cette étude (Tableau 33).

Globalement, l'étude a démontré l'utilité clinique du test **cobas**® HCV et la valeur continue de l'évaluation des réponses de l'ARN du VHC à la semaine 4, la semaine 12 et la semaine 24 chez les patients suivant un traitement pour une infection chronique par le VHC.

Tableau 33 Probabilité d'obtention d'une réponse virologique soutenue (RVS12) avec une réponse virologique donnée (< 15 UI/mL) lors d'une visite spécifique pendant le traitement pour le **cobas®** 6800 System

Programme de traitement	Géotype	Visite pendant traitement	Sujets éligibles	VPP (%)		VPN (%)		RC
				Estimation (IC à 95 %)	n/N	Estimation (IC à 95 %)	n/N	Estimation (IC à 95 %)
1	1	Semaine 2	290	79,4 (71,5, 85,5)	100/126	29,9 (23,4, 37,3)	49/164	1,64 (0,95, 2,83)
		Semaine 4	290	78,1 (72,7, 82,8)	200/256	50,0 (34,1, 65,9)	17/34	3,57 (1,71, 7,45)
		Semaine 8	285	76,8 (71,5, 81,4)	212/276	66,7 (35,4, 87,9)	6/9	6,63 (1,61, 27,24)
		Semaine 12	286	77,0 (71,7, 81,5)	214/278	87,5 (52,9, 97,8)	7/8	23,41 (2,83, 193,80)
		Semaine 24	282	78,6 (73,4, 83,0)	217/276	100,0 (61,0, 100,0)	6/6	47,52 (2,64, 855,66)
2	Non-1	Semaine 4	82	84,7 (73,5, 91,8)	50/59	47,8 (29,2, 67,0)	11/23	5,09 (1,72, 15,04)
		Semaine 12	83	75,3 (64,9, 83,4)	61/81	50,0 (9,5, 90,5)	1/2	3,05 (0,18, 51,04)

Remarques : valeur prédictive positive (VPP) = $VP \div (VP + FP)$ ou la probabilité de correspondre à une valeur RVS12 à condition que le sujet présente une réponse virale lors d'une visite spécifique. Une valeur RVS12 est obtenue si le sujet présente un ARN du VHC < 15 UI/mL 12 semaines après la dernière dose.

Valeur prédictive négative (VPN) = $VN \div (FN + VN)$ ou la probabilité de ne pas correspondre à une valeur RVS12 à condition que le sujet ne présente pas de réponse virale lors d'une visite spécifique.

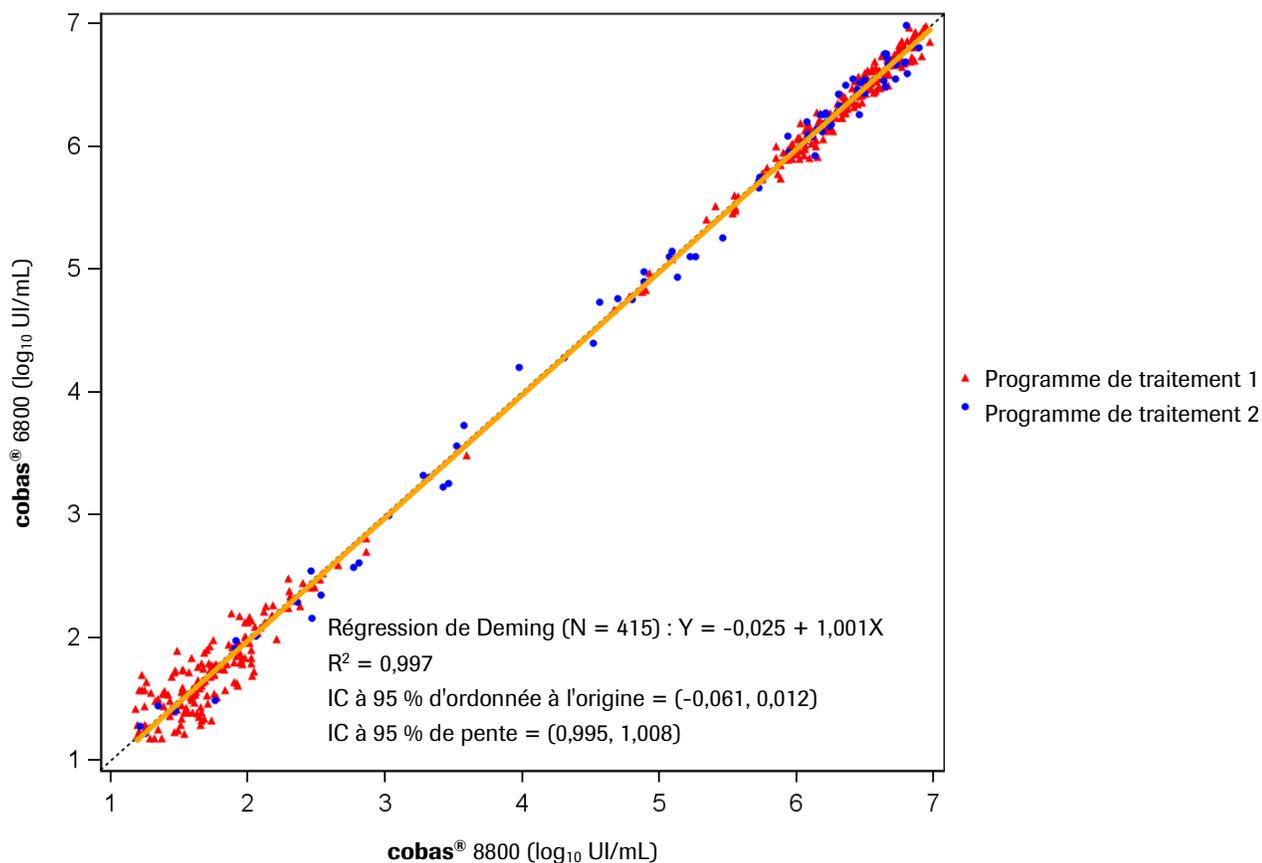
Rapport de cotes (RC) = $(VP \times VN) \div (FP \times FN)$.

IC = intervalle de confiance ; FN = faux négatif ; FP = faux positif ; VHC = virus de l'hépatite C ; RVS12 = réponse virologique soutenue 12 semaines après la dernière dose ; VN = vrai négatif ; VP = vrai positif.

Comparaison entre les cobas® 6800 et cobas® 8800 Systems - Utilité clinique

Un ensemble d'échantillons identiques a été testé pour déterminer l'utilité clinique du test cobas® HCV sur le cobas® 8800 System. Les systèmes présentent des performances hautement corrélées sans différence significative. La Figure 10 ci-dessous illustre des graphiques de régression de Deming de CV (\log_{10} UI/mL) supérieures à 15 UI/mL à tous les moments applicables du traitement.

Figure 10 Graphique de régression linéaire de Deming des charges virales (\log_{10} UI/mL) par rapport à la référence, à la semaine 2 et à la semaine 4 (cobas® 6800 System vs cobas® 8800 System)



IC = intervalle de confiance.

Utilité diagnostique

Cette étude a été conçue pour évaluer la capacité du test à diagnostiquer correctement les sujets positifs pour les anticorps anti-VHC avec une infection par le VHC active.

Le Tableau 34 ci-dessous présente les caractéristiques démographiques et cliniques de sujets dont les échantillons ont été testés sur le cobas® 6800 System et le cobas® 8800 System.

Tableau 34 Caractéristiques démographiques et cliniques par système (sujets positifs pour les anticorps anti-VHC)

Caractéristiques	cobas® 6800 System	cobas® 8800 System
Total, N	235	230
Tableau clinique		
Positif pour les anticorps anti-VHC^a, n (%)		
Positif pour l'ARN du VHC	154 (65,5 %)	150 (65,2 %)
Négatif pour l'ARN du VHC	81 (34,5 %)	80 (34,8 %)
Âge (ans)		
Moyenne ± ET	48 ± 11,9	49 ± 11,9
Médiane	50	50
Intervalle	20-88	20-88
Sexe, n (%)		
Homme	132 (56,2 %)	127 (55,2 %)
Femme	103 (43,8 %)	103 (44,8 %)
Appartenance ethnique, n (%)		
Noire/Afro-américaine	49 (20,9 %)	48 (20,9 %)
Blanche/Caucasienne	183 (77,9 %)	179 (77,8 %)
Autre	3 (1,3 %)	3 (1,3 %)
Facteur de risque, n (%)		
Baby boomers (nés entre 1945 et 1965) uniquement	114 (48,5 %)	112 (48,7 %)
Utilisateurs IID uniquement	22 (9,4 %)	22 (9,6 %)
Baby boomers et utilisateurs IID	23 (9,8 %)	22 (9,6 %)
Non divulgué, positif anticorps anti-VHC*	76 (32,3 %)	74 (32,2 %)

^a Le résultat du test VERSANT HCV a été utilisé pour déterminer le statut de l'ARN du VHC. Pour les sujets dont le résultat de test VERSANT HCV n'était pas disponible, le résultat de test APTIMA HCV a été utilisé. Si ni le résultat du test Versant, ni le résultat du test Aptima était disponible, le résultat du test COBAS® AMPLICOR® HCV, v2.0 a été utilisé.

* « Non divulgué » inclut les sujets pour qui les deux facteurs de risque sont manquants ou présentent la valeur « Non », ou les sujets pour qui un facteur de risque manque et l'autre présente la valeur « Non ».

APTIMA = test HCV RNA Qualitative ; HCV = virus de l'hépatite C ; IID = injection intraveineuse de drogues.

ET = écart-type ; VERSANT = test VERSANT HCV RNA Qualitative.

La sensibilité du test **cobas**® HCV a été évaluée chez les sujets ayant eu une exposition au VHC et ayant été testés positifs pour l'anticorps anti-VHC sur les deux systèmes **cobas**® 6800/8800 Systems (Tableau 35). La corrélation du test **cobas**® HCV avec le statut d'infection des patients a été déterminée avec un seuil < 25 UI/mL pour définir l'absence d'infection active par le VHC (Tableau 35).

Tableau 35 Corrélation du test **cobas**® HCV sur le **cobas**® 6800 et le **cobas**® 8800 System avec le statut d'infection des patients, en utilisant un seuil de 25 UI/mL

cobas ® HCV	Statut d'infection des patients (SIP)					
	cobas ® 6800 System			cobas ® 8800 System		
	Positif pour le VHC	Négatif pour le VHC	Total	Positif pour le VHC	Négatif pour le VHC	Total
ARN VHC détecté au-dessus de 25 UI/mL	152	0	152	149	1	150
ARN VHC non détecté ou détecté en dessous de 25 UI/mL	0	81	81	0	79	79
Total	152	81	233	149	80	229
Pourcentage de corrélation positive (résultat IC à 95 %)	100,0 % (97,5, 100,0)	SO	SO	100,0 % (97,5, 100,0)	SO	SO
Pourcentage de corrélation négative (résultat IC à 95 %)	SO	100,0 % (95,5, 100,0)	SO	SO	98,8 % (93,3, 99,8)	SO

Remarque : seuls les résultats valides du test **cobas**® HCV parmi les échantillons positifs pour les anticorps anti-VHC sont inclus dans ce tableau.

IC = intervalle de confiance ; **cobas**® HCV = **cobas**® HCV destiné à l'utilisation sur les **cobas**® 6800/8800 Systems ; VHC = virus de l'hépatite C ; SO = sans objet.

Cette étude démontre l'utilité clinique du test **cobas**® HCV pour diagnostiquer correctement les sujets présentant une infection actuelle active à l'ARN du VHC et pour les distinguer des sujets présentant des infections inactives dans une population ayant été préalablement exposée au VHC (sérologie positive aux anticorps anti-VHC).

Réactivité croisée chez les sujets présentant une maladie hépatique non liée au VHC

La réactivité croisée du test **cobas**® HCV a été évaluée avec des échantillons représentant diverses maladies hépatiques dont l'infection active par le VHC n'était pas la cause sous-jacente. Le test **cobas**® HCV a démontré la capacité de détermination de l'absence d'infection active par le VHC chez les sujets présentant un éventail de maladies hépatiques pour des raisons non liées au VHC (Tableau 36, Tableau 37, Tableau 38).

Tableau 36 Caractéristiques démographiques et cliniques par système

Caractéristiques	cobas® 6800 System	cobas® 8800 System
Total, N	247	181
Tableau clinique		
Négatif pour l'ARN du VHC, n (%)		
Maladie hépatique liée à l'alcool	33 (13,4 %)	20 (11,0 %)
Hépatite auto-immune	37 (15,0 %)	32 (17,7 %)
Infection chronique par le VHB	30 (12,1 %)	30 (16,6 %)
Stéatose hépatique	66 (26,7 %)	38 (21,0 %)
Stéatohépatite non alcoolique (NASH)	41 (16,6 %)	30 (16,6 %)
Cirrhose non spécifique	6 (2,4 %)	3 (1,7 %)
Cholangite biliaire primitive	33 (13,4 %)	28 (15,5 %)
Inconnu ^a	1 (0,4 %)	
Âge (ans)		
Moyenne ± ET	54 ± 13,1	54 ± 13,5
Médiane	56	56
Intervalle	20-81	20-81
Sexe, n (%)		
Homme	71 (28,7 %)	44 (24,3 %)
Femme	104 (42,1 %)	74 (40,9 %)
Inconnu	72 (29,1 %)	63 (34,8 %)
Appartenance ethnique, n (%)		
Asiatique	11 (4,5 %)	1 (0,6 %)
Noire/Afro-américaine	13 (5,3 %)	11 (6,1 %)
Blanche/Caucasienne	70 (28,3 %)	48 (26,5 %)
Autre	7 (2,8 %)	1 (0,6 %)
Inconnu	146 (59,1 %)	120 (66,3 %)
Baby boomers (nés entre 1945 et 1965), n (%)		
Oui	80 (32,4 %)	63 (34,8 %)
Non	64 (25,9 %)	53 (29,3 %)
Non divulgué	103 (41,7 %)	65 (35,9 %)

Tableau 37 Nombre d'échantillons négatifs pour l'ARN du VHC sur le cobas® 6800 System avec des maladies hépatiques non liées au VHC dans les catégories de résultat de test par tableau clinique

Tableau clinique	Nombre de tests valides					Total	Spécificité ^a % (IC à 95 %) ^b
	Target Not Detected	< 1,50E+01 UI/mL	1,50E+01 ≤ x < 2,50E+01 UI/mL	2,50E+01 ≤ x ≤ 1,00E+08 UI/mL	> 1,00E+08 UI/mL		
Maladie hépatique liée à l'alcool	33	0	0	0	0	33	100,0 (89,4, 100,0)
Hépatite auto-immune	37	0	0	0	0	37	100,0 (90,5, 100,0)
Infection chronique par le VHB	30	0	0	0	0	30	100,0 (88,4, 100,0)
Stéatose hépatique	66	0	0	0	0	66	100,0 (94,6, 100,0)
NASH	40	1*	0	0	0	41	97,6 (87,1, 99,9)
Cirrhose non spécifique	6	0	0	0	0	6	100,0 (54,1, 100,0)
Cholangite biliaire primitive	33	0	0	0	0	33	100,0 (89,4, 100,0)
Total	245	1*	0	0	0	246	99,6 (97,8, 100,0)

Remarque : seuls les résultats valides du test cobas® HCV parmi les échantillons négatifs pour les anticorps anti-VHC (maladie hépatique non liée au VHC) sont inclus dans ce tableau. Le sujet unique avec une stéatose hépatique comme maladie hépatique a été exclu.

^a Spécificité clinique : pourcentage du nombre de résultats négatifs pour l'ARN sur le nombre total d'échantillons négatifs pour les anticorps du VHC parmi les résultats de test valides.

^b IC à 95 % : intervalle de confiance exact à 95 %.

* Échantillon rapporté < LLOQ, ARN VHC détecté à ~1,5 UI/mL.

IC = intervalle de confiance ; VHB = virus de l'hépatite B ; VHC = virus de l'hépatite C ; NASH = stéatohépatite non alcoolique.

Tableau 38 Nombre d'échantillons négatifs pour l'ARN du VHC sur le **cobas® 8800 System** avec des maladies hépatiques non liées au VHC dans les catégories de résultat de test par tableau clinique

Tableau clinique	Nombre de tests valides					Total	Spécificité ^a % (IC à 95 %) ^b
	Target Not Detected	< 1,50E+01 UI/mL	1,50E+01 ≤ x < 2,50E+01 UI/mL	2,50E+01 ≤ x ≤ 1,00E+08 UI/mL	> 1,00E+08 UI/mL		
Maladie hépatique liée à l'alcool	20	0	0	0	0	20	100,0 (83,2, 100,0)
Hépatite auto-immune	32	0	0	0	0	32	100,0 (89,1, 100,0)
Infection chronique par le VHB	30	0	0	0	0	30	100,0 (88,4, 100,0)
Stéatose hépatique	38	0	0	0	0	38	100,0 (90,7, 100,0)
NASH	30	0	0	0	0	30	100,0 (88,4, 100,0)
Cirrhose non spécifique	3	0	0	0	0	3	100,0 (29,2, 100,0)
Cholangite biliaire primitive	28	0	0	0	0	28	100,0 (87,7, 100,0)
Total	181	0	0	0	0	181	100,0 (98,0, 100,0)

Remarque : seuls les résultats valides du test **cobas® HCV** parmi les échantillons négatifs pour les anticorps anti-VHC (maladie hépatique non liée au VHC) sont inclus dans ce tableau.

^a Spécificité clinique : pourcentage du nombre de résultats négatifs pour l'ARN sur le nombre total d'échantillons négatifs pour les anticorps du VHC parmi les résultats de test valides.

^b IC à 95 % : intervalle de confiance exact à 95 %.

IC = intervalle de confiance ; VHB = virus de l'hépatite B ; VHC = virus de l'hépatite C ; NASH = stéatohépatite non alcoolique.

Comparaison entre les **cobas® 6800** et **cobas® 8800 Systems** pour le diagnostic

Un sous-ensemble des échantillons a été testé pour confirmer l'infection active par le VHC à l'aide du test **cobas® HCV** sur le **cobas® 8800 System**. La spécificité du test **cobas® HCV**, pour diverses maladies hépatiques dont l'infection active par le VHC n'était pas la cause sous-jacente, était également de 100 %. La corrélation du test **cobas® HCV** sur le **cobas® 8800 System** avec le statut d'infection des patients, avec un seuil < 25 UI/mL pour définir l'absence d'infection active par le VHC, était de 99,6%. Ces résultats indiquent que les **cobas® 6800** et **cobas® 8800 Systems** sont comparables pour le diagnostic de l'infection active au VHC à l'aide du test **cobas® HCV**.

Conclusion

Le test **cobas® HCV** peut quantifier le niveau d'ARN du VHC afin de surveiller le traitement et de prédire la réponse à un traitement antiviral. Les résultats de cette étude démontrent l'utilité clinique de ce test pour déterminer la réponse précoce au cours du traitement dans le cadre de la gestion de patients souffrant d'une infection chronique par le VHC.

En outre, le test **cobas® HCV** peut être utilisé pour contribuer au diagnostic de l'infection active par le VHC chez les patients positifs pour les anticorps anti-VHC.

Équivalence des systèmes/comparaison des systèmes

L'équivalence des cobas® 5800, cobas® 6800 et cobas® 8800 Systems a été démontrée au moyen d'études de performances. Les résultats présentés dans les instructions d'utilisation indiquent des performances équivalentes pour tous les systèmes.

Informations supplémentaires

Caractéristiques clés du test

Type d'échantillon	Plasma EDTA, sérum
Quantité d'échantillon minimale requise	650 µL ou 350 µL
Volume de prise d'essai d'échantillon	500 µL ou 200 µL
Sensibilité analytique	15 UI/mL (500 µL) 40 UI/mL (200 µL)
Domaine de linéarité	500 µL : 15 UI/mL - 1,0E+08 UI/mL 200 µL : 40 UI/mL - 1,0E+08 UI/mL
Spécificité	100 % (intervalle de confiance à 95 % unilatéral : 99,5 %)
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 39 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	 Procedure 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 du lot	 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>	 Procedure 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
 Consulter les instructions d'utilisation	 Fabricant	 Urine Fill Line Ligne de remplissage d'urine
 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	 Hourglass 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 et importateur

Tableau 40 Fabricant et importateur



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

Fabriqué aux États-Unis



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Marques commerciales et brevets

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

Copyright

©2022 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Références

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

15. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011;364:2417-28. PMID: 21696308.
16. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368:1878-87. PMID: 23607594.
17. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013;368:1867-77. PMID: 23607593.
18. Liang TJ, Ghany MG. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2013;368:1907-17. PMID: 23675659.
19. Rutter K, Hofer H, Beinhardt S, et al. Durability of SVR in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon- α 2a/ribavirin in combination with a direct-acting anti-viral. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:118-23. PMID: 23710895.
20. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990;93:125-8. PMID: 2227421.
21. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature*. 1995;373:487-93. PMID: 7845459.
22. Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: structural basis for specificity and catalysis. *Cell*. 1995;80:869-78. PMID: 7697717.
23. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (N Y)*. 1992;10:413-7. PMID: 1368485.
24. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94. PMID: 8908518.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. <https://www.cdc.gov/labs/pdf/CDC-BiosafetyMicrobiologicalBiomedicalLaboratories-2009-P.PDF>. Accessed December 2, 2020.
26. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. https://clsi.org/media/1459/m29a4_sample.pdf. Accessed December 2, 2020.

Révision du document

Informations sur la révision du document	
Doc Rev. 3.0 09/2022	Mise à jour de la page de couverture et des tableaux 2 et 3 avec un P/N supplémentaire pour les kits de contrôle. Mise à jour de la section Marques commerciales et brevets , y compris du lien. Veuillez contacter votre représentant local Roche si vous avez des questions.