

# **cobas<sup>®</sup> HBV**

---

## **Teste quantitativo de ácidos nucleicos para uso com os sistemas cobas<sup>®</sup> 5800/6800/8800**

Para uso em diagnóstico *in vitro*

**cobas<sup>®</sup> HBV**

P/N: 09040820190

**Para utilização no sistema cobas<sup>®</sup> 5800**

**cobas<sup>®</sup> HBV/HCV/HIV-1 Control Kit**

P/N: 09040773190

**cobas<sup>®</sup> NHP Negative Control Kit**

P/N: 09051554190

**Para utilização nos sistemas cobas<sup>®</sup> 6800/8800**

**cobas<sup>®</sup> HBV/HCV/HIV-1 Control Kit**

P/N: 06997767190 ou

P/N: 09040773190

**cobas<sup>®</sup> NHP Negative Control Kit**

P/N: 07002220190 ou

P/N: 09051554190

# Índice

<b>Intenção de uso</b> .....	<b>4</b>
<b>Resumo e explicação do teste</b> .....	<b>4</b>
<b>Reagentes e materiais</b> .....	<b>7</b>
Reagentes e controles do <b>cobas</b> ® HBV.....	7
Reagentes <b>cobas</b> ® <b>omni</b> para preparação da amostra.....	10
Requisitos de armazenagem de reagentes.....	11
Materiais adicionais necessários para os sistemas <b>cobas</b> ® 5800/6800/8800.....	12
Equipamentos e software necessários.....	13
<b>Precauções e requisitos de manuseio</b> .....	<b>14</b>
Alertas e precauções.....	14
Manuseio de reagentes.....	14
Boas práticas de laboratório.....	15
<b>Coleta, transporte e armazenagem de amostras</b> .....	<b>15</b>
Amostras.....	15
<b>Instruções de uso</b> .....	<b>17</b>
Notas do procedimento.....	17
Execução do <b>cobas</b> ® HBV nos sistemas <b>cobas</b> ® 5800/6800/8800.....	17
<b>Resultados</b> .....	<b>20</b>
Controle de qualidade e validade dos resultados no sistema <b>cobas</b> ® 5800 e nos sistemas <b>cobas</b> ® 6800/8800 com versão 2.0 de software ou superior.....	20
Controle de qualidade e validade dos resultados nos sistemas <b>cobas</b> ® 6800/8800 com a versão do software 1.4.....	20
Sinalizadores de controle nos sistemas <b>cobas</b> ® 6800/8800 com versão 1.4 do software.....	21
Interpretação de resultados para sistemas <b>cobas</b> ® 5800/6800/8800.....	21
Interpretação dos resultados no sistema <b>cobas</b> ® 5800 e nos sistemas <b>cobas</b> ® 6800/8800 com a versão do software 2.0 ou superior.....	22
Interpretação de resultados nos sistemas <b>cobas</b> ® 6800/8800 com versão 1.4 do software.....	22
Limitações processuais.....	22

<b>Avaliação do desempenho não clínico .....</b>	<b>24</b>
Equivalência dos sistemas .....	24
Principais características do desempenho.....	24
Limite de detecção (LoD) .....	24
Faixa linear.....	26
Precisão – intralaboratorial .....	28
Determinação e verificação de genótipo.....	31
Especificidade.....	34
Correlação de métodos .....	36
Equivalência de matrizes – plasma EDTA versus soro.....	37
Falha global do sistema .....	37
Contaminação cruzada .....	38
<b>Avaliação do desempenho clínico .....</b>	<b>39</b>
Estudo de reprodutibilidade .....	39
Variabilidade de lote a lote .....	39
Reprodutibilidade .....	41
Utilidade clínica.....	43
Previsão da resposta à terapia antiviral.....	45
Conclusão.....	49
<b>Informações adicionais .....</b>	<b>50</b>
Características principais do teste.....	50
Símbolos .....	51
Suporte técnico .....	52
Fabricante e importador.....	52
Marcas registradas e patentes .....	52
Direitos autorais .....	52
Referências .....	53
Revisão do documento .....	55

## Intenção de uso

### **cobas® HBV**

O **cobas® HBV** é um teste *in vitro* de amplificação de ácidos nucleicos para a quantificação do DNA do vírus da hepatite B (HBV) em plasma EDTA ou soro de indivíduos infectados com HBV.

Este teste foi concebido para uso como auxiliar no controle de pacientes com infecção crônica pelo HBV que estejam realizando terapia anti-viral. O teste pode ser usado para medir os níveis de DNA do HBV na linha de base e durante o tratamento para ajudar a avaliar a resposta ao tratamento. Os resultados do **cobas® HBV** devem ser interpretados no contexto de todos os resultados clínicos e laboratoriais relevantes.

### **cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit**

O **cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit** destina-se à utilização como um controle de corrida positivo/batch nos sistemas **cobas® 5800/6800/8800** com os testes **cobas® HBV**, **cobas® HCV**, e **cobas® HIV-1**.

## Resumo e explicação do teste

### **Enquadramento**

O HBV é um de vários vírus conhecidos como causadores de hepatite viral. Mais de 2 bilhões de pessoas de todo o mundo foram infectadas pelo HBV e mais de 350 milhões desses casos são portadores cronicamente infectados.<sup>1</sup> O HBV é uma das principais causas de doenças do fígado nos Estados Unidos da América (EUA), embora se registre uma incidência decrescente de infecção aguda associada à vacinação e às precauções universais no uso de agulhas.<sup>2</sup> Estima-se que a prevalência geral da infecção por HBV nos EUA se encontre entre os 0,3% e os 0,5%, sendo 47% a 70% dos casos atribuídos a pessoas nascidas fora dos EUA.<sup>2</sup> No entanto, programas de rastreamento direcionados indicaram um aumento de 15% das taxas de prevalência em certas populações imigrantes de risco elevado.<sup>3</sup> Pacientes com infecções crônicas por HBV correm um risco elevado de complicações decorrentes da infecção a longo prazo, incluindo hepatite crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular.<sup>4-7</sup> Marcadores serológicos costumam ser usados como indicadores de diagnóstico e/ou prognóstico de infecções pelo HBV crônicas ou agudas.<sup>8</sup> Os centros de controle e prevenção de doença (Centers for Disease Control and Prevention) nos EUA alargaram suas recomendações para rastreamentos de rotina para indivíduos de alto risco, incluindo agora rastreamentos em populações em que a prevalência do antígeno de superfície HBV (HBsAg) é superior a 2%, abrangendo pessoas de regiões endêmicas do mundo (como Ásia e África), homens que têm relações sexuais com outros homens e utilizadores de drogas injetáveis.<sup>2</sup>

O marcador mais comum da infecção por HBV é a presença do HBsAg.<sup>8</sup> Embora os portadores possam eliminar o HBsAg e desenvolver um anticorpo para o HBsAg, no entanto parece existir um risco de desenvolvimento de complicações hepáticas graves a longo prazo.<sup>9,10</sup> Geralmente, o antígeno HBe (HBeAg) é usado como marcador secundário para indicar a replicação de HBV ativa associada a doença hepática progressiva. A não eliminação do HBeAg parece aumentar o risco de doenças hepáticas em fase final.<sup>9,10</sup> As estirpes variantes de mutantes pré-core de HBV podem perder a capacidade de produzir HBeAg até mesmo quando uma infecção ativa está presente, limitando o uso desse marcador para monitorar a progressão da doença.<sup>7</sup>

## Fundamentação para testes HBV

O DNA do HBV em plasma EDTA e soro pode ser quantificado por tecnologias de amplificação de ácidos nucleicos, tais como PCR.<sup>11-14</sup> Várias diretrizes chave recomendam o uso da metodologia de PCR em tempo real para a quantificação do DNA do HBV principalmente devido a uma maior sensibilidade e uma faixa linear mais ampla.<sup>15, 16</sup>

## Explicação do teste

O cobas® HBV é um teste quantitativo que é executado no sistema cobas® 5800, no sistema cobas® 6800 ou no sistema cobas® 8800. O cobas® HBV permite a detecção e quantificação do DNA do HBV em plasma EDTA ou soro de pacientes infectados para uso em laboratórios que suportem ensaios clínicos, assim como a prática médica de rotina no gerenciamento de pacientes com HBV. É usada uma única sonda para detectar e quantificar, mas não discriminar o genótipo A-H. A carga viral é quantificada em comparação com um padrão de quantificação de DNA não HBV (DNA-QS), que é introduzido em cada amostra durante a preparação dela. O DNA-QS também funciona para monitorar toda a preparação da amostra e o processo de amplificação por PCR. Além disso, o teste usa três controles externos: um positivo de título elevado, um positivo de título baixo e um controle negativo. Os controles externos positivos altos positivos baixos são fabricados mediante diluição de material de estoque com um título previsto no 2.º padrão Internacional da OMS para HBV. Cada lote de kit de amplificação/detecção está calibrado para estar previsto no 2.º padrão Internacional da OMS (código NIBSC 97/750) para HBV.

## Princípios do procedimento

O teste cobas® HBV se baseia na preparação totalmente automatizada da amostra (extração e purificação do ácido nucleico) seguida de amplificação por PCR e detecção. O sistema cobas® 5800 é concebido como um equipamento integrado. Os sistemas cobas® 6800/8800 são constituídos pelo módulo de abastecimento de amostras, o módulo de transferência, o módulo de processamento e o módulo analítico. O gerenciamento automático de dados é desempenhado pelos softwares do sistema cobas® 5800 ou dos sistemas cobas® 6800/8800, que atribui resultados a todos os testes. As diferentes possibilidades de resultados são alvo não detectado, < LLoQ (limite inferior de quantificação), > ULoQ (limite superior de quantificação) ou DNA de HBV detectado, um valor na faixa linear  $LLoQ < x < ULoQ$ . Os resultados podem ser revisados diretamente na tela do sistema, exportados ou impressos como um relatório.

Ácidos nucleicos de amostras de pacientes, de controles externos e de moléculas adicionadas de DNA lambda (DNA-QS) são extraídos simultaneamente.

O ácido nucleico viral é liberado adicionando proteinase e reagente de lise à amostra. Os ácidos nucleicos liberados ligam-se à superfície de sílica das partículas de vidro magnéticas adicionadas. As substâncias não ligadas e impurezas, tais como proteínas desnaturadas, detritos celulares e potenciais inibidores da PCR, são removidas com os passos seguintes de lavagem, e os ácidos nucleicos purificados são eluídos das partículas de vidro magnéticas, com tampão de eluição a elevada temperatura.

A amplificação selectiva dos ácidos nucleicos alvo da amostra é conseguida mediante o uso de primers senso e anti-senso específicos do vírus-alvo que são selecionados das regiões pré-core e core altamente conservadas do HBV. A amplificação seletiva de DNA-QS é obtida mediante o uso de primers senso e anti-senso específicos da sequência-alvo que são selecionados para que não tenham qualquer homologia com o genoma do HBV. É utilizada uma enzima polimerase do DNA termoestável para a amplificação. A mistura principal inclui trifosfato de desoxiuridina (dUTP), em vez de trifosfato de desoxitimidina (dTTP), que é incorporado no DNA acabado de sintetizar (amplicon).<sup>14, 17, 18</sup> Quaisquer amplicons contaminantes de corridas de PCR anteriores são eliminados pela enzima AmpErase, que está incluída na mistura de PCR

---

durante o primeiro passo do ciclo térmico. No entanto, os amplicons acabados de formar não são eliminados, uma vez que a enzima AmpErase fica inativa quando exposta a temperaturas acima dos 55 °C.

A mistura principal do **cobas**® HBV contém sondas de detecção que são específicas para sequências alvo do HBV e dos ácidos nucleicos QS, respectivamente. As sondas de detecção específicas do HBV e do DNA-QS estão marcadas com um de dois corantes fluorescentes únicos, que atua como um sinalizador. Cada sonda também tem um segundo corante, que atua como um supressor. Os dois corantes sinalizadores são medidos em comprimentos de onda definidos, permitindo assim a detecção e discriminação simultânea do alvo amplificado do HBV e do DNA-QS.<sup>12, 13</sup> Quando não ligado à sequência alvo, o sinal fluorescente da sonda intocada é suprimido pelo corante supressor. Durante a etapa de amplificação por PCR, a hibridização das sondas com o DNA alvo específico em cadeia simples resulta na sua clivagem pela atividade exonuclease 5' a 3' da DNA polimerase, resultando na separação dos corantes de sinalização e de supressão e a geração de um sinal fluorescente. Em cada ciclo da PCR, são geradas quantidades crescentes de sondas clivadas e o sinal cumulativo do corante sinalizador aumenta concomitantemente. Uma vez que os dois corantes sinalizadores específicos são medidos a comprimentos de onda definidos, é possível detectar e discriminar simultaneamente o alvo amplificado do HBV e do DNA-QS.

## Reagentes e materiais

### Reagentes e controles do cobas® HBV

Os materiais fornecidos para o cobas® HBV encontram-se na Tabela 1. Materiais necessários, mas não fornecidos podem ser encontrados na Tabela 2, Tabela 3, Tabela 4, Tabela 9 até à Tabela 11.

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

**Tabela 1** cobas® HBV

#### cobas® HBV

Conservar entre 2 e 8 °C

Cassete de 192 testes (P/N 09040820190)





Componentes do kit	Ingredientes do reagente	Quantidade por kit 192 testes
<b>Solução de proteinase (PASE)</b>	Tampão Tris, < 0,05% de EDTA, cloreto de cálcio, acetato de cálcio, 8% de proteinase EUH210: Fichas de segurança fornecida a pedido. EUH208: Pode desencadear uma reação alérgica. Contém: subtilisina, 9014-01-1	22,3 ml
<b>Padrão de quantificação de DNA (DNA-QS)</b>	Tampão Tris, < 0,05% EDTA, < 0,001% estrutura de DNA não HBV contendo uma região de ligação de primer não HBV e uma região de sonda única (DNA não infeccioso), 0,002% de RNA de Poli rA (sintético), < 0,1% de azida de sódio	21,2 ml
<b>Tampão de Eluição (EB)</b>	Tampão Tris, 0,2% de 4-hidroxibenzoato de metilo	21,2 ml
<b>Reagente 1 da Mistura Principal (MMX-R1)</b>	Acetato de manganês, hidróxido de potássio, < 0,1% de azida de sódio	7,5 ml
<b>Reagente 2 da Mistura Principal de HBV (HBV MMX-R2)</b>	Tampão de tricina, acetato de potássio, 18% de sulfóxido de dimetilo, glicerol, < 0,1% de Tween 20, EDTA, < 0,12% de dATP, dCTP, dGTP, dUTP, < 0,01% de primers de HBV a jusante e a montante, < 0,01% primers senso e anti-senso do padrão de quantificação, < 0,01% de sondas de oligonucleótido marcadas com fluorescência específicas do HBV e do padrão de quantificação HBV, < 0,01% aptâmero oligonucleotídico, < 0,01% de polimerase do DNA Z05D, < 0,10% de enzima AmpErase (uracil-N-glicosilase) (de origem microbiana), < 0,1% de azida de sódio	9,7 ml

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

Conservar entre 2 e 8 °C

Para utilização no sistema cobas® 5800 e nos sistemas cobas® 6800/8800 com a versão de software 2.0 ou superior (P/N 09040773190)

Para utilização nos sistemas cobas® 6800/8800 com a versão do software 1.4 (P/N 06997767190 e P/N 09040773190)

Componentes do kit	Ingredientes do reagente	Quantidade por kit	Símbolo e advertência de segurança*
<b>Controle positivo baixo de HBV/HCV/HIV-1 (HBV/HCV/HIV-1 L(+))C)</b>	< 0,001% de armored RNA do HIV-1 grupo M, encapsulado na proteína do envelope de bacteriófago MS2, < 0,001% de DNA (de plasmídeo) sintético do HBV, encapsulado na proteína do envelope de bacteriófago Lambda, < 0,001% de (armored) RNA sintético do HCV, encapsulado na proteína do envelope de bacteriófago MS2, plasma humano normal, não-reativo em testes aprovados para anticorpos do HCV, anticorpos do HIV-1/2, HBsAg, anticorpos do HBc; RNA do HIV-1, RNA do HIV-2, RNA do HCV e DNA do HBV não detectáveis por métodos de PCR  < 0,1% de conservante ProClin® 300**	5,2 ml (8 × 0,65 ml)	  <p><b>ALERTA</b></p> <p>H317: Pode provocar uma reação alérgica cutânea. H412: Nocivo para os organismos aquáticos com efeitos duradouros. P261: Evite respirar névoas ou vapores. P273: Evitar a liberação para o ambiente. P280: Use luvas de proteção. P333 + P313: Em caso de irritação ou erupção cutânea: consulte um médico. P362 + P364: Dispa a roupa contaminada e lave antes de usar novamente. P501: Elimine o conteúdo/recipiente em uma instalação de eliminação de resíduos aprovada. 55965-84-9 Massa de reação de 5-cloro-2-metil-2H-isotiazol-3-ona e 2-metil-2H-isotiazol-3-ona (3:1).</p>
<b>Controle positivo alto de HBV/HCV/HIV-1 (HBV/HCV/HIV-1 H(+))C)</b>	< 0,001% de (armored) RNA sintético de título elevado do HIV-1 grupo M, encapsulado na proteína do envelope de bacteriófago MS2, < 0,001% de DNA (de plasmídeo) sintético do HBV, encapsulado na proteína do envelope de bacteriófago Lambda, < 0,001% de (armored) RNA sintético do HCV, encapsulado na proteína do envelope de bacteriófago MS2, plasma humano normal, não-reativo em testes aprovados para anticorpos do HCV, anticorpos do HIV-1/2, HBsAg, anticorpos do HBc; RNA do HIV-1, RNA do HIV-2, RNA do HCV e DNA do HBV não detectáveis por métodos de PCR  < 0,1% de conservante ProClin® 300**	5,2 ml (8 × 0,65 ml)	  <p><b>ALERTA</b></p> <p>H317: Pode provocar uma reação alérgica cutânea. H412: Nocivo para os organismos aquáticos com efeitos duradouros. P261: Evite respirar névoas ou vapores. P273: Evitar a liberação para o ambiente. P280: Use luvas de proteção. P333 + P313: Em caso de irritação ou erupção cutânea: consulte um médico. P362 + P364: Dispa a roupa contaminada e lave antes de usar novamente. P501: Elimine o conteúdo/recipiente em uma instalação de eliminação de resíduos aprovada. 55965-84-9 Massa de reação de 5-cloro-2-metil-2H-isotiazol-3-ona e 2-metil-2H-isotiazol-3-ona (3:1).</p>

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


\*\* Substância perigosa

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

Conservar entre 2 e 8 °C

Para utilização no sistema **cobas®** 5800 e nos sistemas **cobas®** 6800/8800 com a versão de software 2.0 ou superior (P/N 09051554190)

Para utilização nos sistemas **cobas®** 6800/8800 com a versão do software 1.4 (P/N 07002220190 e P/N 09051554190)


<b>Componentes do kit</b>	<b>Ingredientes do reagente</b>	<b>Quantidade por kit</b>	<b>Símbolo e advertência de segurança*</b>
<b>Controle negativo de plasma humano normal (NHP-NC)</b>	Plasma humano normal, não-reativo em testes aprovados para anticorpos do HCV, anticorpos do HIV-1/2, HBsAg, anticorpos do HBe; RNA do HIV-1, RNA do HIV-2, RNA do HCV e DNA do HBV não detectável por métodos de PCR  0,1% de conservante ProClin® 300**	16 ml (16 × 1 ml)	 <p><b>ALERTA</b></p> <p>H317: Pode provocar uma reação alérgica cutânea.  P261: Evite respirar as poeiras/fumos/gases/névoas/vapores/aerossóis.  P272: A roupa de trabalho contaminada não pode sair do local de trabalho.  P280: Use luvas de proteção.  P333 + P313: Em caso de irritação ou erupção cutânea: consulte um médico.  P362 + P364: Dispa a roupa contaminada e lave antes de usar novamente.  P501: Elimine o conteúdo/recipiente em uma instalação de eliminação de resíduos aprovada.</p> <p>55965-84-9 Massa de reação de: 5-cloro-2-metil-4-isotiazolina-3-ona [n.º EC 247-500-7] e 2-metil-2H-isotiazol-3-ona [n.º EC 220-239-6] (3:1)</p>

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

\*\* Substância perigosa

## Reagentes cobas® omni para preparação da amostra

Tabela 4 Reagentes cobas® omni para preparação da amostra

Reagentes	Ingredientes do reagente	Quantidade por kit	Símbolo e advertência de segurança*
<b>cobas® omni MGP Reagent (MGP)</b> Conservar entre 2 e 8 °C (P/N 06997546190)	Partículas de vidro magnéticas, Tampão Tris, 0,1% de 4-hidroxibenzoato de metilo, < 0,1% de azida de sódio	480 testes	Não aplicável
<b>cobas® omni Specimen Diluent (SPEC DIL)</b> Conservar entre 2 e 8 °C (P/N 06997511190)	Tampão Tris, 0,1% de 4-hidroxibenzoato de metilo, < 0,1% de azida de sódio	4 × 875 ml	Não aplicável
<b>cobas® omni Lysis Reagent (LYS)</b> Conservar entre 2 e 8 °C (P/N 06997538190)	43% (p/p) de tiocianato de guanidina**, 5% (p/v) de polidocanol**, 2% (p/v) de ditiotreitol**, citrato de sódio dihidratado	4 × 875 ml	 <p><b>PERIGO</b></p> <p>H302 + H332: Nocivo por ingestão e por inalação.            H314: Provoca queimaduras graves na pele e lesões oculares graves.            H412: Nocivo para os organismos aquáticos com efeitos duradouros.            EUH032: Em contato com ácidos libera gás muito tóxico.            P261: Evite respirar as poeiras/fumos/gases/névoas/vapores/aerossóis.            P273: Evitar a liberação para o ambiente.            P280: Use luvas de proteção/vestuário de proteção/proteção ocular/proteção facial.            P303 + P361 + P353: SE ENTRAR EM CONTATO COM A PELE (ou o cabelo): dispa toda a roupa contaminada imediatamente. Enxague a pele com água.            P304 + P340 + P310: EM CASO DE INALAÇÃO: retirar a pessoa para uma zona ao ar livre e mantê-la em uma posição confortável para a respiração. Contate imediatamente um CENTRO DE INFORMAÇÕES ANTIVENENO/médico.            P305 + P351 + P338 + P310: SE ENTRAR EM CONTATO COM OS OLHOS: enxague com água cuidadosamente durante vários minutos. Se usar lentes de contato, retire-as, se possível. Continue enxaguando. Contate imediatamente um CENTRO DE INFORMAÇÕES ANTIVENENO/médico.            593-84-0 Tiocianato de guanidina            9002-92-0 Polidocanol            3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutano-2,3-diol</p>
<b>cobas® omni Wash Reagent (WASH)</b> Conservar entre 15 e 30 °C (P/N 06997503190)	Citrato de sódio dihidratado, 0,1% de 4-hidroxibenzoato de metilo	4,2 l	Não aplicável

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

\*\* Substância perigosa

09198946001-03PTBR

Doc Rev. 4.0

10

## Requisitos de armazenagem de reagentes

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

Se os reagentes não forem carregados nos sistemas cobas® 5800/6800/8800, armazene-os à temperatura correspondente especificada em Tabela 5.

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

Reagente	Temperatura de armazenagem
cobas® HBV	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

## Requisitos de manuseio de reagentes para o sistema cobas® 5800 e os sistema cobas® 6800/8800

Os reagentes carregados no sistema cobas® 5800 ou nos sistemas cobas® 6800/8800 são armazenados a temperaturas apropriadas, e sua validade é monitorada e controlada pelo sistema. O sistema permite que sejam usados reagentes apenas se todas as condições de manuseio indicadas na Tabela 6, Tabela 7 e na Tabela 8 forem satisfeitas. O sistema impede automaticamente a utilização de reagentes expirados. A restante estabilidade do kit aberto e do número de kits usa informações para reagentes específicos para o ensaio está acessível através da interface de usuário do sistema.

**Tabela 6** Condições de manuseio do reagente monitoradas e exigidas pelo sistema cobas® 5800

Reagente	Estabilidade do kit aberto	Número de utilizações do kit	Estabilidade a bordo do equipamento
cobas® HBV	90 dias desde a primeira utilização	40	36 dias desde o carregamento
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	Frasco de utilização única	8	36 dias desde o carregamento
cobas® NHP Negative Control Kit	Frasco de utilização única	16	36 dias desde o carregamento

**Tabela 7** Condições de validade do reagente monitoradas e controladas pelos sistemas cobas® 6800/8800

Reagente	Estabilidade do kit aberto	Número de utilizações do kit	Estabilidade a bordo do equipamento (a bordo do equipamento fora do refrigerador)
cobas® HBV	90 dias desde a primeira utilização	40	40 horas desde o carregamento
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	Frasco de utilização única	8	8 horas desde o carregamento
cobas® NHP Negative Control Kit	Frasco de utilização única	16	10 horas desde o carregamento

Tabela 8 mostra a estabilidade do kit aberto dos reagentes **cobas® omni**. Antes de cada corrida, o sistema verifica a estabilidade do kit aberto e garante o volume de enchimento suficiente. Por isso, estes reagentes não têm número de utilizações do kit nem estabilidade a bordo atribuída.

**Tabela 8** **cobas® omni** condição de validade do reagente monitorada e controlada pelos sistemas **cobas® 5800/6800/8800**

Reagente	Estabilidade do kit aberto
<b>cobas® omni</b> Lysis Reagent	30 dias desde o carregamento
<b>cobas® omni</b> MGP Reagent	30 dias desde a primeira utilização
<b>cobas® omni</b> Specimen Diluent	30 dias desde o carregamento
<b>cobas® omni</b> Wash Reagent	30 dias desde o carregamento

## Materiais adicionais necessários para os sistemas **cobas® 5800/6800/8800**

**Tabela 9** Materiais para uso nos sistemas **cobas® 5800/6800/8800**

Material	P/N
<b>cobas® omni</b> Lysis Reagent	06997538190
<b>cobas® omni</b> MGP Reagent	06997546190
<b>cobas® omni</b> Specimen Diluent	06997511190
<b>cobas® omni</b> Wash Reagent	06997503190

**Tabela 10** Consumíveis para utilização no sistema **cobas® 5800\***

Material
<b>cobas® omni</b> Processing Plate 24
<b>cobas® omni</b> Liquid Waste Plate 24
<b>cobas® omni</b> Amplification Plate 24
Ponta CORE TIPS com filtro, 1 ml
Ponta CORE TIPS com filtro, 300 µl
<b>cobas® omni</b> Liquid Waste Container
Saco de resíduos sólidos ou saco de resíduos sólidos com inserto
Suporte S de tubos de 16 posições completo
Suporte de racks de 5 posições

\* Para Números de peças, consulte a Assistência ao usuário do sistema **cobas® 5800**.

**Tabela 11** Consumíveis para utilização nos sistemas **cobas® 6800/8800\***

Material
<b>cobas® omni</b> Processing Plate
<b>cobas® omni</b> Amplification Plate
<b>cobas® omni</b> Pipette Tips
<b>cobas® omni</b> Liquid Waste Container
Saco de resíduos sólidos e reservatório de resíduos sólidos ou saco de resíduos sólidos com inserto e gaveta de kit

\* Para Números de peças, consulte a Assistência ao usuário dos sistemas **cobas® 6800/8800**.

## Equipamentos e software necessários

O software do sistema **cobas**® 5800, o software dos sistemas **cobas**® 6800/8800 e o pacote de análise **cobas**® HBV (ASAP) para os sistemas **cobas**® 5800/6800/8800 devem ser instalados.

Para os sistemas **cobas**® 5800 e **cobas**® 6800/8800 com software 2.0 ou superior, o software x800 Data Manager e o PC (ou servidor) serão fornecidos com o sistema.

Para os sistemas **cobas**® 6800/8800 com a versão do software 1.4, o servidor Instrument Gateway (IG) será fornecido com os sistemas.

**Tabela 12** Equipamentos

<b>Equipamento</b>	<b>P/N</b>
Sistema <b>cobas</b> ® 5800	08707464001
Sistema <b>cobas</b> ® 6800	05524245001 e 09575154001
Sistema <b>cobas</b> ® 8800	05412722001 e 09575146001
Módulo de abastecimento de amostras dos sistemas <b>cobas</b> ® 6800/8800	06301037001 e 09936882001

Consulte a Assistência ao usuário do sistema **cobas**® 5800 ou dos sistemas **cobas**® 6800/8800 para informações adicionais.

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

# Precauções e requisitos de manuseio

## Alertas e precauções

Tal como com qualquer procedimento de teste, boas práticas de laboratório são essenciais para o desempenho adequado deste ensaio. Devido à elevada sensibilidade deste teste, deverão ser tomadas as devidas precauções para manter os reagentes e as misturas de amplificação livres de contaminação.

- Apenas para diagnóstico *in vitro*.
- O teste **cobas**® HBV não foi avaliado para uso como teste de rastreamento da presença de HBV em sangue ou em produtos sanguíneos, nem como teste de diagnóstico visando confirmar a presença de infecção por HBV.
- Todas as amostras de pacientes devem ser manuseadas como se fossem infecciosas, utilizando boas práticas laboratoriais, conforme descrito em Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories e no Documento M29-A4 do CLSI.<sup>19,20</sup> Somente pessoal experiente no manuseio de materiais infecciosos e no uso do **cobas**® HBV e do sistema **cobas**® 5800 ou dos sistemas **cobas**® 6800/8800 deve executar esse procedimento.
- Todos os materiais de origem humana devem ser considerados potencialmente infecciosos e devem ser manipulados com precauções universais. Se ocorrer derrame, desinfete imediatamente com uma solução preparada de fresco de hipoclorito de potássio ou de sódio a 0,5% em água destilada ou desionizada ou siga os procedimentos apropriados do laboratório.
- O **cobas**® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit e o **cobas**® NHP Negative Control Kit contêm plasma derivado do sangue humano. O material de origem foi submetido a testes aprovados de anticorpos e considerado como não-reativo para a presença de anticorpos do HCV, anticorpos do HIV-1/2, HBsAg, e anticorpos do HBc. Os testes de plasma humano normal por métodos de PCR não apresentaram quaisquer RNA do HIV-1 (grupos M e O), RNA do HIV-2, RNA do HCV e DNA do HBV detectáveis. Nenhum método de teste conhecido pode oferecer uma garantia completa de que os produtos derivados do sangue humano não transmitirão agentes infecciosos.
- **Não congele sangue total ou quaisquer amostras armazenadas em tubos primários.**
- Para garantir o desempenho ideal do teste, use somente consumíveis necessários fornecidos ou especificados.
- Estão disponíveis Fichas de Dados de Segurança (FDS) que podem ser pedidas ao representante local da Roche.
- Para garantir que o teste é executado corretamente, siga os procedimentos e diretrizes fornecidos rigorosamente. Qualquer desvio destes procedimentos e diretrizes poderá afetar o desempenho ideal do teste.
- Poderão ocorrer resultados falsos positivos se a contaminação por arraste de amostras não for controlada de forma adequada durante o manuseio e processamento da amostra.
- Informe as autoridades competentes locais e o fabricante sobre quaisquer incidentes graves que possam ocorrer ao utilizar este ensaio.

## Manuseio de reagentes

- Para evitar a contaminação por arraste de amostras ou controles, manuseie todos os reagentes, controles e amostras conforme as boas práticas de laboratório.
- Inspeção visualmente todas as cassetes de reagente, diluentes, reagente de lise e reagente de lavagem, antes de serem utilizados, para se certificar de que não existem quaisquer sinais de fugas. Se existir qualquer indício de vazamento, não use esse material para testes.

- O **cobas® omni** Lysis Reagent contém tiocianato de guanidina, um produto químico potencialmente perigoso. Evite o contato de reagentes com a pele, os olhos ou membranas mucosas. Em caso de contato, lave imediatamente a zona afetada com água abundante, caso contrário poderão ocorrer queimaduras.
- O kit de teste **cobas® HBV**, o **cobas® omni** MGP Reagent e o **cobas® omni** Specimen Diluent contêm azida de sódio como conservante. Evite o contato de reagentes com a pele, os olhos ou membranas mucosas. Em caso de contato, lave imediatamente a zona afetada com água abundante, caso contrário poderão ocorrer queimaduras. No caso de derrame destes reagentes, dilua com água antes de passar com um pano para secar.
- Não permita que **cobas® omni** Lysis Reagent, que contém tiocianato de guanidina, entre em contato com solução de hipoclorito de potássio ou de sódio. Esta mistura pode produzir um gás altamente tóxico.
- Elimine todos os materiais que tenham entrado em contato com amostras e reagentes, de acordo com regulamentações nacionais, estaduais e locais.

## Boas práticas de laboratório

- Não execute a pipetagem com a boca.
- Não coma, não beba nem fume nas áreas de trabalho.
- Use luvas de laboratório, bata de laboratório e proteção ocular quando manusear amostras e reagentes. Para evitar contaminação, as luvas devem ser trocadas entre o manuseio de amostras e o manuseio de kits **cobas® HBV** e reagentes **cobas® omni**. Evite contaminar as luvas manuseando amostras e controles.
- Lave as mãos muito bem após manusear amostras e reagentes do kit, e após retirar as luvas.
- Limpe e desinfete cuidadosamente todas as superfícies de trabalho do laboratório com uma solução preparada de fresco de hipoclorito de potássio ou de sódio a 0,5% em água desionizada ou destilada. Seguidamente, esfregue a superfície com um pano com etanol a 70%.
- Se o derrame ocorrer no equipamento **cobas® 5800** ou nos equipamentos **cobas® 6800/8800**, siga as instruções indicadas na Assistência ao usuário do sistema **cobas® 5800** ou dos sistemas **cobas® 6800/8800** para limpar e descontaminar adequadamente a superfície do(s) equipamento(s).

## Coleta, transporte e armazenagem de amostras

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

Armazene todas as amostras às temperaturas especificadas.

A estabilidade da amostra é afetada por temperaturas elevadas.

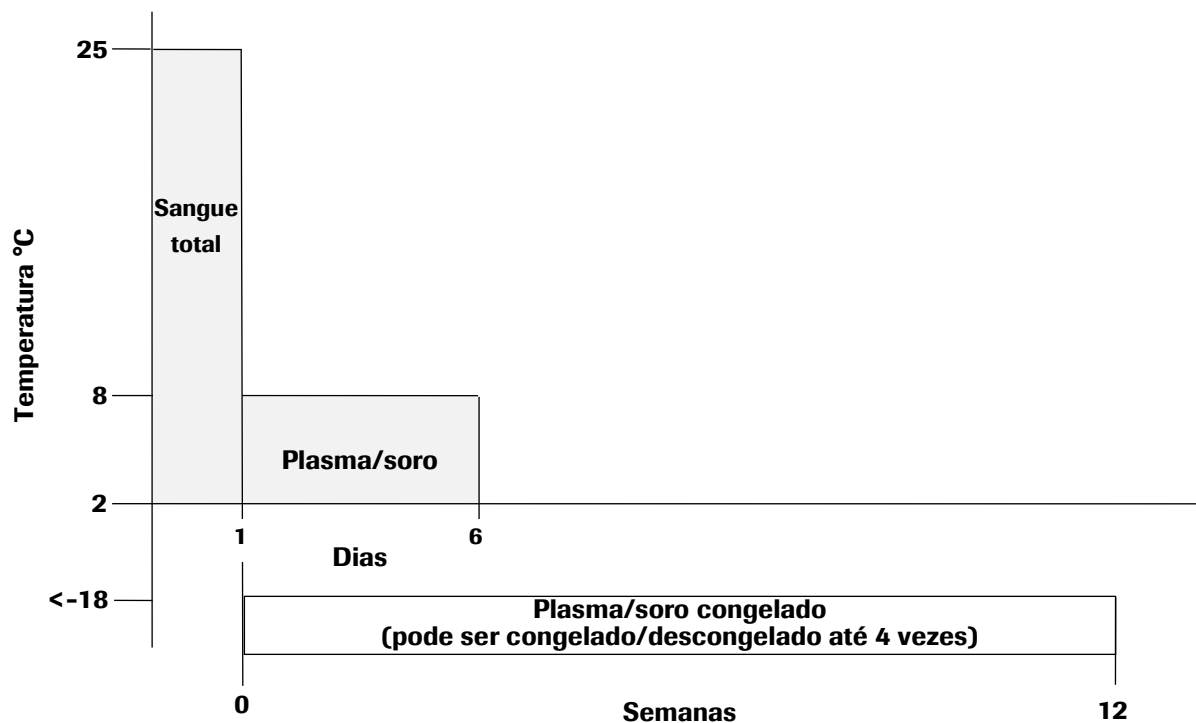
Se usar amostras congeladas em tubos secundários, coloque as amostras à temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) até ficarem completamente descongeladas e, em seguida, misture brevemente (p. ex., com agitação forte durante 3 a 5 segundos) e centrifugue para coletar todo o volume de amostra no fundo do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

## Amostras

- O sangue total deve ser coletado em tubos de separação de soro SST™, em tubos de preparação de plasma para métodos de teste de diagnóstico molecular BD Vacutainer® PPT™ ou em tubos esterilizados que usem EDTA como anticoagulante. Siga as instruções do fabricante do tubo de colheita de amostra. Consulte a Figura 1.
- O sangue total coletado em tubos de separação de soro SST™, em tubos de preparação de plasma para métodos de teste de diagnóstico molecular BD Vacutainer® PPT™ ou em tubos esterilizados que usem EDTA como anticoagulante pode ser armazenado e/ou transportado até 24 horas entre 2 °C e 25 °C antes da preparação do plasma/soro. A centrifugação deve ser realizada de acordo com as instruções do fabricante.

- Após a separação, as amostras de plasma/soro podem ser armazenadas em tubos secundários durante até 6 dias entre 2 e 8 °C ou durante até 12 semanas a temperatura  $\leq -18$  °C.
- Para armazenagem de longo prazo até 6 meses, recomendam-se temperaturas  $\leq -60$  °C.
- As amostras de plasma/soro são estáveis até quatro ciclos de congelamento/descongelamento a  $\leq -18$  °C.

**Figura 1** Condições de armazenagem de amostras



- Se as amostras tiverem de ser enviadas, estas devem ser embaladas e rotuladas em conformidade com os regulamentos locais e/ou internacionais aplicáveis ao transporte de amostras e agentes etiológicos.

# Instruções de uso

## Notas do procedimento

- Não utilize reagentes do teste **cobas**® HBV, do **cobas**® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit, do **cobas**® NHP Negative Control Kit ou do **cobas**® **omni** depois de expiradas as respectivas datas de expiração.
- Não reutilize consumíveis. Os consumíveis são para uma única utilização.
- É possível executar o **cobas**® HBV com dois volumes mínimos de amostra obrigatórios de 350 µl (para o fluxo de trabalho de amostras de 200 µl) e 650 µl (para o fluxo de trabalho de amostras de 500 µl). Figura 2 e Figura 3 abaixo resumem o procedimento de teste.

## Execução do **cobas**® HBV nos sistemas **cobas**® 5800/6800/8800

- A operação do equipamento está descrita detalhadamente na Assistência ao usuário do sistema **cobas**® 5800 ou dos sistemas **cobas**® 6800/8800.
- Para a manutenção adequada dos equipamentos, consulte a Assistência ao usuário do sistema **cobas**® 5800 ou dos sistemas **cobas**® 6800/8800.
- Certifique-se de que as etiquetas de código de barras dos tubos de amostra estão visíveis mediante as aberturas laterais das racks de amostras MPA ou RD5. Para as especificações corretas dos códigos de barras e informações adicionais sobre o carregamento de tubos de amostra, consulte a Assistência ao usuário do sistema **cobas**® 5800 ou dos sistemas **cobas**® 6800/8800.

**Figura 2** Procedimento de teste cobas® HBV no sistema cobas® 5800

<b>1</b>	Iniciar sessão no sistema
<b>2</b>	Carregar amostras no sistema: <ul style="list-style-type: none"><li>• Carregar racks de amostras no sistema</li><li>• O sistema prepara automaticamente</li><li>• Pedir testes</li></ul>
<b>3</b>	Reabastecer reagentes e consumíveis conforme solicitado pelo sistema <ul style="list-style-type: none"><li>• Carregar a(s) cassete(s) de reagente específica(s) do teste</li><li>• Carregar mini racks de controle</li><li>• Carregar pontas de processamento</li><li>• Carregar pontas de eluição</li><li>• Carregar placas de processamento</li><li>• Carregar placas de resíduos líquidos</li><li>• Carregar placas de amplificação</li><li>• Carregar cassete de MGP</li><li>• Reabastecer diluente de amostras</li><li>• Reabastecer reagente de lise</li><li>• Reabastecer solução de lavagem</li></ul>
<b>4</b>	Inicie a corrida pressionando o botão de iniciar processamento na interface de usuário; todas as corridas subsequentes iniciarão automaticamente se não forem adiadas manualmente
<b>5</b>	Revisar e exportar os resultados
<b>6</b>	Retirar e colocar a tampa nos tubos de amostra que cumprem os requisitos mínimos de volume, se necessário para uso futuro. Limpar o equipamento: <ul style="list-style-type: none"><li>• Descarregar mini racks de controle vazias</li><li>• Descarregar a(s) cassete(s) de reagente específica(s) do teste</li><li>• Esvaziar gaveta de placas de amplificação já utilizadas</li><li>• Esvaziar o reservatório de resíduos líquidos</li><li>• Esvaziar o reservatório de resíduos sólidos</li></ul>

**Figura 3** Procedimento de teste cobas® HBV nos sistemas cobas® 6800/8800

<b>1</b>	Iniciar sessão no sistema Pressionar “Iniciar” para preparar o sistema Pedir testes
<b>2</b>	Reabastecer reagentes e consumíveis conforme solicitado pelo sistema <ul style="list-style-type: none"><li>• Carregar a cassete de reagente específica do teste</li><li>• Carregar cassetes de controle</li><li>• Carregar pontas de pipetagem</li><li>• Carregar placas de processamento</li><li>• Carregar reagente MGP</li><li>• Carregar placas de amplificação</li><li>• Reabastecer diluente de amostras</li><li>• Reabastecer reagente de lise</li><li>• Reabastecer solução de lavagem</li></ul>
<b>3</b>	Carregar amostras no sistema: <ul style="list-style-type: none"><li>• Colocar as racks de amostras e as racks para pontas obstruídas no módulo de abastecimento de amostras</li><li>• Confirmar que as amostras foram aceitas no módulo de transferência</li></ul>
<b>4</b>	Iniciar a corrida, pressionando o botão “Iniciar manualmente” na interface de usuário ou deixando que se inicie automaticamente passados 120 minutos ou quando o batch estiver cheio
<b>5</b>	Revisar e exportar os resultados
<b>6</b>	Retirar colocar a tampa nos tubos de amostra que cumprem os requisitos mínimos de volume, se necessário para uso futuro. Limpar o equipamento: <ul style="list-style-type: none"><li>• Descarregar cassetes de controle vazias</li><li>• Esvaziar gaveta de placas de amplificação já utilizadas</li><li>• Esvaziar o reservatório de resíduos líquidos</li><li>• Esvaziar o reservatório de resíduos sólidos</li></ul>

## Resultados

O sistema **cobas**® 5800 e os sistemas **cobas**® 6800/8800 determinam automaticamente a concentração de DNA de HBV das amostras e dos controles. A concentração de DNA de HBV é expressa em unidades internacionais por mililitro (UI/ml).

### Controle de qualidade e validade dos resultados no sistema **cobas**® 5800 e nos sistemas **cobas**® 6800/8800 com versão 2.0 de software ou superior

- São processados, pelo menos, a cada 72 horas ou com cada novo lote de kit, um controle negativo **cobas**® NHP Negative Control [(-) C] e dois controles positivos **cobas**® HBV/HCV/HIV-1 Positive Control, um controle positivo baixo [HxV L (+) C] e um controle positivo alto [HxV H (+) C]. Os controles positivo e/ou negativo podem ser programados mais frequentemente com base nos regulamentos locais e/ou nos procedimentos do laboratório.
- No relatório e/ou no software, verifique se existem sinalizadores e seus resultados para garantir a validade do batch (consulte a Assistência ao usuário do gestor de dados x800 para ver uma “Lista de códigos do sinalizador”).
- Os resultados dos controles são exibidos no aplicativo “Controles” do software.
- Os controles estão assinalados com um “Válido” na coluna “Resultado de controle”, se o respectivo alvo do controle for considerado válido. Os controles estão assinalados com um “Inválido” na coluna “Resultado de controle”, se o respectivo alvo do controle for considerado inválido.
- Os controles assinalados com um “Inválido” exibem um sinalizador na coluna “Sinalizadores”. Na visão de detalhes, são exibidas mais informações sobre o motivo pelo qual o controle é mostrado como inválido, incluindo informações sobre o sinalizador.
- Se um dos controles for inválido, é necessário repetir todos os controles e todas as amostras associadas ao teste.

A validação de resultados é efetuada automaticamente pelo software do equipamento com base nos resultados do controle.

**NOTA:** o sistema **cobas**® 5800 e os sistemas **cobas**® 6800/8800 são fornecidos com a versão 2.0 ou superior do software com a predefinição de executar um conjunto de controles (positivo e negativo) com cada corrida, mas pode ser configurado para uma programação menos frequente para até cada 72 horas com base nos regulamentos locais e/ou nos procedimentos do laboratório. Para mais informações, contate seu técnico de assistência Roche e/ou o serviço de apoio ao cliente da Roche.

### Controle de qualidade e validade dos resultados nos sistemas **cobas**® 6800/8800 com a versão do software 1.4

- Com cada batch, são processados um controle negativo **cobas**® NHP Negative Control [(-) C] e dois controles positivos **cobas**® HBV/HCV/HIV-1 Positive Control: um controle positivo baixo [HxV L (+) C] e um controle positivo alto [HxV H (+) C].
- No software e/ou nos relatórios, verifique os alarmes e os resultados associados, para se certificar da validação do batch.
- Todos os alarmes são descritos na Assistência ao usuário dos sistemas **cobas**® 6800/8800.
- O batch é válido se não aparecer nenhum alarme para nenhum dos controles. Se o batch for inválido, é necessário repetir os testes de todo o batch.

A validação de resultados é efetuada automaticamente pelo software do equipamento com base nos resultados do controle.

## Sinalizadores de controle nos sistemas cobas® 6800/8800 com versão 1.4 do software

**Tabela 13** Sinalizadores de controles negativos e positivos

Controle negativo	Alarme	Resultado	Interpretação
(-) C	Q02 (Batch de controle, falhou)	Invalid	Um resultado inválido ou o resultado do título calculado do controle negativo não é negativo.
Controle positivo	Alarme	Resultado	Interpretação
HxV L (+) C	Q02 (Batch de controle, falhou)	Invalid	Um resultado inválido ou o resultado de título calculado do controle positivo baixo não está dentro da faixa atribuída.
HxV H (+) C	Q02 (Batch de controle, falhou)	Invalid	Um resultado inválido ou o resultado do título calculado do controle positivo alto não está dentro da faixa atribuída.

## Interpretação de resultados para sistemas cobas® 5800/6800/8800

Para um batch de controle válido, verifique todas as amostras individuais relativamente a sinalizadores nos relatórios e/ou no software do sistema cobas® 5800 e dos sistemas cobas® 6800/8800. A interpretação do resultado deverá ser como se segue:

- Uma bateria válida pode incluir resultados de amostra válidos e inválidos.

**Tabela 14** Resultados do alvo para interpretação dos resultados do alvo individual

Resultados	Interpretação
Target Not Detected	DNA de HBV não detectado. Reportar resultados como “HBV não detectado”.
< Titer Min	O título calculado está abaixo do limite inferior de quantificação (LLOQ) do ensaio. Reportar resultados como “HBV detectado, inferior a (título mín.)”. Título mín. = 10 UI/ml (500 µl) Título mín. = 25 UI/ml (200 µl)
Título	O título calculado está dentro da faixa linear do ensaio – superior ou igual ao título mín. e inferior ou igual ao título máx. Reportar resultados como “(Título) de HBV detectado”.
> Titer Max <sup>a</sup>	O título calculado está acima do limite superior de quantificação (ULOQ) do ensaio. Reportar resultados como “HBV detectado, superior a (título máx.)”. Título máx. = 1,00E+09 UI/ml (500 µl e 200 µl)

<sup>a</sup> Resultado de amostra > Titer Max refere-se às amostras positivas de HBV detectadas com títulos acima do limite superior de quantificação (ULOQ). Caso se deseje um resultado quantitativo, a amostra original deve ser diluída com plasma EDTA ou soro negativo para o HBV, dependendo do tipo da amostra original e o teste deve ser repetido. Multiplique o resultado reportado pelo fator de diluição.

## Interpretação dos resultados no sistema cobas® 5800 e nos sistemas cobas® 6800/8800 com a versão do software 2.0 ou superior

Os resultados das amostras são exibidos no aplicativo “Resultados” do software.

Para um batch de controle válido, verifique todas as amostras individuais relativamente a sinalizadores no software e/ou no relatório. A interpretação do resultado deverá ser como se segue:

- As amostras associadas ao batch de controle válido são indicados como “Válido” na coluna “Resultado de controle”, se todos os Resultados dos alvos de controle forem reportados como válidos. As amostras associadas ao batch de controle falhado são indicados como “Inválido” na coluna “Resultado de controle”, se todos os Resultados dos alvos de controle forem reportados como inválidos.
- Se os controles associados a um resultado da amostra forem inválidos, será adicionado um sinalizador específico ao resultado da amostra como se segue:
  - Q05D: falha de validação de resultado, devido a um controle positivo inválido
  - Q06D: falha de validação de resultado, devido a um controle negativo inválido
- Os valores na coluna “Resultados” para o resultado do alvo de amostra individual deve ser interpretado como indicado na Tabela 14 acima.
- Se um ou mais alvos de amostra estiverem marcados com “Inválido”, o software indica um sinalizador na coluna “Sinalizadores”. Na visão de detalhes, são exibidas mais informações sobre o motivo por que o(s) alvos de amostra é(são) mostrado(s) como inválido(s), incluindo informações sobre o sinalizador.

## Interpretação de resultados nos sistemas cobas® 6800/8800 com versão 1.4 do software

Para um batch válido, verifique todas as amostras individuais relativamente a sinalizadores no software e/ou no relatório.

A interpretação do resultado deverá ser como se segue:

- As amostras estão assinaladas com “Sim” na coluna “Válido” se todos os resultados dos alvos pedidos indicaram resultados válidos. As amostras assinaladas com “Não” na coluna “Válido” podem necessitar de interpretação e ação adicionais.
- Os valores do resultado do alvo de amostra individual devem ser interpretados como indicado na Tabela 14 acima.

## Limitações processuais

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

- Devido a diferenças inerentes entre tecnologias, recomenda-se que, antes de mudarem de uma tecnologia para outra, os usuários realizem estudos de correlação de métodos em seus laboratórios, para qualificar diferenças tecnológicas. Os usuários devem seguir suas próprias políticas/procedimentos específicos.
- O **cobas**<sup>®</sup> HBV não foi concebido para uso como teste de rastreamento da presença do HBV no sangue ou em produtos derivados do sangue, nem como teste de diagnóstico visando confirmar a presença de infecção por HBV.

## Avaliação do desempenho não clínico

### Equivalência dos sistemas

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

### Principais características do desempenho

#### Limite de detecção (LoD)

##### Padrão Internacional da OMS

O limite de detecção do **cobas**® HBV foi determinado mediante a análise de diluições em série do padrão internacional da OMS para o DNA do vírus da hepatite B relativo a ensaios com tecnologia de amplificação de ácidos nucleicos (2.º padrão internacional da OMS, NIBSC código 97/750) do genótipo A obtido do NIBSC (National Institute for Biological Standards and Control), em plasma EDTA humano e soro negativo para o HBV, usando volumes de processamento de amostras de 500 µl e 200 µl. Foram testados painéis de oito níveis de concentração e ainda um negativo com volume de processamento de amostras de 500 µl e de nove níveis de concentração com volume de processamento de amostras de 200 µl com três lotes de reagentes de teste **cobas**® HBV, corridas múltiplas, dias, operadores e equipamentos diferentes.

Os resultados de soro e plasma EDTA com ambos os volumes de processamento de amostras estão indicados da Tabela 15 a Tabela 18, respectivamente. O estudo demonstra que o **cobas**® HBV detectou DNA de HBV em uma concentração de 3 UI/ml com uma taxa de positividade  $\geq 95\%$  para um volume de processamento de amostras de 500 µl e em uma concentração de 17,5 UI/ml com uma taxa de positividade  $\geq 95\%$  para o volume de processamento de amostras de 200 µl no plasma EDTA. Para o soro, o estudo demonstra que o **cobas**® HBV detectou DNA de HBV em uma concentração de 3 UI/ml com uma taxa de positividade  $\geq 95\%$  para um volume de processamento de amostras de 500 µl e em uma concentração de 15 UI/ml com uma taxa de positividade  $\geq 95\%$  para o volume de processamento de amostras de 200 µl.

**Tabela 15** Limite de detecção em plasma EDTA (500 µl)

Concentração de título de entrada (DNA de HBV UI/ml)	Número de réplicas válidas	Número de positivos	Taxa de positividade em %
20,0	189	189	100,00
10,0	189	189	100,00
8,0	189	189	100,00
6,0	189	189	100,00
5,0	189	188	99,47
4,0	189	185	97,88
3,0	189	183	96,83
2,0	189	166	87,83
LoD por PROBIT com taxa de positividade de 95%	2,7 UI/ml Faixa de confiança de 95%: 2,4-3,1 UI/ml		

**Tabela 16** Limite de detecção em soro (500 µl)

Concentração de título de entrada (DNA de HBV UI/ml)	Número de réplicas válidas	Número de positivos	Taxa de positividade em %
20,0	189	189	100,00
10,0	189	189	100,00
8,0	189	189	100,00
6,0	189	189	100,00
5,0	189	188	99,47
4,0	189	186	98,41
3,0	189	187	98,94
2,0	189	172	91,01
LoD por PROBIT com taxa de positividade de 95%	2,4 UI/ml Faixa de confiança de 95%: 2,0-2,7 UI/ml		

**Tabela 17** Limite de detecção em plasma EDTA (200 µl)

Concentração de título de entrada (DNA de HBV UI/ml)	Número de réplicas válidas	Número de positivos	Taxa de positividade em %
50,0	189	189	100,00
30,0	189	189	100,00
25,0	189	188	99,47
20,0	189	189	100,00
17,5	189	182	96,30
15,0	189	179	94,71
12,5	189	170	89,95
10,0	189	142	75,13
5,0	189	87	46,03
LoD por PROBIT com taxa de positividade de 95%	15,5 UI/ml Faixa de confiança de 95%: 14,4-16,9 UI/ml		

**Tabela 18** Limite de detecção em soro (200 µl)

Concentração de título de entrada (DNA de HBV UI/ml)	Número de réplicas válidas	Número de positivos	Taxa de positividade em %
50,0	189	189	100,00
30,0	189	189	100,00
25,0	189	189	100,00
20,0	189	187	98,94
17,5	189	189	100,00
15,0	189	184	97,35
12,5	189	174	92,06
10,0	189	170	89,95
5,0	189	107	56,61
LoD por PROBIT com taxa de positividade de 95%	12,5 UI/ml Faixa de confiança de 95%: 11,6-13,8 UI/ml		

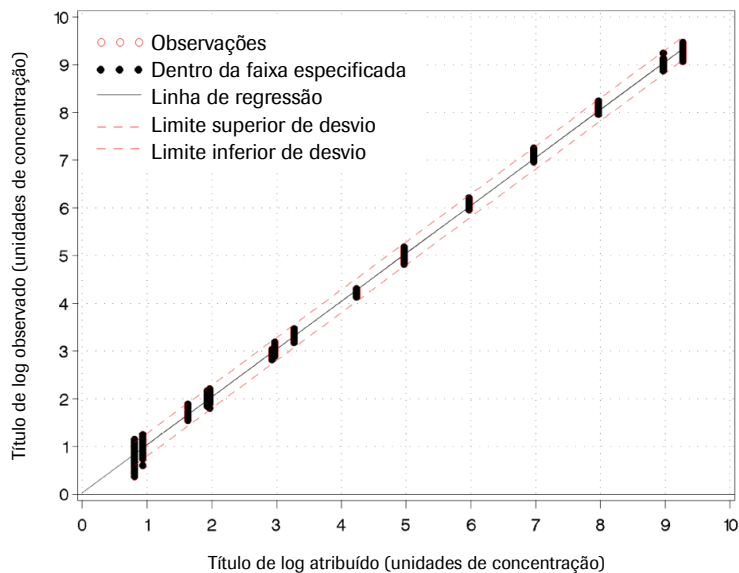
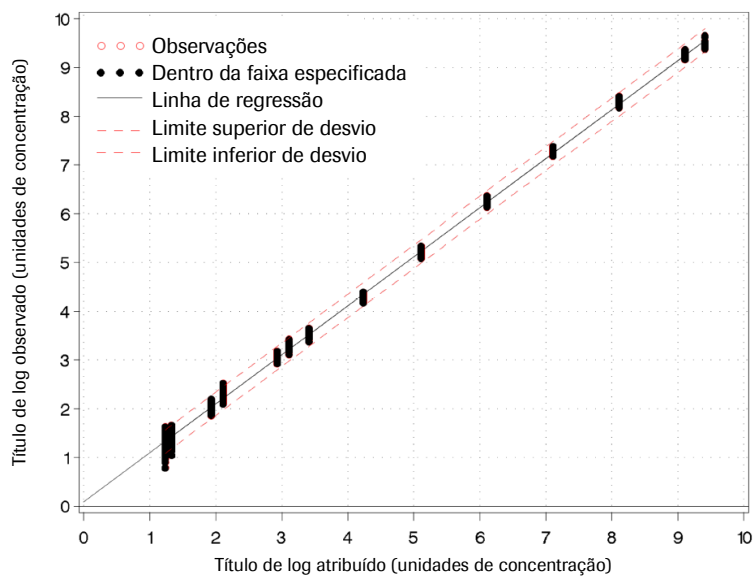
## Faixa linear

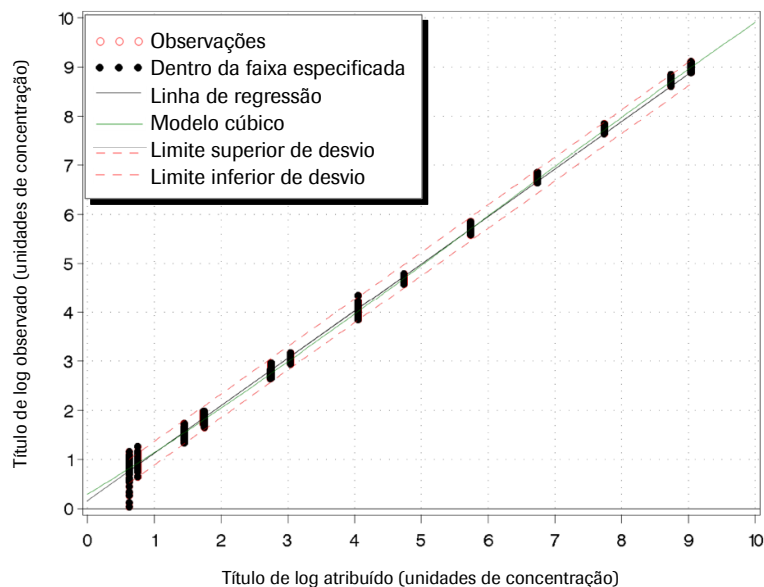
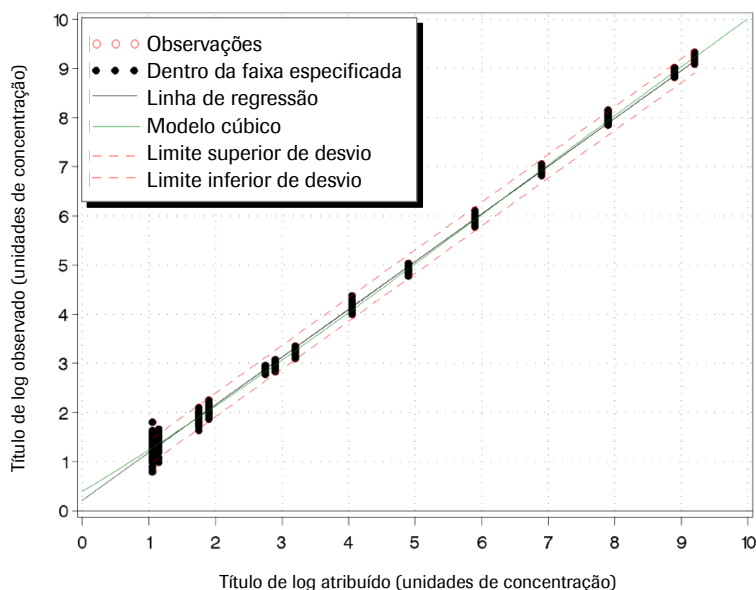
Foi conduzido um estudo de linearidade do **cobas**® HBV a partir de diluições em série de 15 membros do painel abrangendo a faixa linear destinada ao genótipo predominante (GT A). Os membros do painel de título elevado foram preparados a partir de um estoque de DNA de plasmídeo de HBV de título elevado, enquanto que os membros do painel de título baixo foram preparados a partir de uma amostra clínica. O painel de linearidade foi concebido para ter uma sobreposição de título de aproximadamente  $2 \log_{10}$  entre estes dois materiais de origens diferentes. A faixa linear estimada do **cobas**® HBV vai do LLoQ (10 UI/ml em volume de processamento de amostras de 500 µl e 25 UI/ml em volume de processamento de amostras de 200 µl) a ULoQ (1,00E+09 UI/ml). O painel de linearidade foi concebido para ir de uma concentração abaixo do LLoQ (por ex., 7,5 UI/ml) a um nível de concentração acima do ULoQ (por ex., 2,0E+09 UI/ml) e para incluir pontos de decisão clínica. Além disso, o painel de linearidade foi concebido para suportar parcialmente passos de  $1,0 \log_{10}$  ao longo da faixa linear. Foi fornecida a concentração nominal em UI/ml e a origem do DNA de HBV para cada membro do painel.

Com volume de processamento de 500 µl, o **cobas**® HBV é linear para plasma EDTA e soro a partir de 10 UI/ml a 1,00E+09 UI/ml e demonstra um desvio absoluto inferior a  $\pm 0,2 \log_{10}$  em relação à regressão não linear mais adequada. Ao longo da faixa linear, a exatidão do teste estava dentro de  $\pm 0,24 \log_{10}$ .

Com volume de processamento de 200 µl, o **cobas**® HBV é linear para plasma EDTA e soro a partir de 25 UI/ml a 1,00E+09 UI/ml e demonstra um desvio absoluto inferior a  $\pm 0,2 \log_{10}$  em relação à regressão não linear mais adequada. Ao longo da faixa linear, a exatidão do teste estava dentro de  $\pm 0,24 \log_{10}$ .

Veja Figura 4 a Figura 7 para obter resultados representativos.

**Figura 4** Determinação da faixa linear em plasma EDTA (500 µl)**Figura 5** Determinação da faixa linear em plasma EDTA (200 µl)

**Figura 6** Determinação da faixa linear em soro (500 µl)**Figura 7** Determinação da faixa linear em soro (200 µl)

## Precisão – intralaboratorial

A precisão do **cobas**® HBV foi determinada mediante análise de diluições em série de amostras clínicas de HBV (genótipo A) (AC) ou de DNA de plasmídeo de HBV em plasma EDTA negativo para o HBV ou em soro. Foram testados 10 a 12 níveis de diluição em 48 réplicas para cada nível e volume de processamento em três lotes de reagentes de teste do **cobas**® HBV, usando três instrumentos e três operadores ao longo de 12 dias. Cada amostra foi analisada de forma totalmente automática seguindo todo o procedimento do teste **cobas**® HBV em os sistemas **cobas**® 6800/8800. Portanto, a precisão aqui reportada representa todos os aspectos do procedimento de teste. Os resultados são exibidos nas Tabela 19 a Tabela 22.

O cobas® HBV demonstrou alta precisão em três lotes de reagentes testados em uma faixa de concentração de 5,00E+01 UI/ml a 1,0E+09 UI/ml com um volume de processamento de amostras de 500 µl e entre 1,00E+02 UI/ml a 1,0E+08 UI/ml (plasma EDTA) e 1,0E+09 UI/ml (soro) com volume de processamento de amostras de 200 µl.

**Tabela 19** Precisão intra-laboratório do cobas® HBV (amostras de plasma EDTA – volume de processamento de 500 µl)\*

Concentração nominal (UI/ml)	Concentração atribuída (UI/ml)	Material de origem	Plasma EDTA			
			Lote 1	Lote 2	Lote 3	Todos os lotes
			DP	DP	DP	DP junto
1,00E+09	9,32E+08	DNA de plasmídeo	0,04	0,07	0,09	0,07
1,00E+08	9,32E+07	DNA de plasmídeo	0,04	0,08	0,05	0,06
1,00E+07	9,32E+06	DNA de plasmídeo	0,06	0,05	0,04	0,05
1,00E+06	9,32E+05	DNA de plasmídeo	0,06	0,07	0,04	0,06
1,00E+05	9,32E+04	DNA de plasmídeo	0,06	0,06	0,07	0,06
2,00E+04	1,71E+04	Amostra clínica	0,05	0,03	0,03	0,04
2,00E+03	1,86E+03	DNA de plasmídeo	0,05	0,04	0,07	0,05
1,00E+03	8,54E+02	Amostra clínica	0,04	0,05	0,04	0,04
1,00E+03	9,32E+02	DNA de plasmídeo	0,06	0,06	0,05	0,06
1,00E+02	8,54E+01	Amostra clínica	0,07	0,08	0,07	0,07
1,00E+02	9,32E+01	DNA de plasmídeo	0,10	0,08	0,09	0,09
5,00E+01	4,27E+01	Amostra clínica	0,09	0,04	0,08	0,08

\* Os dados de título são considerados como tendo distribuição log-normal e são analisados de acordo com transformação log<sub>10</sub>. As colunas de desvio padrão (DP) apresentam a totalidade dos títulos com transformação logarítmica para cada um dos três lotes de reagente.

**Tabela 20** Precisão intra-laboratório do cobas® HBV (amostras de soro – volume de processamento de 500 µl)\*

Concentração nominal (UI/ml)	Concentração atribuída (UI/ml)	Material de origem	Soro			
			Lote 1	Lote 2	Lote 3	Todos os lotes
			DP	DP	DP	DP junto
1,00E+09	5,47E+08	DNA de plasmídeo	0,05	0,06	0,03	0,05
1,00E+08	5,47E+07	DNA de plasmídeo	0,03	0,04	0,03	0,04
1,00E+07	5,47E+06	DNA de plasmídeo	0,05	0,05	0,03	0,05
1,00E+06	5,47E+05	DNA de plasmídeo	0,04	0,06	0,06	0,05
1,00E+05	5,47E+04	DNA de plasmídeo	0,04	0,03	0,03	0,04
2,00E+04	1,12E+04	Amostra clínica	0,10	0,07	0,08	0,08
2,00E+03	1,09E+03	DNA de plasmídeo	0,05	0,05	0,03	0,05
1,00E+03	5,62E+02	Amostra clínica	0,03	0,14	0,03	0,09
1,00E+03	5,47E+02	DNA de plasmídeo	0,04	0,05	0,04	0,04
1,00E+02	5,62E+01	Amostra clínica	0,09	0,06	0,07	0,07
1,00E+02	5,47E+01	DNA de plasmídeo	0,05	0,07	0,04	0,06
5,00E+01	2,81E+01	Amostra clínica	0,07	0,06	0,10	0,08

\* Os dados de título são considerados como tendo distribuição log-normal e são analisados de acordo com transformação log<sub>10</sub>. As colunas de desvio padrão (DP) apresentam a totalidade dos títulos com transformação logarítmica para cada um dos três lotes de reagente.

**Tabela 21** Precisão intra-laboratório do cobas® HBV (amostras de plasma EDTA – volume de processamento de 200 µl)\*

Concentração nominal (UI/ml)	Concentração atribuída (UI/ml)	Material de origem	Plasma EDTA			
			Lote 1	Lote 2	Lote 3	Todos os lotes
			DP	DP	DP	DP junto
1,00E+08	1,28E+08	DNA de plasmídeo	0,04	0,05	0,03	0,04
1,00E+07	1,28E+07	DNA de plasmídeo	0,06	0,04	0,02	0,04
1,00E+06	1,28E+06	DNA de plasmídeo	0,03	0,04	0,04	0,03
1,00E+05	1,28E+05	DNA de plasmídeo	0,02	0,06	0,05	0,05
2,00E+04	1,71E+04	Amostra clínica	0,03	0,05	0,03	0,04
2,00E+03	2,57E+03	DNA de plasmídeo	0,05	0,06	0,05	0,05
1,00E+03	8,54E+02	Amostra clínica	0,07	0,05	0,03	0,05
1,00E+03	1,28E+03	DNA de plasmídeo	0,06	0,07	0,03	0,05
1,00E+02	8,54E+01	Amostra clínica	0,09	0,09	0,07	0,09
1,00E+02	1,28E+02	DNA de plasmídeo	0,06	0,09	0,11	0,09

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

**Tabela 22** Precisão intra-laboratório do cobas® HBV (amostras de soro – volume de processamento de 200 µl)\*

Concentração nominal (UI/ml)	Concentração atribuída (UI/ml)	Material de origem	Soro			
			Lote 1	Lote 2	Lote 3	Todos os lotes
			DP	DP	DP	DP junto
1,00E+09	7,92E+08	DNA de plasmídeo	0,04	0,03	0,03	0,04
1,00E+08	7,92E+07	DNA de plasmídeo	0,07	0,05	0,06	0,06
1,00E+07	7,92E+06	DNA de plasmídeo	0,04	0,03	0,04	0,04
1,00E+06	7,92E+05	DNA de plasmídeo	0,03	0,05	0,04	0,04
1,00E+05	7,92E+04	DNA de plasmídeo	0,06	0,07	0,03	0,06
2,00E+04	1,12E+04	Amostra clínica	0,16	0,08	0,03	0,11
2,00E+03	1,58E+03	DNA de plasmídeo	0,05	0,04	0,05	0,05
1,00E+03	5,62E+02	Amostra clínica	0,07	0,04	0,04	0,05
1,00E+03	7,92E+02	DNA de plasmídeo	0,07	0,05	0,06	0,06
1,00E+02	5,62E+01	Amostra clínica	0,09	0,10	0,07	0,09
1,00E+02	7,92E+01	DNA de plasmídeo	0,08	0,09	0,09	0,08

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

## Determinação e verificação de genótipo

O desempenho do cobas® HBV em genótipos HBV foi avaliado por:

- Determinação do limite de detecção para genótipos B a H e do mutante pré-core predominante com plasma EDTA e soro para volume de processamento de 500 µl
- Verificação do limite de detecção para genótipos B a H e do mutante pré-core predominante com plasma EDTA e soro para volume de processamento de 200 µl
- Verificação da linearidade para genótipos B a H e do mutante pré-core predominante

### Limite de detecção para genótipos B a H e do mutante pré-core predominante

O limite de detecção do cobas® HBV foi determinado mediante a análise de diluições em série de sete genótipos diferentes (B, C, D, E, F, G, H) e do mutante pré-core predominante (G1896A; C1858T) em plasma EDTA humano negativo para o HBV e soro, usando volumes de processamento de amostras de 500 µl. Foram testados painéis de oito níveis de concentração e ainda um negativo, usando três lotes de reagentes de teste cobas® HBV em corridas múltiplas, dias, operadores e instrumentos diferentes.

Os resultados do plasma EDTA e do soro do volume de processamento de amostras de 500 µl são exibidos na Tabela 23 e na Tabela 24, respetivamente. O estudo demonstra que o cobas® HBV detectou todos os genótipos de HBV testados com um limite de detecção (LoD) semelhante ao genótipo A de HBV.

**Tabela 23** Limite de detecção de genótipos de DNA de HBV em plasma EDTA (500 µl)

Genótipo	LoD por PROBIT a 95%	Faixa de confiança de 95%
GT B	3,45 UI/ml	2,95-4,32 UI/ml
GT C	4,13 UI/ml	3,32-5,82 UI/ml
GT D	4,52 UI/ml	3,59-6,49 UI/ml
GT E	3,21 UI/ml	2,76-3,98 UI/ml
GT F	1,87 UI/ml	1,66-2,24 UI/ml
GT G	2,49 UI/ml	2,17-3,02 UI/ml
GT H	6,55 UI/ml	5,33-8,77 UI/ml
Mutante pré-core	2,38 UI/ml	2,08-2,90 UI/ml

**Tabela 24** Limite de detecção de genótipos de DNA de HBV em soro (500 µl)

Genótipo	LoD por PROBIT a 95%	Faixa de confiança de 95%
GT B	3,30 UI/ml	2,76-4,30 UI/ml
GT C	3,34 UI/ml	2,83-4,23 UI/ml
GT D	2,59 UI/ml	2,17-3,42 UI/ml
GT E	2,67 UI/ml	2,25-3,49 UI/ml
GT F	1,98 UI/ml	1,72-2,45 UI/ml
GT G	2,07 UI/ml	1,75-2,66 UI/ml
GT H	3,48 UI/ml	2,89-4,60 UI/ml
Mutante pré-core	1,65 UI/ml	1,43-2,03 UI/ml

### Verificação do limite de detecção para genótipos B a H e do mutante pré-core predominante

Foram diluídas amostras clínicas de DNA de HBV de todos os genótipos (B, C, D, E, F, G, H) e do mutante pré-core predominante (G1896A; C1858T) em três níveis de concentração diferentes em plasma EDTA e soro. A determinação da taxa de positividade foi realizada com 63 réplicas para cada nível. Os testes foram efetuados com três lotes de reagentes cobas® HBV. Os resultados de plasma EDTA e de soro usando 200 µl são exibidos na Tabela 25 e na Tabela 26. Estes resultados demonstram que o cobas® HBV detectou DNA de HBV para os sete genótipos diferentes e o mutante pré-core predominante em concentrações de 12,50 UI/ml com uma taxa de positividade ≥ 93,65% com uma faixa de confiança superior unilateral a 95% de 97,80%.

**Tabela 25** Verificação de genótipo de DNA do HBV de limite de detecção em plasma EDTA (200 µl)

Genótipo	6,25 UI/ml			12,50 UI/ml			18,75 UI/ml		
	Número de réplicas válidas	Número de positivos	Taxa de positividade em % (FC de 95%*)	Número de réplicas válidas	Número de positivos	Taxa de positividade em % (FC de 95%*)	Número de réplicas válidas	Número de positivos	Taxa de positividade em % (FC de 95%*)
B	63	51	80,95 (88,63)	63	63	100,00 (100,00)	63	63	100,00 (100,00)
C	63	45	71,43 (80,65)	63	62	98,41 (99,92)	62	62	100,00 (100,00)
D	61	49	80,33 (88,24)	63	63	100,00 (100,00)	62	61	98,39 (99,92)
E	63	51	80,95 (88,63)	63	63	100,00 (100,00)	63	63	100,00 (100,00)
F	63	54	85,71 (92,34)	63	63	100,00 (100,00)	63	63	100,00 (100,00)
G	63	46	73,02 (82,02)	63	63	100,00 (100,00)	63	63	100,00 (100,00)
H	63	33	52,38 (63,26)	63	59	93,65 (97,80)	63	59	93,65 (97,80)
Mutante pré-core	63	54	85,71 (92,34)	63	62	98,41 (99,92)	63	63	100,00 (100,00)

\* Faixa de confiança superior unilateral de 95%

**Tabela 26** Verificação de genótipos de DNA do HBV do limite de detecção em soro (200 µl)

Genótipo	6,25 UI/ml			12,50 UI/ml			18,75 UI/ml		
	Número de réplicas válidas	Número de positivos	Taxa de positividade em % (FC de 95%*)	Número de réplicas válidas	Número de positivos	Taxa de positividade em % (FC de 95%*)	Número de réplicas válidas	Número de positivos	Taxa de positividade em % (FC de 95%*)
B	63	51	80,95 (88,63)	63	62	98,41 (99,92)	63	63	100,00 (100,00)
C	63	54	85,71 (92,34)	63	62	98,41 (99,92)	63	63	100,00 (100,00)
D	63	53	84,13 (91,13)	63	62	98,41 (99,92)	63	63	100,00 (100,00)
E	63	54	85,71 (92,34)	62	62	100,00 (100,00)	63	63	100,00 (100,00)
F	63	59	93,65 (97,80)	63	63	100,00 (100,00)	62	62	100,00 (100,00)
G	63	59	93,65 (97,80)	62	62	100,00 (100,00)	63	63	100,00 (100,00)
H	63	47	74,60 (83,37)	63	61	96,83 (99,43)	63	62	98,41 (99,92)
Mutante pré-core	63	60	95,24 (98,69)	63	62	98,41 (99,92)	63	63	100,00 (100,00)

\* Faixa de confiança superior unilateral de 95%

### Linearidade para genótipos B a H e do mutante pré-core predominante

A série de diluições usada na verificação do estudo de linearidade dos genótipos do **cobas**® HBV consiste em um painel de 10 membros abrangendo a faixa linear desejada. Os membros do painel de título elevado foram preparados a partir de um estoque de DNA de plasmídeo de título elevado, enquanto que os membros do painel de título baixo foram preparados a partir de uma amostra clínica de título elevado. O painel de linearidade foi concebido para ter uma sobreposição de título de aproximadamente  $2 \log_{10}$  entre estes dois materiais de origens diferentes. A faixa linear do **cobas**® HBV estendeu-se desde abaixo do LLoQ (10 UI/ml com um volume de processamento de amostras de 500 µl, 25 UI/ml com um volume de processamento de amostras de 200 µl) ao ULoQ (1,00E+09 UI/ml) e incluiu, pelo menos, um ponto de decisão clínica. Foram testadas 21 réplicas em três lotes de reagente **cobas**® HBV para cada nível em plasma EDTA e soro.

A linearidade dentro da faixa linear do **cobas**® HBV foi verificada em todos os sete genótipos (B, C, D, E, F, G, H) e mutante pré-core predominante (G1896A; C1858T). O desvio máximo entre a regressão linear e a regressão não linear mais adequada foi igual ou inferior a  $\pm 0,2 \log_{10}$ .

## Especificidade

A especificidade do **cobas**® HBV foi determinada mediante análise de amostras de soro e plasma EDTA negativo para HBV de doadores individuais. Foram testadas trezentas amostras individuais de plasma EDTA e 300 amostras individuais de soro (600 resultados no total) com dois lotes de reagentes **cobas**® HBV. Todas as amostras tiveram resultado negativo relativamente a DNA de HBV. No painel de teste, a especificidade do **cobas**® HBV foi 100% (com uma faixa de confiança unilateral a 95% de 99,5%).

## Especificidade analítica

A especificidade analítica do **cobas**® HBV foi avaliada mediante a diluição de um painel de microrganismos com DNA de HBV positivo e com plasma EDTA com DNA de HBV negativo. Os microrganismos foram adicionados a plasma EDTA negativo humano e testados com e sem DNA de HBV. Nenhum dos agentes patogênicos não-HBV interferiu com o desempenho do teste. Foram obtidos resultados negativos com o **cobas**® HBV em todas as amostras de microrganismos sem alvo de HBV e resultados positivos em todas as amostras de microrganismos com alvo de HBV. Além disso, o título médio de  $\log_{10}$  de cada uma das amostras de HBV positivo contendo organismos com potencial de reatividade cruzada estava dentro de  $\pm 0,3 \log_{10}$  do título médio de  $\log_{10}$  do respectivo controle positivo.

**Tabela 27** Microrganismos testados relativamente a reatividade cruzada

	<b>Vírus</b>	<b>Bactérias</b>	<b>Leveduras</b>
Adenovírus tipo 5	Vírus da Febre do Nilo Ocidental	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Candida albicans</i>
Citomegalovírus	Vírus da encefalite de São Luís	<i>Staphylococcus aureus</i>	-
Vírus da hepatite A	Vírus da dengue, tipos 1, 2, 3 e 4	-	-
Vírus da hepatite C	Vírus da encefalite por carraça (estirpe HYPR)	-	-
Vírus da hepatite D	Vírus da febre amarela	-	-
Vírus da imunodeficiência humana 1	Papilomavírus humano	-	-
Vírus T-linfotrópico humano, tipos 1 e 2	Vírus Varicela-Zoster	-	-
Vírus do herpes humano tipo 6	Influenza A	-	-
Vírus do herpes simples, tipos 1 e 2	Vírus Zika	-	-

## Especificidade analítica – substâncias interferentes

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

Além disso, foi testada a presença de doenças autoimunes tais como lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatoide (AR) e anticorpos antinucleares (ANA).

Adicionalmente, os compostos de fármacos listados na Tabela 28 foram testados com 3 vezes a  $C_{max}$  com e sem DNA de HBV.

Ficou demonstrado que todas substâncias potencialmente interferentes não interferem com o desempenho do teste. Foram obtidos resultados negativos com o **cobas®** HBV em todas as amostras de microrganismos sem alvo de HBV e resultados positivos em todas as amostras com alvo de HBV. Além disso, o título médio de  $\log_{10}$  de cada uma das amostras de HBV positivo contendo substâncias potencialmente interferentes estava a  $\pm 0,5 \log_{10}$  dentro do título médio de  $\log_{10}$  do respectivo controle positivo.

**Tabela 28** Fármacos testados relativamente à potencial interferência com a quantificação de DNA de HBV pelo **cobas®** HBV

Classe do fármaco	Nome genérico do fármaco	
Modulador de imunidade	Peginterferon $\alpha$ -2a	Peginterferon $\alpha$ -2b
	Ribavirina	-
Inibidor de fusão de HIV	Maraviroc	
Inibidor da integrase de HIV	Elvitegravir/Cobicistat	Raltegravir
Inibidor da transcriptase reversa não nucleosídeos de HIV	Efavirenz	Nevirapina
	Etravirina	Rilpivirina
Inibidor de protease de HIV	Atazanavir	Lopinavir
	Tipranavir	Nelfinavir
	Darunavir	Ritonavir
	Fosamprenavir	Saquinavir
Inibidor de protease de HCV	Boceprevir	Telaprevir
	Simeprevir	-
Inibidores de transcriptase reversa ou de polimerase de DNA	Abacavir	Tenofovir
	Emtricitabina	Adefovir dipivoxil
	Entecavir	Telbivudina
	Foscarnet	Zidovudina
	Cidofovir	Aciclovir
	Lamivudina	Valganciclovir
	Ganciclovir	Sofosbuvir
Compostos para o tratamento de infecções oportunistas	Azitromicina	Pirazinamida
	Claritromicina	Rifabutina
	Etambutol	Rifampicina
	Fluconazol	Sulfametoxazol
	Isoniazida	Trimetoprima

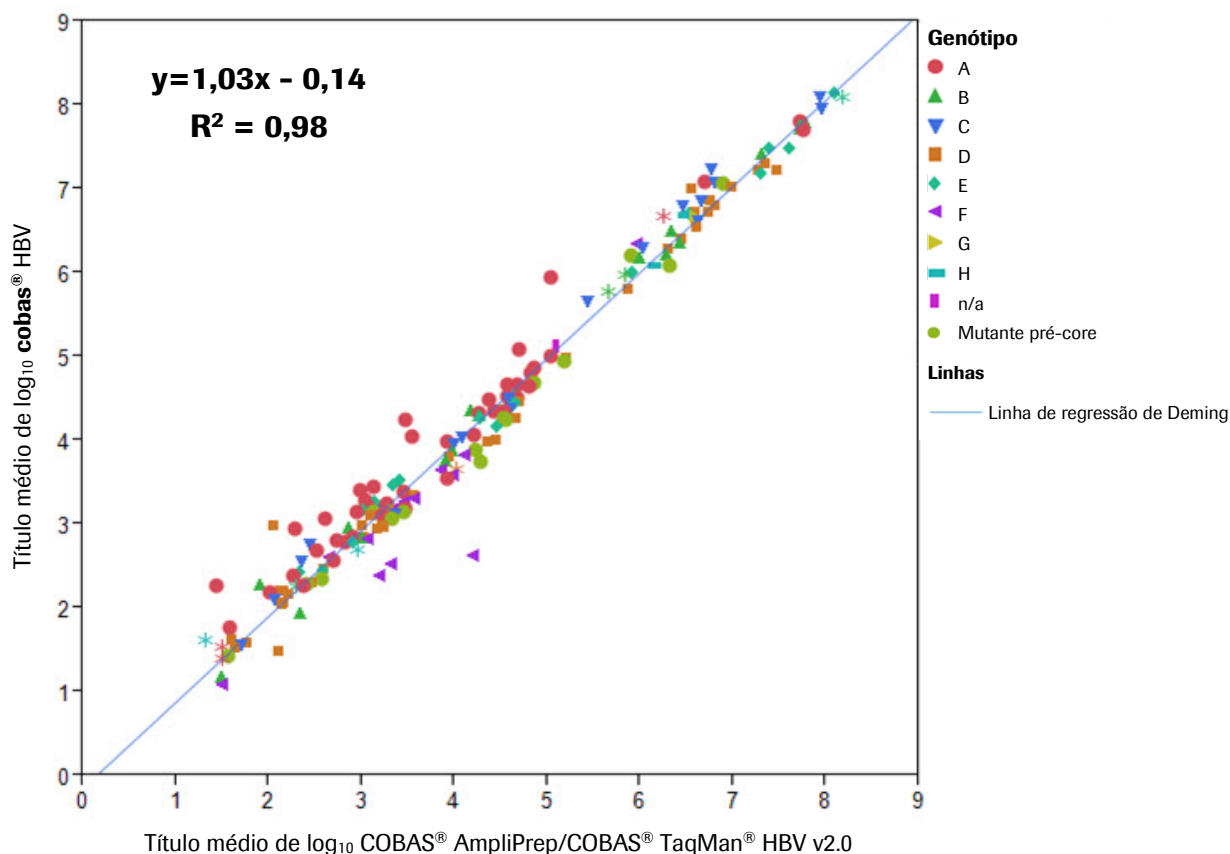
## Correlação de métodos

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

O desempenho do cobas® HBV e do teste COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HBV, v2.0 (teste TaqMan® HBV, v2.0) foi comparado mediante análise de amostras de plasma EDTA e soro de pacientes infectados com HBV. Um total de 103 amostras de plasma EDTA e de 85 amostras de soro de todos os genótipos de HBV, analisadas em duplicado, foram validadas e estavam dentro da faixa de quantificação de ambos os testes. Foi executada uma análise de regressão de Deming. O desvio médio de título das amostras testadas com os dois testes foi de  $-0,03 \log_{10}$ .

Os resultados da regressão de Deming são exibidos na Figura 8.

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

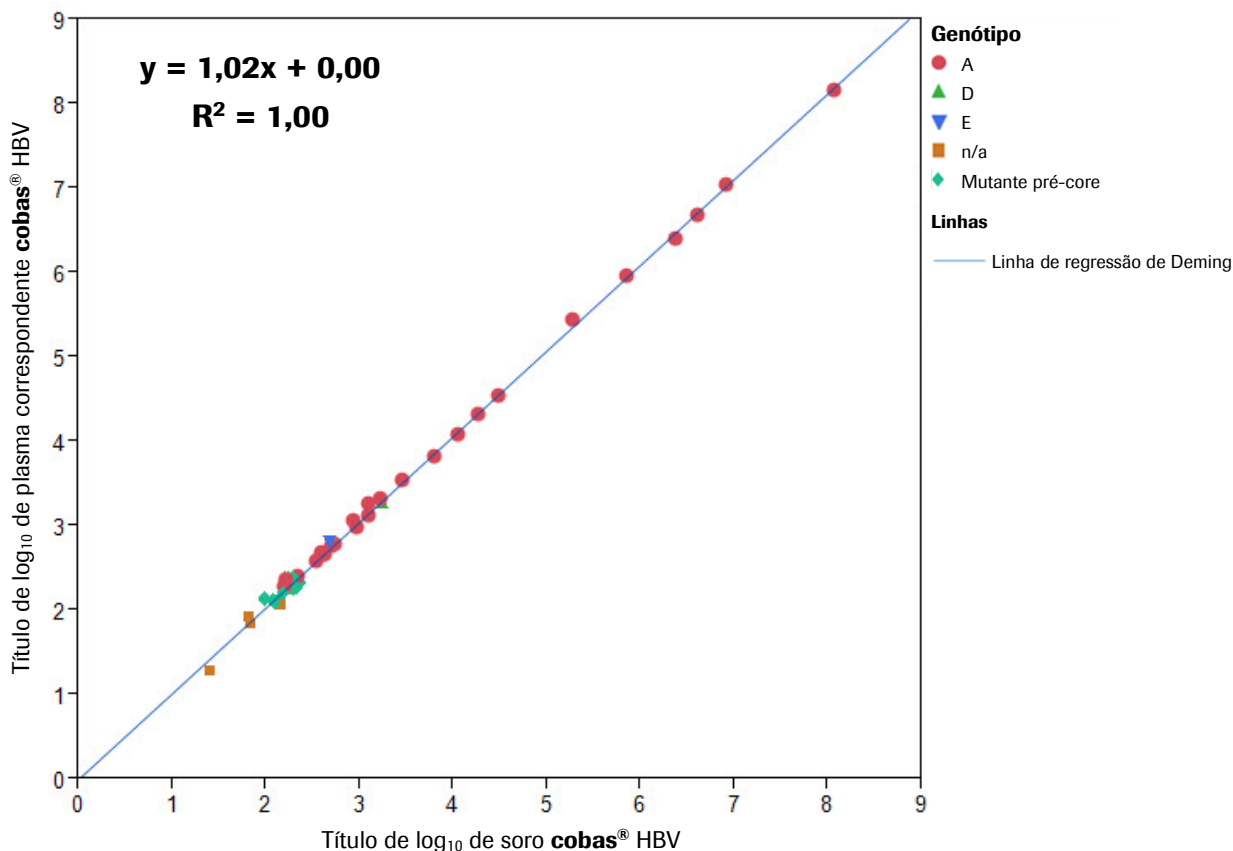


## Equivalência de matrizes – plasma EDTA versus soro

Foram analisadas quanto à equivalência de matrizes 50 amostras emparelhadas de plasma EDTA e soro. As amostras com HBV positivo abrangiam a maior parte dos genótipos e tinham títulos ao longo de toda faixa linear.

A equivalência de matrizes foi exibida nas amostras testadas com um desvio de título médio de 0,05 log<sub>10</sub> (Figura 9).

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



## Falha global do sistema

A taxa de falha global do sistema do cobas® HBV foi determinada testando 100 réplicas de plasma EDTA e 100 réplicas de soro adulterado com HBV para um total de 200 réplicas. Estas amostras foram testadas com uma concentração alvo de aproximadamente 3 vezes o limite de detecção (LoD). O estudo foi executado com o sistema cobas® 6800.

Os resultados deste estudo determinaram que todas as réplicas eram reativas para cada um dos alvos, resultando em uma taxa de falha global do sistema de 0%. A faixa exata de confiança bilateral de 95% foi de 0% para o limite inferior e 3,62% para o limite superior de cada matriz [0%: 3,62%].

## Contaminação cruzada

Foi determinada a taxa de resíduos para o cobas® HBV, analisando 240 réplicas de uma amostra de plasma EDTA humano normal, negativo quanto a vírus (HIV, HCV e HBV) e 225 réplicas de uma amostra de HBV de título elevado a  $1,00E+09$  UI/ml. No total, foram executadas cinco corridas com amostras positivas e negativas em uma configuração de “tabuleiro de xadrez”.

Todas as 240 réplicas da amostra negativa foram não-reativas, resultando em uma taxa de contaminação cruzada de 0%. A faixa exata de confiança bilateral de 95% foi de 0% para o limite inferior e de 1,53% para o limite superior [0%: 1,53%].

## Avaliação do desempenho clínico

### Estudo de reprodutibilidade

A reprodutibilidade e a variabilidade de lote a lote para o cobas® HBV foram avaliadas em plasma EDTA no sistema cobas® 6800, usando um modelo misto para avaliar a variação total.

Os resultados da avaliação estão resumidos na Tabela 29 até à Tabela 32 abaixo.

### Variabilidade de lote a lote

Foram executados testes de variabilidade lote a lote para os genótipos A e C em um centro de testes, usando três lotes de reagentes. Dois operadores testaram cada lote durante 6 dias. Foram executadas duas corridas em cada dia.

Tabela 29 a seguir apresenta porcentagens atribuíveis da variação total, desvios padrão (DP) da precisão total, e coeficiente de variação (CV) lognormal por genótipo e concentração de DNA de HBV log<sub>10</sub> para o sistema cobas® 6800.

**Tabela 29** Porcentagem atribuível de variação total, desvio padrão de precisão total e CV (%) lognormal de concentração de DNA de HBV (log<sub>10</sub> UI/ml) por genótipo e membro de painel positivo (lote a lote) no sistema cobas® 6800 (reprodutibilidade)

-	Concentração de DNA de HBV (log <sub>10</sub> UI/ml)		-	Porcentagem de contribuição para a variação total (CV (%) lognormal)					Precisão total	
	Genótipo	Esperado		Média observada <sup>a</sup>	N.º de testes <sup>b</sup>	Lote	Operador	Dia	Execução	Dentro da execução
A	1,48	1,50	107	13% (12,90)	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	87% (34,68)	0,157	37,27
	2,70	2,72	108	52% (11,96)	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	48% (11,56)	0,072	16,69
	3,70	3,64	108	60% (14,29)	0% (0,00)	4% (3,55)	1% (1,57)	36% (11,01)	0,080	18,53
	4,70	4,65	107	47% (13,05)	0% (0,00)	3% (3,22)	1% (2,32)	49% (13,29)	0,082	19,14
	5,70	5,67	107	53% (13,66)	2% (2,59)	0% (0,00)	0% (0,00)	45% (12,54)	0,081	18,80
	6,70	6,71	105	50% (11,66)	0% (0,00)	0% (0,00)	5% (3,82)	44% (10,92)	0,071	16,48
	7,70	7,41	108	55% (13,08)	0% (0,00)	0% (0,00)	4% (3,59)	40% (11,18)	0,076	17,65
	8,70	8,41	107	51% (12,52)	0% (0,00)	0% (0,00)	10% (5,61)	38% (10,75)	0,075	17,51

-	Concentração de DNA de HBV (log <sub>10</sub> UI/ml)		-	Porcentagem de contribuição para a variação total (CV (%) lognormal)					Precisão total	
	Genótipo	Esperado		Média observada <sup>a</sup>	N.º de testes <sup>b</sup>	Lote	Operador	Dia	Execução	Dentro da execução
C	1,48	1,49	107	23% (13,62)	1% (2,83)	0% (0,00)	0% (0,00)	76% (25,26)	0,124	29,05
	2,70	2,71	105	53% (13,92)	2% (2,63)	3% (3,48)	0% (0,00)	41% (12,27)	0,082	19,16
	3,70	3,64	107	61% (11,67)	0% (0,00)	0% (0,80)	0% (0,00)	39% (9,37)	0,065	15,02
	4,70	4,65	106	47% (11,44)	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	53% (12,25)	0,073	16,82
	5,70	5,69	107	60% (14,76)	0% (0,00)	1% (1,51)	0% (0,00)	39% (11,86)	0,082	19,08
	6,70	6,69	107	48% (11,79)	0% (0,00)	2% (2,31)	0% (0,00)	50% (12,13)	0,074	17,14
	7,70	7,38	107	51% (11,22)	0% (0,00)	0% (0,00)	1% (1,57)	48% (10,94)	0,068	15,80
	8,70	8,42	106	56% (13,92)	0% (0,00)	0% (0,00)	4% (3,54)	40% (11,72)	0,080	18,62

Nota: Os resultados com carga viral detectável estão incluídos nesta tabela; Dentro da faixa de ensaio estão resultados desde 1,0E+01 UI/ml até 1,0E+09 UI/ml.

<sup>a</sup> Calculada usando o procedimento SAS MIXED.

<sup>b</sup> Número de testes válidos com carga viral detectável.

<sup>c</sup> Calculada usando a variabilidade total do procedimento SAS MIXED.

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

CV (%) = porcentagem do coeficiente de variação; DNA = ácido desoxirribonucleico; HBV = vírus da hepatite B; N.º = número; DP = desvio padrão; sqrt = raiz quadrada.

Na Tabela 30 a seguir, a concordância na porcentagem de negativos (CPN) para o sistema cobas® 6800 usando testes do membro do painel negativo foi de 100%.

**Tabela 30** Concordância na porcentagem de negativos usando o membro do painel negativo (lote a lote)

Concentração de DNA de HBV esperada	N.º de testes válidos	Resultados positivos	Resultados negativos	Concordância na porcentagem de negativos <sup>a</sup>	FC de 95% <sup>b</sup>
Negativo	106	0	106	100,00	(96,58, 100,00)

<sup>a</sup> NPA = (número de resultados negativos / número total de testes válidos no membro do painel negativo) × 100.

<sup>b</sup> Calculada usando o método de faixa de confiança binomial exata de Clopper-Pearson.

FC = faixa de confiança; DNA = ácido desoxirribonucleico; HBV = vírus da hepatite B; N.º = número; CPN = concordância na porcentagem de negativos.

## Reprodutibilidade

Foram executados testes de reprodutibilidade em três centros de testes para os genótipos A e C, usando um lote de reagente. Dois operadores em cada local testaram durante 6 dias. Foram executadas duas corridas em cada dia.

Tabela 31 a seguir apresenta as porcentagens atribuíveis da variação total, desvios padrão (DP) da precisão total e os CVs lognormais por genótipo e concentração  $\log_{10}$  de DNA do HBV, esperada no sistema cobas® 6800.

**Tabela 31** Porcentagem atribuível de variação total, desvio padrão da precisão total e CV (%) lognormal de concentração de DNA de HBV ( $\log_{10}$  UI/ml) por genótipo e membro de painel positivo (reprodutibilidade)

-	Concentração de DNA de HBV ( $\log_{10}$ UI/ml)		-	Porcentagem de contribuição para a variação total (CV (%) lognormal)					Precisão total	
	Genótipo	Esperado		Média observada <sup>a</sup>	N.º de testes <sup>b</sup>	Local	Operador	Dia	Execução	Dentro da execução
A	1,48	1,48	107	1% (4,21)	0% (0,00)	5% (7,75)	1% (3,56)	93% (34,98)	0,153	36,41
	2,70	2,66	108	34% (9,53)	0% (0,00)	0% (0,00)	16% (6,40)	50% (11,52)	0,070	16,33
	3,70	3,60	108	34% (7,49)	2% (1,90)	7% (3,42)	0% (0,00)	56% (9,58)	0,055	12,80
	4,70	4,62	107	13% (5,40)	0% (0,00)	0% (0,00)	12% (5,28)	75% (13,05)	0,065	15,12
	5,70	5,63	107	37% (7,82)	1% (1,26)	0% (0,00)	0% (0,00)	62% (10,04)	0,055	12,81
	6,70	6,67	106	20% (5,99)	3% (2,16)	4% (2,57)	15% (5,16)	60% (10,48)	0,059	13,59
	7,70	7,37	108	3% (2,70)	2% (2,06)	0% (0,00)	0% (0,00)	95% (15,12)	0,067	15,50
	8,70	8,36	107	12% (4,32)	0% (0,00)	0% (0,00)	2% (1,53)	86% (11,46)	0,053	12,36

-	Concentração de DNA de HBV (log <sub>10</sub> UI/ml)		-	Porcentagem de contribuição para a variação total (CV (%) lognormal)					Precisão total	
	Genótipo	Esperado		Média observada <sup>a</sup>	N.º de testes <sup>b</sup>	Local	Operador	Dia	Execução	Dentro da execução
C	1,48	1,48	107	2% (11,79)	1% (7,06)	0% (0,00)	0% (0,00)	97% (84,30)	0,324	86,20
	2,70	2,67	105	19% (5,94)	3% (2,22)	0% (0,00)	0% (0,00)	79% (12,27)	0,060	13,84
	3,70	3,61	107	14% (4,49)	0% (0,00)	7% (3,15)	0% (0,00)	78% (10,48)	0,051	11,84
	4,70	4,62	106	24% (6,45)	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	76% (11,59)	0,057	13,29
	5,70	5,65	107	18% (5,96)	0% (0,00)	3% (2,29)	0% (0,00)	80% (12,68)	0,061	14,22
	6,70	6,65	107	23% (6,35)	6% (3,26)	0% (0,00)	1% (1,33)	70% (11,10)	0,057	13,29
	7,70	7,34	106	0% (0,00)	3% (2,38)	0% (0,00)	13% (5,12)	84% (13,11)	0,062	14,30
	8,70	8,36	107	4% (2,24)	0% (0,00)	16% (4,35)	10% (3,46)	70% (9,09)	0,047	10,91

Nota: Os resultados com carga viral detectável estão incluídos nesta tabela; Dentro da faixa de ensaio estão resultados desde 1,0E+01 UI/ml até 1,0E+09 UI/ml.

<sup>a</sup> Calculada usando o procedimento SAS MIXED.

<sup>b</sup> Número de testes válidos com carga viral detectável.

<sup>c</sup> Calculada usando a variabilidade total do procedimento SAS MIXED.

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

CV (%) = porcentagem do coeficiente de variação; HBV = vírus da hepatite B; DNA = ácido desoxirribonucleico; N.º = número; DP = desvio padrão; sqrt = raiz quadrada.

A CPN foi de 100% (106/106; FC de 95%: 96,58-100%) usando testes do membro do painel negativo no sistema cobas® 6800, conforme apresentado na Tabela 32 a seguir.

**Tabela 32** Concordância na porcentagem de negativos usando o membro do painel negativo (reprodutibilidade) no sistema cobas® 6800

Concentração de DNA de HBV esperada	N.º de testes	Resultados positivos	Resultados negativos	Concordância na porcentagem de negativos <sup>a</sup>	FC de 95% <sup>b</sup>
Negativo	106	0	106	100,00	(96,58, 100,00)

<sup>a</sup> NPA = (número de resultados negativos / número total de testes válidos no membro do painel negativo) × 100.

<sup>b</sup> Calculada usando o método de faixa de confiança binomial exata de Clopper-Pearson.

FC = faixa de confiança; DNA = ácido desoxirribonucleico; HBV = vírus da hepatite B; N.º = número; CPN = concordância na porcentagem de negativos.

## Utilidade clínica

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

Foram testadas amostras residuais de aproximadamente 300 sujeitos, que foram selecionados aleatoriamente para receberem tratamento durante 100 semanas com entecavir e tenofovir ou com monoterapia com entecavir durante um ensaio clínico farmacêutico. Além disso, foram testadas amostras de aproximadamente 70 indivíduos infectados com HBV HBeAg (-) crônico da prática médica de rotina, que receberam tratamento com monoterapia de tenofovir (Tabela 33).

**Tabela 33** Grupos de tratamento

Estudo clínico	Estado HBeAg	Tratamento	Fase de tratamento
Ensaio clínico farmacêutico <sup>21</sup>	HBeAg (+)	Monoterapia entecavir	Fase I
		Entecavir + tenofovir	Fase II
	HBeAg (-)	Monoterapia entecavir	Fase III (inclui até 17 sujeitos da prática médica)
		Entecavir + tenofovir	Fase IV
Prática médica	HBeAg (-)	Monoterapia tenofovir	Fase V

HBeAg = hepatite B e antigênio.

Os testes com **cobas**® HBV foram executados em três centros de testes. Cada centro estava equipado com um sistema **cobas**® 6800. Foram usados três lotes de kits de reagentes no estudo; cada amostra foi testada com um lote de kit. Tabela 34 abaixo, estão as características demográficas e de base de sujeitos cujas amostras foram testadas no sistema **cobas**® 6800, tendo sido inscritos neste estudo sujeitos HBeAg (+) e HBeAg (-) e os dados destas populações foram analisados separadamente.

**Tabela 34** Características demográficas e de linha de base dos sujeitos

Características	Estatísticas
<b>Total, N</b>	396
<b>Faixa etária (anos), n (%)</b>	-
< 40	186 (47,0%)
≥ 40	210 (53,0%)
<b>Idade (anos)</b>	-
Média ± DP	42 ± 15,2
Mediana	42
Faixa	17-81
<b>Sexo, n (%)</b>	-
Homem	276 (69,7%)
Mulher	120 (30,3%)
<b>Raça, n (%)</b>	-
Asiático	204 (51,5%)
Negro/Afro-americano	14 (3,5%)
Branco/Caucasiano	169 (42,7%)
Outra	9 (2,3%)

<b>Características</b>	<b>Estatísticas</b>
<b>Genótipo, n (%)</b>	-
A	64 (16,2%)
A e G	1 (0,3%)
B	62 (15,7%)
C	74 (18,7%)
D	105 (26,5%)
E	4 (1,0%)
F	10 (2,5%)
Misto	1 (0,3%)
Desconhecido	75 (18,9%)
<b>ALT normal na linha de base, n (%)</b>	-
Sim	23 (5,8%)
Não	361 (91,2%)
Desconhecido	12 (3,0%)
<b>ALT de linha de base (UI/l)</b>	-
Média ± DP	140 ± 169,9
Mediana	96
Faixa	14-1583
<b>DNA de HBV (log<sub>10</sub> UI/ml) na linha de base</b>	-
Média ± DP	6,6 ± 2,38
Mediana	7,4
Faixa	-0,0-10,1
<b>Categoria de DNA de HBV, n (%)</b>	-
< 2,0 × 10 <sup>3</sup> UI/ml	41 (10,4%)
2,0 × 10 <sup>3</sup> - 2,0 × 10 <sup>4</sup> UI/ml	13 (3,3%)
> 2,0 × 10 <sup>4</sup> UI/ml	330 (83,3%)
Desconhecido	12 (3,0%)

ALT = alanina-aminotransferase; HBV = vírus da hepatite B; DNA = ácido desoxirribonucleico; DP = desvio padrão.

## Previsão da resposta à terapia antiviral

### Definições:

- Resposta virológica (RV) à semana 12 = DNA de HBV  $2 \log_{10}$  diminui desde a linha de base
- RV à semana 24 = DNA de HBV < 2000 UI/ml (HBeAg (+)) ou < 50 UI/ml (HBeAg (-))
- RV à semana 48 = DNA de HBV < 2000 UI/ml (HBeAg (+)) ou < 50 UI/ml (HBeAg (-))
- RV à semana 96 = DNA de HBV < 50 UI/ml (endpoint da RV)
- Endpoint não RV = DNA do HBV > 50 UI/ml à semana 96
- Resposta bioquímica (RB) = normalização de ALT em comparação com a linha de base; para ALT masculina < 30 UI/l e para ALT feminina < 19 UI/l
- Perda de HBeAg = conversão do estado HBeAg (+) para HBeAg (-) durante a terapia

### Previsão de resposta virológica à semana 96

Neste estudo, a concentração de DNA de HBV da linha de base e as RVs nas semanas 12, 24 e 48 do tratamento foram usadas para avaliar a capacidade de prever o resultado (RV, RB ou perda de HBeAg) na semana 96 da terapia. RV96 (DNA de HBV < 50 UI/ml) foi avaliado usando resultados de DNA de HBV de um teste aprovado.

Quando o cobas® HBV foi usado para medir DNA de HBV, uma concentração de DNA de HBV de linha de base de <  $10^8$  UI/ml e RVs nas semanas 12, 24 e 48 demonstraram elevado grau de previsão do RV96 para todas as fases de tratamento neste estudo (VPP 79,6% até 100%) (Tabela 35 e Tabela 36 abaixo).

**Tabela 35** Probabilidade de alcançar resposta virológica à semana 96 com DNA de HBV de linha de base <  $10^8$  UI/ml por fase de tratamento

Visita em tratamento	Fase de tratamento	Sujeitos avaliáveis	VPP (%)		VPN (%)		RP
			Estimativa (FC de 95%)	n / N	Estimativa (FC de 95%)	n / N	Estimativa (FC de 95%)
Linha de base	Fase I	103	93,5 (82,5; 97,8)	43 / 46	31,6 (21,0; 44,5)	18 / 57	6,62 (1,81; 24,20)
-	Fase II	102	96,2 (87,0; 98,9)	50 / 52	4,0 (1,1; 13,5)	2 / 50	1,04 (0,14; 7,69)
-	Fase III	49	100,0 (92,1; 100,0)	45 / 45	25,0 (4,6; 69,9)	1 / 4	30,00 (0,83; 1087,42)
-	Fase IV	48	97,9 (88,9; 99,6)	46 / 47	100,0 (20,7; 100,0)	1 / 1	92,00 (1,81; 4686,43)
-	Fase V	30	90,0 (74,4; 96,5)	27 / 30	NC	0	9,00 (0,15; 541,69)

Notas: Valor Preditivo Positivo (VPP) =  $VP / (VP + FP)$  ou a probabilidade de ser um RV96, uma vez que o sujeito não apresentou uma resposta virológica em uma visita específica.

Valor Preditivo Negativo (VPN) =  $VN / (FN + VN)$  ou a probabilidade de não ser um RV96, uma vez que o sujeito não apresentou uma resposta virológica em uma visita específica.

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

FCs a 95% para VPP e VPN são calculados com base na FC de Wilson Score.

0,5 foi adicionado a células vazias (VP, VN, FP ou FN = 0), antes do cálculo de RP e da correspondente FC a 95%.

RV à semana 96 RV = DNA de HBV < 50 UI/ml (endpoint da RV) do teste COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HBV, versão 2.

Concentração de DNA de HBV de linha de base <  $1E8$  UI/ml, como determinado no sistema cobas® 6800.

Fase I: monoterapia entecavir (HBeAg (+)).

Fase II: entecavir + tenofovir (HBeAg (+)).

Fase III: monoterapia entecavir (HBeAg (-)).

Fase IV: entecavir + tenofovir (HBeAg (-)).

Fase V: monoterapia tenofovir (HBeAg (-)).

FC = faixa de confiança; DNA = ácido desoxirribonucleico; FN = falso negativo; FP = falso positivo; HBeAg = antígeno de hepatite B;

HBV = vírus da hepatite B; NC = não calculável (por não existirem sujeitos com não resposta virológica nessa visita); VN = verdadeiro negativo;

VP = verdadeiro positivo; RV = resposta virológica; RV96 = resposta virológica à semana 96.

09198946001-03PTBR

**Tabela 36** Probabilidade de alcançar resposta virológica à semana 96 com base na resposta virológica em uma visita de tratamento específica por fase de tratamento

Visita em tratamento	Fase de tratamento	Sujeitos elegíveis	VPP (%)		VPN (%)		RP
			Estimativa (FC de 95%)	n / N	Estimativa (FC de 95%)	n / N	Estimativa (FC de 95%)
Semana 12	Fase I	103	79,6 (70,8; 86,3)	82 / 103	NC	0	3,90 (0,08; 202,63)
-	Fase II	100	97,0 (91,5; 99,0)	97 / 100	NC	0	32,33 (0,54; 1921,79)
-	Fase III	48	97,8 (88,7; 99,6)	45 / 46	0,0 (0,0; 65,8)	0 / 2	11,25 (0,28; 445,33)
-	Fase IV	48	95,8 (86,0; 98,8)	46 / 48	NC	0	23,00 (0,36; 1485,21)
-	Fase V	21	85,7 (48,7; 97,4)	6 / 7	7,1 (1,3; 31,5)	1 / 14	0,46 (0,02; 8,69)
Semana 24	Fase I	103	96,1 (89,2; 98,7)	74 / 77	69,2 (50,0; 83,5)	18 / 26	55,50 (13,37; 230,39)
-	Fase II	102	96,7 (90,8; 98,9)	89 / 92	10,0 (1,8; 40,4)	1 / 10	3,30 (0,31; 35,08)
-	Fase III	47	100,0 (89,8; 100,0)	34 / 34	7,7 (1,4; 33,3)	1 / 13	5,67 (0,18; 179,94)
-	Fase IV	49	97,7 (87,9; 99,6)	42 / 43	16,7 (3,0; 56,4)	1 / 6	8,40 (0,45; 156,19)
-	Fase V	20	94,1 (73,0; 99,0)	16 / 17	33,3 (6,1; 79,2)	1 / 3	8,00 (0,35; 184,38)
Semana 48	Fase I	101	89,9 (81,9; 94,6)	80 / 89	91,7 (64,6; 98,5)	11 / 12	97,78 (11,28; 847,86)
-	Fase II	97	95,9 (89,9; 98,4)	93 / 97	NC	0	23,25 (0,41; 1328,83)
-	Fase III	46	100,0 (91,6; 100,0)	42 / 42	25,0 (4,6; 69,9)	1 / 4	28,00 (0,77; 1015,78)
-	Fase IV	48	97,8 (88,4; 99,6)	44 / 45	33,3 (6,1; 79,2)	1 / 3	22,00 (0,98; 494,79)
-	Fase V	28	92,3 (75,9; 97,9)	24 / 26	50,0 (9,5; 90,5)	1 / 2	12,00 (0,53; 273,05)

Notas: Valor Preditivo Positivo (VPP) =  $VP / (VP + FP)$  ou a probabilidade de ser um RV96, uma vez que o sujeito não apresentou uma resposta virológica em uma visita específica.

Valor Preditivo Negativo (VPN) =  $VN / (FN + VN)$  ou a probabilidade de não ser um RV96, uma vez que o sujeito não apresentou uma resposta virológica em uma visita específica.

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

FCs a 95% para VPP e VPN são calculados com base na FC de Wilson Score.

0,5 foi adicionado a células vazias (VP, VN, FP ou FN = 0), antes do cálculo de RP e da correspondente FC a 95%.

RV96 é alcançada se o sujeito tiver um DNA de HBV < 50 UI/ml do teste COBAS® TaqMan® HBV para uso com o sistema High Pure na semana 96.

RV de semana 12 = DNA de HBV > 2 log<sub>10</sub> de diminuição da linha de base; RV de semana 24 = DNA de HBV < 2000 UI/ml (HBeAg (+)) ou < 50 UI/ml (HBeAg (-)); RV de semana 48 = DNA de HBV < 2000 UI/ml (HBeAg (+)) ou < 50 UI/ml (HBeAg (-)).

Fase I: monoterapia entecavir (HBeAg (+)).

Fase II: entecavir + tenofovir (HBeAg (+)).

Fase III: monoterapia entecavir (HBeAg (-)).

Fase IV: entecavir + tenofovir (HBeAg (-)).

Fase V: monoterapia tenofovir (HBeAg (-)).

FC = faixa de confiança; DNA = ácido desoxirribonucleico; FN = falso negativo; FP = falso positivo; HBeAg = antígeno e de hepatite B;

HBV = vírus da hepatite B; NC = não calculável (por não existirem sujeitos com não resposta virológica nessa visita); VN = verdadeiro negativo;

VP = verdadeiro positivo; RV = resposta virológica; RV96 = resposta virológica à semana 96.

## Previsão de resposta bioquímica à semana 96

A probabilidade de alcançar uma resposta bioquímica à semana 96, com uma RV em tratamento à semana 12, semana 24 ou semana 48 está resumida em Tabela 37.

O valor de RV à semana 12, semana 24 ou semana 48 como previsão de RB96 varia por semana de RV e fase de tratamento.

**Tabela 37** Probabilidade de alcançar resposta bioquímica à semana 96 com base na resposta virológica em uma visita de tratamento específica por fase de tratamento

-			VPP (%)		VPN (%)		RP
Visita em tratamento	Fase de tratamento	Sujeitos elegíveis	Estimativa (FC de 95%)	n / N	Estimativa (FC de 95%)	n / N	Estimativa (FC de 95%)
Semana 12	Fase I	101	62,4 (52,6; 71,2)	63 / 101	NC	0	1,66 (0,03; 85,30)
-	Fase II	100	43,0 (33,7; 52,8)	43 / 100	NC	0	0,75 (0,01; 38,79)
-	Fase III	49	50,0 (36,1; 63,9)	23 / 46	66,7 (20,8; 93,9)	2 / 3	2,00 (0,17; 23,62)
-	Fase IV	49	32,7 (21,2; 46,6)	16 / 49	NC	0	0,48 (0,01; 25,57)
-	Fase V	21	40,0 (16,8; 68,7)	4 / 10	90,9 (62,3; 98,4)	10 / 11	6,67 (0,60; 74,51)
Semana 24	Fase I	102	66,2 (55,1; 75,8)	51 / 77	60,0 (40,7; 76,6)	15 / 25	2,94 (1,16; 7,45)
-	Fase II	103	44,6 (34,8; 54,7)	41 / 92	81,8 (52,3; 94,9)	9 / 11	3,62 (0,74; 17,68)
-	Fase III	51	47,2 (32,0; 63,0)	17 / 36	33,3 (15,2; 58,3)	5 / 15	0,45 (0,13; 1,57)
-	Fase IV	50	38,6 (25,7; 53,4)	17 / 44	100,0 (61,0; 100,0)	6 / 6	7,56 (0,40; 144,09)
-	Fase V	24	42,1 (23,1; 63,7)	8 / 19	80,0 (37,6; 96,4)	4 / 5	2,91 (0,27; 31,22)
Semana 48	Fase I	100	65,2 (54,8; 74,3)	58 / 89	81,8 (52,3; 94,9)	9 / 11	8,42 (1,71; 41,41)
-	Fase II	97	43,3 (33,9; 53,2)	42 / 97	NC	0	0,76 (0,01; 39,29)
-	Fase III	49	52,3 (37,9; 66,2)	23 / 44	40,0 (11,8; 76,9)	2 / 5	0,73 (0,11; 4,81)
-	Fase IV	49	37,0 (24,5; 51,4)	17 / 46	100,0 (43,9; 100,0)	3 / 3	3,52 (0,17; 74,51)
-	Fase V	28	33,3 (18,0; 53,3)	8 / 24	75,0 (30,1; 95,4)	3 / 4	1,50 (0,13; 16,82)

Notas: Valor Preditivo Positivo (VPP) =  $VP / (VP + FP)$  ou a probabilidade de ser um RB96, uma vez que o sujeito apresentou uma resposta virológica em uma visita específica.

Valor Preditivo Negativo (VPN) =  $VN / (FN + VN)$  ou a probabilidade de não ser um RB96, uma vez que o sujeito não apresentou uma resposta virológica em uma visita específica.

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

FCs a 95% para VPP e VPN são calculados com base na FC de Wilson Score.

0,5 foi adicionado a células vazias (VP, VN, FP ou FN = 0), antes do cálculo de RP e da correspondente FC a 95%.

Fase I: monoterapia entecavir (HBeAg (+)).

Fase II: entecavir + tenofovir (HBeAg (+)).

Fase III: monoterapia entecavir (HBeAg (-)).

Fase IV: entecavir + tenofovir (HBeAg (-)).

Fase V: monoterapia tenofovir (HBeAg (-)).

A resposta bioquímica é definida como normalização de ALT (ALT < 30 UI/l para homens e ALT < 19 UI/l para mulheres) na semana 96 em comparação com a linha de base para sujeitos com ALT elevada na linha de base.

RV à semana 12 = DNA de HBV > 2 log<sub>10</sub> diminuiu desde a linha de base. RV à semana 24 = DNA de HBV < 2000 UI/ml (HBeAg (+)) ou < 50 UI/ml (HBeAg (-)). RV à semana 48 = DNA de HBV < 2000 UI/ml (HBeAg (+)) ou < 50 UI/ml (HBeAg (-)).

ALT = alanina-aminotransferase; FC = faixa de confiança; DNA = ácido desoxirribonucleico; FN = falso negativo; FP = falso positivo;

HBeAg = antígeno e de hepatite B; HBV = vírus da hepatite B; NC = não calculável (por não existirem sujeitos com não resposta virológica nessa visita); VN = verdadeiro negativo; VP = verdadeiro positivo; RV = resposta virológica; RB96 = resposta bioquímica à semana 96.

## Previsão de perda de HBeAg

A perda de HBeAg apenas pode ser avaliada em sujeitos que eram HBeAg (+) na linha de base.

A ausência de RV na semana 24 foi altamente previsível para persistência de HBeAg (os VPN eram ≥ 80,0% para ambas as fases I e II), e a ausência de RV na semana 48 também previu a persistência de HBeAg na fase I (o VPN era 100%) (Tabela 38). Como todos os sujeitos do regime de combinação (fase II) alcançaram as RVs até à semana 48, não foi possível calcular um VPN neste momento para este grupo.

**Tabela 38** Probabilidade de perda de HBeAg à semana 96, com base na resposta virológica em uma visita de tratamento específica por fase de tratamento

-			VPP (%)		VPN (%)		RP
Visita em tratamento	Fase de tratamento	Sujeitos elegíveis	Estimativa (FC de 95%)	n / N	Estimativa (FC de 95%)	n / N	Estimativa (FC de 95%)
Semana 12	Fase I	102	46,1 (36,7; 55,7)	47 / 102	NC	0	0,85 (0,02; 43,91)
-	Fase II	101	41,6 (32,5; 51,3)	42 / 101	NC	0	0,71 (0,01; 36,60)
Semana 24	Fase I	103	52,6 (41,6; 63,3)	41 / 78	80,0 (60,9; 91,1)	20 / 25	4,43 (1,51; 13,00)
	Fase II	104	44,1 (34,4; 54,2)	41 / 93	81,8 (52,3; 94,9)	9 / 11	3,55 (0,73; 17,33)
Semana 48	Fase I	101	51,1 (41,0; 61,2)	46 / 90	100,0 (74,1; 100,0)	11 / 11	23,00 (1,31; 403,28)
-	Fase II	98	40,8 (31,6; 50,7)	40 / 98	NC	0	0,69 (0,01; 35,48)

Nota: Valor Preditivo Positivo (VPP) = VP / (VP + FP) ou a probabilidade de perda de HBeAg à semana 96, uma vez que o sujeito apresentou uma resposta virológica em uma visita específica.

Valor Preditivo Negativo (VPN) = VN / (FN + VN) ou a probabilidade de não perda de HBeAg à semana 96, uma vez que o sujeito não apresentou uma resposta virológica em uma visita específica.

Razões de probabilidades (RP) = (TP × TN) / (FP × FN).

FCs a 95% para VPP e VPN são calculados com base na FC de Wilson Score.

0,5 foi adicionado a células vazias (VP, VN, FP ou FN = 0), antes do cálculo de RP e da correspondente FC a 95%.

Fase I: monoterapia entecavir (HBeAg (+)).

Fase II: entecavir + tenofovir (HBeAg (+)).

A perda de HBeAg é alcançada, se existir perda de HBeAg durante a terapia.

RV de semana 12 = DNA de HBV > 2 log<sub>10</sub> de diminuição da linha de base; RV de semana 24 = DNA de HBV < 2000 UI/ml (HBeAg (+));

RV de semana 48 = DNA de HBV < 2000 UI/ml (HBeAg (+)).

FC = faixa de confiança; DNA = ácido desoxirribonucleico; FN = falso negativo; FP = falso positivo; HBeAg = antígeno e de hepatite B;

HBV = vírus da hepatite B; NC = não calculável (por não existirem sujeitos com não resposta virológica nessa visita); VN = verdadeiro negativo;

VP = verdadeiro positivo; RV = resposta virológica; RB96 = resposta bioquímica à semana 96.

---

Os resultados demonstraram que o **cobas**® HBV é útil para a monitoração da carga viral em indivíduos com infecção HBV crônica no início e durante o tratamento antiviral. Este estudo demonstrou que a medição da concentração de DNA de HBV na linha de base, uma diminuição da concentração de DNA de HBV na semana 12 ou concentrações de DNA de HBV abaixo dos limiares específicos nas semanas 24 ou 48 durante o tratamento previram resposta à terapia; o estudo identificou sujeitos que obtiveram resposta virológica, resposta bioquímica ou perda de HBeAg na semana 96 de terapia.

## **Conclusão**

O **cobas**® HBV pode quantificar o nível de DNA de HBV, para monitorar e prever a resposta à terapia antiviral. Os resultados desse estudo demonstram a utilidade clínica desse teste para determinar precocemente a resposta à terapia no gerenciamento de pacientes com infecção crônica por HBV em tratamento.

## Informações adicionais





















































### Características principais do teste

<b>Tipo de amostra</b>	Plasma EDTA, soro		
<b>Quantidade de amostra mínima necessária</b>	650 µl ou 350 µl		
<b>Volume de processamento de amostras</b>	500 µl ou 200 µl		
<b>Sensibilidade analítica</b>	-	<u>500 µl</u>	<u>200 µl</u>
-	Plasma EDTA	2,7 UI/ml	15,5 UI/ml
-	Soro	2,4 UI/ml	12,5 UI/ml
<b>Faixa linear</b>	500 µl: 10 UI/ml - 1,0E+09 UI/ml		
	200 µl: 25 UI/ml - 1,0E+09 UI/ml		
<b>Especificidade</b>	100% (faixa de confiança unilateral de 95%: 99,5%)		
<b>Genótipos detectados</b>	Genótipo HBV A-H e mutante pré-core predominante		

## Símbolos

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

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

 <b>Age/DOB</b> Idade ou data de nascimento	 Dispositivo não adequado para testes executados próximo dos pacientes	 <b>QS IU/PCR</b> UI QS por reação PCR, use as Unidades Internacionais QS (UI) por reação PCR no cálculo dos resultados.
 Software auxiliar	 Dispositivo não adequado para autotestes	 <b>SN</b> Número de série
 <b>Assigned Range [copies/mL]</b> Faixa atribuída (cópias/ml)	 Distribuidor <i>(Nota: o país/região aplicável poderá estar exibido abaixo do símbolo)</i>	 <b>Site</b> Local
 <b>Assigned Range [IU/mL]</b> Faixa atribuída (UI/ml)	 Não reutilizar	 <b>Procedure Standard</b> Procedimento padrão
 <b>EC REP</b> Representante autorizado na Comunidade Europeia	 Mulher	 <b>STERILE EO</b> Esterilizado com óxido de etileno
 <b>BARCODE</b> Código de barras da Ficha de dados	 Apenas para avaliação do desempenho IVD	 Guardar em lugar escuro
 <b>LOT</b> Número da bateria	 <b>GTIN</b> Global Trade Item Number	 Limite de temperatura
 Riscos biológicos	 Importador	 <b>TDF</b> Arquivo de definição de teste
 <b>REF</b> Número de catálogo	 <b>IVD</b> Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>	 Este lado para cima
 Marcação de conformidade CE; este dispositivo está em conformidade com os requisitos aplicáveis para marcação CE de um dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>	 <b>LLR</b> Limite inferior da faixa atribuída	 <b>Procedure UltraSensitive</b> Procedimento ultrasensível
 <b>Collect Date</b> Data da coleta	 Homem	 <b>UDI</b> Identificador Único de Dispositivo
 Consulte as instruções de uso	 Fabricante	 <b>ULR</b> Limite superior da faixa atribuída
 Conteúdo suficiente para <n> testes	 <b>CONTROL -</b> Controle negativo	 <b>Urine Fill Line</b> Linha de enchimento da urina
 <b>CONTENT</b> Conteúdo do kit	 <b>NON STERILE</b> Não esterilizado	 <b>Rx Only</b> Para os EUA: Atenção: a Lei federal dos Estados Unidos restringe a venda deste dispositivo a um profissional licenciado ou a pedido deste.
 <b>CONTROL</b> Controle	 Nome do paciente	 Usar até
 Data do fabricaçã	 Número do paciente	
 Dispositivo para testes executados próximo dos pacientes	 Abrir aqui	
 Dispositivo para autotestes	 <b>CONTROL +</b> Controle positivo	
	 <b>QS copies / PCR</b> Cópias QS por reação PCR, use as cópias QS por reação PCR no cálculo dos resultados.	

## Suporte técnico

Para obter suporte técnico (assistência), contate sua filial local:  
[https://www.roche.com/about/business/roche\\_worldwide.htm](https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm)

## Fabricante e importador

**Tabela 40** Fabricante e importador



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

Fabricado nos EUA



Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Strasse 116  
68305 Mannheim, Germany

## Marcas registradas e patentes

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

## Direitos autorais

©2025 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Str. 116  
68305 Mannheim  
Germany



## Referências

1. Custer B, Sullivan SD, Hazlet TK, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38:S158-68. PMID: 15602165.
2. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep*. 2008;57:1-20. PMID: 18802412.
3. Hu KQ. Hepatitis B virus (HBV) infection in Asian and Pacific Islander Americans (APIAs): how can we do better for this special population? *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1824-33. PMID: 18479498.
4. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*. 2008;359:1486-500. PMID: 18832247.
5. Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment. *Liver Int*. 2009;29 Suppl 1:100-7. PMID: 19207972.
6. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol*. 2008;48:335-52. PMID: 18096267.
7. But DY, Lai CL, Yuen MF. Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2008;14:1652-6. PMID: 18350595.
8. Kao JH. Diagnosis of hepatitis B virus infection through serological and virological markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2008;2:553-62. PMID: 19072403.
9. Yuen MF, Wong DK, Fung J, et al. HBsAg Seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008;135:1192-9. PMID: 18722377.
10. Tong MJ, Hsien C, Song JJ, et al. Factors associated with progression to hepatocellular carcinoma and to death from liver complications in patients with HBsAg-positive cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2009;54:1337-46. PMID: 19242792.
11. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Med*. 2009;150:104-10. PMID: 19124811.
12. 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.
13. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94. PMID: 8908518.
14. 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.
15. Pawlotsky JM, Dusheiko G, Hatzakis A, et al. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach. *Gastroenterology*. 2008;134:405-15. PMID: 18242209.

16. Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, et al. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sang.* 2001;80:63-71. PMID: 11339072.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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](https://clsi.org/media/1459/m29a4_sample.pdf). Accessed December 2, 2020.
21. Lok AS, Trinh H, Carosi G, et al. Efficacy of entecavir with or without tenofovir disoproxil fumarate for nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2012;143:619-28.e1. PMID: 22643350.

## Revisão do documento

Informações sobre a revisão do documento	
Doc Rev. 3.1 12/2024	Adicionadas informações sobre a versão 2.0 do software dos sistemas <b>cobas</b> ® 6800/8800. Em caso de dúvidas, contate seu representante local da Roche.
Doc Rev. 4.0 03/2025	<p>Revisto para conformidade com IVDR, incluindo o uso de importador da UE e resumo de relatório de segurança e de desempenho.</p> <p>Rx Only removido da primeira página.</p> <p>Atualização da informação de perigo dos kits de controle HxV.</p> <p>Atualizada a página de símbolos harmonizados.</p> <p>Foram adicionadas informações específicas do <b>cobas</b>® 5800.</p> <p>Corrigidos erros tipográficos na <b>Tabela 25</b> e na <b>Tabela 26</b>.</p> <p>Foi adicionado o uso previsto para o <b>cobas</b>® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit.</p> <p>Marca <b>cobas</b>® atualizada.</p> <p>Adicionadas informações sobre a versão 2.0 do software dos sistemas <b>cobas</b>® 6800/8800.</p> <p>P/N de consumíveis removidos, as informações detalhadas sobre consumíveis estão referidas na Assistência ao usuário dos sistemas <b>cobas</b>® 5800 e <b>cobas</b>® 6800/8800.</p> <p>Em caso de dúvidas, contate seu representante local da Roche.</p>

O resumo do relatório de segurança e desempenho pode ser obtido mediante o seguinte link:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>