

cobas[®] **HCV**

Kvantitativ nukleinsyretest for bruk på cobas[®] **4800 System**

For bruk til *in vitro*-diagnostikk

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

INNHALDSFORTEGNELSE

Tiltenkt bruk

Oppsummering og forklaring av testen

Bakgrunn	4
Begrunnelse for HCV-testing	5
Forklaring av testen.....	5
Testprinsipper.....	5

Materiell og reagenser

Reagenser.....	6
Krav til oppbevaring og håndtering av reagenser.....	11
Ytterligere materiell som kreves.....	11
Instrumentering og programvare som kreves, men som ikke medfølger	12
Prøverør som støttes	12

Krav til oppbevaring og håndtering

Advarsler og forholdsregler	13
God laboratoriepraksis	13
Håndtering av reagenser	14
Kontaminering.....	14
Integritet	14
Kassering	14
Søl og rengjøring	15
Prøvetaking, -transport og -oppbevaring	15
Prøvetaking	15
Transport, oppbevaring og stabilitet av prøver.....	15

Bruksanvisning

Testkjøring	16
Prøveprosesseringsvolum.....	16
Størrelse på analyseserier	16
Arbeidsflyt.....	17

Resultater

Kvalitetskontroll og gyldighet av resultater.....	19
Tolkning av kontrollresultat	19
Tolkning av resultater.....	20
Liste over resultatflagg.....	21
Testens begrensninger	22

Vurdering av analytisk ytelse

Viktige ytelseegenskaper.....	23
WHO International Standard.....	23
Lineært område	25
Presisjon innen laboratoriet.....	27
Verifisering av genotype.....	29
Spesifisitet.....	30
Metodekorrelasjon	32
Matriksekivalens – EDTA-plasma sammenlignet med serum	33
Systemfeil.....	33
Krysskontaminering	33

Tilleggsinformasjon

Viktige analysefunksjoner.....	34
Symboler.....	35
Produsent	36
Varemerker og patenter	36
Copyright.....	36
Referanser.....	37
Dokumentrevisjon	39

Tiltenkt bruk

cobas® HCV er en *in vitro*-nukleinsyreamplifikasjonstest for deteksjon og kvantitering av hepatitt C-virus-RNA (HCV-RNA) i humant EDTA-plasma eller serum fra HCV-infiserte personer. Prøver som inneholder HCV-genotype 1 til 6 er validert for deteksjon og kvantitering i analysen.

Testen skal brukes som et hjelpemiddel ved diagnostisering av HCV-infeksjon hos følgende populasjoner: personer med påvist HCV-antistoff og tegn på leversykdom, personer med påvist HCV-antistoff som mistenkes å kunne være aktivt infisert, og personer med antistoffer mot HCV som står i fare for å utvikle HCV-infeksjon. Deteksjon av HCV-RNA tyder på at viruset reproducerer seg, noe som er tegn på aktiv infeksjon.

Testen skal brukes som et hjelpemiddel i oppfølging av HCV-infiserte pasienter som får antiviral behandling. Analysen måler HCV-RNA-nivåer ved baseline og under behandling, og kan brukes til å predikere vedvarende og ikke-vedvarende virologisk respons på HCV-behandling. Resultatene må tolkes i sammenheng med alle relevante kliniske funn og laboratoriefunn.

Oppsummering og forklaring av testen

Bakgrunn

HCV anses å være det viktigste etiologiske agens og er ansvarlig for 90–95 % av tilfellene av posttransfusjonshepatitt.¹⁻⁴ HCV er et enkelttrådet, "positive sense" RNA-virus med et genom som består av ca. 9500 nukleotider som koder for 3000 aminosyrer. HCV er et blodbåret virus som kan overføres via blod og blodprodukter. Utstrakt bruk av metoder for HCV-blodscreening har i vesentlig grad redusert risikoen for transfusjonsassosiert hepatitt. Forekomsten av HCV-infeksjon er størst i forbindelse med intravenøst stoffmisbruk og litt mindre ved annen perkutan eksponering.⁴

Kvantitering av HCV-RNA for å måle virusmengde ved baseline og for å overvåke under behandling er godt utprøvd, og viser effekt av antiviral respons på kombinasjonsbehandling med pegylert interferon pluss ribavirin (pegIFN/RBV).⁵⁻⁹ Retningslinjer for kontroll og behandling av HCV^{10,11} anbefaler kvantitativ testing for HCV-RNA før start av antiviral behandling, til spesifikke tidspunkter under behandling (responsstyrt behandling, RGT) og 12 uker eller senere etter avsluttet behandling.

Målet for behandlingen er fravær av detekterbart HCV-RNA med en sensitiv test, tatt 12 uker etter avsluttet behandling. Denne vil indikere at vedvarende virologisk respons er oppnådd.¹⁰

Bestemmelse av den virale kinetikken under behandling er blitt brukt for ytterligere å persontilpasse behandlingsvarigheten med nylig godkjente direktevirkende, antivirale agens (DAA-er), proteasehemmerne telaprevir og boceprevir.¹²⁻¹⁵

Begrunnelse for HCV-testing

Tilstedeværelse av HCV-antistoffer indikerer at en person er infisert med HCV. Anti-HCV-positiv status skiller imidlertid ikke mellom akutt, kronisk og behandlet infeksjon. Deteksjon av HCV-RNA i serum eller plasma indikerer pågående virusreplikasjon, og brukes derfor til å identifisere pasienter med persisterende HCV-infeksjon.

Med den økende tilgjengeligheten av svært effektive HCV-spesifikke DAA-er, inkludert andregenerasjons protease-hemmere, polymerasehemmere og NS5A-hemmere, og den svært dynamiske og omfattende legemiddelforskningen innenfor HCV-behandlinger, er overvåking av virusmengde fortsatt den viktigste laboratorietesten for å bekrefte at vedvarende virologisk respons er oppnådd med DAA-baserte behandlingsregimer.¹⁶⁻²¹

Kort oppsummert er **cobas**® HCV en kvantitativ test for deteksjon av HCV-RNA, diagnostisering av aktiv infeksjon og bestemmelse av viral kinetikk, som er beregnet for bruk i laboratorier som deltar i kliniske studier så vel som i klinisk praksis ved behandling av HCV-pasienter.

Forklaring av testen

cobas® HCV er en kvantitativ nukleinsyretest som utføres på **cobas**® 4800-systemet. Med **cobas**® HCV er det mulig å detektere og kvantitere HCV-RNA i EDTA-plasma eller serum fra smittede pasienter. Doble prober brukes for å detektere og kvantitere, men ikke for å skille HCV-genotype 1–6. Virusmengden kvantiteres i forhold til en non-HCV-pansret RNA-kvantiteringsstandard (RNA-QS) som tilsettes i hver prøve under prøvepreparering. RNA-QS fungerer også som en intern kontroll for å overvåke hele prøvepreparerings- og PCR-amplifikasjonsprosessen. I tillegg bruker testen tre eksterne kontroller: en høytiter positiv kontroll, en lavtiter positiv kontroll og en negativ kontroll.

Testprinsipper

cobas® HCV er basert på helautomatisk prøvepreparering (nukleinsyreekstraksjon og rensing) etterfulgt av PCR-amplifikasjon og deteksjon. **cobas**® 4800-systemet består av **cobas**® x 480-instrumentet og **cobas**® z 480-analysatoren. Automatisk databehandling utføres av **cobas**® 4800-programvaren, som tilordner testresultater for alle tester som enten "Target not detected", <LLOQ (nedre kvantiteringsgrense), >ULOQ (øvre kvantiteringsgrense) eller "HCV RNA detected", en verdi i det lineære området $LLOQ \leq x \leq ULOQ$. Resultatene kan vises direkte på systemskjermen, eksporteres eller skrives ut som en rapport.

Nukleinsyrer fra pasientprøver, eksterne kontroller og tilsatte pansrede RNA QS-molekyler blir ekstrahert samtidig. Virusnukleinsyrene blir frigjort ved å tilsette proteinase og lyseringsreagens i prøven. De frigjorte nukleinsyrene bindes til silikaoverflaten på de tilsatte magnetiske glasspartiklene. Ubundne substanser og urenheter, som denaturerte proteiner, cellerester og potensielle PCR-hemmere, fjernes under de påfølgende vasketrinnene, og rensede nukleinsyrer elueres fra de magnetiske glasspartiklene med elueringsbuffer ved høy temperatur.

Målnukleinsyrer amplifiseres selektivt fra pasientprøven ved bruk av målvirus-spesifikke oppstrøms- og nedstrømsprimere som er utvalgt fra høykonserverte regioner av HCV. RNA-QS amplifiseres selektivt ved bruk av sekvensspesifikke oppstrøms- og nedstrømsprimere som er utvalgt fordi de ikke har noen homologi med HCV-genomet. En termostabil DNA-polymerase brukes til både revers transkripsjon og PCR-amplifikasjon. Master Mix inneholder deoksyuridintrifosfat (dUTP) - i stedet for deoksytymidintrifosfat (dTTP) - som inngår i det nylig syntetiserte DNA-et (amplikon).²²⁻²⁴ Eventuelle kontaminerende amplikoner fra tidligere PCR-analyseserier blir deaktivert som PCR-templater av AmpErase, som er til stede i Master Mix, før første denatureringstrinn for PCR. AmpErase katalyserer fjerningen av uracil fra DNA, men har ingen aktivitet på RNA eller naturlig forekommende DNA som ikke inneholder uracil. Amplikoner som dannes under etterfølgende PCR-sykluser, deaktiveres ikke, ettersom AmpErase er inaktivt ved hybridiserings- og denaturerings-temperaturene for PCR.



cobas® HCV Master Mix inneholder to deteksjonsprober som er spesifikke for HCV-målesekvensene, og én deteksjonsprobe for RNA-QS. Probene er merket med målspesifikke rapporteringsfluoroforer, som muliggjør samtidig deteksjon av HCV-mål og RNA-QS i to ulike deteksjonskanaler.^{25,26} Når de ikke er bundet til målesekvensen, undertrykkes fluorescenssignalene for de intakte probene av en slukkerfluorofor. Under PCR-amplifikasjonstrinnet hybridiseres probene til det spesifikke enkeltrådede DNA-templatet, slik at proben splittes av 5'-til-3'-nukleaseaktiviteten til DNA-polymerasen. Dette fører til at rapporterings- og slukkerfluoroforene separeres og at det genereres et fluorescenssignal. Med hver PCR-syklus blir det generert stadig flere splittede prober, og det samlede signalet for rapporteringsfluoroforen økes samtidig. Sanntidsdeteksjon og differensiering av PCR-produkter oppnås ved å måle fluorescensen fra de frigjorte rapporteringsfluoroforene for virusmålene og RNA-QS.

Materiell og reagenser



Reagenser



Alle uåpnede reagenser og kontroller skal oppbevares som anbefalt i tabellen Krav til oppbevaring og håndtering av reagenser.

Kit	Komponenter og reagensingredienser	Antall per kit	Sikkerhetssymbol og advarsel ^a
cobas® HCV 120 tester (P/N: 06979602190)	MMX R1 (cobas® Master Mix-reagens 1) Manganacetat, kaliumhydroksid, <0,1 % natriumazid	10 × 1,75 ml	N/A
	HCV MMX R2 (cobas® HCV Master Mix-reagens 2) Trisinbuffer, kaliumacetat, 18 % dimetyl-sulfoksid, glyserol, < 0,1 % Tween 20, EDTA, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP, dUTP, < 0,01 % HCV-primere, < 0,01 % kvantiteringsstandard oppstrøms- og nedstrøms-primere, < 0,01 % fluoroformerkede oligonukleotidprober spesifikke for HCV og kvantiteringsstandard, < 0,01 % oligonukleotid-aptamer, < 0,01 % Z05D DNA-polymerase (mikrobiell), < 0,01 % AmpErase-enzym (uracil-N-glykosylase) (mikrobiell), < 0,1 % natriumazid	10 × 0,5 ml	N/A
	RNA QS (cobas® RNA-kvantiteringsstandard) Tris-buffer, < 0,05 % EDTA, < 0,001 % non-HCV-relatert pansret RNA-konstruksjon som inneholder primer- og probespesifikke sekvensregioner (ikke-infeksiøst RNA i MS2-bakteriofag), < 0,1 % natriumazid	10 × 1,75 ml	N/A

Kit	Komponenter og reagens ingredienser	Antall per kit	Sikkerhetssymbol og advarsel ^a
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit 10 sett (P/N: 06979572190)	HBV/HCV/HIV-1 L(+)C (cobas® HBV/HCV/HIV-1 lav positiv kontroll) < 0,001 % syntetisk (pansret) HIV-1-gruppe M-RNA innkapslet i MS2-bakteriofagbelagt protein, < 0,001 % syntetisk (plasmid) HBV DNA innkapslet i Lambda-bakteriofagbelagt protein, < 0,001 % syntetisk (pansret) HCV-RNA innkapslet i MS2-bakteriofagbelagt protein, normalt humant plasma, ikke-reaktivt med lisensierte tester for antistoff mot HIV 1/2, antistoff mot HCV, HBsAg, antistoff mot HBc; HIV-1-RNA, HIV-2-RNA, HCV-RNA og HBV-DNA som ikke detekterbart med PCR-metoder. 0,1 % ProClin® 300 konserveringsvæske	10 × 0,75 ml	  Advarsel H317 Kan utløse en allergisk hudreaksjon. P261 Unngå innånding av støv/røyk/gass/tåke/damp/aerosoler. P272 Tilsølte arbeidsklær må ikke fjernes fra arbeidsplassen. P280 Benytt vernehansker. P333 + P313 Ved hudirritasjon eller utslett: Søk legehjelp. P362 + P364 Tilsølte klær må fjernes og vaskes før de brukes på nytt. P501 Innhold/holder leveres til et til godkjent avfallsanlegg.
	HBV/HCV/HIV-1 H(+)C (cobas® HBV/HCV/HIV-1 høy positiv kontroll) < 0,001 % syntetisk (pansret) HIV-1-gruppe M-RNA innkapslet i MS2-bakteriofagbelagt protein, < 0,001 % syntetisk (plasmid) HBV-DNA innkapslet i Lambda-bakteriofagbelagt protein, < 0,001 % syntetisk (pansret) HCV-RNA innkapslet i MS2-bakteriofagbelagt protein, normalt humant plasma, ikke-reaktivt med lisensierte tester for antistoff mot HIV 1/2, antistoff mot HCV, HBsAg, antistoff mot HBc; HIV-1-RNA, HIV-2-RNA, HCV-RNA og HBV-DNA som ikke detekterbart med PCR-metoder. 0,1 % ProClin® 300 konserveringsvæske	10 × 0,75 ml	55965-84-9-blanding av: 5-klor-2-metyl-4-isotiazolin-3-on [EF-nr. 247-500-7] og 2-metyl-2H-isotiazol-3-on [EF-nr. 220-239-6] (3:1)
	(-) C (cobas® negativ kontroll) Normalt humant plasma, ikke-reaktivt med lisensierte tester for antistoff mot HIV 1/2, antistoff mot HCV, HBsAg, antistoff mot HBc; HIV-1-RNA, HIV-2-RNA, HCV-RNA og HBV-DNA som ikke er detekterbart med PCR-metoder. <0,1 % ProClin® 300 konserveringsvæske	10 × 0,75 ml	

Kit	Komponenter og reagensingredienser	Antall per kit	Sikkerhetssymbol og advarsel ^a
cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2 240 tester (P/N: 06979513190)	MGP 2 (cobas® 4800 MGP-reagens 2) Magnetiske glasspartikler, Tris-buffer, 0,1 % metyl-4-hydroksybenzoat, <0,1 % natriumazid	10 × 8 ml	N/A
	EB 2 (cobas® 4800 elueringsbuffer 2) Tris-buffer, 0,2 % metyl-4-hydroksybenzoat	10 × 17 ml	
cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2 960 tester (P/N: 06979521190)	MGP 2 (cobas® 4800 MGP-reagens 2) Magnetiske glasspartikler, Tris-buffer, 0,1 % metyl-4-hydroksybenzoat, <0,1 % natriumazid	10 × 16 ml	N/A
	EB 2 (cobas® 4800 elueringsbuffer 2) Tris-buffer, 0,2 % metyl-4-hydroksybenzoat	10 × 17 ml	
cobas® 4800 System Wash Buffer Kit 240 tester (P/N: 05235863190)	WB Natriumsitratdihydrat, 0,05 % N-metylisotiazolon-HCl	10 × 55 ml	N/A
cobas® 4800 System Wash Buffer Kit 960 tester (P/N: 05235871190)	WB Natriumsitratdihydrat, 0,05 % N-metylisotiazolon-HCl	10 × 200 ml	N/A
cobas® 4800 System Specimen Diluent 2 240 tester (P/N: 06979556190)	SD 2 Tris-buffer, 0,1 % metyl-4-hydroksybenzoat, <0,1 % natriumazid	10 × 8 ml	N/A

Kit	Komponenter og reagensingredienser	Mengde per kit	Sikkerhetssymbol og advarsel ^a
	<p>P 2 (cobas® 4800 protease 2) Tris-buffer, <0,05 % EDTA, kalsiumklorid, kalsiumacetat, 8 % (vekt/volum) proteinase^b</p>	10 × 1,0 ml	 <p>FARE H317: Kan utløse en allergisk hudreaksjon. H334: Kan gi allergi eller astmasymptomer eller pustevansker ved innånding. P261: Unngå innånding av tåke eller damp. P280: Bruk vernehansker. P284: Åndedrettsvern skal benyttes. P304 + P340: VED INNÅNDING: Flytt personen til frisk luft og sørg for at vedkommende har en stilling som letter åndedrettet. P333 + P313: Ved hudirritasjon eller utslett: Søk legehjelp. P342 + P311: Ved symptomer i luftveiene: Kontakt et GIFTINFORMASJONSSENTER/en lege. 39450-01-6 Proteinase, <i>Tritirachium album</i>-serin</p>
<p>cobas® 4800 System Lysis Kit 2 240 tester (P/N: 06979530190)</p>	<p>LYS 2 (cobas® 4800 lyseringsbuffer 2) 43 % (vekt per vekt) guanidintiocyanat^b, 5 % (vekt/volum) polidokanol^b, 2 % (vekt/volum) ditiotreititol, dihydro-natriumsitrat</p>	10 × 27 ml	 <p>FARE H302: Farlig ved svelging. H314: Gir alvorlige etseskader på hud og øyne. H411: Giftig, med langtidsvirkning, for liv i vann. EUH032: Ved kontakt med syre utvikles meget giftig gass. EUH071: Etsende for luftveiene. P273: Unngå utslipp til miljøet. P280: Benytt vernehansker/verneklær/øyevern/ansiktsvern/hørselvern. P303 + P361 + P353: VED HUDKONTAKT (eller håret): Tilsølte klær må fjernes straks. Skyll huden med vann. P304 + P340 + P310: VED INNÅNDING: Flytt personen til frisk luft og sørg for at vedkommende har en stilling som letter åndedrettet. Kontakt umiddelbart et GIFTINFORMASJONSSENTER/en lege. P305 + P351 + P338 + P310: VED KONTAKT MED ØYNENE: Skyll forsiktig med vann i flere minutter. Fjern eventuelle kontaktlinser dersom dette enkelt lar seg gjøre. Fortsett skyllingen. Kontakt umiddelbart et GIFTINFORMASJONSSENTER/en lege. P391: Samle opp spill. 593-84-0 Guanidiniumthiocyanat 9002-92-0 Polidokanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutane-2,3-diol</p>

Kit	Komponenter og reagensingredienser	Mengde per kit	Sikkerhetssymbol og advarsel ^a
	<p>P 2 (cobas® 4800 protease 2) Tris-buffer, <0,05 % EDTA, kalsiumklorid, kalsiumacetat, 8 % (vekt/volum) proteinase^b</p>	10 × 1,0 ml	 <p>FARE H317: Kan utløse en allergisk hudreaksjon. H334: Kan gi allergi eller astmasymptomer eller pustevansker ved innånding. P261: Unngå innånding av tåke eller damp. P280: Bruk vernehansker. P284: Åndedrettsvern skal benyttes. P304 + P340: VED INNÅNDING: Flytt personen til frisk luft og sørg for at vedkommende har en stilling som letter åndedrettet. P333 + P313: Ved hudirritasjon eller utslett: Søk legehjelp. P342 + P311: Ved symptomer i luftveiene: Kontakt et GIFTINFORMASJONSSENTER/en lege. 39450-01-6 Proteinase, <i>Tritirachium album</i>-serin</p>
<p>cobas® 4800 System Lysis Kit 2 960 tester (P/N: 06979548190)</p>	<p>LYS 2 (cobas® 4800 lyseringsbuffer 2) 43 % (vekt per vekt) guanidintiocyanat^b, 5 % (vekt/volum) polidokanol^b, 2 % (vekt/volum) diotretitol, dihydro-natriumsitrat</p>	10 × 84 ml	 <p>FARE H302: Farlig ved svelging. H314: Gir alvorlige etseskader på hud og øyne. H411: Giftig, med langtidsvirkning, for liv i vann. EUH032: Ved kontakt med syre utvikles meget giftig gass. EUH071: Etsende for luftveiene. P273: Unngå utslipp til miljøet. P280: Benytt vernehansker/verneklær/øyevern/ansiktsvern/hørselvern. P303 + P361 + P353: VED HUDKONTAKT (eller håret): Tilsølte klær må fjernes straks. Skyll huden med vann. P304 + P340 + P310: VED INNÅNDING: Flytt personen til frisk luft og sørg for at vedkommende har en stilling som letter åndedrettet. Kontakt umiddelbart et GIFTINFORMASJONSSENTER/en lege. P305 + P351 + P338 + P310: VED KONTAKT MED ØYNENE: Skyll forsiktig med vann i flere minutter. Fjern eventuelle kontaktlinser dersom dette enkelt lar seg gjøre. Fortsett skyllingen. Kontakt umiddelbart et GIFTINFORMASJONSSENTER/en lege. P391: Samle opp spill. 593-84-0 Guanidiniumthiocyanat 9002-92-0 Polidokanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutane-2,3-diol</p>

^a Merking av produktsikkerhet følger primært EUs GHS-retningslinjer.

^b Farlig stoff.

Krav til oppbevaring og håndtering av reagenser

Reagens	Oppbevarings-temperatur	Oppbevaringstid
cobas® HCV	2-8°C	Stabil frem til angitt utløpsdato
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	2-8°C	Stabil frem til angitt utløpsdato
cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2	2-8°C	Stabil frem til angitt utløpsdato
cobas® 4800 System Wash Buffer Kit	15-25°C	Stabil frem til angitt utløpsdato
cobas® 4800 System Specimen Diluent 2	2-8°C	Stabil frem til angitt utløpsdato
cobas® 4800 System Lysis Kit 2	2-8°C	Stabil frem til angitt utløpsdato

Ikke frys reagenser.

Ytterligere materiell som kreves

Materiell	P/N
Ekstraksjonsplate (dypbrønn), 2,0 ml for cobas® 4800-systemet	06884008001
AD-plate (mikrobrønn), 0,3 ml for cobas® 4800-systemet	05232724001
Forseglingsfilmapplikator	04900383001
CORE-spisser, 1000 µl, stativ med 96	04639642001
200 ml reagensreservoar	05232759001
50 ml reagensreservoar	05232732001
Holder med 24 posisjoner	04639502001
Holder med 32 posisjoner	04639529001
Pose for fastavfall	05530873001 (liten) eller 04691989001 (stor)
Hamilton STAR plastsjakt	04639669001
Laboratoriehansker, uten pudder	Alle engangshansker uten pudder kan brukes.
Vortexmikser (enkeltrør)	Alle vortexmikserne kan brukes.
Sentrifuge med svingrotor med minimum RCF av 1500	Alle egnede sentrifuger kan brukes.

Hvis du ønsker mer informasjon om materiell som selges separat, kan du ta kontakt med din lokale Roche-representant.

Instrumentering og programvare som kreves, men som ikke medfølger

Nødvendig instrumentering og programvare som ikke medfølger
cobas® 4800-system cobas® x 480-instrument cobas® z 480-analysator kontrollenhet
cobas® 4800-systemapplikasjonsprogramvare (Core) versjon 2.2.0 eller nyere
cobas® 4800-system cobas® HCV AP v1.1.0 eller nyere

Merk: Kontakt din lokale Roche-representant for en detaljert liste over hvilke prøverack, spissrack, reagensrack og plateholdere som kan brukes på instrumentene.

Prøverør som støttes

Testen kan brukes med vanlige primær- og sekundærrør.

Følgende prøverør støttes:

Primærrør

Nominell diameter (mm)	Prøveinnmatingsvolum – behandlet (sentrifugert) fullblod		Rørtilsetning	
	400 µl prosesseringsvolum	200 µl prosesseringsvolum	EDTA-plasma	Serum
11-14	1800 µl eller mer	1000 µl eller mer	Med eller uten gel	Med gel
14,5-16	Mer enn 4000 µl	Mer enn 4000 µl	Med eller uten gel	Med gel

For informasjon om bestilling av spesifikke prøverør, og minimum prøveinnmatingsvolum for spesifikke primærrør, kontakt din lokale Roche-representant.

Sekundærrør

Nominell diameter (mm)	Prøveinnmatingsvolum	
	400 µl prosesseringsvolum	200 µl prosesseringsvolum
11-16	1000 µl eller mer (spesifikke sekundærrør har et minimum innmatingsvolum på mindre enn 1000 µl)	750 µl eller mer (spesifikke sekundærrør har et minimum innmatingsvolum på mindre enn 750 µl)

For informasjon om bestilling av spesifikke prøverør, og minimum prøveinnmatingsvolum for spesifikke sekundærrør, kontakt din lokale Roche-representant.

Krav til oppbevaring og håndtering

Advarsler og forholdsregler

Som med alle laboratorieprosedyrer er god laboratoriepraksis essensielt for å sikre optimal ytelse for denne analysen. På grunn av testens høye analytiske sensitivitet, må det utvises varsomhet for å sikre at reagenser, prøver og amplifikasjonsblandinger ikke kontamineres.

- Kun for bruk til *in vitro*-diagnostikk.
- **cobas® HCV** er ikke evaluert for bruk som screeningtest for forekomst av HCV i blod eller blodprodukter.
- Alle pasientprøver må håndteres som potensielt infeksjøs, og gode laboratorierutiner må følges. Disse er beskrevet i Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories og i CLSI-dokumentet M29-A4.^{27,28} Kun personell som har opplæring i håndtering av biologisk farlig materiale og bruken av **cobas® HCV** og **cobas® 4800**-systemet, skal utføre denne prosedyren.
- Alt materiale med human opprinnelse skal betraktes som potensielt infeksjøs og skal håndteres i samsvar med universelle forholdsregler.
- **cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit** inneholder plasma med opprinnelse i humant blod. Kildematerialet er testet med en godkjent antistofftest og har vist seg å være ikke-reaktivt for antistoffer mot HCV, antistoffer mot HIV-1/2, HBsAg og antistoffer mot HBc. Testing med PCR-metoder viste ikke noe detekterbart HIV-1-RNA, HIV-2-RNA, HCV-RNA og HBV-DNA. Ingen kjente testmetoder kan garantere helt at produkter fra humant blod ikke vil kunne overføre infeksjøs agens.
- Unngå at MGP eksponeres for magnetiske felter.
- **Ikke frys fullblod eller prøver som har vært oppbevart i primærrør.**
- Bruk kun medfølgende eller spesifiserte forbruksartikler for å sikre optimal testytelse.
- Sikkerhetsdatablader (SDS) er tilgjengelige på forespørsel fra din lokale Roche-representant.
- Følg angitte prosedyrer og retningslinjer nøye for å sikre at testen utføres korrekt. Eventuelle avvik fra prosedyrene og retningslinjene kan påvirke testytelsen, slik at den ikke blir optimal.
- Falske positive resultater kan oppstå hvis krysskontaminering av prøver ikke forhindres under prøvehåndtering og prøveprosessering.
- For ytterligere advarsler, forholdsregler og prosedyrer for å redusere risikoen for kontaminering av **cobas® x 480**-instrumentet eller **cobas® z 480**-analysatoren se brukerhjelpen for **cobas® 4800**-systemet. Hvis det er mistanke om kontaminering, må rengjøring og ukentlig vedlikehold utføres i henhold til beskrivelsene i brukerhjelpen for **cobas® 4800**-systemet.

Merk: *Hvis du ønsker nærmere instruksjoner, kan du se under "Prøvetaking, -transport og -oppbevaring".*

God laboratoriepraksis

- Ikke pipetter med munnen.
- Ikke spis, drikk eller røyk i laboratoriets arbeidsområder.
- Vask hendene nøye etter håndtering av prøver og reagenser og etter at laboratoriehanskene er tatt av.
- Bruk vernebriller, laboratoriefrakk og laboratoriehansker ved håndtering av reagenser. Unngå kontakt med hud, øyne eller slimhinner. Skyll umiddelbart med store mengder vann hvis slik kontakt oppstår. Hvis kontaktstedet ikke blir behandlet, kan det oppstå brannskade. Fortynn med vann før du tørker opp eventuelt søl.

- Rengjør og desinfiser alle arbeidsoverflater nøye med en nylaget løsning av 0,5 % natriumhypokloritt i destillert eller de-ionisert vann (fortynn klor til husholdningsbruk i forholdet 1:10). Tørk deretter av overflaten med 70 % etanol.
- Oppretthold en jevn temperatur i laboratoriet som svarer til systemets miljøspesifikasjoner, som beskrevet i brukerhjelpen for **cobas® 4800**-systemet.

Håndtering av reagenser

- Håndter alle reagenser, kontroller og prøver i henhold til god laboratoriepraksis for å unngå krysskontaminering av prøver eller kontroller.
- Inspiser visuelt hver reagensflaske og hvert reagensrør før bruk for å kontrollere at det ikke er tegn på lekkasje og/eller unormal farge. Ikke bruk materialet til testing hvis det er tegn på lekkasje.
- **cobas® 4800 Lysis Buffer 2** inneholder guanidintiocyanat, et potensielt farlig kjemikalie. Unngå at reagensene kommer i kontakt med hud, øyne eller slimhinner. Skyll umiddelbart med mye vann hvis slik kontakt oppstår, ellers kan det oppstå brannskade.
- **cobas® HCV**, **cobas® 4800 Sample Preparation Kit 2** og **cobas® 4800 System Specimen Diluent 2** inneholder natriumazid som konserveringsmiddel. Unngå at reagensene kommer i kontakt med hud, øyne eller slimhinner. Skyll umiddelbart med mye vann hvis slik kontakt oppstår, ellers kan det oppstå brannskade. Fortynn med vann før du tørker opp eventuelt søl av reagensene.
- Sørg for at **cobas® 4800 Lysis Buffer 2**, som inneholder guanidintiocyanat, ikke kommer i kontakt med natriumhypoklorittløsning (klorløsning). Denne blandingen kan produsere en svært giftig gass.

Kontaminering

- Laboratoriehansker må brukes, og de må byttes mellom håndtering av prøver og **cobas® HCV**-reagenser for å unngå kontaminering. Unngå kontaminering av hanskene når prøver og kontroller håndteres. Bruk laboratoriehansker, laboratoriefrakk og vernebriller ved håndtering av prøver og reagenser.
- Unngå mikrobiell kontaminering og ribonukleasekontaminering av reagenser.
- Falske positive resultater kan oppstå hvis kontaminering av prøver ikke forhindres under prøvehåndtering.

Integritet

- Kit må ikke brukes etter utløpsdatoen.
- Ikke bland reagenser fra ulike kilder.
- Bruk ikke forbruksmateriell etter utløpsdato.
- Alt forbruksmateriell er laget for bare å brukes én gang. Skal ikke gjenbrukes.
- Alt utstyr må vedlikeholdes i samsvar med produsentens instruksjoner.

Kassering

- **cobas® HCV**, **cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2** og **cobas® 4800 System Specimen Diluent 2** inneholder natriumazid (se "**Advarsler og forholdsregler**"). Natriumazid kan reagere med bly- og kobberør og danne svært eksplosive metallazider. Hvis løsninger som inneholder natriumazid helles ned i avløp i laboratoriet, må de skylles ned med store mengder kaldt vann for å unngå azidoppbygging.
- Kast ubrukte reagenser og avfall i henhold til nasjonalt, regionalt og lokalt regelverk.

Merk: Se brukerhjelpen for **cobas® 4800**-systemet for informasjon om kassering av væskeavfall.

Søl og rengjøring

- **cobas**® 4800 lyseringsbuffer 2 inneholder guanidintiocyanat. Hvis det søles væske som inneholder guanidintiocyanat, må du rengjøre med passende laboratorierengjøringsmiddel og vann. Hvis den utsølte væsken inneholder potensielt infeksiose agens, skal det berørte området FØRST rengjøres med laboratorierengjøringsmiddel og vann, og deretter med 0,5 % natriumhypokloritt.
- Hvis det søles på **cobas**® x 480-instrumentet, må det rengjøres i samsvar med instruksjonene i brukerhjelpen for **cobas**® 4800-systemet.
- Bruk ikke natriumhypoklorittløsning (klormiddel) til å rengjøre **cobas**® x 480-instrumentet eller **cobas**® z 480-analysatoren. Rengjør **cobas**® x 480-instrumentet eller **cobas**® z 480-analysatoren i samsvar med prosedyrene som beskrives i brukerhjelpen for **cobas**® 4800-systemet.

Prøvetaking, -transport og -oppbevaring

Merk: *Alle prøver må behandles som om de er potensielt smittebærende.*

Oppbevar alle prøver ved angitte temperaturer.

Prøvens holdbarhet blir redusert ved høye temperaturer.

Hvis det brukes prøver som har vært frosset i sekundærrør, plasser prøvene i romtemperatur (15-30 °C) til de er helt tint, og bland (f.eks. vortex i 3-5 sekunder) og sentrifuger deretter prøvene for å samle alt prøvemateriale i bunnen av røret.

Prøvetaking

Blodprøver må tas i SST™ serumseparasjonsrør, BD Vacutainer® PPT™ plasmaprepareringsrør for molekulære diagnostiske testmetoder eller i sterile rør med EDTA som antikoagulant.

Merk: *Brukeren må følge retningslinjene som gis av rørprodusenten for serum-/plasmapreparering.*

Transport, oppbevaring og stabilitet av prøver

- Fullblod som er tatt i SST™ serumseparasjonsrør, BD Vacutainer® PPT™ plasmaprepareringsrør for molekulære diagnostiske testmetoder eller i sterile rør med EDTA som antikoagulant, kan oppbevares og/eller transporteres i opptil 24 timer ved 2 °C til 25 °C før plasma-/serumpreparering og etterfølgende testing.
- Plasma-/serumprøver kan oppbevares i sekundærrør i opptil 24 timer ved 2 °C til 25 °C, i opptil 72 timer ved 2 °C til 8 °C eller i opptil 6 uker ved ≤ -18 °C. Separerte plasma-/serumprøver i sekundærrør er stabile i opptil tre fryse/tine-sykluser når de oppbevares frosne ved ≤ -18 °C.
- Hvis prøver skal sendes, må de pakkes og merkes i henhold til gjeldende nasjonalt og internasjonalt regelverk for transport av prøver og biologisk materiale.

Bruksanvisning

Testkjøring

Prøveprosesseringsvolum

Standard prøveprosesseringsvolum for **cobas**® HCV er 400 µl. For prøver med lite volum er det mulig å velge et prøveprosesseringsvolum på 200 µl. Det er kun i dette tilfellet at **cobas**® 4800 System Specimen Diluent 2 må lastes inn i systemet som et ekstra reagens. Programvareveiviseren gir brukeren beskjed om å gjøre det hvis prøvetypen "Diluted serum or plasma" velges under opprettelsen av arbeidsbestillingen.

Figur 1: Arbeidsflyt for **cobas**® HCV

1	Start systemet.
2	Utfør instrumentvedlikehold.
3	Ta ut prøver og reagenser fra lager.
4	Start analysering.
5	Skann parameterkort.
6	Last inn prøver.
7	Med LIS: utfør arbeidsbestilling. Uten LIS: opprett arbeidsbestilling.
8	Last inn forbruksmateriell (dypbrønnsplate, mikrobrønnplate, spiss-stativer).
9	Last inn reagenser.
10	Start prøveprepareringen.
11	Ta ut og forsegl mikrobrønnplaten.
12	Sett mikrobrønnplaten inn i analysatoren.
13	Ta ut prøver, brukte reagenser og dypbrønnsplate.
14	Gjennomgå resultater.
15	Med LIS: send resultater til LIS-systemet.
16	Last ut av analysatoren.

Merk: Se brukerhjelpen for **cobas**® 4800-systemet for detaljert bruksanvisning.

Størrelse på analyseserier

De generiske prøveprepareringsreagensene (**cobas**® 4800 System Sample Preparation Kit 2, **cobas**® 4800 System Lysis Kit 2 og **cobas**® 4800 System Wash Buffer Kit) leveres i to kitstørrelser, hver av dem tilstrekkelig til 10 analyseserier med opptil enten 24 eller 96 prøver, som inkluderer kontroller og prøver som skal kjøres. **cobas**® HCV leveres i én enkelt kitstørrelse som er tilstrekkelig til å teste opptil 120 (10 × 12) prøver, inkludert kontroller og prøver. **cobas**® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit leveres i én enkelt kitstørrelse, og støtter alle analysekonfigurasjoner. For hver testbatch må det brukes én HBV/HCV/HIV-1 lav positiv kontroll, én HBV/HCV/HIV-1 høy positiv kontroll og én negativ kontroll. For en enkelt analyseserie er det mulig å kjøre et maksimalt antall på 93 prøver og 3 kontroller.

Figur 1 viser et sammendrag av prosedyren.

Merk: For å sikre optimal bruk av reagenser kan de generiske prøveprepareringsreagensene brukes til en analyseserie som inneholder 1–21 prøver totalt (kitstørrelse 10 × 24 tester) eller 1–93 prøver totalt (kitstørrelse 10 × 96 tester). Ulike kitstørrelser av cobas® 4800 System Wash Buffer Kit, cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2 og cobas® 4800 System Lysis Kit 2 kan imidlertid ikke kombineres. Hvis for eksempel en 96-testers Wash Buffer-reagensflaske skannes ved starten av analysen, må det også brukes en 96-testers reagensstørrelse fra de andre kitene.

Arbeidsflyt

cobas® HCV utføres med "full arbeidsflyt" i cobas® 4800-programvaren. Den består av prøvepreparering i cobas® x 480-instrumentet etterfulgt av amplifikasjon/deteksjon i cobas® z 480-analysatoren. cobas® HCV-testen kan kjøres alene, eller i en blandet serie med tester som har samme automatiske prøveekstraksjonsprosess og PCR-profil for amplifikasjon og deteksjon. Ved trinnet for testvalg vil programvaren vise hvilke tester som er kompatible for blandet kjøring med cobas® HCV. Se brukerhjelpen for cobas® 4800-systemet for detaljer.

1. Utfør prosedyrene for systemoppstart i samsvar med instruksjonene i brukerhjelpen for cobas® 4800-systemet.
2. Utfør vedlikeholdsoppgaver i samsvar med instruksjonene i brukerhjelpen for cobas® 4800-systemet.
3. Finn frem nødvendige reagenser og forbruksmateriell. Alle reagenser, bortsett fra HCV MMX R2 og MMX R1, må være ved romtemperatur før de lastes inn i cobas® x 480-instrumentet. Reagensene HCV MMX R2 og MMX R1 kan hentes direkte fra kjølelageret på 2–8 °C, ettersom de vil bli temperert til romtemperatur i cobas® x 480-instrumentet før de brukes i prosessen.

Merk: Alle reagenser og reagensreservoarer er strekkodet og utformet for å brukes én gang. cobas® 4800-programvaren sporer bruken av reagenser og reagensreservoarer og avviser tidligere brukte reagenser eller reagensreservoarer.

4. Start en ny analyseserie og velg arbeidsflyten HCV. Hvis det skal kjøres en blandet analyseserie, velg de andre relevante arbeidsflytene (dvs. HIV-1, CMV eller HCV GT) i tillegg til HCV.
5. Følg programveiviserens veiledning, og skann strekkoden på parameterkortene med kontrollområder og kalibreringskoeffisienter.

Merk: Skann parameterkortene fra reagenser som ikke er utløpt på dato. Programvaren overvåker ikke reagensenes utløpsdatoer i parameterkort. Kontroller utløpsdatoen på parameterkortet eller i reagenskitene før du skanner den tilhørende strekkode-ID-en.

6. Last inn prøvene. Primær- eller sekundærprøverør kan settes inn, og minimum prøvevolum avhenger av rørtypen og -størrelsen. Se avsnittet "Prøverør som støttes", for mer informasjon.
7. Opprett arbeidsbestillingen. Du kan angi en arbeidsbestilling på tre ulike måter:
 - Ved å bruke prøveredigingsverktøyet før prøvestativet lastes inn i cobas® x 480-instrumentet (knappen "Editor" til høyre i hovedmenyen). Arbeidsbestillinger kan lagres, redigeres og lastes inn på nytt om nødvendig. Velg "HCV" når du velger de forespurte resultatene.
 - Ved å følge programveiviseren for den nye analyseserien og sette inn prøver i cobas® x 480-instrumentet når du blir bedt om det. Prøvenes strekkoder blir automatisk skannet, og forespurte resultater for hver prøve mångis. Velg "HCV" når du velger de forespurte resultatene.
 - Ved å bruke institusjonens LIS-system.

Se brukerhjelpen for cobas® 4800-systemet for flere detaljer. Sett inn prøvene og angi/velg arbeidsbestillingen, eller bruk LIS-systemet.

8. Last inn forbruksmateriell ved å følge instruksjonene fra programveiviseren. Ikke sett inn eller ta ut enkeltspisser i et delvis brukt spiss-stativ, ettersom programvaren sporer antall spisser som er igjen. Hvis det ikke er nok spisser til at analyseserien kan utføres, vil brukeren bli varslet av programvaren.

9. Last inn reagensene.

Last inn prøveprepareringsreagensene i de strekkodede reagensreservoarene. Reagensreservoarene leveres i to størrelser: 200 ml og 50 ml. Følg programveiviseren for å velge riktig reagensreservoarstørrelse. Strekkodene for reagensreservoarene må vende mot høyre i holderen. Bruk "skann-skann-hell-plasser"-metoden for å sette inn prøveprepareringsreagenser:

- Skann strekkoden på reagensflasken.
- Skann strekkoden på reagensreservoaret.
- Hell reagens i reservoaret.
- Plasser det fylte reagensreservoaret i angitt posisjon på reagensholderen.

Merk: *cobas® 4800-systemet har en intern klokke som overvåker hvor lenge reagensene er i systemet. Når LYS 2 eller WB er skannet, har du 1 time til å fullføre innlastingsprosessen og klikke på knappen "Start". En nedtellingstid taker vises i fliken "Workplace". Systemet starter ikke analyseserien hvis tiden er utgått.*

Merk: *Sikre nøyaktig overføring av MGP ved å vortexe eller riste MGP-røret kraftig umiddelbart før dispensering i reagensreservoaret.*

10. Sett amplifikasjons-/deteksjonsreagensrørene (HCV MMX R2, MMX R1 og RNA QS), kontrollrørene [HBV/HCV/HIV-1 L(+)C, HBV/HCV/HIV-1 H(+)C og (-) C] og generiske reagensrør (P2 og SD2 etter behov) inn i reagensholderen.

Merk: *For å forhindre unødige avbrytelser og kontaminasjon er det viktig at du knipser på reagensrørene for å unngå dannelse av bobler/væskefilm. Kontroller skal åpnes ved å starte med dem som er nærmest deg (fra posisjon 24 til 1). Bytt laboratoriehansker etter håndtering av positive kontroller.*

11. Start prøveprepareringen. Etter en vellykket prøvepreparering blir knappen "Sample Preparation results" og knappen "Unload" tilgjengelig. Om ønskelig kan du velge knappen "Sample Preparation results" for å gjennomgå resultatene. Velg deretter "Unload" for å ta ut plateholderen. Velg alternativet "Unload" for å ta ut plateholderen uten å gå igjennom resultatene. Se brukerhjelpen for **cobas® 4800-systemet**.
12. Når du har lastet ut mikrobrønnplaten, følg instruksjonene i brukerhjelpen for **cobas® 4800-systemet** for forsegling og overføring av platen til **cobas® z 480-analysatoren**.
13. Last inn mikrobrønnplaten i analysatoren, og start amplifikasjon og deteksjon i samsvar med instruksjonene i brukerhjelpen for **cobas® 4800-systemet**.

Merk: *cobas® 4800-systemet har en intern klokke som overvåker hvor lang tid det går fra tilsetting av de preparerte prøvene til aktivert Master Mix. Amplifikasjon og deteksjon bør startes så snart som mulig, men senest 40 minutter etter at kjøringen i cobas® x 480-instrumentet er ferdig. En nedtellingstid taker vises i fliken "Workplace". Systemet avbryter analyseserien hvis tiden er utgått.*

14. Fjern prøver, brukte reagenser og dypbrønnplaten som beskrevet i brukerhjelpen for **cobas® 4800-systemet**.
15. Når amplifikasjons- og deteksjonskjøringen er fullført, følger du instruksjonene i brukerhjelpen for **cobas® 4800-systemet** for å gjennomgå og godkjenne resultater.
16. Hvis du arbeider med LIS, sender du resultater til LIS.
17. Følg instruksjonene i brukerhjelpen for **cobas® 4800-systemet** for å ta ut mikrobrønnplaten fra **cobas® z 480-analysatoren**.

Resultater

cobas® 4800-systemet bestemmer automatisk HCV-RNA-konsentrasjonen for prøver og kontroller. HCV-RNA-konsentrasjonen uttrykkes i internasjonale enheter per milliliter (IU/ml).

Kvalitetskontroll og gyldighet av resultater

- En negativ kontroll (-) C og to positive kontroller, en lav positiv kontroll HBV/HCV/HIV-1 L(+)C og en høy positiv kontroll HBV/HCV/HIV-1 H(+)C, prosesseres med hver analyseserie.
- Sjekk analyseseriens gyldighet i cobas® 4800-programvaren og/eller rapporten.
- Resultatene gjøres automatisk ugyldige av cobas® 4800-programvaren hvis den negative og positive kontrollen ikke blir godkjent.

Tolkning av kontrollresultat

Tabell 1: Tolkning av kontrollresultat for negative og positive kontroller

Negativ kontroll	Resultat	Tolkning
(-) C	Target Not Detected	Kontrollen er gyldig. HCV-RNA ikke detektert.
	Invalid	Et ugyldig resultat, eller det beregnede titerresultatet for den negative kontrollen er ikke negativt.
Positiv kontroll	Resultat	Tolkning
HBV/HCV/HIV-1 L(+)C	Titer	Kontrollen er gyldig. Beregnet titer er innenfor kontrollområdet.
	Invalid	Et ugyldig resultat eller beregnet titerresultat for den lave positive kontrollen er ikke innenfor akseptområdet.
HBV/HCV/HIV-1 H(+)C	Titer	Kontrollen er gyldig. Beregnet titer er innenfor kontrollområdet.
	Invalid	Et ugyldig resultat eller beregnet titerresultat for den høye positive kontrollen er ikke innenfor akseptområdet.

Tolkning av resultater

Merk: All analyse- og analyseserievalidering bestemmes av cobas® 4800-programvaren.

Merk: En gyldig analyseserie kan omfatte både gyldige og ugyldige prøveresultater.

Prøveresultater fra en gyldig analyseserie tolkes som vist i Tabell 2.

Tabell 2: Måleresultater for tolkning av individuelle måleresultater

cobas® HCV	Resultatrapport og tolkning
Target Not Detected	HCV-RNA ikke detektert. Rapporter resultatene som "HCV ikke detektert".
< Titer Min	Beregnet titer er under analysens nedre kvantiteringsgrense (LLoQ). Rapporter resultater som "HCV detektert, mindre enn (Titer Min)". Titer min = 1,50E + 01 IU/ml (400 µl) Titer min = 2,50E + 01 IU/ml (200 µl)
Titer	Beregnet titer er innenfor analysens linearitetsområde – større enn eller lik Titer Min og mindre enn eller lik Titer Max. Rapporter resultatene som "(Titer) HCV detektert".
> Titer Max ^a	Beregnet titer er over analysens øvre kvantiteringsgrense (ULoQ). Rapporter resultatene som "HCV detektert, større enn (Titer Max)". Titer Max = 1,00E+08 IU/ml (400 µl og 200 µl)

^a Prøveresultat > Titer Max viser til HCV-positive prøver som er detektert med titer over øvre kvantiteringsgrense (ULoQ). Hvis et kvantitativt resultat er ønskelig, må originalprøven fortynnes med HCV-negativt EDTA-plasma eller serum, avhengig av typen originalprøve, og analysen må gjentas. Multipliser det rapporterte resultatet med fortynningsfaktoren.

Liste over resultatflagg

Følgende tabell inneholder alle flagg som er relevante for tolkning av resultater.

Tabell 3: Liste over flagg

Flaggkode	Beskrivelse	Anbefalt tiltak
R4800	Målet er ugyldig på grunn av beregningsfeil.	Målet er ugyldig på grunn av beregningsfeil. 1. Analyser prøven på nytt. 2. Kontakt Roche Service hvis problemet vedvarer.
R4801	Kvantiteringsstandarden er ugyldig.	Kvantiteringsstandarden er ugyldig for en prøve. 1. Analyser prøven på nytt. 2. Kontakt Roche Service hvis problemet vedvarer.
R4802	En ekstern kontroll er ugyldig.	En ekstern kontroll er ugyldig. ^a 1. Gjenta hele serien med ferske reagenser. 2. Kontakt Roche Service hvis problemet vedvarer.
R4803	Kvantiteringsstandarden er ugyldig.	Kvantiteringsstandarden er ugyldig for en ekstern kontroll. 1. Gjenta hele serien med ferske reagenser. 2. Kontakt Roche Service hvis problemet vedvarer.
R4804	Den eksterne kontrollen er utenfor akseptområdet.	Den eksterne kontrollen er utenfor akseptområdet. ^b 1. Gjenta hele serien med ferske reagenser. 2. Kontakt Roche Service hvis problemet vedvarer.
X3	Feil. Klott ble detektert. Prøve ble ikke behandlet.	Kontroller at prøvene ble håndtert i samsvar med arbeidsflytbeskrivelsen. 1. Kontroller prøven for klott. 2. Analyser prøven på nytt.
X4	Feil. Pipetteringsfeil har oppstått. Prøven ble ikke behandlet.	Utilstrekkelig prøvevolum eller mekanisk feil under pipettering er den mest sannsynlige årsaken. 1. Kontroller at det er nok prøvevolum. 2. Kontroller om spissutløserplaten er riktig plassert. 3. Analyser prøven på nytt.

^a Dette er et prøveflagg, og det vises når en ekstern kontroll i serien blir kalt ugyldig.

^b Dette flagget omfatter alle situasjoner der den eksterne kontrollen er ugyldig (målkalling eller titer)

Merk: Se brukerhjelpen for cobas® 4800-systemet for informasjon om alle systemflaggene.

Testens begrensninger

1. **cobas**® HCV er kun evaluert for bruk i kombinasjon med **cobas**® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit, **cobas**® 4800 System Sample Preparation Kit 2, **cobas**® 4800 System Lysis Kit 2, **cobas**® 4800 System Wash Buffer Kit og **cobas**® 4800 System Specimen Diluent 2.
2. Pålitelige resultater avhenger av adekvat prøvetaking, transport, oppbevaring og håndtering. Følg prosedyrene i denne bruksanvisningen (også referert til som pakningsvedlegg) og brukerhjelpen for **cobas**® 4800-systemet.
3. Denne testen er kun validert for bruk med EDTA-plasma og serum. Testing av andre prøvematerialer kan føre til feil resultat.
4. Kvantitering av HCV-RNA er avhengig av antall viruspartikler som er til stede i prøven, og kan påvirkes av prøvetakingsmetoden, pasientfaktorer (dvs. alder, tilstedeværelse av symptomer) og/eller infeksjonsstadium.
5. Selv om det er sjelden, kan mutasjoner innenfor høykonserverte regioner av et virusgenom som **cobas**® HCV er rettet mot, påvirke primer- og/eller probebinding, noe som kan føre til underkvantitering av virus eller manglende evne til å detektere virus.
6. Den prediktive verdien av en analyse avhenger av prevalensen av sykdommen i en bestemt populasjon.
7. Tilsetting av AmpErase-enzym i **cobas**® HCV Master Mix muliggjør selektiv amplifikasjon av målnukleinsyre. Kontaminering av reagenser og amplifikasjonsblandinger kan imidlertid bare unngås gjennom gode laboratorierutiner og ved å følge prosedyrene i denne bruksanvisningen nøye.
8. Dette produktet må kun brukes av personell som har fått opplæring i PCR-teknikker og i bruken av **cobas**® 4800-systemet.
9. Kun **cobas**® x 480-instrumentet og **cobas**® z 480-analysatoren er validert for bruk med dette produktet. Ingen andre prøveprepareringsinstrumenter eller PCR-systemer kan brukes med dette produktet.
10. På grunn av iboende forskjeller mellom teknologier anbefales det at brukerne utfører metodekorrelasjonsstudier i laboratoriet for å bestemme de teknologiske forskjellene før en ny teknologi tas i bruk. Brukere skal følge arbeidsstedets egne retningslinjer/prosedyrer.
11. Krysskontaminering kan gi falske positive resultater. Krysskontamineringsfrekvensen mellom prøver med **cobas**® HCV ble i en ikke-klinisk studie funnet å være 0,0 %. Krysskontaminering mellom analyseserier er ikke observert.
12. **cobas**® HCV er ikke beregnet for bruk som screeningtest for tilstedeværelse av HCV i blod eller blodprodukter.

Vurdering av analytisk ytelse

Viktige ytelsesegenskaper

Deteksjonsgrense (LoD)

WHO International Standard

Deteksjonsgrensen til cobas® HCV ble bestemt ved å analysere serielle fortyninger av WHO International Standard for HCV RNA for Nucleic Acid Amplification Technology Assays (4. WHO International Standard) genotype 1a anskaffet fra NIBSC i HCV-negativt EDTA-plasma eller serum ved bruk av prøveprosesseringsvolumer på 400 µl og 200 µl. Paneler med seks konsentrasjonsnivåer pluss en negativ ble testet med tre cobas® HCV-reagensloter, flere kjøringar, dager, brukere og instrumenter.

Resultatene for EDTA-plasma og serum fra begge prøveprosesseringsvolumene vises i Tabell 4 til Tabell 7. Studien viste at cobas® HCV detekterte HCV-RNA ved en konsentrasjon på 9,2 IU/ml i EDTA-plasma og 7,6 IU/ml i serum med en treffrate på ≥ 95 % med PROBIT for prøveprosesseringsvolumet på 400 µl, og ved en konsentrasjon på 15,2 IU/ml i EDTA-plasma og 15,3 IU/ml i serum med et treffrate på ≥ 95 % med PROBIT for prøveprosesseringsvolumet på 200 µl.

Tabell 4: Deteksjonsgrense i EDTA-plasma (400 µl)

Innmatet titerkonsentrasjon (HCV-RNA IU/ml)	Antall gyldige replikater	Antall positive	Treffrate
42,0	125	125	100,0 %
21,0	124	124	100,0 %
15,0	125	123	98,4 %
9,0	124	117	94,4 %
5,0	126	103	81,8 %
3,0	125	80	64,0 %
0,0	36	0	0,0 %
LoD med PROBIT ved 95 % treffrate	9,2 IU/ml 95 % konfidensintervall: 7,8-11,5 IU/ml		

Tabell 5: Deteksjonsgrense i serum (400 µl)

Innmatet titerkonsentrasjon (HCV-RNA IU/ml)	Antall gyldige replikater	Antall positive	Treffrate
42,0	125	125	100,0 %
21,0	126	126	100,0 %
15,0	126	126	100,0 %
9,0	126	120	95,2 %
5,0	126	110	87,3 %
3,0	126	86	68,3 %
0,0	36	0	0,0 %
LoD med PROBIT ved 95 % treffrate	7,6 IU/ml 95 % konfidensintervall: 6,5-9,5 IU/ml		

Tabell 6: Deteksjonsgrense i EDTA-plasma (200 µl)

Innmatet titerkonsentrasjon (HCV-RNA IU/ml)	Antall gyldige replikater	Antall positive	Treffrate
60,0	126	126	100,0 %
45,0	125	125	100,0 %
25,0	125	125	100,0 %
18,0	124	119	96,0 %
10,0	126	106	84,1 %
5,0	124	69	55,7 %
0,0	36	0	0,0 %
LoD med PROBIT ved 95 % treffrate	15,2 IU/ml 95 % konfidensintervall: 13,1-18,5 IU/ml		

Tabell 7: Deteksjonsgrense i serum (200 µl)

Innmatet titerkonsentrasjon (HCV-RNA IU/ml)	Antall gyldige replikater	Antall positive	Treffrate
60,0	126	126	100,0 %
45,0	126	126	100,0 %
25,0	126	123	97,6 %
18,0	126	125	99,2 %
10,0	126	106	84,1 %
5,0	125	73	58,4 %
0,0	36	0	0,0 %
LoD med PROBIT ved 95 % treffrate	15,3 IU/ml 95 % konfidensintervall: 13,1-18,7 IU/ml		

Lineært område

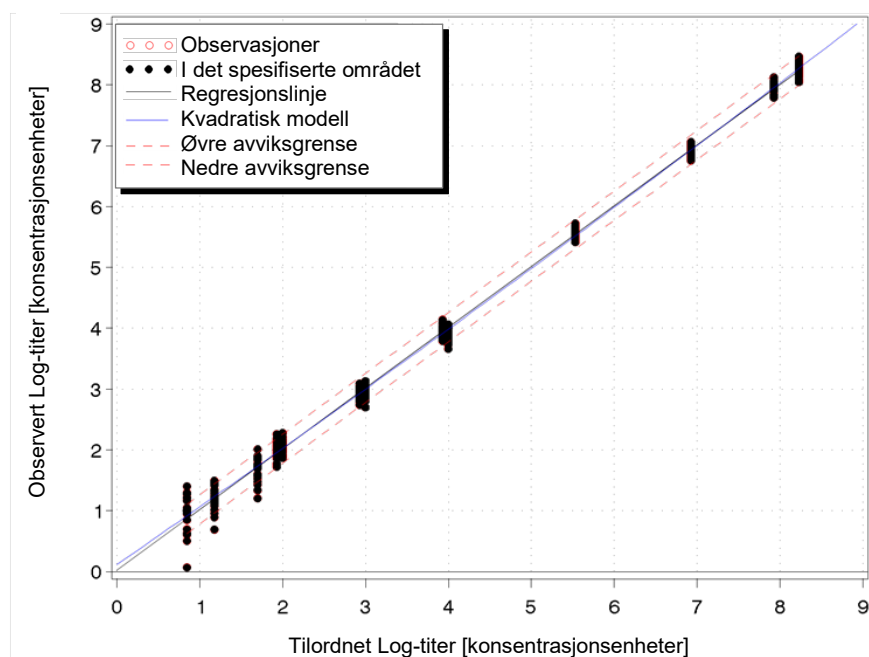
Lineariteten for cobas® HCV ble bestemt ved å analysere en fortyningsserie som besto av 13 panelprøver med den dominerende HCV-genotypen (GT 1a) over hele analysens lineære område. Høytitrede panelprøver ble klargjort fra høytitret pansret RNA-materiale (arRNA), mens de lavtitrede panelprøvene ble klargjort fra en klinisk prøve (CS, clinical sample). Linearitetspanelet var utformet for å ha en omtrentlig overlapping på $2 \log_{10}$ titer mellom de to materialkildene.

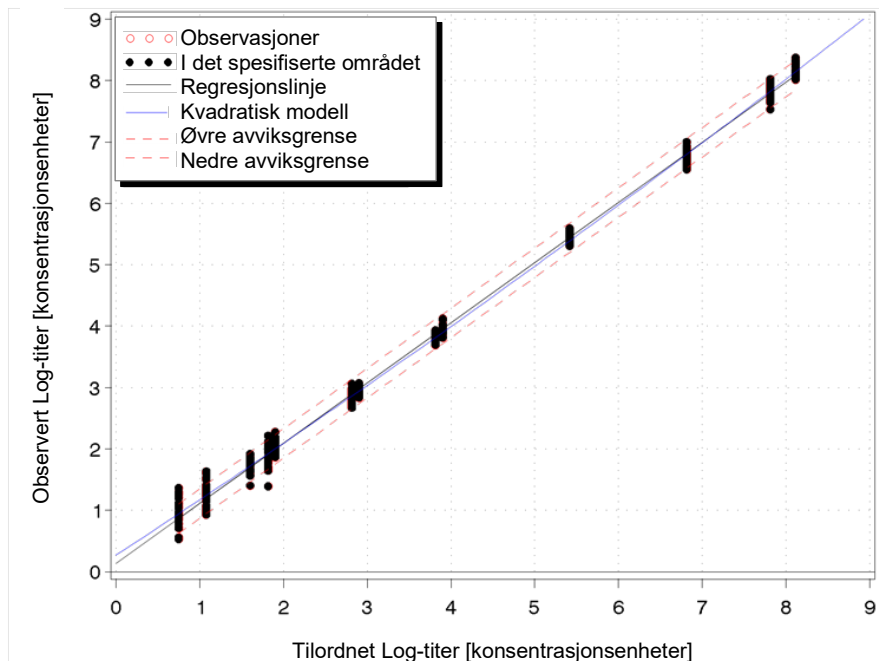
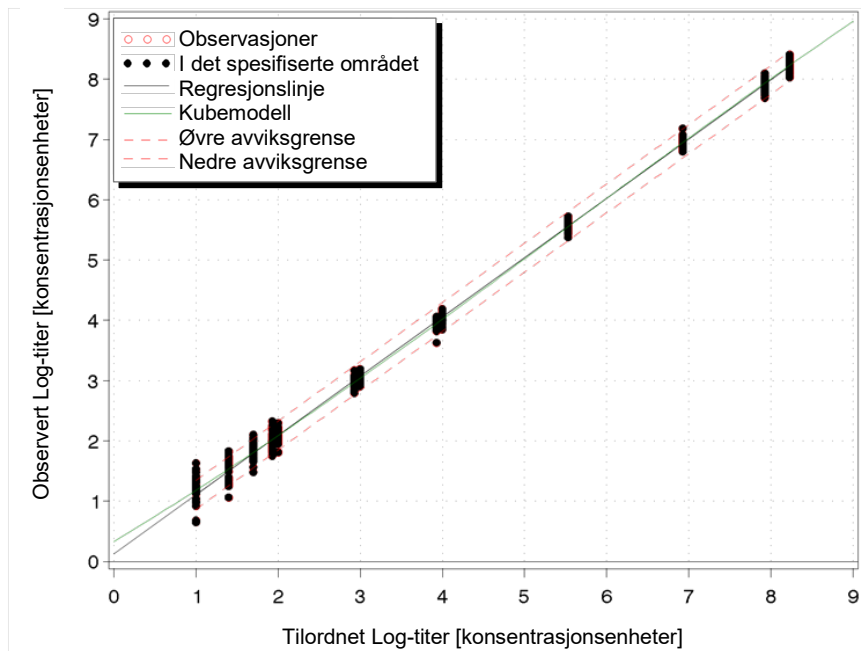
Med et prosesseringsvolum på $400 \mu\text{l}$ er cobas® HCV lineær for EDTA-plasma og serum fra $15,0 \text{ IU/ml}$ til $1,0\text{E} + 08 \text{ IU/ml}$, og viser et maksimumsavvik fra den best tilpassede ikke-lineære regresjonen på mindre enn $\pm 0,08 \log_{10}$. Over det lineære området var testens nøyaktighet innenfor $\pm 0,20 \log_{10}$ for EDTA-plasma og innenfor $\pm 0,23 \log_{10}$ for serum.

Med et prosesseringsvolum på $200 \mu\text{l}$ er cobas® HCV lineær for EDTA-plasma og serum fra 25 IU/ml til $1,0\text{E} + 08 \text{ IU/ml}$, og viser et maksimumsavvik fra den best tilpassede ikke-lineære regresjonen på mindre enn $\pm 0,09 \log_{10}$. Over det lineære området var testens nøyaktighet innenfor $\pm 0,20 \log_{10}$ for EDTA-plasma og innenfor $\pm 0,25 \log_{10}$ for serum.

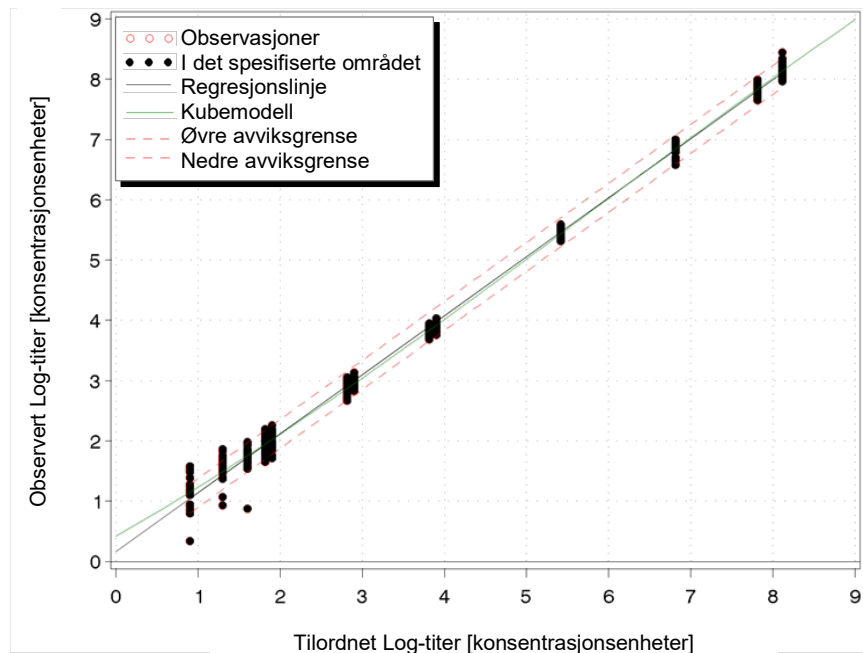
Se Figur 2 til Figur 5 for representative resultater.

Figur 2: Linearitet i EDTA-plasma ($400 \mu\text{l}$)



Figur 3: Linearitet i serum (400 µl)**Figur 4:** Linearitet i EDTA-plasma (200 µl)

Figur 5: Linearitet i serum (200 µl)



Presisjon innen laboratoriet

Presisjonen for **cobas® HCV** ble bestemt ved å analysere serielle fortyngninger av kliniske HCV-prøver (genotype 1a) (CS) og av pansret HCV-RNA (arRNA) i HCV-negativt EDTA-plasma og serum. Fem fortyngningsnivåer ble testet i 72 replikater for hvert nivå, hver matrise og hvert prøveprosesseringsvolum over tre **cobas® HCV**-reagenslot ved hjelp av to instrumenter og tre operatører over 12 dager. Hver prøve ble kjørt gjennom hele **cobas® HCV**-prosedyren på **cobas® 4800**-systemet. Derfor representerer presisjonen som er vist her, alle aspekter av testprosedyren. Resultatene vises i Tabell 8 til Tabell 11.

cobas® HCV viste høy presisjon for tre reagenslot som ble testet over et konsentrasjonsområde på $1,0E + 03$ IU/ml til $1,0E + 08$ IU/ml med et prøveprosesseringsvolum på både 200 µl og 400 µl.

Tabell 8: Presisjon innen laboratoriet for **cobas® HCV** (EDTA-plasmaprøver – prøveprosesseringsvolum på 400 µl)*

Nominell konsentrasjon (IU/ml)	Tilordnet konsentrasjon (IU/ml)	Kildemateriale	EDTA-plasma			
			Lot 1	Lot 2	Lot 3	Alle lot
			SD	SD	SD	Sammenslåtte SD
1,0E+08	8,5E+07	arRNA	0,05	0,06	0,05	0,06
1,0E+07	8,5E+06	arRNA	0,06	0,06	0,06	0,06
4,0E+05	3,4E+05	arRNA	0,06	0,05	0,06	0,06
1,0E+04	9,9E+03	CS	0,10	0,10	0,10	0,10
1,0E+03	9,9E+02	CS	0,09	0,08	0,07	0,08

* Titerresultater anses å være log-normalfordelt og er analysert etter \log_{10} -transformering. Kolonner for standardavvik (SD) viser totalt logtransformert titer for hver av de tre reagenslotene.

Tabell 9: Presisjon innen laboratoriet for cobas® HCV (serumprøver – prøveprosesseringsvolum på 400 µl)*

Nominell konsentrasjon (IU/ml)	Tilordnet konsentrasjon (IU/ml)	Kildemateriale	Serum			
			Lot 1	Lot 2	Lot 3	Alle lot
			SD	SD	SD	Sammenslåtte SD
1,0E+08	6,5E+07	arRNA	0,07	0,12	0,14	0,12
1,0E+07	6,5E+06	arRNA	0,07	0,07	0,09	0,08
4,0E+05	2,6E+05	arRNA	0,07	0,06	0,07	0,07
1,0E+04	7,9E+03	CS	0,07	0,05	0,08	0,07
1,0E+03	7,9E+02	CS	0,07	0,05	0,06	0,06

*Titerresultater anses å være log-normalfordelt og er analysert etter log₁₀-transformering. Kolonner for standardavvik (SD) viser totalt logtransformert titer for hver av de tre reagenslotene.

Tabell 10: Presisjon innen laboratoriet for cobas® HCV (EDTA-plasma – prøveprosesseringsvolum på 200 µl)*

Nominell konsentrasjon (IU/ml)	Tilordnet konsentrasjon (IU/ml)	Kildemateriale	EDTA-plasma			
			Lot 1	Lot 2	Lot 3	Alle lot
			SD	SD	SD	Sammenslåtte SD
1,0E+08	8,5E+07	arRNA	0,07	0,09	0,06	0,07
1,0E+07	8,5E+06	arRNA	0,05	0,05	0,05	0,05
4,0E+05	3,4E+05	arRNA	0,04	0,05	0,07	0,05
1,0E+04	9,9E+03	CS	0,06	0,06	0,07	0,06
1,0E+03	9,9E+02	CS	0,06	0,07	0,05	0,06

*Titerresultater anses å være log-normalfordelt og er analysert etter log₁₀-transformering. Kolonner for standardavvik (SD) viser totalt logtransformert titer for hver av de tre reagenslotene.

Tabell 11: Presisjon innen laboratoriet for cobas® HCV (serum – prøveprosesseringsvolum på 200 µl)*

Nominell konsentrasjon (IU/ml)	Tilordnet konsentrasjon (IU/ml)	Kildemateriale	Serum			
			Lot 1	Lot 2	Lot 3	Alle lot
			SD	SD	SD	Sammenslåtte SD
1,0E+08	6,5E+07	arRNA	0,05	0,06	0,06	0,06
1,0E+07	6,5E+06	arRNA	0,07	0,07	0,05	0,06
4,0E+05	2,6E+05	arRNA	0,08	0,05	0,07	0,07
1,0E+04	7,9E+03	CS	0,04	0,04	0,04	0,04
1,0E+03	7,9E+02	CS	0,04	0,06	0,05	0,05

*Titerresultater anses å være log-normalfordelt og er analysert etter log₁₀-transformering. Kolonner for standardavvik (SD) viser totalt logtransformert titer for hver av de tre reagenslotene.

Verifisering av genotype

Ytelsen til cobas® HCV for HCV-genotyper ble evaluert ved:

- Verifisering av deteksjonsgrensen for genotype 1b til og med 6
- Verifisering av lineariteten for genotype 1b til og med 6
- Titer ble fastsatt ved å bruke cobas® HCV.

Verifisering av deteksjonsgrense for genotype 1b til 6

Kliniske HCV-RNA-prøver for seks ulike genotyper (1b, 2, 3, 4, 5, 6) ble fortynnet i EDTA-plasma og serum til LoD-konsentrasjonen for EDTA-plasma for den dominerende genotypen (HCV GT 1a) basert på en LoD-analyse med en treffrate på 95 % (15,0 IU/ml). Treffrateanalysen ble utført med 42 replikater for hver genotype og prøvematrikse. Disse resultatene bekrefter at cobas® HCV detekterte HCV for HCV-genotype 1b, 2, 3, 4, 5 og 6 ved konsentrasjonen på 15 IU/ml med et øvre ensidig 95 % konfidensintervall som var større enn den forventede treffraten på 95 %.

Tabell 12: Verifisering av LoD for HCV-genotype 1b-6 i 400 µl EDTA-plasma

Genotype	Treffrate	Øvre ensidig 95 % konfidensintervall
GT 1b	95,2 %	99,1 %
GT 2	100,0 %	100,0 %
GT 3	100,0 %	100,0 %
GT 4	100,0 %	100,0 %
GT 5	100,0 %	100,0 %
GT 6	97,6 %	99,9 %

Tabell 13: Verifisering av LoD for HCV-genotype 1b-6 i 400 µl serum

Genotype	Treffrate	Øvre ensidig 95 % konfidensintervall
GT 1b	100,0 %	100,0 %
GT 2	100,0 %	100,0 %
GT 3	100,0 %	100,0 %
GT 4	100,0 %	100,0 %
GT 5	100,0 %	100,0 %
GT 6	100,0 %	100,0 %

Verifisering av lineært område for genotype 1b til og med 6

Fortynningsserien som ble brukt ved verifiseringen av genotypelinearitetsstudien for cobas® HCV, besto av ni panelprøver over hele det tiltenkte lineære området. Høytitrede panelprøver ble klargjort fra høytitret arRNA-materiale, mens de lavtitrede panelprøvene ble fremstilt fra en høytitret klinisk prøve (CS). Linearitetspanelet var utformet for å ha en minimum overlapping på 2 log₁₀ titer mellom de to materialkildene. Det lineære området for cobas® HCV dekket området fra LLoQ (15,0 IU/ml for et prøveprosesseringsvolum på 400 µl) til ULoQ (1,0E + 08 IU/ml), og inkluderte minst to medisinske beslutningspunkter. Tolv replikater per nivå ble testet i EDTA-plasma.

Det lineære området for cobas® HCV ble verifisert for alle seks genotyper (1b, 2, 3, 4, 5 og 6). Det maksimale avviket mellom den lineære regresjonen og den bedre tilpassede ikke-lineære regresjonen var lik eller mindre enn 0,14 log₁₀.

Spesifisitet

Spesifisiteten for cobas® HCV ble bestemt ved å analysere HCV-negative EDTA-plasma- og serumprøver fra individuelle donorer. 612 individuelle EDTA-plasma-prøver og 613 individuelle serumprøver (1225 resultater totalt) ble testet med tre cobas® HCV-reagenslot. 609 prøver i EDTA-plasma og 613 prøver i serum testet negativt for HCV-RNA. I testpanelet var spesifisiteten for cobas® HCV 99,5 % i plasma (95 % konfidensgrense: ≥ 98,7 %) og 100,0 % i serum (95 % konfidensgrense: ≥ 99,5 %).

Analytisk spesifisitet

Den analytiske spesifisiteten for cobas® HCV ble evaluert ved å fortynne et panel med patogener (Tabell 14) med HCV-RNA-positivt og HCV-RNA-negativt EDTA-plasma. Patogenene ble tilsatt i negativt EDTA-plasma og ble testet med og uten HCV-RNA. Det ble oppnådd negative resultater med cobas® HCV for alle patogenprøver uten HCV-mål, og det ble oppnådd positive resultater for alle patogenprøver med HCV-mål. I tillegg var gjennomsnittlig log₁₀ titer for hver av de positive HCV-prøvene som inneholdt potensielt kryssreagerende organismer, innenfor ± 0,09 log₁₀ av gjennomsnittlig log₁₀ titer for den respektive spiked positive kontrollen.

Tabell 14: Patogener testet for kryssreaktivitet

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

Analytisk spesifisitet – interfererende substanser

Forhøyede nivåer av triglyserider (27,9–29,0 g/l), konjugert bilirubin (0,18–0,22 g/l), ukonjugert bilirubin (0,19–0,2 g/l), albumin (57,8–60,6 g/l), hemoglobin (1,8–2,3 g/l) og humant DNA (2 mg/l) i prøver ble testet i nærvær og fravær av HCV-RNA. De testede interfererende substansene viste seg ikke å interferere med testytelsen til cobas® HCV. Det ble dessuten testet for tilstedeværelse av markører for de autoimmune sykdommene systemisk lupus erytematosus (SLE), reumatoid artritt (RA) og antinukleært antistoff (ANA).

I tillegg ble legemiddelkomponentene som er oppført i Tabell 15, testet ved tre ganger C_{max} i nærvær og fravær av HCV-RNA.

Alle potensielt interfererende substanser har vist seg ikke å interferere med testens ytelse. Det ble oppnådd negative resultater med cobas® HCV for alle prøver uten HCV-mål, og det ble oppnådd positive resultater for alle prøver med HCV-mål. I tillegg var gjennomsnittlig \log_{10} titer for hver av de positive HCV-prøvene som inneholdt potensielt interfererende substanser, innenfor $\pm 0,04 \log_{10}$ av gjennomsnittlig \log_{10} titer for den respektive spikede positive kontrollen.

Tabell 15: Legemiddelkomponenter testet for interferens med kvantitering av HCV-RNA med cobas® HCV

Legemiddelklasse	Generisk legemiddelnavn	
Immunitetsmodulatorer	Peginterferon α -2a	Ribavirin
	Peginterferon α -2b	
HIV-oppstartshemmere	Maraviroc	
HIV-integrasehemmere	Elvitegravir/kobicistat	Raltegravir
Ikke-nukleosid HIV revers transkriptasehemmere	Efavirenz	Nevirapin
	Etravirin	Rilpivirin
HIV-proteasehemmere	Atazanavir	Nelfinavir
	Darunavir	Ritonavir
	Fosamprenavir	Saquinavir
	Lopinavir	Tipranavir
HCV-proteasehemmere	Boceprevir Simeprevir	Telaprevir
Revers transkriptase- eller DNA-polymerasehemmere	Abacavir	Ganciklovir
	Aciclovir	Lamivudin
	Adefovir dipivoxil	Sofosbuvir
	Cidofovir	Telbivudin
	Emtricitabin	Tenofovir
	Entecavir	Valganciklovir
	Foscarnet	Zidovudin
Preparater for behandling av opportunistiske infeksjoner	Azithromycin	Pyrazinamid
	Klaritromycin	Rifabutin
	Etambutol	Rifampicin
	Flukonazol	Sulfametoxazol
	Isoniazid	Trimetoprim

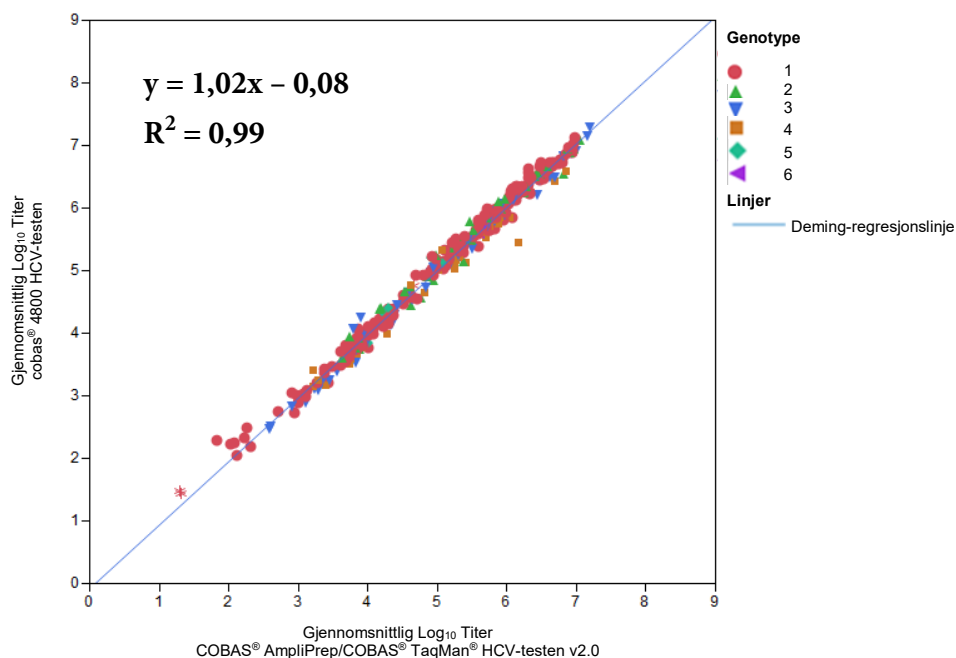
Metodekorrelasjon

Vurdering av ytelsen til cobas® HCV sammenlignet med COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0

Ytelsen til cobas® HCV og COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitativ test, v2.0 (TaqMan® HCV-test, v2.0) ble sammenlignet ved å analysere serumprøver og EDTA-plasmaprøver fra HCV-infiserte pasienter. Totalt 176 EDTA-plasmaprøver og 176 serumprøver over alle HCV-genotyper, som ble analysert i duplikat, var gyldige og innenfor kvantiteringsområdet for begge testene. Demings regresjonsanalyse ble utført. Gjennomsnittlig titeravvik fra prøvene som ble analysert med de to testene, var $0,0 \log_{10}$ (95 % konfidensintervall: -0,01; 0,01).

Resultatene av Deming-regresjonsanalysen vises i Figur 6. Symbolet * i figurene indikerer enkeltbestemmelse. Fargen representerer genotypen.

Figur 6: Regresjonsanalyse av cobas® HCV sammenlignet med TaqMan® HCV-testen, v2.0, EDTA-plasmaprøver og serumprøver

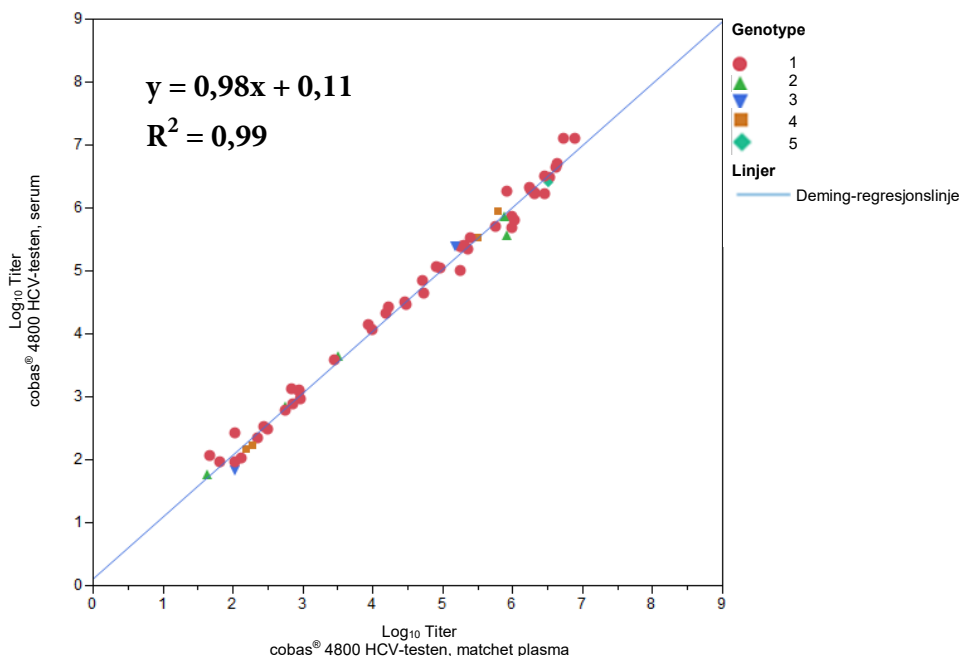


Matriksekivalens – EDTA-plasma sammenlignet med serum

114 parede EDTA-plasmaprøver og serumprøver ble analysert for matriksekivalens. Av disse var 59 parede prøver HCV-positive prøver. De HCV-positive prøvene dekket genotype 1 til 5 over hele det lineære området.

Gjennomsnittlig titeravvik som ble målt for de matchende EDTA-plasmaprøvene og serumprøvene, var 0,04 log₁₀ (95 % konfidensintervall: 0,00; 0,08) (Figur 7).

Figur 7: Matriksekivalens mellom EDTA-plasma og serum



Systemfeil

Systemfeilfrekvensen for **cobas®** HCV ble bestemt ved å teste 100 replikater av EDTA-plasma tilsatt HCV-mål. Disse prøvene ble testet ved en målkonsentrasjon på ca. $3 \times \text{LLoQ}$ (45,0 IU/ml).

Resultatene av denne studien fastslo at alle replikater var gyldige og positive for HCV, noe som ga en systemfeilfrekvens på 0,0 %. Det tosidige, eksakte 95 % konfidensintervallet var 0,0 % for nedre grense og 3,6 % for øvre grense [0,0 %: 3,6 %].

Krysskontaminering

Krysskontamineringsfrekvensen for **cobas®** HCV ble bestemt ved å teste 230 replikater av HCV-negative EDTA-plasmaprøver og 235 replikater av en høytitret HCV-prøve på $1,8E + 08$ IU/ml. Det ble til sammen utført fem analyseserier med positive og negative prøver i en sjakkbrettkonfigurasjon.

229 av 230 replikater av de negative prøvene var gyldige og ble detektert som negative, noe som ga en krysskontamineringsfrekvens på 0,0 % med et ensidig 95 % konfidensintervall på 1,3 %.

Tilleggsinformasjon





















































Viktige analysefunksjoner

Prøvetype	EDTA-plasma, serum
Prøveprosesseringsvolum	400 µl eller 200 µl
Analytisk sensitivitet	9,2 IU/ml (400 µl) 15,3 IU/ml (200 µl)
Lineært område	400 µl: 15,0 IU/ml – 1,0E + 08 IU/ml 200 µl: 25,0 IU/ml – 1,0E + 08 IU/ml
Spesifisitet	99,5 % (ensidig 95 % konfidensintervall: 98,7 %)
Genotyper detektert	HCV-genotyper 1-6

Symboler

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

Tabell 16: Symboler brukt ved merking av Roche PCR-diagnostiske produkter

 Age/DOB Alder eller fødselsdato	 Utstyr ikke for pasientnær testing	 QS IU/PCR QS IU per PCR-reaksjon, bruk QS internasjonale enheter (IU) per PCR-reaksjon ved beregning av resultatene.
 SW Tilleggsprogramvare	 Utstyr ikke for selvtesting	 SN Serienummer
 Assigned Range [copies/mL] Angitt område (kopier/ml)	 Distributør <i>(Merk: Gjeldende land/region kan være angitt under symbolet)</i>	 Site Sted
 Assigned Range [IU/mL] Angitt område (IU/ml)	 Skal ikke brukes om igjen	 Procedure Standard Standardprosedyre
 EC REP Autorisert representant i EU	 Kvinne	 STERILE EO Sterilisert med etylenoksid
 BARCODE Strekkodedataark	 Kun for evaluering av IVD-ytelse	 Oppbevares på et mørkt sted
 LOT Partikode	 GTIN Globalt handelsnummer	 Temperaturbegrensning
 Biologisk risiko	 Importør	 TDF Testdefinisjonsfil
 REF Katalognummer	 IVD <i>In vitro</i> -diagnostisk medisinsk utstyr	 Denne siden opp
 CE-samsvarsmerking; dette utstyret er i samsvar med gjeldende krav til CE-merking av <i>in vitro</i> -diagnostisk medisinsk utstyr	 LLR Nedre grense for akseptområdet	 Procedure UltraSensitive UltraSensitive-prosedyre
 Collect Date Prøvetakingsdato	 Mann	 UDI Unik utstys-ID
 Vennligst se brukerhjelpen	 Produsent	 ULR Øvre grense for akseptområdet
 Inneholder tilstrekkelig til $<n>$ tester	 CONTROL - Negativ kontroll	 Urine Fill Line Fyllestrek for urin
 CONTENT Innhold i kitet	 Ikke-steril	 Rx Only Kun USA: Føderal lov begrenser salg eller bestilling av dette utstyret til leger.
 CONTROL Kontroll	 Pasientnavn	 Utløpsdato
 Produksjonsdato	 Pasientnummer	
 Utstyr for pasientnær testing	 Riv av her	
 Utstyr for selvtesting	 CONTROL + Positiv kontroll	
	 QS copies / PCR QS-kopier per PCR-reaksjon, bruk QS-kopier per PCR-reaksjon ved beregning av resultater.	

Teknisk støtte

For teknisk brukerstøtte (hjelp), kontakt din lokale Roche-representant:

https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Produsent

Tabell 17: Produsent



Produsert i USA

Roche Diagnostics GmbH

Sandhofer Strasse 116

68305 Mannheim, Germany

www.roche.com

Laget i USA

Varemerker og patenter

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

Copyright

©2024 Roche Molecular Systems, Inc.



Referanser

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244(4902):359-362.
2. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med*. 2006;144(10):705-714.
3. Rustgi VK. The epidemiology of hepatitis C infection in the United States. *J Gastroenterol*. 2007;42(7):513-521.
4. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345(1):41-52.
5. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*. 1998;339(21):1485-1492.
6. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*. 1998;339(21):1493-1499.
7. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358(9286):958-965.
8. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347(13):975-982.
9. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004;140(5):346-355.
10. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) Practice Guidelines. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update *Hepatology*. 2009;49(4):1335-1374.
11. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for Study of Liver Diseases. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011;54(4):1433-1444.
12. Poordad F, McCone J, Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1195-1206.
13. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2405-2416.
14. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1207-1217.
15. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2417-2428.
16. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, t al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1878-1887.
17. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1867-1877.

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

Dokumentrevisjon

Informasjon om dokumentrevisjon	
Doc Rev. 7.0 02/2024	<p>Lysis Kit 2 fareinformasjonen er oppdatert.</p> <p>Oppdaterte den harmoniserte symbolsiden.</p> <p>La til avsnittet Teknisk support.</p> <p>Oppdatert avsnitt Varemerker og patenter, inkludert koblingen.</p> <p>Oppdatert til gjeldende økonomiske operatører.</p> <p>La til erklæringen "Laget i".</p> <p>Oppdatert cobas®-merkenavn.</p> <p>Lagt til symbol "Rx Only".</p> <p>Kontakt din lokale Roche-representant hvis du har noen spørsmål.</p>