



Rx Only

cobas[®] HCV

Prueba cuantitativa de ácidos nucleicos para uso en los cobas[®] 5800/6800/8800 Systems

Para diagnóstico *in vitro*

cobas[®] HCV

P/N: 09040765190

Para uso en el sistema cobas[®] 5800

cobas[®] HBV/HCV/HIV-1 Control Kit

P/N: 09040773190

cobas[®] NHP Negative Control Kit

P/N: 09051554190

Para uso en sistemas cobas[®] 6800/8800

cobas[®] HBV/HCV/HIV-1 Control Kit

P/N: 06997767190 o

P/N: 09040773190

cobas[®] NHP Negative Control Kit

P/N: 07002220190 o

P/N: 09051554190

Tabla de contenido

Uso previsto	5
Resumen y explicación de la prueba.....	5
Reactivos y materiales.....	8
Reactivos y controles de cobas® HCV.....	8
Reactivos cobas omni para la preparación de muestras	11
Requisitos de almacenamiento de los reactivos	12
Requisitos para la manipulación de reactivos en el cobas® 5800 System.....	12
Requisitos para la manipulación de reactivos en los cobas® 6800/8800 Systems.....	13
Material adicional necesario para el cobas® 5800 System	13
Material adicional necesario para los cobas® 6800/8800 Systems.....	14
Instrumentos y software necesarios.....	14
Precauciones y requisitos de manipulación	15
Advertencias y precauciones.....	15
Manipulación de reactivos	16
Buenas prácticas de laboratorio.....	16
Obtención, transporte y almacenamiento de las muestras.....	17
Muestras	17
Instrucciones de uso	18
Notas sobre el procedimiento.....	18
Ejecución de la prueba cobas® HCV en el cobas® 5800 System.....	19
Ejecución de la prueba cobas® HCV en los cobas® 6800/8800 Systems	20

Resultados	21
Control de calidad y validez de los resultados en el cobas ® 5800 System	21
Resultados del control en el cobas ® 5800 System	21
Control de calidad y validez de los resultados en los cobas ® 6800/8800 Systems	21
Avisos de controles en los cobas ® 6800/8800 Systems	22
Interpretación de los resultados	23
Interpretación de los resultados en el cobas ® 5800 System.....	23
Interpretación de los resultados en los cobas ® 6800/8800 Systems	24
Limitaciones del procedimiento.....	24
 Evaluación no clínica del rendimiento	 24
Características clave de rendimiento de los cobas ® 6800/8800 Systems	24
Límite de detección (LoD).....	24
Intervalo lineal	26
Precisión (intralaboratorio).....	29
Verificación del genotipo.....	32
Especificidad.....	34
Especificidad analítica.....	34
Especificidad analítica: sustancias interferentes	35
Correlación de métodos.....	37
Equivalencia de matrices: plasma conservado en EDTA frente a suero.....	38
Fallo de todo el sistema	38
Contaminación por arrastre.....	38

Evaluación clínica del rendimiento	39
Variabilidad entre lotes y reproducibilidad	39
Variabilidad entre lotes	39
Reproducibilidad	42
Comparación entre el cobas ® 6800 System y el cobas ® 8800 System — Variabilidad entre lotes y reproducibilidad	44
Utilidad clínica.....	44
Predicción sobre la respuesta al tratamiento con antivirales.....	46
Comparación entre el cobas ® 6800 System y el cobas ® 8800 System — Utilidad clínica	48
Utilidad diagnóstica.....	49
Reactividad cruzada en sujetos con enfermedad hepática no relacionada con el HCV	50
Comparación entre el cobas ® 6800 System y el cobas ® 8800 System para el diagnóstico	53
Conclusión	53
Equivalencia entre sistemas/Comparación de sistemas	54
Información adicional	54
Características principales de la prueba	54
Símbolos	55
Asistencia técnica	56
Fabricante e importador.....	56
Marcas registradas y patentes	56
Copyright.....	56
Bibliografía	57
Revisión del documento	59

Uso previsto

cobas® HCV es una prueba de amplificación de ácidos nucleicos *in vitro* para la detección y la cuantificación del ARN de la hepatitis C (VHC), genotipos 1 a 6, en plasma conservado en EDTA o suero de pacientes infectados con el VHC.

cobas® HCV se ha concebido como complemento en el diagnóstico de la infección del VHC en las poblaciones siguientes: pacientes que presentan evidencias de anticuerpos del VHC con evidencias de hepatopatía, pacientes de los que se sospecha que están infectados activamente con evidencias de anticuerpos del VHC y pacientes en riesgo de infección por VHC con anticuerpos del VHC. La detección de ARN del HCV indica que el virus se reproduce y, por lo tanto, constituye una evidencia de infección activa.

La prueba está diseñada para su uso en el tratamiento de pacientes con infección crónica por HCV en combinación con marcadores de infección clínicos y de laboratorio. La prueba puede utilizarse para predecir la probabilidad de una respuesta virológica sostenida (RVS) de forma temprana durante el curso de un tratamiento antiviral y para evaluar la respuesta viral a un tratamiento antiviral (terapia guiada para la respuesta) a través de la determinación de cambios en los niveles de ARN de VHC en suero o plasma conservado en EDTA. Los resultados deben interpretarse en el contexto de todos los resultados clínicos y de laboratorio relevantes.

Resumen y explicación de la prueba

Información de referencia

Se considera que el virus de la hepatitis C (HCV) es el agente etiológico principal responsable del 90 % al 95 % de los casos de hepatitis post-transfusional.¹⁻⁴ El HCV es un virus ARN monocatenario de sentido positivo con un genoma de aproximadamente 9.500 nucleótidos que codifican 3.000 aminoácidos. Como virus transportado en sangre, el HCV es transmisible a través de la sangre y los productos hemoderivados. La adopción más o menos generalizada de medidas de detección sistemática del HCV en sangre ha reducido de forma considerable el riesgo de hepatitis asociado a las transfusiones. La incidencia más alta de infección por HCV se asocia al abuso de drogas por vía intravenosa y, en menor medida, a otras exposiciones percutáneas.⁴

La determinación cuantitativa de ARN del HCV para la medición de cargas víricas de la línea de base y la monitorización del tratamiento está bien establecida para demostrar la eficacia de la respuesta antiviral al tratamiento combinado de interferón pegilado y ribavirina (pegIFN/RBV).⁵⁻⁹ Las directrices para la gestión y el tratamiento del HCV^{10,11} recomiendan realizar pruebas de determinación cuantitativa del ARN del HCV antes del inicio del tratamiento con antivirales, a intervalos de tiempo específicos durante el tratamiento (terapia guiada por la respuesta, TGR) y a las 12 semanas o más tras la finalización del tratamiento.

El objetivo del tratamiento es la ausencia de ARN del HCV detectable mediante una prueba sensible realizada 12 semanas después de finalizar el tratamiento, lo que indicaría que se ha logrado una respuesta virológica sostenida (RVS).¹⁰

La determinación de la cinética viral durante el tratamiento se ha utilizado para personalizar aún más la duración del mismo gracias a los antivirales de acción directa (AAD) aprobados más recientemente, los inhibidores de la proteasa telaprevir y boceprevir.¹²⁻¹⁵

Motivos para el uso de la prueba de HCV

Ante la dinámica y extensa senda de fármacos descubiertos para futuros tratamientos del HCV, la monitorización de la carga viral continúa siendo la principal prueba de laboratorio para confirmar que se ha conseguido la RVS con AAD tales como los inhibidores de la proteasa de segunda generación, los inhibidores nucleósidos de la polimerasa del HCV y otros mecanismos de acción antiviral.¹⁶⁻¹⁹

En resumen, **cobas**® HCV para uso con **cobas**® 5800/6800/8800 Systems es una prueba cuantitativa para la determinación de ARN del HCV y cinética viral para uso en laboratorios que realizan ensayos clínicos y para el tratamiento de pacientes con HCV en la práctica clínica habitual.

Explicación de la prueba

cobas® HCV es una prueba cuantitativa que se realiza en el **cobas**® 5800 System, el **cobas**® 6800 System o el **cobas**® 8800 System. La prueba **cobas**® HCV permite la detección y cuantificación de ARN de HCV en plasma conservado en EDTA o suero de pacientes infectados. Se emplean sondas dobles que detectan y cuantifican, pero no discriminan, los genotipos 1-6. La cuantificación de la carga viral se realiza mediante un estándar de cuantificación de Armored RNA diferente del HCV (RNA-QS) que se añade a cada una de las muestras durante la preparación. El RNA-QS también actúa como control interno para monitorizar todo el proceso de preparación de las muestras y amplificación mediante PCR. Además, la prueba utiliza tres controles externos: uno positivo de título alto, uno positivo de título bajo y uno negativo. Los controles externos positivo alto y positivo bajo se fabrican mediante dilución a partir de material en stock con un título rastreable al Estándar Internacional de la ONU para el HCV. Cada lote de kits de amplificación/detección presenta una calibración rastreable al Estándar Internacional de la ONU para el HCV.

Principios del procedimiento

La prueba **cobas**® HCV se basa en la preparación de muestras totalmente automática (extracción y purificación de ácidos nucleicos) seguida de un proceso de amplificación y detección mediante PCR. El **cobas**® 5800 System se ha diseñado como un único instrumento integrado. Los **cobas**® 6800/8800 Systems constan del módulo de suministro de muestras, el módulo de transferencia, el módulo de procesamiento y el módulo analítico. La gestión de datos automática se realiza mediante el software **cobas**® 5800 o **cobas**® 6800/8800 Systems, que asigna los resultados del análisis a todas las pruebas como diana no detectada, < LLoQ (límite de cuantificación inferior), > ULoQ (límite de cuantificación superior) o ARN de HCV detectado, un valor del intervalo lineal $LLoQ < x < ULoQ$. Los resultados pueden revisarse directamente en la pantalla del sistema, exportarse o imprimirse como informe PDF.

La extracción de ácidos nucleicos de las muestras de paciente, controles externos y moléculas de Armored RNA-QS añadido se realiza simultáneamente. En resumen, los ácidos nucleicos víricos se liberan al añadir proteinasa y reactivo de lisis a la muestra. Los ácidos nucleicos liberados se unen a la superficie de sílice de las partículas de vidrio magnéticas añadidas. Las sustancias sin unir y las impurezas, como las proteínas desnaturalizadas, los restos celulares y potenciales inhibidores de la PCR, se eliminan en los siguientes pasos del buffer de lavado lavado y los ácidos nucleicos purificados se eluyen de las partículas de vidrio magnéticas mediante el buffer de elución a temperatura elevada.

La amplificación selectiva de los ácidos nucleicos de la diana de la muestra de paciente se lleva a cabo mediante cebadores que van en un sentido y en sentido contrario específicos del virus diana que se seleccionan de regiones altamente conservadas del HCV. La amplificación selectiva de RNA-QS se realiza mediante cebadores que van en un sentido y en sentido contrario específicos de la secuencia que se seleccionan de modo que no presenten homología alguna con el genoma del HCV. Para los procesos de transcripción inversa y amplificación mediante PCR se utiliza una enzima ADN

polimerasa termoestable. La amplificación de las secuencias diana y de RNA-QS se realiza simultáneamente mediante un perfil universal de amplificación mediante PCR con unos pasos de temperatura y número de ciclos predefinidos. El reactivo de Master Mix incluye trifosfato de deoxiuridina (dUTP), en lugar de trifosfato desoxitimidina (dTTP), que se incorpora al ADN recién sintetizado (amplicón).²⁰⁻²² La enzima AmpErase, que se incluye en la mezcla para PCR durante la primera ciclación térmica, elimina los amplicones contaminados de los procesos de PCR anteriores. Sin embargo, los amplicones nuevos no se eliminan porque la enzima AmpErase se inactiva cuando se expone a temperaturas superiores a los 55 °C.

El reactivo Master Mix de **cobas**® HCV contiene sondas dobles de detección específicas para las secuencias diana del HCV y una para el RNA-QS. Las sondas están marcadas con marcadores emisores fluorescentes específicos para la diana que permiten la detección simultánea de fragmentos diana de HCV y RNA-QS en dos canales diana distintos.^{23, 24} Cuando no se une a la secuencia de la diana, la señal fluorescente de la sonda intacta se elimina mediante el marcador silenciador. Durante el paso de amplificación mediante PCR, la hibridación de las sondas con la plantilla específica de ADN monocatenario provoca la escisión de la sonda por la actividad de la nucleasa 5' a 3' de la ADN polimerasa, lo que produce la separación de los marcadores emisor y silenciador y la emisión de una señal fluorescente. Con cada ciclo de PCR, se generan cantidades crecientes de sondas escindidas y la señal acumulada del marcador emisor aumenta concomitantemente. La detección y diferenciación en tiempo real de los productos de PCR se consigue mediante cuantificación de la fluorescencia liberada por los marcadores emisores para las dianas víricas y el RNA-QS.

Reactivos y materiales

Reactivos y controles de cobas® HCV

Todos los reactivos y controles sin abrir deben almacenarse como se recomienda desde la Tabla 1 hasta la Tabla 4.

Tabla 1 cobas® HCV

cobas® HCV

Almacenar a 2-8 °C

Casete para 192 pruebas (P/N 09040765190)

Componentes del kit	Composición del reactivo	Cantidad por kit 192 pruebas
Solución de proteinasa (PASE)	Buffer Tris, < 0,05 % de EDTA, cloruro de calcio, acetato de calcio, 8 % (p/v) de proteinasa EUH210: Puede solicitarse la ficha de datos de seguridad. EUH208: Puede provocar una reacción alérgica. Contiene: subtilisina, 9014-01-1	22,3 ml
Estándar de cuantificación de ARN (RNA-QS)	Buffer Tris, < 0,05 % de EDTA, < 0,001 % de constructo de Armored RNA diferente del HCV que contiene regiones de secuencia específicas del cebador y la sonda (ARN no infeccioso encapsulado en bacteriófago MS2), < 0,1 % de azida sódica	21,2 ml
Buffer de elución (EB)	Buffer Tris, 0,2 % de metil-4-hidroxibenzoato	21,2 ml
Reactivo 1 de Master Mix (MMX-R1)	Acetato de manganeso, hidróxido potásico, < 0,1 % de azida sódica	7,5 ml
Reactivo 2 de Master Mix para HCV (HCV MMX-R2)	Buffer Tricina, acetato de potasio, 18 % de sulfóxido de dimetilo, glicerol, < 0,1 % de Tween 20, EDTA, < 0,12 % de dATP, dCTP, dGTP y dUTP, < 0,01 % de cebadores ascendente y descendente para HCV, < 0,01 % de cebadores que van en un sentido y en sentido contrario para el estándar de cuantificación, < 0,01 % de sondas oligonucleótidas marcadas con fluorescente específicas para HCV y el estándar de cuantificación del HCV, < 0,01 % de aptámero oligonucleótido, < 0,01 % de ADN polimerasa Z05D, < 0,1 % de enzima AmpErase (uracil-N-glicosilasa) (microbiana), < 0,1 % de azida sódica	9,7 ml

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

Almacenar a 2-8 °C

Para uso en el sistema cobas® 5800 (P/N 09040773190)

Para uso en sistemas cobas® 6800/8800 (P/N 06997767190 y P/N 09040773190)

Componentes del kit	Composición del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia*
Control positivo bajo para HBV/HCV/HIV-1 (HBV/HCV/HIV-1 L(+))C)	<p>< 0,001 % de ARN (Armored) de HIV-1 grupo M encapsulado en proteína recubierta de bacteriófago MS2,</p> <p>< 0,001 % de ADN (plásmido) sintético de HBV encapsulado en proteína recubierta de bacteriófago Lambda,</p> <p>< 0,001 % de ARN (Armored) sintético de HCV encapsulado en proteína recubierta de bacteriófago MS2, plasma humano normal, no reactivo según las pruebas autorizadas para anticuerpos frente al HCV, anticuerpos frente al HIV-1/2, HBsAg y anticuerpos anti-HBc; ARN de HIV-1, ARN de HIV-2, ARN de HCV y ADN de HBV no detectables mediante métodos de PCR</p> <p>0,1 % de conservante ProClin® 300**</p>	5,2 ml (8 × 0,65 ml)	  <p>ADVERTENCIA</p> <p>H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel.</p> <p>H412 Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.</p> <p>P261: Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/ la niebla/los vapores/el aerosol.</p> <p>P273: Evítese su liberación al medio ambiente.</p> <p>P280: Utilice guantes protectores.</p> <p>P333 + P313: En caso de irritación o erupción cutánea: consultar a un médico.</p> <p>P362 + P364: Quitarse las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.</p> <p>P501: Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada.</p> <p>55965-84-9 Masa de reacción de: 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona [n.º CE 247-500-7] y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona [n.º CE 220-239-6] (3:1).</p>
Control positivo alto para HBV/HCV/HIV-1 (HBV/HCV/HIV-1 H(+))C)	<p>< 0,001 % de ARN (Armored) sintético de título alto de HIV-1 grupo M encapsulado en proteína recubierta de bacteriófago MS2,</p> <p>< 0,001 % de ADN (plásmido) sintético de HBV encapsulado en proteína recubierta de bacteriófago Lambda,</p> <p>< 0,001 % de ARN (Armored) sintético de HCV encapsulado en proteína recubierta de bacteriófago MS2, plasma humano normal, no reactivo según las pruebas autorizadas para anticuerpos frente al HCV, anticuerpos frente al HIV-1/2, HBsAg y anticuerpos anti-HBc; ARN de HIV-1, ARN de HIV-2, ARN de HCV y ADN de HBV no detectables mediante métodos de PCR</p> <p>0,1 % de conservante ProClin® 300**</p>	5,2 ml (8 × 0,65 ml)	  <p>ADVERTENCIA</p> <p>H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel.</p> <p>P261: Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/ la niebla/los vapores/el aerosol.</p> <p>P272: Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo.</p> <p>P280: Utilice guantes protectores.</p> <p>P333 + P313: En caso de irritación o erupción cutánea: consultar a un médico.</p> <p>P362 + P364: Quitarse las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.</p> <p>P501: Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada.</p> <p>55965-84-9 Masa de reacción de: 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona [n.º CE 247-500-7] y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona [n.º CE 220-239-6] (3:1).</p>

* Las etiquetas de seguridad del producto se basan fundamentalmente en la regulación GHS de la UE.

** Sustancia peligrosa.

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

Almacenar a 2-8 °C

Para uso en el sistema cobas® 5800 (P/N 09051554190)

Para uso en sistemas cobas® 6800/8800 (P/N 07002220190 y P/N 09051554190)

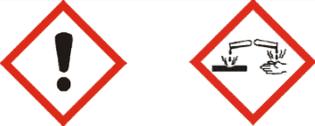
Componentes del kit	Composición del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia*
Control negativo para plasma humano normal (NHP-NC)	Plasma humano normal, no reactivo según pruebas autorizadas para anticuerpos del HCV, anticuerpos del HIV-1/2, HBsAg y anticuerpos anti-HBc; ARN de HIV-1, ARN de HIV-2, ARN de HCV y ADN de HBV no detectables mediante métodos de PCR < 0,1 % de conservante ProClin® 300**	16 ml (16 × 1 ml)	 <p>ADVERTENCIA</p> <p>H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel.</p> <p>P261: Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/ los vapores/el aerosol.</p> <p>P272: Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo.</p> <p>P280: Utilice guantes protectores.</p> <p>P333 + P313: En caso de irritación o erupción cutánea: consultar a un médico.</p> <p>P362 + P364: Quitarse las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.</p> <p>P501: Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada.</p> <p>55965-84-9 Masa de reacción de: 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona [n.º CE 247-500-7] y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona [n.º CE 220-239-6] (3:1).</p>

* Las etiquetas de seguridad del producto se basan fundamentalmente en la regulación GHS de la UE.

** Sustancia peligrosa.

Reactivos cobas omni para la preparación de muestras

Tabla 4 Reactivos **cobas omni** para la preparación de las muestras*

Reactivos	Composición del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia**
cobas omni MGP Reagent (MGP) Almacenar a 2-8 °C (P/N: 06997546190)	Partículas de vidrio magnéticas, buffer Tris, 0,1 % de metil-4 hidroxibenzoato, < 0,1 % de azida sódica	480 pruebas	No aplicable
cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Almacenar a 2-8 °C (P/N: 06997511190)	Buffer Tris, 0,1 % de metil-4 hidroxibenzoato, < 0,1 % de azida sódica	4 × 875 ml	No aplicable
cobas omni Lysis Reagent (LYS) Almacenar a 2-8 °C (P/N: 06997538190)	43 % (p/p) de tiocianato de guanidina***, 5 % (p/v) de polidocanol***, 2 % (p/v) de ditiotreitól***, citrato de sodio dihidratado	4 × 875 ml	 <p>PELIGRO</p> <p>H302 + H332: Nocivo en caso de ingestión o inhalación.</p> <p>H314: Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves.</p> <p>H412: Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.</p> <p>EUH032: En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos.</p> <p>P261: Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/ los vapores/el aerosol.</p> <p>P273: Evítese su liberación al medio ambiente.</p> <p>P280: Llevar gafas/máscara de protección.</p> <p>P303 + P361 + P353: EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL (o el pelo): quitar inmediatamente todas las prendas contaminadas. Enjuagar la piel con agua.</p> <p>P304 + P340 + P310: EN CASO DE INHALACIÓN: transportar a la persona al aire libre y mantenerla en una posición que le facilite la respiración. Llamar inmediatamente a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA/médico.</p> <p>P305 + P351 + P338 + P310: EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando. Llamar inmediatamente a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA/médico.</p> <p>593-84-0 Tiocianato de guanidina 9002-92-0 Polidocanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutano-2,3-diol</p>
cobas omni Wash Reagent (WASH) Almacenar a 15-30 °C (P/N: 06997503190)	Citrato de sodio dihidratado, 0,1 % de metil-4-hidroxibenzoato	4,2 l	No aplicable

* Estos reactivos no están incluidos en el kit de la prueba **cobas® HCV**. Consulte el listado de material adicional necesario (Tabla 9).

** Las etiquetas de seguridad del producto se basan fundamentalmente en la regulación GHS de la UE.

*** Sustancia peligrosa.

Requisitos de almacenamiento de los reactivos

Los reactivos deben almacenarse y manipularse según las indicaciones de la Tabla 5, la Tabla 6 y la Tabla 7.

Cuando los reactivos no están cargados en el cobas® 5800 o los cobas® 6800/8800 Systems, almacénelos a la temperatura correspondiente especificada en la Tabla 5.

Tabla 5 Almacenamiento de reactivos (cuando el reactivo no está cargado en el sistema)

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

Requisitos para la manipulación de reactivos en el cobas® 5800 System

Los reactivos cargados en el cobas® 5800 System se almacenan a la temperatura correspondiente adecuada y el sistema controla su fecha de caducidad. El sistema solamente permite utilizar los reactivos cuando se cumplen todas las condiciones indicadas en la Tabla 6. El sistema evita automáticamente el uso de reactivos caducados. La Tabla 6 ayuda al usuario a entender las condiciones de manipulación de los reactivos del cobas® 5800 System.

Tabla 6 Condiciones de caducidad de los reactivos del cobas® 5800 System

Reactivo	Fecha de caducidad del kit	Estabilidad del kit abierto	Series en las que se puede utilizar el kit	Periodo de estabilidad
cobas® HCV - 192	No caducado	90 días desde el primer uso	Máx. 40 series	Máx. 36 días*
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	No caducado	No aplicable ^a	No aplicable	Máx. 36 días*
cobas® NHP Negative Control Kit	No caducado	No aplicable ^a	No aplicable	Máx. 36 días*
cobas omni Lysis Reagent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable
cobas omni MGP Reagent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable
cobas omni Specimen Diluent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable
cobas omni Wash Reagent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable

^a Reactivos de un solo uso.

* El tiempo se calcula desde la primera vez que se carga el reactivo en el cobas® 5800 System.

Requisitos para la manipulación de reactivos en los cobas® 6800/8800 Systems

Los reactivos cargados en los cobas® 6800/8800 Systems se almacenan a la temperatura correspondiente adecuada y el sistema controla su fecha de caducidad. Los cobas® 6800/8800 Systems solamente permiten utilizar los reactivos cuando se cumplen todas las condiciones indicadas en la Tabla 7. El sistema evita automáticamente el uso de reactivos caducados. Tabla 7 ayuda al usuario a entender las condiciones de manipulación de los reactivos de los cobas® 6800/8800 Systems.

Tabla 7 Condiciones de caducidad de los reactivos de los cobas® 6800/8800 Systems

Reactivo	Fecha de caducidad del kit	Estabilidad del kit abierto	Serie en las que se puede utilizar el kit	Periodo de estabilidad (horas acumuladas de carga fuera de la nevera)
cobas® HCV	No caducado	90 días desde el primer uso	Máx. 40 series	Máx. 40 horas
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	No caducado	No aplicable ^a	No aplicable	Máx. 8 horas
cobas® NHP Negative Control Kit	No caducado	No aplicable ^a	No aplicable	Máx. 10 horas
cobas omni Lysis Reagent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable
cobas omni MGP Reagent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable
cobas omni Specimen Diluent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable
cobas omni Wash Reagent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable

^a Reactivos de un solo uso.

* El tiempo se calcula desde la primera vez que se carga el reactivo en los cobas® 6800/8800 Systems.

Material adicional necesario para el cobas® 5800 System

Tabla 8 Material y fungibles para el uso en el cobas® 5800 System

Material	P/N
cobas omni Processing Plate 24	08413975001
cobas omni Amplification Plate 24	08499853001
cobas omni Liquid Waste Plate 24	08413983001
Punta CORE TIPS con filtro, 1 ml	04639642001
Punta CORE TIPS con filtro, 300 µl	07345607001
cobas omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Bolsa para residuos sólidos	07435967001
o	o
Bolsa para residuos sólidos con complemento	08030073001

Material adicional necesario para los cobas® 6800/8800 Systems

Tabla 9 Materiales y fungibles para el uso en los cobas® 6800/8800 Systems

Material	P/N
cobas omni Processing Plate	05534917001
cobas omni Amplification Plate	05534941001
cobas omni Pipette Tips	05534925001
cobas omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Bolsa para residuos sólidos y recipiente de residuos sólidos o Bolsa para residuos sólidos con complemento y kit del cajón	07435967001 y 07094361001 o 08030073001 y 08387281001

Instrumentos y software necesarios

Es necesario instalar el software **cobas**® 5800 System y el paquete de análisis **cobas**® HCV para el **cobas**® 5800 System en el instrumento **cobas**® 5800. El software Data Manager y el PC para el **cobas**® 5800 System se suministran con el sistema.

Es necesario instalar el software **cobas**® 6800/8800 Systems y el paquete de análisis **cobas**® HCV para los **cobas**® 6800/8800 Systems en los instrumentos. El IG (Instrument Gateway) se suministra con el sistema.

Tabla 10 Instrumentos

Equipo	P/N
cobas ® 5800 System	08707464001
cobas ® 6800 System (opción móvil)	05524245001 y 06379672001
cobas ® 6800 System (fijo)	05524245001 y 06379664001
cobas ® 8800 System	05412722001
Módulo de suministro de muestras	06301037001

Consulte la Asistencia al usuario y/o la Guía del usuario del **cobas**® 5800 System o los **cobas**® 6800/8800 Systems para obtener información adicional.

Nota: póngase en contacto con su representante local de Roche para obtener una lista de pedido detallada para racks de muestras, racks para puntas obstruidas y bandejas de racks compatibles con cada instrumento.

Precauciones y requisitos de manipulación

Advertencias y precauciones

Como sucede con cualquier procedimiento analítico, resulta esencial seguir las buenas prácticas de laboratorio recomendadas para obtener un rendimiento correcto del ensayo. Debido a la elevada sensibilidad de esta prueba, deben extremarse las precauciones para evitar cualquier tipo de contaminación de los reactivos y las mezclas de amplificación.

- Para diagnóstico *in vitro* exclusivamente.
- No se ha evaluado el uso de la prueba cobas® HCV para el cribado de la presencia de HCV en sangre o productos sanguíneos.
- Todas las muestras de paciente deben tratarse como si fueran infecciosas, utilizando los procedimientos de laboratorio recomendados tal como se describe en la publicación Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories y en el documento M29-A4 del CLSI.^{25,26} Solamente el personal competente en la manipulación de material biopeligroso y en el uso de la prueba cobas® HCV y los cobas® 5800/6800/8800 Systems deberían llevar a cabo este procedimiento.
- Todos los materiales de origen humano deben considerarse potencialmente infecciosos y manipularse teniendo en cuenta las precauciones generales. En caso de que se produzca un derrame, desinfecte de inmediato con una solución recién preparada de hipoclorito de sodio al 0,5 % en agua destilada o desionizada (lejía doméstica diluida a 1:10) o siga los procedimientos apropiados del laboratorio.
- El cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit y el cobas® NHP Negative Control Kit contienen plasma procedente de sangre humana. Se ha analizado el material original mediante las pruebas para anticuerpos autorizadas y no se ha considerado reactivo para la presencia de anticuerpos del HCV, del HIV-1/2, HBsAg y anticuerpos anti-HBc. En el análisis del plasma humano normal con métodos de PCR no se ha detectado ARN de HIV-1 (grupos M y O), ARN de HIV-2, ARN de HCV ni ADN de HBV. Ningún método de prueba conocido puede garantizar totalmente que un producto derivado de la sangre humana no transmita agentes infecciosos.
- **No congele la sangre entera ni las muestras almacenadas en tubos primarios.**
- Utilice solo el material fungible suministrado o que se requiera expresamente para garantizar el óptimo rendimiento de la prueba.
- Puede solicitar Hojas de datos de seguridad (Safety Data Sheets, SDS) al representante local de Roche.
- Siga al pie de la letra los procedimientos y las directrices que se suministran para garantizar la correcta realización de la prueba. Cualquier variación de dichos procedimientos y directrices podría afectar al rendimiento óptimo de la prueba.
- Podrían producirse resultados falsos positivos si no se evita la contaminación por arrastre de las muestras durante la manipulación y el procesamiento de las mismas.
- No utilice 200 µl de volumen de introducción de muestra si se espera que la carga viral sea < 100 UI/ml.
- Informe a la autoridad competente local de cualquier incidente grave que pueda tener lugar durante la realización del ensayo.

Manipulación de reactivos

- Manipule todos los reactivos, controles y muestras de acuerdo con las prácticas de laboratorio recomendadas para evitar la contaminación por arrastre de las muestras o los controles.
- Antes de utilizarlos, revise cada casete de reactivo, diluyente, reactivo de lisis y reactivo de lavado para asegurarse de que no hay signos de fugas. No utilice el material si hay alguna evidencia de fuga.
- El **cobas omni** Lysis Reagent contiene tiocianato de guanidina, una sustancia química potencialmente peligrosa. Evite el contacto de reactivos con la piel, los ojos o las membranas mucosas. En caso de contacto, lave inmediatamente la zona afectada con abundante agua para evitar quemaduras.
- Los kits **cobas**® HCV, el **cobas omni** MGP Reagent y el **cobas omni** Specimen Diluent contienen azida sódica como conservante. Evite el contacto de reactivos con la piel, los ojos o las membranas mucosas. En caso de contacto, lave inmediatamente la zona afectada con abundante agua para evitar quemaduras. Si se producen salpicaduras de reactivos, diluya las manchas con agua antes de secarlas con un paño.
- No permita que el **cobas omni** Lysis Reagent, que contiene tiocianato de guanidina, entre en contacto con la solución de hipoclorito de sodio (lejía). Tales mezclas pueden producir gases de alta toxicidad.
- Elimine todos los materiales que hayan estado en contacto con las muestras y los reactivos de acuerdo con la reglamentación nacional, estatal y local.

Buenas prácticas de laboratorio

- No pipetee con la boca.
- No se debe comer, beber ni fumar en las áreas de trabajo.
- Utilice guantes, bata de laboratorio y protección ocular cuando manipule las muestras y los reactivos. Es necesario cambiarse los guantes entre la manipulación de las muestras y de los kits **cobas**® HCV y los reactivos **cobas omni** para evitar la contaminación. Evite la contaminación de los guantes durante la manipulación de las muestras y de los controles.
- Lávese bien las manos después de manipular las muestras y los reactivos del kit, y cuando se saque los guantes.
- Limpie y desinfecte minuciosamente todas las superficies de trabajo del laboratorio usando una solución recién preparada de hipoclorito de sodio al 0,5 % en agua destilada o desionizada (lejía doméstica diluida a 1:10). A continuación, límpielas con un trapo impregnado en etanol al 70 %.
- Si el derrame se produce sobre un instrumento **cobas**® 5800, siga las instrucciones descritas en la Asistencia al usuario y/o la Guía del usuario del **cobas**® 5800 System para limpiar y descontaminar correctamente la superficie del instrumento.
- Si el derrame se produce sobre un instrumento **cobas**® 6800/8800, siga las instrucciones descritas en la Asistencia al usuario y/o la Guía del usuario de los **cobas**® 6800/8800 Systems para limpiar y descontaminar correctamente la superficie de los instrumentos.

Obtención, transporte y almacenamiento de las muestras

Nota: manipule todas las muestras y los controles como si pudieran transmitir agentes infecciosos.

Almacene todas las muestras a las temperaturas especificadas.

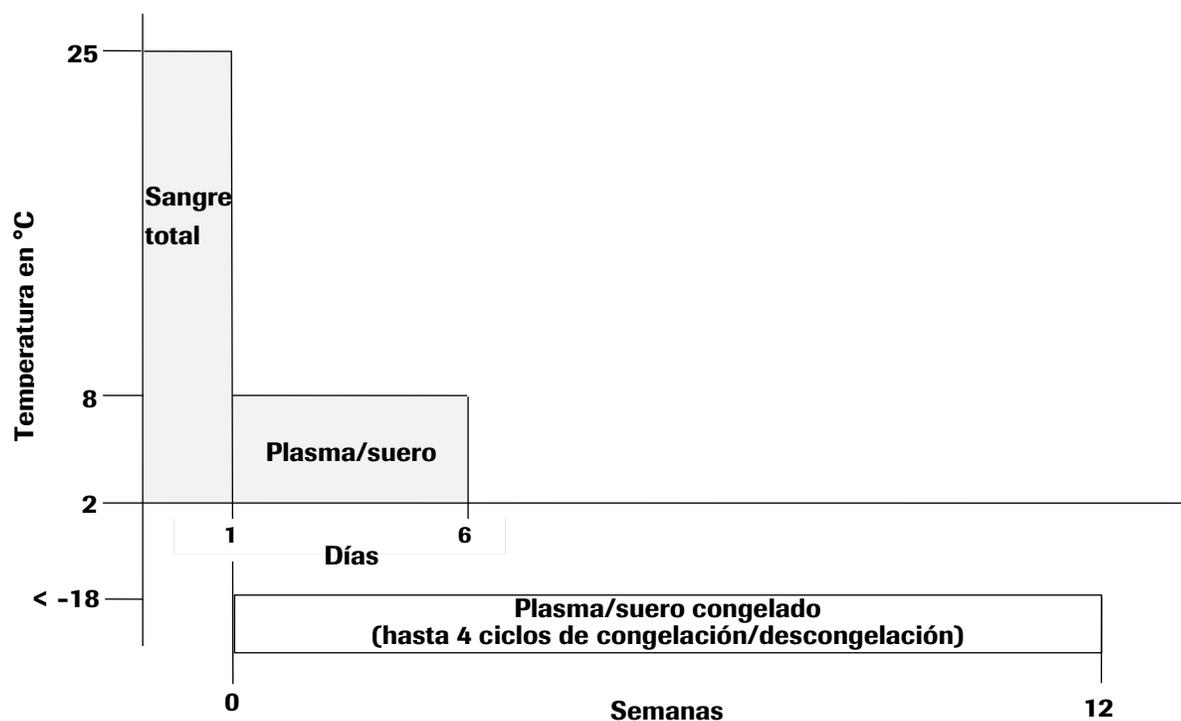
La estabilidad de las muestras se ve afectada por las temperaturas elevadas.

Si se utilizan muestras congeladas en tubos secundarios, deje que se descongelen a temperatura ambiente (15-30 °C) por completo y, a continuación, agítelas unos instantes (entre 3 y 5 segundos) y centrifúguelas para que todo el volumen de la muestra se deposite en la parte inferior del tubo.

Muestras

La sangre debería recogerse en tubos de separación de suero SST™, en tubos para preparación de plasma BD Vacutainer® PPT™ para métodos de pruebas de diagnóstico molecular o en tubos estériles y utilizar EDTA como anticoagulante. Siga las instrucciones del fabricante de los tubos de recogida de muestras.

- La sangre total recogida en tubos de separación de suero SST™, tubos para preparación de plasma BD Vacutainer® PPT™ para métodos de pruebas de diagnóstico molecular o tubos estériles con EDTA como anticoagulante pueden almacenarse y/o transportarse durante un máximo de 24 horas a una temperatura comprendida entre 2 °C y 25 °C antes de la preparación del plasma/suero. La centrifugación debe realizarse conforme a las instrucciones del fabricante.
- Después de la separación, las muestras de plasma conservado en EDTA o de suero pueden almacenarse en tubos secundarios durante un máximo de 6 días a una temperatura comprendida entre 2 °C y 8 °C o un máximo de 12 semanas a ≤ -18 °C. Para un almacenamiento a más largo plazo se recomiendan temperaturas ≤ -60 °C.
- Las muestras de plasma/suero se mantienen estables hasta un máximo de cuatro ciclos de congelación/descongelación si se congelan a ≤ -18 °C.
- Si es posible, procure una cantidad de sangre total suficiente para permitir el uso del volumen de procesamiento preferido para suero o plasma conservado en EDTA de 500 μ l (para un requisito de volumen de muestra mínimo total de 650 μ l).
- Si las muestras se van a transportar, es recomendable empaquetarlas y etiquetarlas de acuerdo con la reglamentación estatal y/o internacional relativa al transporte de muestras y agentes etiológicos.

Ilustración 1 Condiciones de almacenamiento de muestras

Instrucciones de uso

Notas sobre el procedimiento

- No utilice los reactivos de la prueba **cobas**® HCV, el **cobas**® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit, el **cobas**® NHP Negative Control Kit ni los reactivos **cobas** **omni** después de la fecha de caducidad.
- No reutilice el material fungible. Son de un solo uso.
- Consulte la Asistencia al usuario o la Guía del usuario del **cobas**® 5800 System o los **cobas**® 6800/8800 Systems para obtener información sobre el correcto mantenimiento de los instrumentos.

Ejecución de la prueba cobas® HCV en el cobas® 5800 System

La prueba cobas® HCV puede ejecutarse con dos volúmenes de muestra obligatorios: 350 µl (para el flujo de trabajo de muestras de 200 µl) y 650 µl (para el flujo de trabajo de muestras de 500 µl). El procedimiento de la prueba se describe con detalle en la Asistencia al usuario o la Guía del usuario del cobas® 5800 System. La Ilustración 2 siguiente resume el procedimiento.

- **Nota: no utilice el flujo de trabajo de muestras de 200 µl si se espera que la carga viral sea ≤ 100 UI/ml. Debe procurarse un volumen de sangre suficiente para permitir el uso del volumen de procesamiento preferido para suero o plasma conservado en EDTA de 500 µl (para un requisito de volumen de muestra mínimo total de 650 µl).**

Ilustración 2 Procedimiento de la prueba cobas® HCV en el cobas® 5800 System

1	Inicie una sesión en el sistema.
2	<p>Cargue las muestras en el sistema:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cargue los racks de muestras en el sistema. • El sistema se prepara automáticamente. • Solicite las pruebas.
3	<p>Cargue los reactivos y el material fungible según las indicaciones del sistema:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cargue el casete de reactivo específico de la prueba. • Cargue los miniracks de control. • Cargue las puntas de procesamiento. • Cargue las puntas de elución. • Cargue las placas de procesamiento. • Cargue las placas de residuos líquidos. • Cargue las placas de amplificación. • Cargue el casete de MGP. • Cargue el diluyente de muestras. • Cargue el reactivo de lisis. • Cargue el reactivo de lavado.
4	Seleccione el botón de inicio de procesamiento en la interfaz de usuario para iniciar la serie analítica. Las series siguientes se iniciarán de forma automática si no se posponen manualmente.
5	Revise y exporte los resultados.
6	<p>Retire y tape todos los tubos de muestra que cumplan los requisitos de volumen mínimo para utilizarlos en el futuro, en caso necesario.</p> <p>Limpieza del instrumento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descargue los miniracks de control vacíos. • Descargue el casete de reactivo específico de la prueba vacío. • Vacíe el cajón de placas de amplificación. • Vacíe los residuos líquidos. • Vacíe los residuos sólidos.

Ejecución de la prueba cobas® HCV en los cobas® 6800/8800 Systems

La prueba cobas® HCV puede ejecutarse con dos volúmenes de muestra obligatorios: 350 µl (para el flujo de trabajo de muestras de 200 µl) y 650 µl (para el flujo de trabajo de muestras de 500 µl). El procedimiento de la prueba se describe con detalle en la Asistencia al usuario o la Guía del usuario de los cobas® 6800/8800 Systems. La Ilustración 3 siguiente resume el procedimiento.

- **Nota: no utilice el flujo de trabajo de muestras de 200 µl si se espera que la carga viral sea ≤ 100 UI/ml. Debe procurarse un volumen de sangre suficiente para permitir el uso del volumen de procesamiento preferido para suero o plasma conservado en EDTA de 500 µl (para un requisito de volumen de muestra mínimo total de 650 µl).**

Ilustración 3 Procedimiento de la prueba cobas® HCV en los cobas® 6800/8800 Systems

1	<p>Inicie una sesión en el sistema. Pulse el botón "Iniciar" para preparar el sistema. Solicite las pruebas.</p>
2	<p>Cargue los reactivos y el material fungible según las indicaciones del sistema.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cargue el casete de reactivo específico de la prueba. • Cargue los casetes de control. • Cargue las puntas de pipeta. • Cargue las placas de procesamiento. • Cargue el reactivo MGP. • Cargue las placas de amplificación. • Cargue el diluyente de muestras. • Cargue el reactivo de lisis. • Cargue el reactivo de lavado.
3	<p>Cargue las muestras en el sistema.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cargue los racks de muestras y los racks para puntas obstruidas en el módulo de suministro de muestras. • Confirme que las muestras han sido aceptadas en el módulo de transferencia.
4	<p>Inicie la serie analítica mediante el botón "Iniciar manualmente" de la interfaz de usuario o ejecute un inicio automático después de 120 minutos o cuando la serie esté llena.</p>
5	<p>Revise y exporte los resultados.</p>
6	<p>Retire y tape todos los tubos de muestra que cumplan los requisitos de volumen mínimo para utilizarlos en el futuro, en caso necesario.</p> <p>Limpie el instrumento.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descargue los casetes de control vacíos. • Vacíe el cajón de placas de amplificación. • Vacíe los residuos líquidos. • Vacíe los residuos sólidos.

Resultados

El cobas® 5800 System y los cobas® 6800/8800 Systems determinan automáticamente la concentración de ARN del HCV en muestras y controles. La concentración de ARN del HCV se expresa en unidades internacionales por mililitro (UI/ml).

Control de calidad y validez de los resultados en el cobas® 5800 System

- Con cada serie se procesan un control negativo [(-) C] y dos controles positivos, un control positivo bajo [HCV L(+)C] y un control positivo alto [HCV H(+)C] al menos cada 72 horas o con cada lote de kit nuevo. Los controles positivos y/o negativo pueden programarse con mayor frecuencia en función de los procedimientos de laboratorio y/o la reglamentación local.
- Compruebe los avisos y los resultados asociados tanto en el software cobas® 5800 como en el informe para garantizar la validez de la serie.
- La serie se considera válida siempre y cuando no haya avisos para ninguno de los tres controles, es decir, el control negativo y los dos controles positivos: HCV L(+)C, HCV H(+)C. El resultado del control negativo se muestra como (-) C, mientras que los controles positivos bajo y alto se presentan como HxV L(+)C y HxV H(+)C.

El software cobas® 5800 invalida automáticamente los resultados cuando los controles positivos y negativos fallan.

NOTA: el cobas® 5800 System se suministra con la configuración estándar para el análisis de un conjunto de controles (positivo y negativo) con cada serie, pero se puede modificar por un programa menos frecuente de hasta cada 72 horas según los procedimientos de laboratorio y la reglamentación local. Póngase en contacto con su ingeniero técnico de Roche y/o con el representante del servicio técnico de Roche para obtener más información.

Resultados del control en el cobas® 5800 System

Los resultados de los controles se muestran en el software del cobas® 5800, en la aplicación de controles.

- Los controles se marcan como “Válido” en la columna “Resultados de control” cuando todas las dianas del control se han notificado como válidas. Los controles se marcan como “No válido” en la columna “Resultados de control” cuando todas o alguna de las dianas del control se han notificado como no válidas.
- Los controles marcados como “No válido” muestran un aviso en la columna “Aviso”. En la vista de detalles podrá encontrar más información sobre el motivo por el que el control se ha notificado como no válido, además de información sobre el aviso.
- Si uno de los controles positivos no es válido, repita el análisis de todos los controles positivos y de todas las muestras asociadas. Si el control negativo no es válido, repita el análisis de todos los controles y de todas las muestras asociadas.

Control de calidad y validez de los resultados en los cobas® 6800/8800 Systems

- Con cada serie realizada en los cobas® 6800/8800 Systems se procesan un control negativo [(-) C] y dos controles positivos, un control positivo bajo [HCV L(+)C] y un control positivo alto [HCV H(+)C].
- Compruebe los avisos y los resultados asociados tanto en el software de los cobas® 6800/8800 Systems como en los informes para garantizar la validez de la serie.

- La serie se considera válida siempre y cuando no haya avisos para ninguno de los tres controles, es decir, el control negativo y los dos controles positivos: HCV L(+)C, HCV H(+)C. El resultado del control negativo se muestra como (-) C, mientras que los controles positivos bajo y alto se presentan como HxV L(+)C y HxV H(+)C.

El software cobas® 6800/8800 invalida automáticamente los resultados cuando los controles positivos y negativos fallan.

Avisos de controles en los cobas® 6800/8800 Systems

Tabla 11 Avisos de controles para los controles negativo y positivo

Control negativo	Aviso	Resultado	Interpretación
(-) C	Q02 (Serie de control errónea)	No válida	Un resultado inválido o el resultado del título calculado del control negativo no es negativo.
Control positivo	Aviso	Resultado	Interpretación
HxV L(+)C	Q02 (Serie de control errónea)	No válida	Un resultado inválido o el resultado del título calculado para el control positivo bajo no está dentro del intervalo asignado.
HxV H(+)C	Q02 (Serie de control errónea)	No válida	Un resultado inválido o el resultado del título calculado para el control positivo alto no está dentro del intervalo asignado.

Si la serie no es válida, repita las pruebas para toda la serie, incluyendo muestras y controles.

En el software de los cobas® 6800/8800 Systems, HxV L(+)C hace referencia al control positivo bajo cobas® HBV/HCV/HIV-1 y HxV H(+)C, al control positivo alto cobas® HBV/HCV/HIV-1.

Interpretación de los resultados

En las series de control válidas, compruebe cada muestra para detectar avisos en el software y/o los informes del cobas® 5800 System y de los cobas® 6800/8800 Systems. La interpretación de resultados se debe realizar del siguiente modo:

- Una serie válida puede incluir resultados de muestras tanto válidos como no válidos.

Tabla 12 Resultados de la diana para la interpretación de los resultados de la diana individuales

Resultados	Interpretación
Target Not Detected	No se ha detectado ARN del HCV. Los resultados se indican como "HCV no detectado".
< Titer Min	El título calculado está por debajo del límite inferior de cuantificación (LLOQ) del ensayo. Los resultados se indican como "HCV detectado, inferior a (título mínimo)". Título mínimo = 15 UI/ml (500 µl) Título mínimo = 40 UI/ml (200 µl)
Titer	El título calculado está comprendido en el intervalo lineal del ensayo: mayor o igual que el título mínimo y menor o igual que el título máximo. Los resultados se indican como "(Título) de HCV detectado".
> Titer Max ^a	El título calculado está por encima del límite superior de cuantificación (ULOQ) del ensayo. Los resultados se indican como "HCV detectado, superior a (título máximo)". Título máximo = 1,00E+08 UI/ml (500 µl y 200 µl)

^a El resultado de muestra "> Titer Max" hace referencia a las muestras positivas para HCV detectadas con títulos superiores al límite de cuantificación superior (ULOQ). Si desea obtener resultados cuantitativos, diluya la muestra original con suero o plasma conservado en EDTA negativos al HCV (según el tipo de la muestra original) y repita la prueba. Multiplique el resultado comunicado por el factor de dilución.

Interpretación de los resultados en el cobas® 5800 System

Los resultados de las muestras se muestran en el software del cobas® 5800, en la aplicación de resultados.

En las series de control válidas, compruebe cada muestra para detectar avisos en el software cobas® 5800 System y/o en el informe. La interpretación de resultados se debe realizar del siguiente modo:

- Las muestras asociadas con las series de control válidas se muestran como "Válido" en la columna "Resultados de control" cuando todos los resultados de las dianas del control se han notificado como válidos. Las muestras asociadas con las series de control erróneas se muestran como "No válido" en la columna "Resultados de control" cuando todos los resultados de las dianas del control se han notificado como no válidos.
- Si los controles asociados de un resultado de muestra no son válidos, se añadirá un aviso específico al resultado de la muestra de la siguiente manera:
 - Q05D: fallo en la validación de resultados debido a un control positivo no válido
 - Q06D: fallo en la validación de resultados debido a un control negativo no válido
- Los valores en la columna "Resultados" para el resultado de la diana de la muestra individual deben interpretarse como se muestra en la Tabla 12 anterior.
- Si una o más dianas de la muestra están marcadas como "No válido", el software cobas® 5800 muestra un aviso en la columna de avisos. En la vista de detalles podrá encontrar más información sobre el motivo por el que la(s) diana(s) de la muestra se ha notificado como no válidas, además de información sobre el aviso.

Interpretación de los resultados en los cobas® 6800/8800 Systems

En las series válidas, compruebe cada muestra para detectar avisos en el software **cobas®** 6800/8800 Systems y/o en el informe. La interpretación de resultados se debe realizar del siguiente modo:

- Las muestras presentan un “Yes” en la columna “Válida” si todos los resultados de las dianas solicitadas muestran resultados válidos. Las muestras que presentan un “No” en la columna “Válida” pueden requerir alguna interpretación o acción adicional.
- Los valores para el resultado de la diana de la muestra individual deben interpretarse como se muestra en la Tabla 12 anterior.

Limitaciones del procedimiento

- La prueba **cobas®** HCV se ha evaluado para ser utilizada únicamente con el **cobas®** HBV/HCV/HIV-1 Control Kit, el **cobas®** NHP Negative Control Kit, el **cobas omni** MGP Reagent, el **cobas omni** Lysis Reagent, el **cobas omni** Specimen Diluent y el **cobas omni** Wash Reagent en los **cobas®** 5800/6800/8800 Systems.
- La obtención de resultados fiables depende de que los procedimientos de recogida, almacenamiento y manipulación de muestras sean adecuados.
- Esta prueba se ha validado únicamente para su uso con muestras de suero o plasma conservado en EDTA. La realización de la prueba en otros tipos de muestras puede dar lugar a resultados inexactos.
- La cuantificación de ARN del HCV depende del número de partículas víricas presentes en las muestras y se puede ver afectada por los métodos de obtención de las mismas, factores propios del paciente (como la edad o la presencia de síntomas) y/o la fase de infección.
- Aunque es poco probable, las mutaciones en las regiones muy conservadas del genoma vírico cubiertas por la prueba **cobas®** HCV pueden afectar la unión de cebadores y/o sondas y causar una cuantificación a la baja del virus o incluso impedir su detección.
- Debido a las diferencias específicas entre tecnologías, se recomienda a los usuarios que realicen estudios de correlación en el laboratorio para determinar las diferencias tecnológicas antes de cambiar de una a otra. Los usuarios deberán adherirse a las políticas y los procedimientos específicos.
- La prueba **cobas®** HCV no se ha concebido para el cribado de la presencia de HCV en sangre o hemoderivados.

Evaluación no clínica del rendimiento

Características clave de rendimiento de los cobas® 6800/8800 Systems

Límite de detección (LoD)

Estándar internacional de la OMS

El límite de detección de la prueba **cobas®** HCV se determinó mediante el análisis de diluciones en serie del estándar internacional de la OMS para ARN del virus de la hepatitis C en ensayos mediante tecnología de amplificación de ácidos nucleicos (cuarto estándar internacional de la OMS) para el genotipo 1a obtenido del National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC), en suero y plasma conservado en EDTA humano negativo al HCV con volúmenes de procesamiento de muestras de 500 µl y 200 µl. El requisito de volumen de muestra mínimo era del 650 µl y de 350 µl respectivamente para el procesamiento en los **cobas®** 6800/8800 Systems. Se analizaron paneles con seis niveles de concentración más uno negativo para el volumen de procesamiento de muestras de 500 µl y con siete niveles de concentración

para el volumen de procesamiento de muestras de 200 µl con tres lotes de reactivo de la prueba cobas® HCV, con múltiples series analíticas, días, operadores e instrumentos.

Los resultados del suero y del plasma conservado en EDTA correspondientes a los dos volúmenes de procesamiento se detallan desde la Tabla 13 hasta la Tabla 16, respectivamente. El estudio demuestra que la prueba cobas® HCV es capaz de detectar ARN del HCV en una concentración de 8,46 UI/ml con un intervalo de confianza del 95 % de 7,50-9,79 UI/ml para el volumen de procesamiento de muestras de 500 µl en el caso de plasma conservado en EDTA y en una concentración de 9,61 UI/ml con un intervalo de confianza del 95 % de 8,70-10,95 UI/ml para el volumen de procesamiento de muestras de 500 µl en el caso de suero. Asimismo, este estudio también demuestra que la prueba cobas® HCV es capaz de detectar ARN del HCV en una concentración de 24,93 UI/ml con un intervalo de confianza del 95 % de 22,51-28,35 UI/ml para el volumen de procesamiento de muestras de 200 µl en el caso de plasma conservado en EDTA y en una concentración de 33,25 UI/ml con un intervalo de confianza del 95 % de 29,94-37,94 UI/ml para el volumen de procesamiento de muestras de 200 µl en el caso de suero. La diferencia entre plasma conservado en EDTA y suero con los volúmenes de procesamiento de muestras de 500 µl y 200 µl no fue estadísticamente significativa.

Tabla 13 Límite de detección en plasma conservado en EDTA (500 µl)

Concentración del título de entrada (ARN del HCV en UI/ml)	Número de réplicas válidas	Número de positivos	Tasa de posit. en %
30	189	189	100,00
20	188	186	98,94
15	189	187	98,94
10	189	183	96,83
8	188	182	96,81
5	188	155	82,45
0	189	1*	0,53
LoD según PROBIT con una tasa de positividad del 95 %	8,46 UI/ml Intervalo de confianza del 95 %: 7,50-9,79 UI/ml		

* Muestras confirmadas como negativas por métodos analíticos alternativos.

Tabla 14 Límite de detección en suero (500 µl)

Concentración del título de entrada (ARN del HCV en UI/ml)	Número de réplicas válidas	Número de positivos	Tasa de posit. en %
30	188	187	99,47
20	189	189	100,00
15	189	187	98,94
10	189	184	97,35
8	189	171	90,48
5	189	141	74,60
0	189	0	0,00
LoD según PROBIT con una tasa de positividad del 95 %	9,61 UI/ml Intervalo de confianza del 95 %: 8,70-10,95 UI/ml		

Tabla 15 Límite de detección en plasma conservado en EDTA (200 µl)

Concentración del título de entrada (ARN del HCV en UI/ml)	Número de réplicas válidas	Número de positivos	Tasa de posit. en %
80	189	189	100,00
60	189	189	100,00
50	188	187	99,47
40	189	185	97,88
25	189	179	94,71
20	189	177	93,65
12	188	136	72,34
0	189	1*	0,53
LoD según PROBIT con una tasa de positividad del 95 %	24,93 UI/ml Intervalo de confianza del 95 %: 22,51-28,35 UI/ml		

* Muestras confirmadas como negativas por métodos analíticos alternativos.

Tabla 16 Límite de detección en suero (200 µl)

Concentración del título de entrada (ARN del HCV en UI/ml)	Número de réplicas válidas	Número de positivos	Tasa de posit. en %
80	189	189	100,00
60	189	188	99,47
50	189	186	98,41
40	189	184	97,35
25	189	167	88,36
20	189	156	82,54
12	189	125	66,14
0	189	0	0,00
LoD según PROBIT con una tasa de positividad del 95 %	33,25 UI/ml Intervalo de confianza del 95 %: 29,94-37,94 UI/ml		

Intervalo lineal

El estudio de linealidad de la prueba **cobas**® HCV se llevó a cabo con una serie de diluciones formadas por un panel de 16 muestras con el que se cubría el intervalo lineal esperado para el genotipo predominante (GT 1). Los miembros del panel con título alto se prepararon a partir de un stock de Armored RNA (arRNA) de título elevado mientras que los miembros del panel con título más bajo se prepararon a partir de una muestra clínica (MC). El panel de linealidad se diseñó para que existiera una superposición de títulos de aproximadamente $2 \log_{10}$ entre los dos materiales de origen. El intervalo lineal esperado de la prueba **cobas**® HCV se extiende desde el LLoQ (15 UI/ml para el volumen de procesamiento de 500 µl y 40 UI/ml para el volumen de procesamiento de 200 µl) hasta el ULoQ (1,00E+08 UI/ml en ambos volúmenes de procesamiento). El diseño del panel de linealidad permitía abarcar desde una concentración inferior al LLoQ (p. ej., 7,5 UI/ml) hasta una concentración superior al ULoQ (p. ej., 2,0E+08 UI/ml), así como incluir puntos de decisiones médicas. Asimismo, el panel de linealidad estaba diseñado para admitir parcialmente pasos de $1,0 \log_{10}$ a lo largo del intervalo lineal. Para cada miembro del panel, se indicó la concentración nominal en UI/ml y el origen del ARN del HCV.

Para el volumen de procesamiento de 500 µl, la prueba cobas® HCV es lineal para suero y plasma conservado en EDTA desde 15 UI/ml hasta 1,00E+08 UI/ml y presenta una desviación absoluta respecto al mejor ajuste de la regresión no lineal inferior a $\pm 0,24 \log_{10}$. A lo largo del intervalo lineal, la exactitud de la prueba fue de $\pm 0,24 \log_{10}$.

Para el volumen de procesamiento de 200 µl, la prueba cobas® HCV es lineal para suero y plasma conservado en EDTA desde 40 UI/ml hasta 1,00E+08 UI/ml y presenta una desviación absoluta respecto al mejor ajuste de la regresión no lineal inferior a $\pm 0,24 \log_{10}$. En el intervalo lineal, la exactitud de la prueba estuvo comprendida dentro de $\pm 0,24 \log_{10}$ en plasma y $\pm 0,27 \log_{10}$ en suero.

Consulte la Ilustración 4 a la Ilustración 7 para conocer los resultados representativos.

Ilustración 4 Linealidad en plasma conservado en EDTA (500 µl)

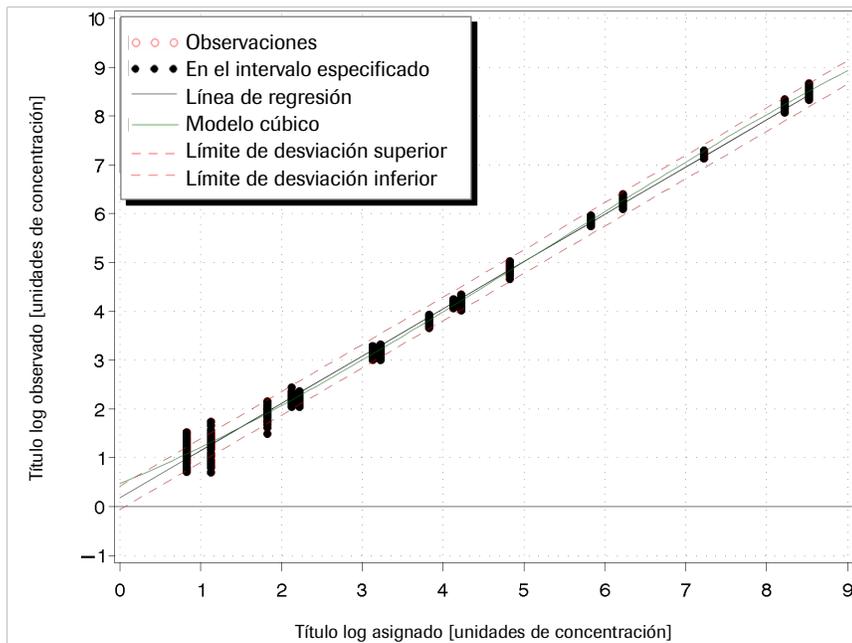


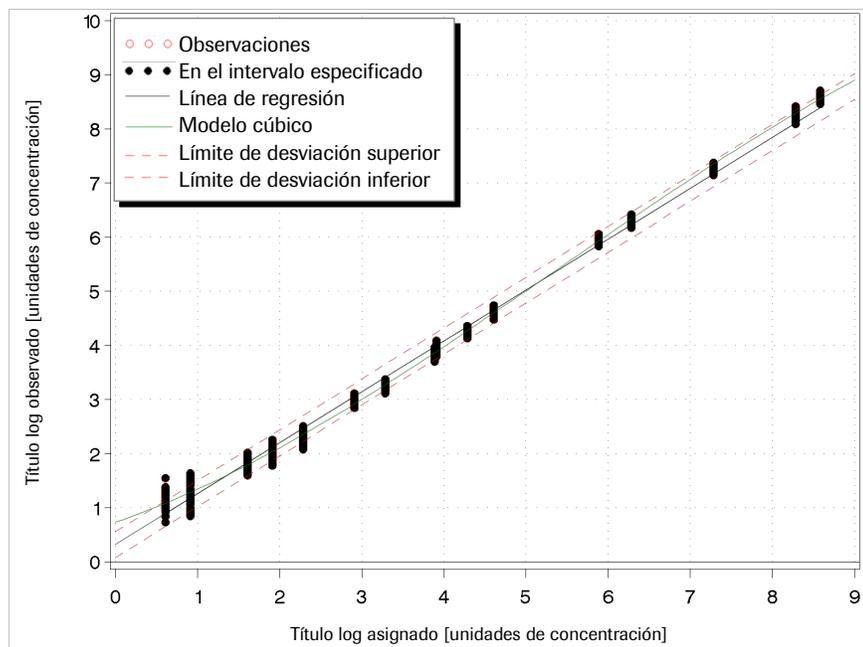
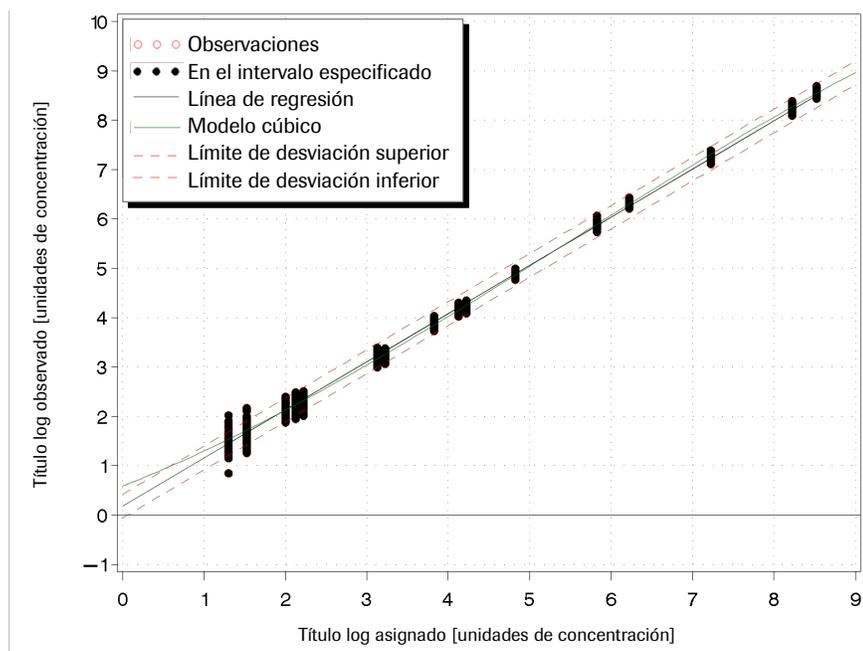
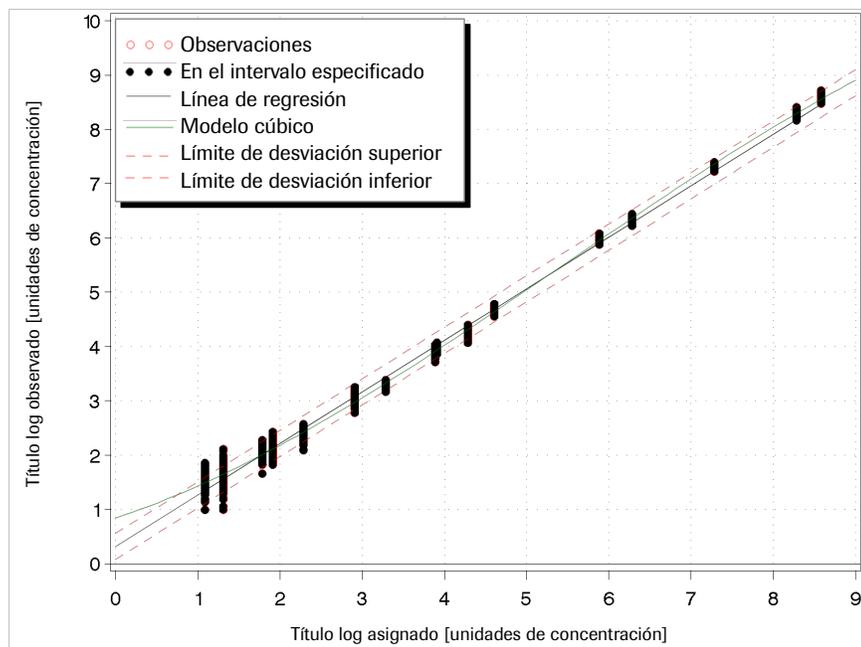
Ilustración 5 Linealidad en suero (500 µl)**Ilustración 6** Linealidad en plasma conservado en EDTA (200 µl)

Ilustración 7 Linealidad en suero (200 µl)

Precisión (intralaboratorio)

La precisión de la prueba **cobas**® HCV se determinó mediante el análisis de diluciones en serie de muestras clínicas (MC) de HCV (genotipo 1) o de Armored RNA de HCV en suero o plasma conservado en EDTA negativos para el HCV. Se analizaron 13 niveles de dilución en plasma y 12 niveles en suero en dos réplicas para cada nivel en dos series analíticas durante 12 días, con un total de 48 réplicas por concentración. Cada muestra se sometió al procedimiento completo de la prueba **cobas**® HCV en los **cobas**® 6800/8800 Systems totalmente automatizados. Por lo tanto, la precisión a la que se hace referencia en este documento engloba todas las fases del procedimiento de la prueba. El estudio se realizó con tres lotes de reactivos de la prueba **cobas**® HCV. Los resultados se muestran de la Tabla 17 a la Tabla 20.

La prueba **cobas**® HCV presentó una alta precisión para los tres lotes de reactivos analizados en un intervalo de concentración de 1,00E+01 UI/ml a 1,0E+07 UI/ml con el volumen de procesamiento de muestras de 500 µl y de 2,50E+01 UI/ml a 1,0E+07 UI/ml con el volumen de procesamiento de muestras de 200 µl.

Tabla 17 Precisión intralaboratorio de la prueba cobas® HCV (muestras de plasma conservado en EDTA – volumen de procesamiento de 500 µl)*

Concentración nominal (UI/ml)	Concentración asignada (UI/ml)	Material de origen	Plasma conservado en EDTA			
			Lote 1	Lote 2	Lote 3	Todos los lotes
			SD	SD	SD	SD agrupada
1,00E+07	1,67E+07	arRNA	0,04	0,05	0,03	0,04
1,00E+06	1,67E+06	arRNA	0,05	0,05	0,06	0,05
4,00E+05	6,69E+05	arRNA	0,03	0,04	0,05	0,04
5,00E+04	6,69E+04	MC	0,08	0,06	0,06	0,06
1,00E+04	1,67E+04	arRNA	0,05	0,05	0,04	0,05
1,00E+04	1,34E+04	MC	0,03	0,06	0,05	0,05
4,00E+03	6,69E+03	arRNA	0,05	0,06	0,06	0,06
1,00E+03	1,34E+03	MC	0,05	0,06	0,05	0,05
1,00E+03	1,67E+03	arRNA	0,05	0,07	0,05	0,06
1,00E+02	1,34E+02	MC	0,06	0,09	0,05	0,07
1,00E+02	1,67E+02	arRNA	0,10	0,06	0,06	0,08
5,00E+01	6,69E+01	MC	0,09	0,17	0,10	0,13
1,00E+01	1,34E+01	MC	0,26	0,21	0,13	0,21

* Se considera que los datos de título cuentan con una distribución log-normal y se analizan según la transformación de log₁₀. Las columnas de desviaciones estándar (SD) presentan el total del título log-transformado para cada uno de los tres lotes de reactivo.

Tabla 18 Precisión intralaboratorio de la prueba cobas® HCV (muestras de suero – volumen de procesamiento de 500 µl)*

Concentración nominal (UI/ml)	Concentración asignada (UI/ml)	Material de origen	Suero			
			Lote 1	Lote 2	Lote 3	Todos los lotes
			SD	SD	SD	SD agrupada
1,00E+07	1,92E+07	arRNA	0,03	0,07	0,04	0,05
1,00E+06	1,92E+06	arRNA	0,05	0,06	0,04	0,05
4,00E+05	7,69E+05	arRNA	0,03	0,07	0,03	0,05
5,00E+04	4,05E+04	MC	0,07	0,06	0,04	0,06
1,00E+04	1,92E+04	arRNA	0,06	0,06	0,04	0,05
1,00E+04	8,11E+03	MC	0,05	0,06	0,04	0,05
4,00E+03	7,69E+03	arRNA	0,04	0,08	0,04	0,06
1,00E+03	8,11E+02	MC	0,05	0,06	0,06	0,05
1,00E+03	1,92E+03	arRNA	0,06	0,05	0,05	0,05
1,00E+02	8,11E+01	MC	0,10	0,18	0,10	0,13
1,00E+02	1,92E+02	arRNA	0,07	0,08	0,09	0,08
5,00E+01	4,05E+01	MC	0,09	0,14	0,18	0,14

* Se considera que los datos de título cuentan con una distribución log-normal y se analizan según la transformación de log₁₀. Las columnas de desviaciones estándar (SD) presentan el total del título log-transformado para cada uno de los tres lotes de reactivo.

Tabla 19 Precisión intralaboratorio de la prueba cobas® HCV (muestras de plasma conservado en EDTA – volumen de procesamiento de 200 µl)*

Concentración nominal (UI/ml)	Concentración asignada (UI/ml)	Material de origen	Plasma conservado en EDTA			
			Lote 1	Lote 2	Lote 3	Todos los lotes
			SD	SD	SD	SD agrupada
1,00E+07	1,67E+07	arRNA	0,04	0,06	0,05	0,05
1,00E+06	1,67E+06	arRNA	0,04	0,03	0,05	0,04
4,00E+05	6,69E+05	arRNA	0,04	0,06	0,03	0,04
5,00E+04	6,69E+04	MC	0,05	0,06	0,05	0,06
1,00E+04	1,67E+04	arRNA	0,05	0,05	0,05	0,05
1,00E+04	1,34E+04	MC	0,07	0,06	0,05	0,06
4,00E+03	6,69E+03	arRNA	0,05	0,06	0,05	0,05
1,00E+03	1,34E+03	MC	0,08	0,08	0,06	0,07
1,00E+03	1,67E+03	arRNA	0,04	0,07	0,05	0,05
1,00E+02	1,34E+02	MC	0,11	0,15	0,13	0,13
1,00E+02	1,67E+02	arRNA	0,10	0,10	0,13	0,11
7,50E+01	1,00E+02	MC	0,15	0,12	0,11	0,13
2,50E+01	3,34E+01	MC	0,19	0,20	0,22	0,21

* Se considera que los datos de título cuentan con una distribución log-normal y se analizan según la transformación de log₁₀. Las columnas de desviaciones estándar (SD) presentan el total del título log-transformado para cada uno de los tres lotes de reactivo.

Tabla 20 Precisión intralaboratorio de la prueba cobas® HCV (muestras de suero – volumen de procesamiento de 200 µl)*

Concentración nominal (UI/ml)	Concentración asignada (UI/ml)	Material de origen	Suero			
			Lote 1	Lote 2	Lote 3	Todos los lotes
			SD	SD	SD	SD agrupada
1,00E+07	1,92E+07	arRNA	0,02	0,06	0,03	0,04
1,00E+06	1,92E+06	arRNA	0,03	0,06	0,04	0,04
4,00E+05	7,69E+05	arRNA	0,04	0,09	0,04	0,06
5,00E+04	4,05E+04	MC	0,05	0,06	0,06	0,06
1,00E+04	1,92E+04	arRNA	0,05	0,07	0,04	0,06
1,00E+04	8,11E+03	MC	0,04	0,05	0,05	0,05
4,00E+03	7,69E+03	arRNA	0,04	0,07	0,04	0,05
1,00E+03	8,11E+02	MC	0,10	0,09	0,08	0,09
1,00E+03	1,92E+03	arRNA	0,05	0,07	0,04	0,05
1,00E+02	8,11E+01	MC	0,17	0,30	0,17	0,22
1,00E+02	1,92E+02	arRNA	0,13	0,13	0,09	0,12
7,50E+01	6,08E+01	MC	0,11	0,16	0,12	0,13

* Se considera que los datos de título cuentan con una distribución log-normal y se analizan según la transformación de log₁₀. Las columnas de desviaciones estándar (SD) presentan el total del título log-transformado para cada uno de los tres lotes de reactivo.

Verificación del genotipo

El rendimiento de la prueba cobas® HCV para los genotipos del HCV se evaluó mediante:

- Determinación del límite de detección para los genotipos del 1b al 6 analizados con el volumen de procesamiento de muestras de 500 µl
- Verificación del límite de detección para los genotipos del 1b al 6 analizados con el volumen de procesamiento de muestras de 200 µl
- Verificación de la linealidad para los genotipos del 2 al 6

Límite de detección para los genotipos del 1b al 6

El límite de detección de la prueba cobas® HCV para los genotipos del 1b al 6 se determinó mediante el análisis de diluciones en serie de cada genotipo, en suero y plasma conservado en EDTA humanos y negativos para el HCV con el volumen de procesamiento de 500 µl. Se analizaron paneles con seis niveles de concentración más uno negativo con tres lotes de reactivos de la prueba cobas® HCV, con múltiples series analíticas, días, operadores e instrumentos.

Los resultados para suero y plasma conservado en EDTA correspondientes al volumen de procesamiento de 500 µl se detallan en la Tabla 21 y la Tabla 22, respectivamente. El estudio demuestra que la prueba cobas® HCV es capaz de detectar todos los genotipos del HCV analizados con un LoD similar al del genotipo 1a del HCV.

Tabla 21 Límite de detección para los genotipos de ARN del HCV en plasma conservado en EDTA (500 µl)

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

Tabla 22 Límite de detección para los genotipos de ARN del HCV en suero (500 µl)

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

Verificación del límite de detección para los genotipos del 1b al 6

Se diluyeron muestras clínicas de ARN del HCV para seis genotipos distintos (1b, 2, 3, 4, 5, 6) en tres niveles de concentración diferentes en suero y plasma conservado en EDTA. La determinación de la tasa de positividad se llevó a cabo con 63 réplicas para cada nivel. El análisis se realizó con tres lotes de reactivos de la prueba cobas® HCV. En la Tabla 23 y en la Tabla 24 se muestran los resultados obtenidos con el suero y el plasma conservado en EDTA con un volumen de 200 µl. Estos resultados verifican que la prueba cobas® HCV puede detectar ARN del HCV para los seis genotipos distintos en concentraciones de 33 UI/ml con una tasa de positividad de $\geq 90,5$ % y un intervalo de confianza unilateral superior del 95 % de $\geq 95,8$ %.

Tabla 23 Verificación del límite de detección de los genotipos de ARN del HCV en plasma conservado en EDTA (200 µl)

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

* Intervalo de confianza unilateral superior del 95 %

Tabla 24 Verificación del límite de detección para los genotipos de ARN del HCV en suero (200 µl)

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

* Intervalo de confianza unilateral superior del 95 %

Linealidad para los genotipos del 2 al 6

La serie de diluciones utilizada para la verificación del estudio de linealidad de los genotipos de la prueba **cobas**® HCV consta de un panel de nueve miembros con el que se cubre el intervalo lineal esperado. Los miembros del panel con título alto se prepararon a partir de un stock de arRNA de título elevado mientras que los miembros del panel con título más bajo se prepararon a partir de una muestra clínica (MC) de título elevado. El panel de linealidad se diseñó para que existiera una superposición de títulos de aproximadamente $2 \log_{10}$ entre los dos materiales de origen. El intervalo lineal de la prueba **cobas**® HCV se extendía desde el LLoQ (15 UI/ml para un volumen de procesamiento de muestras de 500 μ l, 40 UI/ml para un volumen de procesamiento de 200 μ l) hasta el ULoQ (1,00E+08 UI/ml para ambos volúmenes de procesamiento) e incluía al menos un punto de decisión médica. El análisis se realizó con tres lotes de reactivos **cobas**® HCV con los que se analizaron 15 réplicas por nivel en plasma conservado en EDTA.

La linealidad del intervalo lineal de la prueba **cobas**® HCV se verificó para los cinco genotipos (2, 3, 4, 5 y 6). La desviación máxima entre la regresión lineal y el mejor ajuste de la regresión no lineal fue igual o menor que $0,24 \log_{10}$.

Especificidad

La especificidad de la prueba **cobas**® HCV se determinó mediante el análisis de muestras de suero y plasma conservado en EDTA negativas para el HCV obtenidas de donantes individuales. Se analizaron 300 muestras individuales de plasma conservado en EDTA y 300 muestras individuales de suero (600 resultados totales) con dos lotes de reactivos de la prueba **cobas**® HCV. Todas las muestras dieron negativo para ARN del HCV. En el panel de la prueba, la especificidad de **cobas**® HCV fue del 100 % (límite de confianza del 95 %: $\geq 99,5$ %).

Especificidad analítica

La especificidad analítica de la prueba **cobas**® HCV se evaluó mediante la dilución de un panel de microorganismos en plasma conservado en EDTA positivo para ARN del HCV y negativo para ARN del HCV. Los microorganismos se añadieron al plasma humano conservado en EDTA normal negativo al virus y se analizaron con y sin ARN del HCV. La prueba **cobas**® HCV generó resultados negativos para todas las muestras de microorganismos sin diana del HCV y resultados positivos para todas las muestras de microorganismos con diana del HCV. Además, el título \log_{10} medio de cada una de las muestras positivas para el HCV con organismos de posible reacción cruzada se situó en $\pm 0,3 \log_{10}$ del título \log_{10} medio del control positivo respectivo añadido.

Tabla 25 Microorganismos analizados para reactividad cruzada

Virus		Bacterias	Levadura
Adenovirus tipo 5	Virus del Nilo Occidental	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Candida albicans</i>
Citomegalovirus	Virus de la encefalitis de St. Louis	<i>Staphylococcus aureus</i>	
Virus de Epstein-Barr	Virus de la encefalitis del Valle Murray		
Virus de la hepatitis A	Virus del dengue tipos 1, 2, 3 y 4		
Virus de la hepatitis B	Virus FSME (cepa HYPR)		
Virus de la hepatitis D	Virus de la fiebre amarilla		
Virus de inmunodeficiencia humana 1	Virus del herpes humano tipo 6		
Virus linfotrópico de células T humanas tipos 1 y 2	Virus del herpes simple tipos 1 y 2		
Virus del papiloma humano	Virus de la gripe A		
Virus de la varicela zóster	Virus Zika		

Especificidad analítica: sustancias interferentes

Se analizaron niveles elevados de triglicéridos (34,5 g/l), bilirrubina conjugada (0,25 g/l), bilirrubina no conjugada (0,25 g/l), albúmina (58,7 g/l), hemoglobina (2,9 g/l) y ADN humano (2 mg/l) en muestras en presencia y ausencia de ARN del HCV. El análisis de las sustancias interferentes endógenas demostró que no interferían con el rendimiento de la prueba **cobas**® HCV.

Asimismo, se analizó la presencia de enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico (LES), factor reumatoide (FR) y anticuerpos antinucleares (ANA).

Con respecto a la sensibilidad, en el caso de dos donantes de LES, uno de FR y cuatro de ANA, las muestras individuales mostraron interferencias con la prueba **cobas**® HCV. Una investigación de la causa raíz demostró que la prueba superaba la interferencia procedente de las muestras de donantes de LES y FR afectadas cuando se analizaba en presencia de 75 UI/ml de ARN del HCV.

Las cuatro muestras de donantes de ANA que presentaban interferencias con la prueba **cobas**® HCV cuando se analizaron con 50 UI/ml de ARN del HCV seguían produciendo interferencias cuando se analizaron con 75 UI/ml de ARN del HCV. Para valorar si la interferencia observada era específica de los ANA, o específica del donante, se analizaron 15 donantes de ANA adicionales en presencia de 50 UI/ml y de 75 UI/ml de ARN del HCV. Ninguno de los donantes adicionales presentó interferencia alguna con la prueba **cobas**® HCV, para ambas concentraciones analizadas, con respecto a la sensibilidad/cuantificación.

También se analizaron los compuestos farmacológicos de la Tabla 26 con una concentración tres veces superior a la C_{max} . Se demostró que ninguno de los compuestos farmacológicos analizados interferían con la especificidad y la cuantificación del ARN del HCV mediante la prueba **cobas**® HCV.

Se ha demostrado que ninguna de las posibles sustancias interferentes afecta al rendimiento de la prueba. La prueba **cobas**® HCV generó resultados negativos para todas las muestras sin diana del HCV y resultados positivos para todas las muestras con diana del HCV. Además, el título \log_{10} medio de cada una de las muestras positivas para el HCV con sustancias potencialmente interferentes se situó en $\pm 0,3 \log_{10}$ del título \log_{10} medio del control positivo respectivo añadido.

Tabla 26 Compuestos farmacológicos analizados para la interferencia con la cuantificación de ARN de HCV mediante la prueba cobas® HCV

Clase de fármaco	Nombre genérico del fármaco	
Moduladores del sistema inmunológico	Peginterferón α -2a Peginterferón α -2b Ribavirina	
Inhibidor de la entrada del HIV	Maraviroc	
Inhibidor de la integrasa del HIV	Elvitegravir/Cobicistat	Raltegravir
Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido del HIV	Efavirenz	Nevirapina
	Etravirina	Rilpivirina
Inhibidor de la proteasa del HIV	Atazanavir	Lopinavir
	Tipranavir	Nelfinavir
	Darunavir	Ritonavir
	Fosamprenavir	Saquinavir
Inhibidor de la proteasa del HCV	Boceprevir	Telaprevir
	Simeprevir	
Inhibidor de la transcriptasa inversa o de la polimerasa de ADN	Abacavir	Tenofovir
	Emtricitabina	Adefovir dipivoxil
	Entecavir	Zidovudina
	Foscarnet	Aciclovir
	Cidofovir	Valganciclovir
	Lamivudina	Ganciclovir
	Telbivudina	Sofosbuvir
Compuestos para el tratamiento de infecciones oportunistas	Azitromicina	Pirazinamida
	Claritromicina	Rifabutina
	Etambutol	Rifampicina
	Fluconazol	Sulfametoxazol
	Isoniazida	Trimetoprima

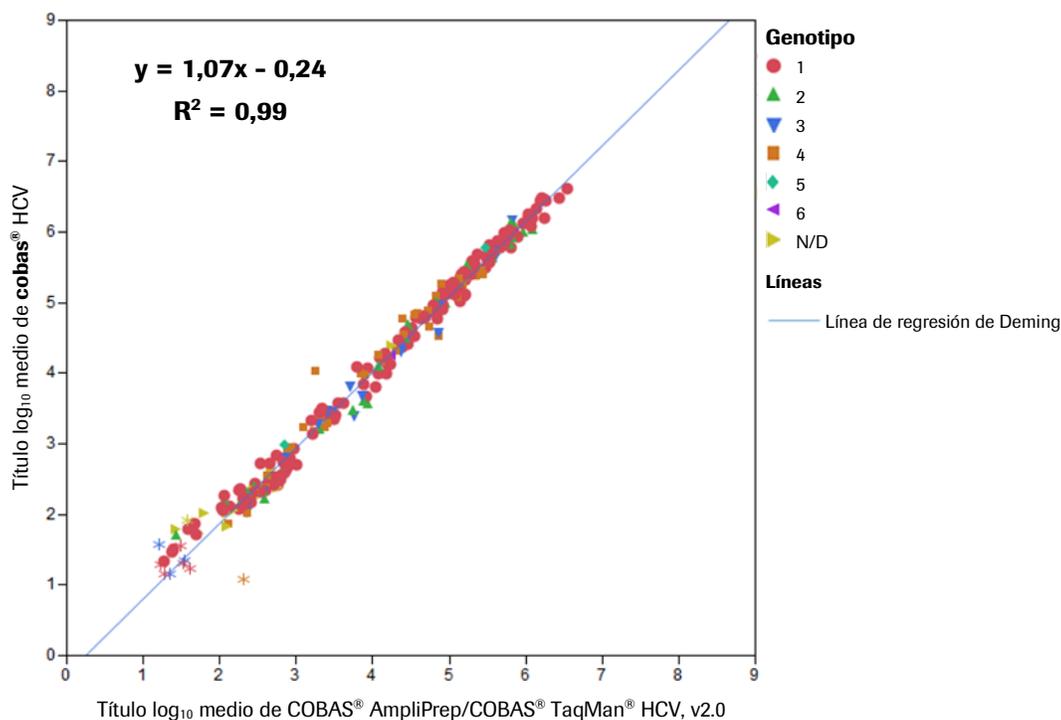
Correlación de métodos

Evaluación del rendimiento de la prueba cobas® HCV en comparación con la prueba COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative, v2.0

Se comparó el rendimiento de la prueba cobas® HCV y la prueba COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative, v2.0 (TaqMan® HCV v2.0) mediante el análisis de muestras de suero y plasma conservado en EDTA procedentes de pacientes infectados con el HCV. Un total de 149 muestras de plasma conservado en EDTA y 122 muestras de suero de todos los genotipos del HCV, analizadas por duplicado, resultaron válidas y se encontraban dentro del intervalo de cuantificación de ambas pruebas. Se realizó el análisis de la regresión de Deming. La desviación del título medio de las muestras analizadas con las dos pruebas fue de 0,02 log₁₀ (intervalo de confianza del 95 %: 0,00; 0,04).

En la Ilustración 8 se muestran los resultados de la regresión de Deming. El símbolo * de la Ilustración 8 indica una única determinación.

Ilustración 8 Comparación del análisis de regresión entre las pruebas cobas® HCV y TaqMan® HCV, v2.0 en muestras de suero y plasma conservado en EDTA

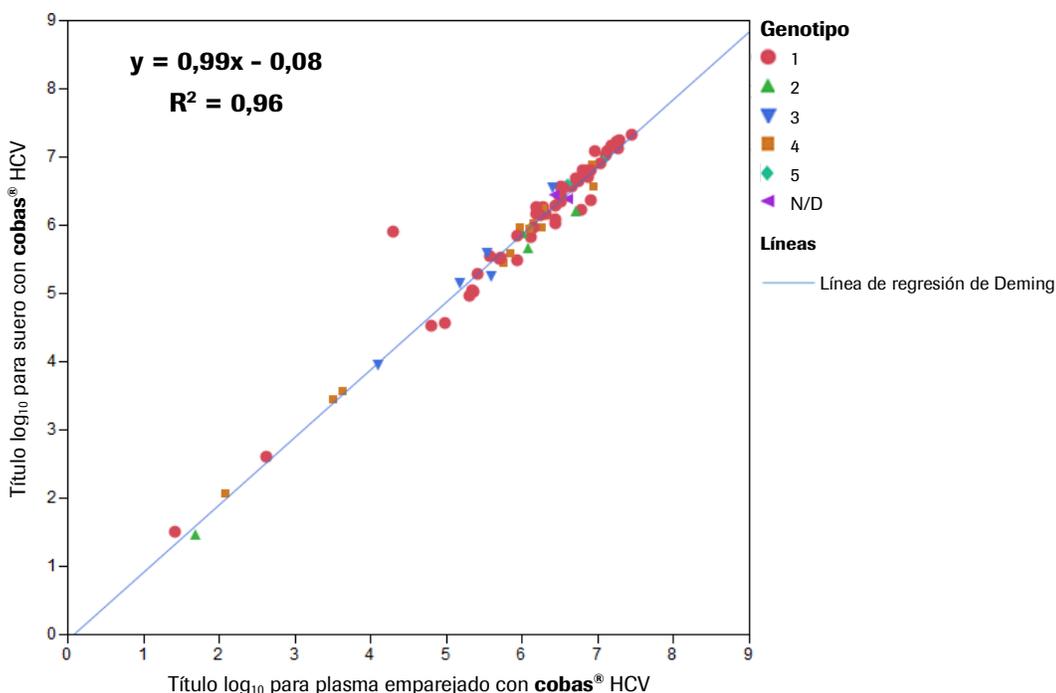


Equivalencia de matrices: plasma conservado en EDTA frente a suero

Se analizaron 190 muestras de plasma conservado en EDTA y suero emparejadas para determinar la equivalencia de matrices. De ellas, 73 muestras emparejadas resultaron positivas para el HCV. Las muestras positivas para el HCV cubrían los genotipos del 1 al 4 en todo el intervalo lineal.

La desviación del título medio medida para las muestras de plasma conservado en EDTA y de suero emparejadas fue de $-0,13 \log_{10}$ (intervalo de confianza del 95 %: $-0,19$; $-0,07$) (Ilustración 9).

Ilustración 9 Rendimiento de la equivalencia de matrices entre muestras de plasma conservado en EDTA y suero



Fallo de todo el sistema

La tasa de fallo de todo el sistema para la prueba **cobas**® HCV se determinó mediante el análisis de 100 réplicas de plasma conservado en EDTA y 100 réplicas de suero a las que se añadió diana del HCV. Estas muestras se analizaron con una concentración de la diana de aproximadamente $3 \times \text{LoD}$.

Los resultados del estudio indican que todas las réplicas fueron válidas y positivas para el HCV, lo que representa una tasa de fallo de todo el sistema del 0 %. El intervalo de confianza bilateral exacto del 95 % fue del 0 % para el límite inferior y del 3,62 % para el límite superior para cada matriz [0 %: 3,62 %].

Contaminación por arrastre

La tasa de contaminación por arrastre de la prueba **cobas**® HCV se determinó mediante el análisis de 240 réplicas de una muestra de plasma humano normal conservado en EDTA negativa al virus (HIV, HCV y HBV) y de 225 réplicas de una muestra de HCV con un título alto de $4,0\text{E}+07$ UI/ml. En total, se realizaron cinco series con muestras positivas y negativas utilizando un método de ensayo con configuración de tablero de ajedrez.

239 de las 240 réplicas de las muestras negativas resultaron válidas y se detectaron como negativas, por lo que la tasa de contaminación por arrastre fue del 0,42 %. El intervalo de confianza bilateral exacto del 95 % fue del 0,01 % para el límite inferior y del 2,3 % para el límite superior [0 %: 2,3 %].

Evaluación clínica del rendimiento

Variabilidad entre lotes y reproducibilidad

La variabilidad entre lotes y la reproducibilidad de la prueba cobas® HCV se evaluaron con plasma conservado en EDTA en el cobas® 6800 System mediante un modelo mixto para estimar la variación total.

Los resultados se resumen a continuación desde la Tabla 27 hasta la Tabla 30.

Variabilidad entre lotes

Se realizaron pruebas de variabilidad entre lotes para los genotipos del 1 al 6 en un centro de pruebas con tres lotes de reactivo. Dos usuarios del centro analizaron cada lote durante 6 días. Se realizaron dos procesos por día.

Tabla 27 se muestran los porcentajes atribuibles de la variación total, la SD de la precisión total y el CV en base log normal por genotipo y concentración esperada de ARN del HCV en log₁₀ para el cobas® 6800 System.

Tabla 27 Porcentaje atribuible de la variación total, la desviación estándar de la precisión total y el CV (%) en base log normal de la concentración de ARN del HCV (log₁₀ UI/ml) por genotipo y miembro positivo del panel en el cobas® 6800 System (entre lotes)

Geno- tipo	Concentración de ARN de HCV			N.º de pruebas ^b	Porcentaje atribuible a la variación total (CV (%) log normal)					Precisión total	
	UI/ml esperada	log ₁₀ en UI/ml esperada	log ₁₀ UI/ml medio ^a esperada		Lote	Usuario	Día	Serie	Intra- ensayo	SD ^c	CV (%) log normal ^d
1	30	1,477	1,482	68	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	25 % (22,14)	75 % (39,26)	0,1899	45,91
	100	2,000	1,890	72	8 % (10,98)	1 % (3,68)	0 % (0,00)	10 % (12,12)	81 % (35,75)	0,1672	39,97
	5.000	3,699	3,457	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	82 % (32,85)	18 % (14,84)	0,1531	36,38
	50.000	4,699	4,443	72	3 % (7,26)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	86 % (37,29)	11 % (12,88)	0,1693	40,51
	500.000	5,699	5,552	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	83 % (33,86)	17 % (14,96)	0,1570	37,36
	5.000.000	6,699	6,453	71	47 % (17,58)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	25 % (12,71)	28 % (13,35)	0,1100	25,74
	50.000.000	7,699	7,103	72	54 % (28,85)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	24 % (19,14)	22 % (18,00)	0,1670	39,92

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

Geno-tipo	Concentración de ARN de HCV			N.º de pruebas ^b	Porcentaje atribuible a la variación total (CV (%) log normal)					Precisión total	
	UI/ml esperada	log ₁₀ en UI/ml esperada	log ₁₀ UI/ml medio ^a		Lote	Usuario	Día	Serie	Intra-ensayo	SD ^c	CV (%) log normal ^d
5	30	1,477	1,575	72	5 % (8,30)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	10 % (11,53)	85 % (35,32)	0,1611	38,42
	100	2,000	2,049	72	9 % (7,51)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	91 % (24,38)	0,1093	25,57
	5.000	3,699	3,606	72	4 % (3,63)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	59 % (14,11)	38 % (11,28)	0,0797	18,51
	50.000	4,699	4,616	72	20 % (8,86)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	37 % (12,19)	43 % (13,21)	0,0867	20,17
	500.000	5,699	5,678	72	7 % (4,63)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	33 % (10,36)	60 % (13,93)	0,0777	18,04
	5.000.000	6,699	6,505	71	54 % (19,49)	0 % (0,00)	19 % (11,53)	0 % (0,00)	27 % (13,77)	0,1143	26,79
	50.000.000	7,699	7,592	72	35 % (11,59)	1 % (2,25)	12 % (6,72)	4 % (3,94)	47 % (13,37)	0,0842	19,58
6	30	1,477	1,494	70	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	3 % (7,34)	97 % (47,65)	0,1990	48,33
	100	2,000	1,940	72	9 % (9,29)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	2 % (4,14)	90 % (30,32)	0,1361	32,13
	5.000	3,699	3,417	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	81 % (37,28)	19 % (17,38)	0,1737	41,64
	50.000	4,699	4,541	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	70 % (26,40)	30 % (17,27)	0,1351	31,88
	500.000	5,699	5,611	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	74 % (22,82)	26 % (13,36)	0,1136	26,62
	5.000.000	6,699	6,414	72	49 % (22,99)	0 % (0,00)	9 % (10,03)	16 % (12,88)	26 % (16,83)	0,1413	33,42
	50.000.000	7,699	7,529	71	48 % (19,63)	1 % (2,67)	2 % (4,25)	22 % (13,15)	28 % (14,96)	0,1225	28,78

Nota: la tabla únicamente incluye resultados con carga viral detectable.

^a Calculadas mediante el procedimiento SAS MIXED.

^b Número de pruebas válidas con carga viral detectable.

^c Cálculo realizado utilizando la variabilidad total del procedimiento SAS MIXED.

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

CV (%) = porcentaje del coeficiente de variación; HCV = virus de la hepatitis C; N.º = número; ARN = ácido ribonucleico; SD = desviación estándar; sqrt = raíz cuadrada.

En la Tabla 28 a continuación, el porcentaje de concordancia de negativos (PCN) del cobas® 6800 System con pruebas del miembro negativo del panel fue del 99,54 %.

Tabla 28 Porcentaje de concordancia de negativos con el miembro negativo del panel en el cobas® 6800 System (entre lotes)

Concentración de ARN del HCV esperada	N.º de pruebas	Resultados positivos	Resultados negativos	Porcentaje de concordancia de negativos ^a	IC del 95 % ^b
Negativa	216	1	215	99,54	(97,45, 99,99)

^a Porcentaje de concordancia de negativos = (número de resultados negativos ÷ número total de pruebas válidas en el miembro negativo del panel) × 100.

^b Calculado mediante el método de intervalo de confianza binomial exacto de Clopper-Pearson.

IC = intervalo de confianza; HCV = virus de la hepatitis C; N.º = número; ARN = ácido ribonucleico.

Reproducibilidad

Las pruebas de reproducibilidad se realizaron en tres centros para los genotipos del 1 al 3 utilizando un lote de reactivo. Dos operadores de cada centro realizaron las pruebas durante seis días. Se realizaron dos procesos por día.

Tabla 29 se muestran los porcentajes atribuibles de la variación total, la SD de la precisión total y el CV en base log normal por genotipo y concentración esperada de ARN del HCV en log₁₀ en el cobas® 6800 System.

Tabla 29 Porcentaje atribuible de la variación total, la desviación estándar de la precisión total y el CV (%) en base log normal de la concentración de ARN del HCV (log₁₀ UI/ml) por genotipo y miembro positivo del panel en el cobas® 6800 System (reproducibilidad)

Genotipo	Concentración de ARN de HCV			N.º de pruebas ^b	Porcentaje atribuible a la variación total (CV (%) log normal)					Precisión total	
	UI/ml esperada	log ₁₀ en UI/ml esperada	log ₁₀ UI/ml medio ^a		Centro	Usuario	Día	Serie	Intra-ensayo	SD ^c	CV (%) log normal ^d
1	30	1,477	1,373	68	1 % (6,43)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	20 % (25,63)	78 % (52,96)	0,2437	60,84
	100	2,000	1,866	72	4 % (7,25)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	17 % (15,81)	79 % (34,64)	0,1644	39,24
	5.000	3,699	3,466	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	83 % (29,77)	17 % (13,35)	0,1391	32,87
	50.000	4,699	4,444	72	7 % (10,74)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	83 % (37,40)	9 % (12,16)	0,1721	41,24
	500.000	5,699	5,579	72	4 % (6,84)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	74 % (30,53)	22 % (16,27)	0,1504	35,70
	5.000.000	6,699	6,439	72	52 % (16,35)	9 % (6,91)	0 % (0,00)	9 % (6,74)	30 % (12,36)	0,0979	22,84
	50.000.000	7,699	7,091	72	76 % (45,80)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	7 % (12,87)	17 % (20,92)	0,2170	53,25

2	30	1,477	1,631	72	10 % (11,41)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	90 % (35,77)	0,1586	37,77
	100	2,000	2,096	72	2 % (3,71)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	35 % (14,49)	63 % (19,44)	0,1057	24,70
	5.000	3,699	3,699	72	4 % (3,47)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	49 % (11,99)	47 % (11,76)	0,0742	17,22
	50.000	4,699	4,745	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	59 % (17,39)	41 % (14,45)	0,0975	22,75
	500.000	5,699	5,824	72	19 % (7,91)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	24 % (8,99)	57 % (13,89)	0,0794	18,43
	5.000.000	6,699	6,177	72	51 % (20,74)	0 % (1,59)	0 % (0,00)	9 % (8,47)	40 % (18,27)	0,1246	29,30
	50.000.000	7,699	7,069	72	17 % (13,08)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	83 % (29,26)	0,1367	32,28
3	30	1,477	1,457	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	34 % (24,33)	66 % (34,06)	0,1776	42,67
	100	2,000	1,911	72	16 % (13,76)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	27 % (18,01)	58 % (26,79)	0,1504	35,70
	5.000	3,699	3,628	72	10 % (6,12)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	18 % (8,09)	71 % (16,06)	0,0821	19,07
	50.000	4,699	4,587	72	2 % (2,23)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	55 % (13,21)	44 % (11,85)	0,0774	17,96
	500.000	5,699	5,524	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	44 % (12,53)	56 % (14,30)	0,0822	19,10
	5.000.000	6,699	6,442	71	22 % (11,89)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	78 % (22,66)	0,1100	25,73
	50.000.000	7,699	7,109	71	10 % (13,36)	0 % (0,00)	21 % (19,65)	0 % (0,00)	69 % (35,94)	0,1827	44,01

Nota: la tabla únicamente incluye resultados con carga viral detectable.

^a Calculadas mediante el procedimiento SAS MIXED.

^b Número de pruebas válidas con carga viral detectable.

^c Cálculo realizado utilizando la variabilidad total del procedimiento SAS MIXED.

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

CV (%) = porcentaje del coeficiente de variación; HCV = virus de la hepatitis C; N.º = número; ARN = ácido ribonucleico; SD = desviación estándar; sqrt = raíz cuadrada.

El PCN fue del 100 % con pruebas del miembro negativo del panel en el cobas® 6800 System tal como se presenta en la Tabla 30 a continuación.

Tabla 30 Porcentaje de concordancia de negativos con el miembro negativo del panel (reproducibilidad) en el cobas® 6800 System

Concentración de ARN del HCV esperada	N.º de pruebas	Resultados positivos	Resultados negativos	Porcentaje de concordancia de negativos ^a	IC del 95 % ^b
Negativa	108	0	108	100,00	(96,64, 100,00)

^a Porcentaje de concordancia de negativos = (número de resultados negativos ÷ número total de pruebas válidas en el miembro negativo del panel) × 100.

^b Calculado mediante el método de intervalo de confianza binomial exacto de Clopper-Pearson.

IC = intervalo de confianza; HCV = virus de la hepatitis C; N.º = número; ARN = ácido ribonucleico.

Comparación entre el cobas® 6800 System y el cobas® 8800 System — Variabilidad entre lotes y reproducibilidad

Se analizó un conjunto de muestras idénticas para estudiar la variabilidad entre lotes y la reproducibilidad de la prueba cobas® HCV en el cobas® 8800 System. El rendimiento de ambos sistemas es comparable. Tabla 31 se enumera el rendimiento de la precisión conseguida en la sección de reproducibilidad del estudio para el cobas® 6800 System y el cobas® 8800 System a lo largo del intervalo lineal de la prueba cobas® HCV.

Tabla 31 Comparación de la desviación estándar de la precisión de la concentración de ARN de HCV (\log_{10} UI/ml) para los genotipos 1-3 en el cobas® 6800 System y el cobas® 8800 System (reproducibilidad)

Nivel de concentración (UI/ml)	Desviación estándar de la precisión ^a (n.º de pruebas ^b)					
	cobas® 6800 System			cobas® 8800 System		
	Genotipo 1	Genotipo 2	Genotipo 3	Genotipo 1	Genotipo 2	Genotipo 3
$1,0E+01 \leq X < 1,0E+02$	0,24 (68)	0,16 (72)	0,18 (72)	0,23 (47)	0,14 (48)	0,17 (47)
	0,16 (72)		0,15 (72)	0,15 (47)		0,17 (48)
$1,0E+02 \leq X < 1,0E+03$	-	0,11 (72)	-	-	0,12 (48)	-
$1,0E+03 \leq X < 1,0E+04$	0,14 (72)	0,07 (72)	0,08 (72)	0,13 (48)	0,07 (48)	0,08 (48)
$1,0E+04 \leq X < 1,0E+05$	0,17 (72)	0,10 (72)	0,08 (72)	0,11 (48)	0,06 (48)	0,08 (48)
$1,0E+05 \leq X < 1,0E+06$	0,15 (72)	0,08 (72)	0,08 (72)	0,11 (48)	0,07 (47)	0,10 (48)
$1,0E+06 \leq X < 1,0E+07$	0,10 (72)	0,12 (72)	0,11 (71)	0,09 (48)	0,13 (48)	0,11 (48)
$1,0E+07 \leq X < 1,0E+08$	0,22 (72)	0,14 (72)	0,18 (71)	0,16 (48)	0,10 (48)	0,19 (48)

Nota: la agrupación de las precisiones observadas en los niveles de concentración se basa en la media de los resultados de la prueba en la escala sin transformar (UI/ml). La tabla únicamente incluye resultados con carga viral detectable. SD = desviación estándar.

“-” significa que no hay ningún resultado aplicable a este nivel.

^a Desviación estándar de la precisión en unidades \log_{10} .

^b Número de pruebas válidas con carga viral detectable.

Utilidad clínica

El estudio se diseñó para evaluar la capacidad del ensayo para predecir el resultado clínico.

El plan de tratamiento 1 incluía cuatro regímenes de tratamiento con una combinación de compuestos de AAD con o sin peg-IFN/RBV. Los participantes estaban infectados por el genotipo 1 del HCV y mostraron una respuesta parcial o nula durante un ciclo anterior del tratamiento combinado de peg-IFN/RBV.

El plan de tratamiento 2 incluía sujetos infectados por el genotipo 2 o 3 que no habían recibido tratamiento previo y que recibieron un ciclo de tratamiento combinado peg-IFN/RBV.

Los ensayos con la prueba cobas® HCV se realizaron en cuatro centros. Tres centros estaban equipados con un cobas® 6800 System. Dos centros estaban equipados con un cobas® 8800 System. Un centro realizó las pruebas en ambos cobas® 6800 y 8800 Systems. Se utilizaron tres lotes del kit en el estudio y cada muestra se analizó con un lote del kit.

En la Tabla 32 a continuación se muestran las características demográficas e iniciales de los sujetos cuyas muestras se analizaron en el cobas® 6800 System y el cobas® 8800 System. La mayoría de los sujetos fueron hombres de más de 40 años e infectados con el genotipo 1 del HCV. En el estudio participaron sujetos infectados por los genotipos 1, 2 y 3 del HCV. La infección por HCV con los genotipos 4, 5 y 6 es infrecuente en los EE.UU.

Tabla 32 Características demográficas e iniciales de los sujetos para los cobas® 6800 y cobas® 8800 Systems

Características	cobas® 6800 System		cobas® 8800 System	
	Estadística	Sujetos	Estadística	Sujetos
Total	N	401	N	353
Plan de tratamiento				
1	n (%)	307 (76,6 %)	n (%)	287 (81,3 %)
2	n (%)	94 (23,4 %)	n (%)	66 (18,7 %)
Categoría de edad (años)				
< 40	n (%)	90 (22,4 %)	n (%)	81 (22,9 %)
≥ 40	n (%)	311 (77,6 %)	n (%)	272 (77,1 %)
Edad (años)				
	Media ± SD	49 ± 11,1	Media ± SD	49 ± 11,2
	Mediana	52	Mediana	52
	Rango	20-76	Rango	20-71
Sexo				
Hombres	n (%)	276 (68,8 %)	n (%)	245 (69,4 %)
Mujeres	n (%)	125 (31,2 %)	n (%)	108 (30,6 %)
Raza/Etnia				
Asiático	n (%)	3 (0,7 %)	n (%)	2 (0,6 %)
Afroamericano	n (%)	13 (3,2 %)	n (%)	12 (3,4 %)
Blanco/Caucásico	n (%)	357 (89,0 %)	n (%)	318 (90,1 %)
Otros	n (%)	28 (7,0 %)	n (%)	21 (5,9 %)
Genotipo				
1A	n (%)	174 (43,4 %)	n (%)	159 (45,0 %)
1B	n (%)	133 (33,2 %)	n (%)	128 (36,3 %)
Global 1	n (%)	307 (76,6 %)	n (%)	287 (81,3 %)
2	n (%)	31 (7,7 %)	n (%)	22 (6,2 %)
3	n (%)	63 (15,7 %)	n (%)	44 (12,5 %)
Global distinto de 1	n (%)	94 (23,4 %)	n (%)	66 (18,7 %)
ARN inicial de HCV (log₁₀ UI/ml)				
	Media ± SD	6,32 ± 0,58	Media ± SD	6,33 ± 0,56
	Mediana	6,41	Mediana	6,41
	Rango	2,57-7,52	Rango	2,77-7,52
Categoría de ARN inicial de HCV				
< 400.000 UI/ml	n (%)	36 (9,0 %)	n (%)	32 (9,1 %)
≥ 400.000 UI/ml	n (%)	363 (90,5 %)	n (%)	304 (86,1 %)
Ausente	n (%)	2 (0,5 %)	n (%)	17 (4,8 %)

HCV = virus de la hepatitis C; ARN = ácido ribonucleico; SD = desviación estándar.

Predicción sobre la respuesta al tratamiento con antivirales

Las características de rendimiento del ensayo se han establecido para individuos tratados con determinados regímenes de AAD. No hay información disponible sobre el valor predictivo del ensayo con la aplicación de otros tratamientos combinados de AAD.

Definiciones:

- Carga viral (CV) en la semana 2 = ARN de HCV < LLoQ = LoD = 15 UI/ml en la semana 2 del tratamiento con antivirales
- CV en la semana 2: ARN de HCV < LoD = LLoQ de 15 UI/ml
- CV en la semana 4: ARN de HCV < LLoQ en la semana 4 del tratamiento con antivirales
- CV en la semana 8: ARN de HCV < LLoQ en la semana 8 del tratamiento con antivirales
- CV en la semana 12: o bien una caída de como mínimo 2 log₁₀ en el nivel de ARN de HCV en comparación con el valor inicial o bien ARN de HCV < LLoQ en la semana 12 del tratamiento con antivirales
- CV en la semana 24 (fin del tratamiento[FDT]): ARN de HCV < LLoQ en la semana 24 del tratamiento con antivirales
- Respuesta virológica sostenida en la semana 12 (RVS12): ARN de HCV < LLoQ en la semana 12 tras la finalización del tratamiento con antivirales cuantificado con una prueba de ARN de HCV independiente.

Valor predictivo de la respuesta virológica para el éxito del tratamiento con antivirales

En este estudio, el valor predictivo positivo (VPP) para la CV en la semana 4 para predecir la RVS12 fue del 78,1 % (IC del 95 %: del 72,7 al 82,8 %) en sujetos con el genotipo 1 y del 84,7 % (IC del 95 %: del 73,5 al 91,8 %) en sujetos con genotipos distintos de 1 (Tabla 33). Por lo tanto, la CV en la semana 4 cuantificada por la prueba **cobas**® HCV fue un indicador de predicción de la RVS12.

Para el plan de tratamiento 1, como un representante de un régimen con AAD, una CV en la semana 12 o en la semana 24 con la prueba **cobas**® HCV predice la RVS12 en sujetos con el genotipo 1, con un VPP del 77,0 % y un VPP del 78,6 %, respectivamente. La ausencia de CV en la semana 12 o en la semana 24 predicen valores predictivos negativos (VPN) sin respuesta del 87,5 % y del 100 %, respectivamente (Tabla 33). Un análisis adicional de la CV en la semana 2 para predecir la RVS12 arroja un VPP del 79,4 % pero un VPN bajo del 29,9 %.

En el plan de tratamiento 2, una CV en la semana 12 con la prueba **cobas**® HCV en los genotipos 2 y 3 fue predictiva de la RVS12, con un VPP del 75,3 %. A causa de la excepcionalidad de la falta de respuesta, la ausencia de una CV en la semana 12 no es una medida útil del resultado en esta población. El VPN fue del 50 % y el número de sujetos sin respuesta fue reducido en este estudio (Tabla 33).

De forma global, este estudio demostró la utilidad de la prueba **cobas**® HCV y el valor continuado de la valoración de las respuestas de ARN de HCV en la semana 4, en la semana 12 y en la semana 24 en pacientes sometidos a un tratamiento para infección crónica por HCV.

Tabla 33 Probabilidad de conseguir una respuesta virológica sostenida (RVS12) con una respuesta virológica (< 15 UI/ml) en una visita específica del tratamiento en los cobas® 6800 System

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

Notas: valor predictivo positivo (VPP) = $PV \div (PV + PF)$ o la probabilidad de obtener una RVS12 si el sujeto ha presentado una respuesta virológica en una visita específica. La RVS12 se consigue si el sujeto presenta ARN de HCV < 15 UI/ml a las 12 semanas de la última dosis.

Valor predictivo negativo (VPN) = $NV \div (NF + NV)$ o la probabilidad de no obtener una RVS12 si el sujeto no ha presentado una respuesta virológica en una visita específica.

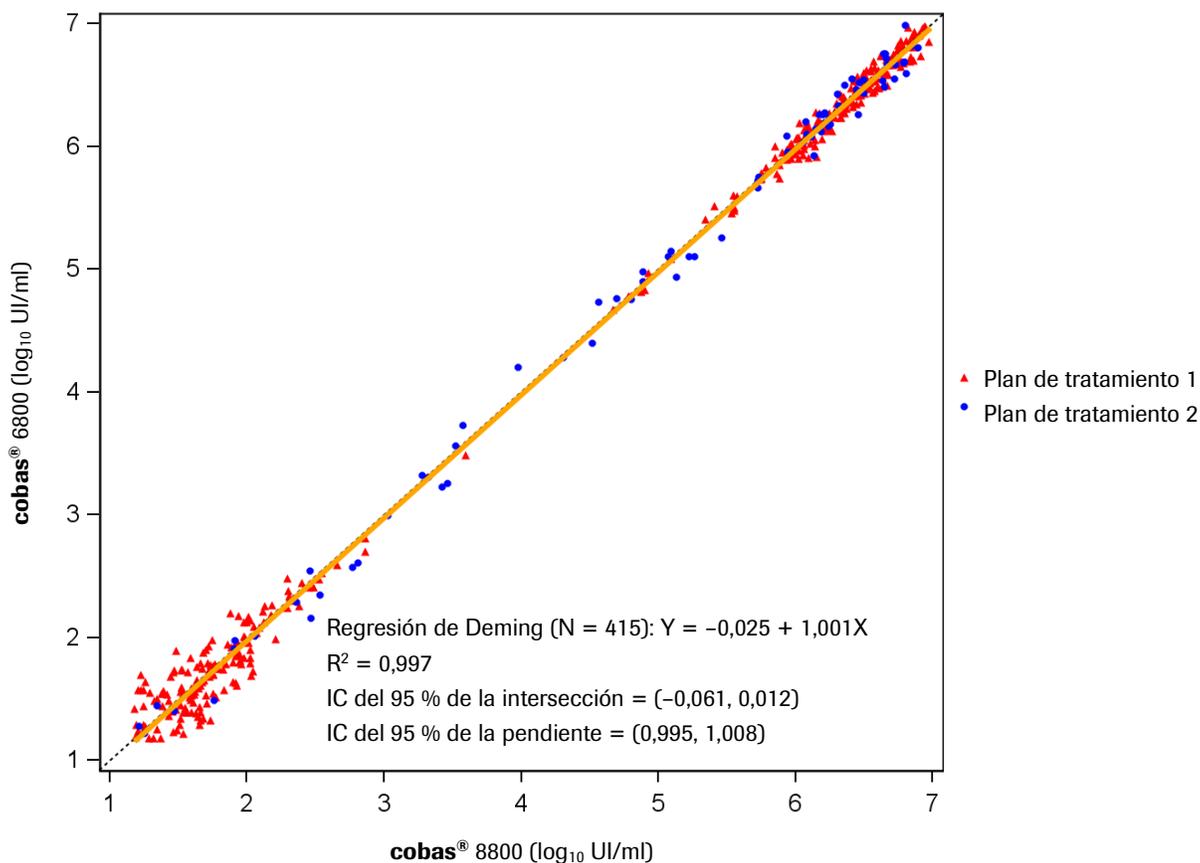
Odds Ratio (OR) = $(PV \times NV) \div (PF \times NF)$.

IC = intervalo de confianza; NF = negativo falso; PF = positivo falso; HCV = virus de la hepatitis C; RVS12 = respuesta virológica sostenida 12 semanas después de la última dosis; NV = negativo verdadero; PV = positivo verdadero.

Comparación entre el cobas® 6800 System y el cobas® 8800 System — Utilidad clínica

Se analizó un conjunto de muestras idénticas para estudiar la utilidad clínica de la prueba cobas® HCV en el cobas® 8800 System. Los sistemas demostraron un rendimiento altamente correlacionado sin diferencias significativas. En la Ilustración 10 siguiente se muestra un gráfico de regresión de Deming de las CV (\log_{10} UI/ml) superiores a 15 UI/ml en todos los puntos de tiempo aplicables del tratamiento.

Ilustración 10 Gráfico de regresión lineal de Deming de las cargas virales (\log_{10} UI/ml) al inicio, en la semana 2 y en la semana 4 (cobas® 6800 System frente a cobas® 8800 System)



IC = intervalo de confianza.

Utilidad diagnóstica

El estudio se diseñó para evaluar la capacidad del ensayo para correlacionar correctamente el diagnóstico de sujetos positivos para anti-HCV con una infección activa por HCV.

En la Tabla 34 a continuación se muestran las características demográficas y clínicas de los sujetos cuyas muestras se analizaron en el cobas® 6800 System y el cobas® 8800 System.

Tabla 34 Características demográficas y clínicas por sistema (sujetos positivos para anticuerpos del HCV)

Características	cobas® 6800 System	cobas® 8800 System
Total, n	235	230
Condición clínica		
Positivo para anticuerpos del HCV^a, n (%)		
Positivo para ARN del HCV	154 (65,5 %)	150 (65,2 %)
Negativo para ARN del HCV	81 (34,5 %)	80 (34,8 %)
Edad (años)		
Media ± SD	48 ± 11,9	49 ± 11,9
Mediana	50	50
Rango	20-88	20-88
Sexo, n (%)		
Hombres	132 (56,2 %)	127 (55,2 %)
Mujeres	103 (43,8 %)	103 (44,8 %)
Raza, n (%)		
Negro/Afroamericano	49 (20,9 %)	48 (20,9 %)
Blanco/Caucásico	183 (77,9 %)	179 (77,8 %)
Otros	3 (1,3 %)	3 (1,3 %)
Factor de riesgo, n (%)		
Solo generación Baby Boom (nacidos entre 1945-1965)	114 (48,5 %)	112 (48,7 %)
Solo UDI	22 (9,4 %)	22 (9,6 %)
Generación Baby Boom y UDI	23 (9,8 %)	22 (9,6 %)
No declarado, positivo para anticuerpos del HCV*	76 (32,3 %)	74 (32,2 %)

^a Para determinar el estado de ARN de HCV se utilizó el resultado de la prueba de HCV de VERSANT. En el caso de los sujetos cuyo resultado de la prueba de HCV de VERSANT no estaba disponible, se utilizó el resultado de la prueba de HCV de APTIMA. Cuando no se disponía de ninguno de los resultados de Versant y de Aptima, entonces se utilizó el resultado de la prueba COBAS® AMPLICOR® HCV, v2.0.

* La categoría “No declarado” incluye a los sujetos para los que faltan ambos factores de riesgo o son “No” o aquellos para los que falta un factor de riesgo y el otro presenta el valor “No”.

APTIMA = ensayo cualitativo de ARN de HCV de Aptima; HCV = virus de la hepatitis C; UDI = usuario de drogas inyectadas.

SD = desviación estándar; VERSANT = ensayo cualitativo de ARN de HCV de VERSANT.

La sensibilidad de la prueba cobas® HCV se evaluó en sujetos que habían estado expuestos previamente al HCV y habían obtenido un resultado positivo para anticuerpos del HCV en los cobas® 6800/8800 Systems (Tabla 35). La concordancia de la prueba cobas® HCV con el estado de infección del paciente se determinó utilizando un valor de corte de < 25 UI/ml para definir la ausencia de una infección activa por HCV (Tabla 35).

Tabla 35 Concordancia de la prueba cobas® HCV en el cobas® 6800 y el cobas® 8800 System con el estado de infección del paciente utilizando un valor de corte de 25 UI/ml

cobas® HCV	Estado de infección del paciente (PIS)					
	cobas® 6800 System			cobas® 8800 System		
	Positivo para HCV	Negativo para HCV	Total	Positivo para HCV	Negativo para HCV	Total
ARN de HCV detectado superior a 25 UI/ml	152	0	152	149	1	150
ARN de HCV no detectado o detectado inferior a 25 UI/ml	0	81	81	0	79	79
Total	152	81	233	149	80	229
Porcentaje de concordancia de positivos (IC con porcentaje del 95 %)	100,0 % (97,5; 100,0)	NA	NA	100,0 % (97,5; 100,0)	NA	NA
Porcentaje de concordancia de negativos (IC con porcentaje del 95 %)	NA	100,0 % (95,5; 100,0)	NA	NA	98,8 % (93,3; 99,8)	NA

Nota: en esta tabla solo se han incluido los resultados válidos de la prueba cobas® HCV entre las muestras positivas para anticuerpos del HCV.

IC = intervalo de confianza; cobas® HCV = cobas® HCV para uso en los cobas® 6800/8800 Systems; HCV = virus de la hepatitis C; NA = no aplicable.

Este estudio demuestra la utilidad clínica de la prueba cobas® HCV para diagnosticar correctamente sujetos con una infección activa en curso por ARN de HCV y para diferenciarlos de los sujetos con infecciones inactivas en una población con una exposición anterior al HCV (serología positiva a anticuerpos de HCV).

Reactividad cruzada en sujetos con enfermedad hepática no relacionada con el HCV

La reactividad cruzada de la prueba cobas® HCV se evaluó con muestras que representaban una variedad de enfermedades hepáticas para las que una infección activa por HCV no era la causa subyacente. La prueba cobas® HCV demostró la capacidad de determinar la ausencia de una infección activa por HCV en sujetos con una serie de enfermedades hepáticas por causas distintas al HCV (Tabla 36, Tabla 37, Tabla 38).

Tabla 36 Características demográficas y clínicas por sistema

Características	cobas® 6800 System	cobas® 8800 System
Total, n	247	181
Condición clínica		
Negativo para ARN del HCV, n (%)		
Enfermedad hepática alcohólica	33 (13,4 %)	20 (11,0 %)
Hepatitis autoinmune	37 (15,0 %)	32 (17,7 %)
HBV crónico	30 (12,1 %)	30 (16,6 %)
Enfermedad de hígado graso	66 (26,7 %)	38 (21,0 %)
Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)	41 (16,6 %)	30 (16,6 %)
Cirrosis inespecífica	6 (2,4 %)	3 (1,7 %)
Cirrosis biliar primaria	33 (13,4 %)	28 (15,5 %)
Desconocida ^a	1 (0,4 %)	
Edad (años)		
Media ± SD	54 ± 13,1	54 ± 13,5
Mediana	56	56
Rango	20-81	20-81
Sexo, n (%)		
Hombres	71 (28,7 %)	44 (24,3 %)
Mujeres	104 (42,1 %)	74 (40,9 %)
Desconocido	72 (29,1 %)	63 (34,8 %)
Raza, n (%)		
Asiático	11 (4,5 %)	1 (0,6 %)
Negro/Afroamericano	13 (5,3 %)	11 (6,1 %)
Blanco/Caucásico	70 (28,3 %)	48 (26,5 %)
Otros	7 (2,8 %)	1 (0,6 %)
Desconocido	146 (59,1 %)	120 (66,3 %)
Generación Baby Boom (nacidos entre 1945-1965), n (%)		
Sí	80 (32,4 %)	63 (34,8 %)
No	64 (25,9 %)	53 (29,3 %)
No declarado	103 (41,7 %)	65 (35,9 %)

Tabla 37 Número de muestras negativas para ARN de HCV en el cobas® 6800 System con enfermedades hepáticas no relacionadas con el HCV dentro de las categorías de resultados de la prueba por condición clínica

Condición clínica	Número de pruebas válidas					Total	Especificidad ^a % (IC del 95 %) ^b
	Diana no detectada	< 1,50E+01 UI/ml	1,50E+01 ≤ x < 2,50E+01 UI/ml	2,50E+01 ≤ x ≤ 1,00E+08 UI/ml	> 1,00E+08 UI/ml		
Enfermedad hepática alcohólica	33	0	0	0	0	33	100,0 (89,4, 100,0)
Hepatitis autoinmune	37	0	0	0	0	37	100,0 (90,5, 100,0)
HBV crónico	30	0	0	0	0	30	100,0 (88,4, 100,0)
Enfermedad de hígado graso	66	0	0	0	0	66	100,0 (94,6, 100,0)
EHNA	40	1*	0	0	0	41	97,6 (87,1, 99,9)
Cirrosis inespecífica	6	0	0	0	0	6	100,0 (54,1, 100,0)
Cirrosis biliar primaria	33	0	0	0	0	33	100,0 (89,4, 100,0)
Total	245	1*	0	0	0	246	99,6 (97,8, 100,0)

Nota: en esta tabla solo se han incluido los resultados válidos de la prueba cobas® HCV entre las muestras negativas para anticuerpos del HCV (enfermedad hepática no relacionada con el HCV). Se excluyó al único sujeto con esteatosis hepática.

^a Especificidad clínica: porcentaje del número de resultados negativos de ARN con respecto al número total de muestras negativas para anticuerpos del HCV entre los resultados válidos de la prueba.

^b IC del 95 %: intervalo de confianza exacto del 95 %.

* Muestra comunicada < LLOQ, ARN de HCV detectado a ~1,5 UI/ml.

IC = intervalo de confianza; HBV = virus de la hepatitis B; HCV = virus de la hepatitis C; EHNA = esteatohepatitis no alcohólica.

Tabla 38 Número de muestras negativas para ARN de HCV en el **cobas® 8800 System** con enfermedades hepáticas no relacionadas con el HCV dentro de las categorías de resultados de la prueba por condición clínica

Condición clínica	Número de pruebas válidas					Total	Especificidad ^a % (IC del 95 %) ^b
	Diana no detectada	< 1,50E+01 UI/ml	1,50E+01 ≤ x < 2,50E+01 UI/ml	2,50E+01 ≤ x ≤ 1,00E+08 UI/ml	> 1,00E+08 UI/ml		
Enfermedad hepática alcohólica	20	0	0	0	0	20	100,0 (83,2, 100,0)
Hepatitis autoinmune	32	0	0	0	0	32	100,0 (89,1, 100,0)
HBV crónico	30	0	0	0	0	30	100,0 (88,4, 100,0)
Enfermedad de hígado graso	38	0	0	0	0	38	100,0 (90,7, 100,0)
EHNA	30	0	0	0	0	30	100,0 (88,4, 100,0)
Cirrosis inespecífica	3	0	0	0	0	3	100,0 (29,2, 100,0)
Cirrosis biliar primaria	28	0	0	0	0	28	100,0 (87,7, 100,0)
Total	181	0	0	0	0	181	100,0 (98,0, 100,0)

Nota: en esta tabla solo se han incluido los resultados válidos de la prueba **cobas® HCV** entre las muestras negativas para anticuerpos del HCV (enfermedad hepática no relacionada con el HCV).

^a Especificidad clínica: porcentaje del número de resultados negativos de ARN con respecto al número total de muestras negativas para anticuerpos del HCV entre los resultados válidos de la prueba.

^b IC del 95 %: intervalo de confianza exacto del 95 %.

IC = intervalo de confianza; HBV = virus de la hepatitis B; HCV = virus de la hepatitis C; EHNA = esteatohepatitis no alcohólica.

Comparación entre el **cobas® 6800 System** y el **cobas® 8800 System** para el diagnóstico

Se analizó un subconjunto de muestras para confirmar la infección activa por HCV mediante la prueba **cobas® HCV** en el **cobas® 8800 System**. La especificidad de la prueba **cobas® HCV** en una variedad de enfermedades hepáticas en las que una infección activa por HCV no era la causa subyacente fue también del 100 %. La concordancia de la prueba **cobas® HCV** en el **cobas® 8800 System** con un estado de infección del paciente utilizando un valor de corte < 25 UI/ml para definir la ausencia de infección activa por HCV fue del 99,6 %. Estos resultados indican que los **cobas® 6800** y **cobas® 8800 Systems** son comparable en términos de diagnóstico del HCV activo mediante la prueba **cobas® HCV**.

Conclusión

La prueba **cobas® HCV** puede cuantificar el nivel de ARN de HCV para valorar el tratamiento y predecir la respuesta a un tratamiento con antivirales. Los resultados de este estudio demuestran la utilidad clínica de esta prueba para determinar la respuesta temprana al tratamiento para el control de los pacientes con infección crónica por HCV.

Asimismo, la prueba **cobas® HCV** puede utilizarse como una ayuda en el diagnóstico de una infección activa por HCV en pacientes positivos para anticuerpos del HCV.

Equivalencia entre sistemas/Comparación de sistemas

La equivalencia entre los cobas® 5800, cobas® 6800 y los cobas® 8800 Systems se demostró a partir de estudios de rendimiento. Los resultados incluidos en las Instrucciones de uso hacen patente la equivalencia de rendimiento entre todos los sistemas.

Información adicional

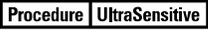
Características principales de la prueba

Tipo de muestra	Plasma conservado en EDTA, suero
Cantidad mínima de muestra necesaria	650 µl o 350 µl
Volumen de procesamiento de muestras	500 µl o 200 µl
Sensibilidad analítica	15 UI/ml (500 µl) 40 UI/ml (200 µl)
Intervalo lineal	500 µl: 15 UI/ml-1,0E+08 UI/ml 200 µl: 40 UI/ml-1,0E+08 UI/ml
Especificidad	100 % (intervalo de confianza unilateral del 95 %: 99,5 %)
Genotipos detectados	Genotipos 1-6 del HCV

Símbolos

Los símbolos siguientes se emplean en el rotulado de todos los productos de diagnóstico por PCR de Roche.

Tabla 39 Símbolos utilizados en las etiquetas de los productos de PCR para diagnóstico de Roche

 Age/DOB Edad o fecha de nacimiento	 Dispositivo no apto para pruebas cerca del paciente	 QS IU/PCR UI de QS por reacción de PCR, utilice las unidades internacionales (UI) de QS por reacción de PCR para el cálculo de los resultados.
 SW Software auxiliar	 Dispositivo no apto para autoexamen	 SN Número de serie
 Assigned Range [copies/mL] Intervalo asignado (copias/ml)	 Distribuidor <i>(Nota: el país o la región se indicará debajo de este símbolo.)</i>	 Site Centro
 Assigned Range [IU/mL] Intervalo asignado (UI/ml)	 No deben reutilizarse	 Procedure Standard Procedimiento estándar
 EC REP Representante autorizado en la Comunidad Europea	 Mujeres	 STERILE EO Esterilizado con óxido de etileno
 BARCODE Hoja de datos del código de barras	 Para evaluación del rendimiento IVD únicamente	 Almacenar en la oscuridad
 LOT Código de serie	 GTIN Global Trade Item Number (número mundial de un artículo comercial)	 Límite de temperatura
 Riesgo biológico	 Importador	 TDF Archivo de definición de pruebas
 REF Número de catálogo	 IVD Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>	 Este lado hacia arriba
 Marcado CE de conformidad; este dispositivo cumple con los requisitos aplicables para el marcado CE de un producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i> .	 LLR Límite inferior del intervalo asignado	 Procedure UltraSensitive Procedimiento ultrasensible
 Collect Date Fecha de recogida	 Hombres	 UDI Identificación exclusiva del dispositivo
 Consulte las instrucciones de uso	 Fabricante	 ULR Límite superior del intervalo asignado
 Suficiente para <n> pruebas	 CONTROL - Control negativo	 Urine Fill Line Línea de llenado de orina
 CONTENT Contenido del kit	 Sin esterilizar	 Rx Only Solamente para EE. UU.: la ley federal de los Estados Unidos solo autoriza la venta de este dispositivo a través de un facultativo autorizado o bajo prescripción médica.
 CONTROL Control	 Nombre del paciente	 Fecha de caducidad
 Fecha de fabricación	 Número del paciente	
 Dispositivo para pruebas cerca del paciente	 Abrir aquí	
 Dispositivo para autoexamen	 CONTROL + Control positivo	
	 QS copies / PCR Copias QS por reacción de PCR, utilice copias QS por reacción de PCR para el cálculo de los resultados.	

Asistencia técnica

Para obtener asistencia técnica, póngase en contacto con su filial local:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Fabricante e importador

Tabla 40 Fabricante e importador



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

Fabricado en los EE. UU.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Marcas registradas y patentes

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

Copyright

©2022 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Bibliografía

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

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

Revisión del documento

Información de revisión del documento	
Doc Rev. 3.0 09/2022	Se han actualizado la portada y la tabla 2 y la tabla 3 con P/N adicionales para los kits de control. Se ha actualizado el apartado Marcas registradas y patentes , incluido el enlace. Póngase en contacto con su representante local de Roche para cualquier consulta.