

cobas[®] MPX

Test multiplex cu acid nucleic HIV, HCV & HBV pentru utilizarea cu cobas[®] 5800/6800/8800 Systems

A se utiliza pentru diagnosticul in vitro

cobas[®] MPX – 480	Nr. produs: 09040862190
cobas[®] MPX Control Kit	Nr. produs : 09040846190
cobas[®] NHP Negative Control Kit	Nr. produs: 09051554190
cobas omni MGP Reagent	Nr. produs: 06997546190
cobas omni Specimen Diluent	Nr. produs: 06997511190
cobas omni Lysis Reagent	Nr.produs: 06997538190
cobas omni Wash Reagent	Nr.prtodus: 06997503190

Cuprins

Destinație	5
Explicații asupra testului	5
Reactivi și materiale	8
cobas® MPX reactivi și controale.....	8
cobas omni reagents for sample preparation	12
Cerințe privind depozitarea reactivilor.....	13
Cerințe privind manipularea reactivilor pe cobas® 5800 System.....	13
Cerințe privind manipularea reactivilor pe cobas® 6800/8800 Systems.....	14
Materialele suplimentare necesare pentru cobas® 5800 System.....	15
Materialele suplimentare necesare pentru cobas® 6800/8800 Systems.....	16
Instrumentar și software necesare	16
Avertismente și precauții în manipularea reactivilor.....	17
Avertismente și precauții	17
Manipularea reactivilor	17
Bune practici de laborator	18
Prelevarea probelor, transportarea, pastrarea și comasarea.....	18
Probe sânge donatori vii.	18
Probe sânge donatori cadaverici.....	21
Instrucțiuni de utilizare.....	22
Pipetarea și comasarea automată a probelor (opțional).....	22
Note privind procedura.....	22
Efectuarea testului pe cobas® 5800.....	23
Efectuarea testului pe cobas® 6800/8800	24
Rezultate	25
Controlul calității și validarea rezultatelor.....	25
Rezultatele controlului pe cobas® 5800.....	25
Controlul calității și validarea rezultatelor pe cobas® 6800/8800	26
Interpretarea rezultatelor.	27
Informații adiționale pentru Interpretarea rezultatelor pe cobas® 5800	28

Repetarea testării probei/lor individuale.....	28
Limitări de procedură.....	28
Echivalența sistemului/compararea sistemului.....	28
Evaluarea performanței non-clinice pe cobas® 6800/8800.....	29
Caracteristici cheie de performanță.....	29
Probe donatori vii	29
Limita de detecție (LoD).....	29
Reproductibilitate	34
Verificarea genotipului.....	37
Paneluri de seroconversie.....	42
Specificitate analitică.....	45
Specificitatea analitică - substanțe care interferează.....	46
Corelare.....	47
Eroare de sistem.....	48
Contaminarea încrucișată.....	48
Probe cadaverice.....	49
Sensibilitate.....	49
Specificitate.....	50
Reproductibilitate.....	50
Evaluarea performanței clinice pe cobas® 6800/8800	52
Reproducibilitate	52
Specificitate clinică	55
Reactivitatea în populația donatorilor de sânge.....	55
Reactivitatea în populația donatorilor de plasmă.....	56
Studii în populațiile cu risc crescut.....	57
Sensibilitate clinică.....	59
Studii în populațiile TAN pozitive	59
Sensibilitatea clinică pentru populația seropozitivă pentru HIV-1 Grupul O și HIV -2.....	60
Populația seropozitivă pentru HIV-1 Group O.....	60
Populația seropozitivă pentru HIV-2.....	60
Confirmarea rezultatelor serologice.....	61

Informații adiționale.....	62
Caracteristici cheie ale testului.....	62
Simboluri.....	63
Producători și distribuitori.....	64
Mărci înregistrate și patente.....	64
Drepturi de autor.....	64
Referințe.....	65
Revizuire document	68

Scopul utilizării

Testul cobas® MPX, pentru utilizarea cu cobas® 5800/6800/8800 Systems, este un test calitativ in vitro pentru detectarea directă a ARN-ului virusului imunodeficienței umane de tip I (HIV-I) Grupul M, a ARN-ului HIV-I Grupul O, a ARN-ului virusului imunodeficienței umane de tip 2 (HIV-2), a ARN-ului virusului hepatitei C (HCV) și a ADN-ului virusului hepatitei B (HBV) în plasmă și ser uman.

Scopul utilizării acestui test este examinarea probelor de la donatori pentru prezența ARN-ului HIV-1 Grupul M, a ARN-ului HIV-I Grupul O, a ARN-ului HIV-2, a ARN-ului HCV și a ADN-ului HBV în probele de plasmă provenite de la donatori umani individuali, inclusiv donatori de sânge integral, componente ale sângelui, precum și de la alți donatori vii. Totodată, testul are drept scop al utilizării și testarea donatorilor de organe și țesuturi în cazul când probele donate sunt prelevate în timp ce inima donatorului prezintă încă bătăi și testarea donatorilor cadaverici (care nu prezintă bătăi ale inimii). Plasma provenită de la toate tipurile de donatori poate fi testată sub formă de probe individuale. În cazul donării de sânge integral și componente ale sângelui, probele de plasmă pot fi testate individual sau în combinații constând în părți alicote din probele individuale. În cazul donărilor provenite de la donatori cadaverici (care nu prezintă bătăi ale inimii) de organe și țesuturi, probele pot fi examinate numai ca probe individuale.

Pentru o probă individuală, rezultatele sunt detectate și discriminate simultan pentru HIV, HCV și HBV.

Testul cobasⁱ MPX poate fi considerat un test suplimentar care confirmă infectarea cu HIV a probelor care reies reactive în mod repetat la un test CE-IVD pentru anticorpi de HIV și reactive la testul cobasⁱ MPX.

Testul cobasⁱ MPX poate fi considerat un test suplimentar care confirmă infectarea cu HCV a probelor care reies reactive în mod repetat la un test CE-IVD pentru anticorpi de HCV și reactive la testul cobasⁱ MPX.

Testul cobasⁱ MPX poate fi considerat un test suplimentar care confirmă infectarea cu HBV a probelor care reies reactive în mod repetat la un test CE-IVD Hepatitis B surface antigen și reactive la testul cobasⁱ MPX.

Acest test nu are drept scop utilizarea ca adjuvant în diagnosticarea infecției cu HIV, HCV sau HBV.

Prezentare generală și explicarea testului

Context: *Testarea sângelui pentru infecții virale transmise prin transfuzie*

O preocupare majoră privind transfuzia de sânge și de componente ale sângelui este potențialul de transmitere al infecțiilor virale, în special cu Virusul Imunodeficienței Umane de Tip I (HIV-1) și Tip 2 (HIV-2), Virusul Hepatitei C (HCV) și Virusul Hepatitei B (HBV). Acești agenți sunt transmiși în primul rând prin expunerea la sânge contaminat sau produși contaminați ai sângelui sau ai plasmei, expunerea la anumite țesuturi sau fluide corporale, prin contact sexual sau prin intermediul mamei infectate la nou-născut.

Prevalența HIV-1 are un nivel global, cu o prevalență generală estimată de 1.1% (0,56% în America de Nord și 0,25% în Europa de Vest). I Persoanele infectate cu HIV-1 pot experimenta o afecțiune scurtă, inițial acută, asemănătoare gripei, asociată cu niveluri crescute de viremie la nivelul sângelui periferic la 3 până la 6 săptămâni de la infectarea inițială. În prezent, există trei grupuri genetice principale ale HIV-I: Grupul M (principal), Grupul N (non-M-non-O) și Grupul O (excepțional). Grupul M are o prevalență ridicată și este împărțit în 9 subtipuri, precum și câteva forme recombinante în circulație (CRF) ¹²⁻⁴.

HIV-2 a fost izolat pentru prima dată în 1986 la pacienții din Africa de Vest. Atât HIV-I, cât și HIV-2 prezintă aceleași moduri de transmitere și sunt asociate cu infecții oportuniste similare și Sindromul Imunodeficienței Dobândite (SIDA). ^{5,6} Prevalența HIV-2 în cadrul unor națiuni africane se ridică la mai mult de 1% și HIV-2 reprezintă o preocupare în creștere în anumite părți ale Europei și Indiei. ⁷⁻¹¹

HCV este considerat a fi agentul etiologic principal responsabil de 90% până la 95% din cazurile de hepatită nonA și nonB post-transfuzie. 12-14 Prevalența raportată a HCV variază de la 0.5 la 2.0% în Europa de Vest ¹⁵ și între 6% și 40% în Egipt.

Peste 2 miliarde de oameni din populația de astăzi a globului au fost infectați cu HBV al un moment dat în viață. Dintre aceștia, aproximativ 350 de milioane au rămas infectați cronic și sunt purtători ai virusului. ¹⁷⁻¹⁹ Atât HCV, cât și HBV pot avea rezultat afecțiuni cronice ale ficatului, aceste virusuri fiind cauza cel mai des întâlnită a cirozei și cancerului hepatic, reprezentând 78% din cazuri la nivel global.²⁰

Argumentare pentru testarea TAN

Testele de screening serologic au redus major, dar nu au eliminat, riscul transmiterii infecțiilor virale prin transfuzii de sânge sau produși ai sângelui. Testare probelor donate de sânge integral și plasmă sursă împotriva HBV a fost inițiată odată cu testele HBsAg la începutul anilor 1970 și cu anti-HBc în anii 1980. Pe lângă screeningul pentru HBV, donările de sânge și plasmă sunt testate de rutină pentru prezența anticorpilor de HIV și HCV, folosind teste imunologice enzimactice (EIA).^{21,22} Există un risc rezidual de transmitere de la probele de sânge donate în timpul perioadei de fereastră de seroconversie, care a fost estimată la aproximativ 19 zile, 65 zile și 36 zile în cazul HIV-1, HCV și respectiv HBV.²³

Testarea prezenței acizilor nucleici virali (ARN HIV-1, ARN HCV și ADN HBV) prin utilizarea tehnologiei de amplificare a acidului nucleic (TAN) poate reduce riscul în mod substanțial.^{24,25} Odată cu introducerea TAN, riscul rezidual curent al transfuziilor în SUA este de 1:1.5 milioane pentru HIV-1, 1:1.2 milioane pentru HCV și 1:280.000—1:355.000 pentru HBV.^{26,27} Estimări similare din Germania, unde testarea TAN a fost introdusă în 1999, prezintă un risc rezidual estimat în cazul infecțiilor transmise prin transfuzie de 1:4.3 milioane, 1:10.9 milioane și 1:360.000 pentru HIV-1, HCV și respectiv HBV.²⁴ În plus, în cazul HBV, testarea NAT va exclude donatorii cu o infecție HBV ocultă în care ADN HBV este detectabil, dar HBsAg este absent,²⁸ precum și donatorii vaccinați cu o infecție subclinică în progresie²⁹⁻³¹.

Explicare testului

Testul cobasⁱ MPX este un test calitativ multiplex procesat pe cobasⁱ 5800/6800/8800 System. Testul cobasⁱ MPX permite detectarea și discriminarea simultană a ARN HIV, ARN HCV, ADN HBV și controlul intern în cadrul unui test unic al unei donări individuale infectate sau al plasmelor cumulate provenite din donări individuale. Testul nu discriminează între HIV-1 Grupul M, HIV-1 Grupul O și HIV-2.

Principiul procedurii

Testul cobasⁱ MPX se bazează pe tehnologia PCR în timp real, pe o pregătire automată totală a probei (extragerea și purificarea acidului nucleic), urmată de amplificarea și detectarea PCR. Sistemul cobas® 5800 constă dintr-un singur instrument integrat. cobas® 6800/8800 Systems constau din modulul aprovizionare probe, modulul transfer, modulul procesare și modulul analitic. Software-ul cobasⁱ 6800/8800 efectuează gestionarea automată a datelor, atribuind rezultate tuturor testelor calificate ca nereactive, reactive sau nevalide. Rezultatele pot fi vizualizate direct pe ecranul sistemului și tipărite sub formă de raport sau trimise către un Sistem de Gestionare a Informațiilor de Laborator (LIMS) sau un alt sistem de gestionare a rezultatelor..

Probele pot fi testate individual sau, opțional, pot fi testate cumulat, în combinații constând din probe multiple.

La testarea pe cobas® 5800, este necesară utilizarea software-ului cobas® Synergy chiar dacă nu se realizează comasate. Dacă se realizează o grupare într-o etapă pre-analitică, poate fi utilizat software-ul cobas® Synergy cu Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet IVD.

La testarea pe cobas® 6800/8800, cobas p 680 instrument sau cobas® Synergy software cu Hamilton MICROLABE STAR IVD (cobas Synergy Core), pot fi utilizate opțional într-o etapă de preanaliză, în cazul în care urmează să se efectueze cumulara.

Acidul nucleic din probă, precum și moleculele de ARN blindat de control intern (IC) adăugate (care servesc drept ser de control pentru procesul de pregătire a probei și amplificare/ detectare) vor fi extrase simultan. În plus, testul utilizează patru tipuri de seruri de control externe: trei pozitive și unul negativ. Acidul nucleic viral este eliberat prin adăugarea de proteinază și reactiv litic la probă. Acidul nucleic eliberat se leagă la suprafața de siliciu a particulelor de sticlă magnetică adăugate. Substanțele care nu formează legături și impuritățile, precum proteina denaturată, reziduurile celulare și posibili inhibitori ai PCR (de ex., hemoglobina), sunt înlăturate în cadrul etapelor următoare cu reactivi de spălare, iar acidul nucleic este extras din particulele de sticlă magnetică cu ajutorul unei soluții tampon de eluție, la o temperatură ridicată.

Amplificarea selectivă a acidului nucleic țintă din proba donatorului este obținută prin utilizarea unor primeri forward și reverse specifici virusului, care sunt selectați din regiuni foarte bine conservate ale acidului nucleic viral. Se utilizează o enzimă ADN polimerază termostabilă pentru transcrierea inversă, precum și pentru amplificare. Amestecul etalon include dezoxiuridin trifosfat (dUTP), în loc de dezoxitimidin trifosfat (dTTP), care este încorporat în noul ADN sintetizat (amplicon).³²⁻³⁴ Orice amplicon contaminant din procesările PCR anterioare este distrus de enzima amperază [uracil-Nglicozilază], care este inclusă în amestecul etalon PCR, în timpul primei etape a ciclului de procesare termică. Cu toate acestea, ampliconii nou formați nu sunt distruși datorită faptului că enzima AmpErase devine inactivă atunci când e expusă la temperaturi de peste 55°C.

Amestecul etalon cobasⁱ MPX conține sonde de detecție specifice pentru HIV-1 (Grupurile M și O), HIV-2, HCV, HBV și acid nucleic IC. Sondele de detecție specifice HIV, HCV, HBV și IC sunt marcate fiecare cu unul dintre cei patru coloranți fluorescenți unici care funcționează ca agent raportor. Fiecare sondă deține și un al cincilea colorant care funcționează ca substanță extintoare a luminescenței. Cei patru coloranți agenți raportori sunt măsurați la anumite lungimi de undă definite, permițând astfel detecția și discriminarea simultană ale țintelor HIV, HCV și HBV amplificate și a IC.^{35,36} Atunci când nu se leagă la secvența țintă, semnalul fluorescent al sondelor intacte este suprimat de colorantul cu substanță extintoare a luminescenței. În timpul etapei de amplificare a PCR, hibridizarea sondelor conform șablonului ADN monocatenar specific are drept rezultat clivajul prin activitatea nucleazei de la 5' la 3' a polimerazei ADN, având drept rezultat separarea coloranților agent raportor și agent extingtor al luminescenței și generarea unui semnal fluorescent. Odată cu fiecare ciclu PCR, sunt generate cantități sporite de sonde clivate și concomitent este sporit semnalul cumulativ al colorantului agent raportor. Având în vedere că cei patru coloranți agenți raportori specifici sunt măsurați la anumite lungimi de undă definite, sunt posibile astfel detecția și discriminarea simultană ale țintelor HIV, HCV și HBV amplificate și a IC.

Reactivi și materiale

Reactivi și controale cobas® MPX

Toți reactivii și toate controalele nedeschise trebuie depozitate conform recomandărilor din Tabel 1 - Tabel 4.

Table 1 cobas® MPX test

cobas® MPX test A se depozita la 2-8°C Casetă cu 480 teste (P/N 09040862190)		
Componentele kitului	Ingrediente reactiv	Cantitate per kit 480 teste
Soluție proteinază (PASE)	Soluție tampon Tris, <0.05% EDTA, clorură de calciu, acetate de 8% (w/v) proteinază, glicerol EUH210: Fișa de informații de securitate disponibilă la cerere EUH208: Conține subtilizină. Poate provoca reacții alergice..	38 mL
Control Intern (IC)	Soluție tampon Tris, <0.05% EDTA, <0.001% construcție de ARN blindat de control intern (ARN non-infecțios încapsulat în bacteriofag MS2), ARN Poli rA (sintetic), azidă de sodiu	38 mL
Soluție tampon de eluție (EB)	Soluție tampon Tris, 0.2% methyl-4 hydroxybenzoat	38 mL
MPX Master Mix Reagent 1 (MMX-R1)	Acetat de mangan, hidroxid de potasiu, < 0.1 % azidă de sodiu	14.5 mL
Amestec etalon MPX Reagent 2 (MPX MMX-R2)	Soluție tampon cu tricină, acetat de potasiu, glicerol, 18 % dimetil sulfoxid, Tween 20, EDTA, < 0.06 % dATP, dCTP, dGTP, <0.14% dUTP, <0.01% soluții de amorsare upstream și downstream HIV-I Grupul M, HIV-I Grupul O, HIV-2, HCV, HBV, soluții de amorsare de control intern, <0.01% sonde HIV, HCV, și HBV marcate fluorescent, sondă control intern marcată fluorescent, <0.01% aptamer oligonucleotide, Z05D ADN polimerază, <0.01% enzimă AmpErase (uracil-Nglicozilază) (microbiană), azidă de sodiu	17.5 mL

* Etichetare conform EU GHS

** Substanță periculoasă

cobas® MPX Control Kit			
A se depozita la 2-8°C (P/N 09040846190)			
Componentele kitului	Ingrediente reactiv	Cantitate per kit	Simbol și avertisment de siguranță*
MPX Multi-Positive Control (MPX M (+) C)	< 0.001% ARN HIV-I Grupul M sintetic (blindat) încapsulat în proteină peliculă bacteriofag MS2, < 0.001% ARN HCV sintetic (blindat) încapsulat în proteină peliculă bacteriofag MS2, < 0.001% ADN HBV sintetic (plasmidă) încapsulat în proteină peliculă bacteriofag Lambda, plasmă umană normală, nereactivă prin teste cu licență pentru anticorp de HCV, anticorp de HIV-1/2, HBsAg, anticorp de HBc; ARN HIV-1, ARN HIV-2, ARN HCV și ADN HBV nedetectabil prin metode PCR. 0.1% conservant ProClirf 300	4 mL (4 x 1 mL)	  AVERTISMENT H317: Poate provoca o reacție alergică a pielii. P261: Evitați inhalarea prafului/ aburului/ gazului/ norului de vapori/ vaporilor/ substanței pulverizate. P272: Îmbrăcămintea contaminată nu trebuie scoasă din incinta locului de muncă. P280: Purtați mănuși de protecție. P333 + P313: În caz de iritare a pielii sau de erupție cutanată: Solicitați asistență/ îngrijire medicală. P362+P364: Scoateți hainele contaminate și spălați-o înainte de reutilizare P501: Aruncați conținutul/recipientul la o instalație de eliminare a deșeurilor aprobată 55965-84-9 Masă de reacție 5-chloro-2- methyl-2H-isothiazol-3-one and 2-methyl-2H-isothiazol-3-one (3:1)
MPX HIV-1 O Positive Control (MPX O (+) C)	< 0.001% ARN HIV-1 Grupul O sintetic (blindat) încapsulat în proteină peliculă bacteriofag MS2, plasmă umană normală, nereactivă prin teste cu licență pentru anticorp de HCV, anticorp de HIV-1/2, HBsAg, anticorp de HBc; ARN HIV-1, ARN HIV-2, ARN HCV și ADN HBV nedetectabil prin metode PCR. 0.1% conservant ProClirf 300	4 mL (4 x 1 mL)	  AVERTISMENT H317: Poate provoca o reacție alergică a pielii. P261: Evitați inhalarea prafului/ aburului/ gazului/ norului de vapori/ vaporilor/ substanței pulverizate. P272: Îmbrăcămintea contaminată nu trebuie scoasă din incinta locului de muncă. P280: Purtați mănuși de protecție. P333 + P313: În caz de iritare a pielii sau de erupție cutanată: Solicitați asistență/ îngrijire medicală. P362+P364: Scoateți hainele contaminate și spălați-o înainte de reutilizare P501: Aruncați conținutul/recipientul la o instalație de eliminare a deșeurilor aprobată 55965-84-9 Masă de reacție 5-chloro-2methyl-2H-isothiazol-3-one and 2-methyl-2H-isothiazol-3-one (3:1)

cobas [®] MPX Control Kit			
A se depozita la 2-8°C (P/N 09040846190)			
Componentele kitului	Ingrediente reactiv	Cantitate per kit	Simbol și avertisment de siguranță*
MPX HIV-2 Positive Control (MPX 2 (+) C)	< 0.001% ARN HIV-2 sintetic (blindat) încapsulat în proteină peliculară bacteriofag MS2, plasmă umană normală, nereactivă prin teste cu licență pentru anticorp de HCV, anticorp de HIV 1/2, HBsAg, anticorp de HBc; ARN HIV-I, ARN HIV-2, ARN HCV și ADN HBV nedetectabil prin metode PCR. 0. 1% conservant ProClin [™] 300	4 mL (4 x 1 mL)	 AVERTISMENT H317: Poate provoca o reacție alergică a pielii. P261: Evitați inhalarea prafului/ aburului/ gazului/ norului de vapori/ vaporilor/ substanței pulverizate. P272: Îmbrăcămintea contaminată nu trebuie scoasă din incinta locului de muncă. P280: Purtați mănuși de protecție. P333 + P313: În caz de iritare a pielii sau de erupție cutanată: Solicitați asistență/ îngrijire medicală. P362+P364:Scoateți hainele contaminate și spălați-o înainte de reutilizare P501: Aruncați conținutul/recipientul la o instalație de eliminare a deșeurilor aprobată 55965-84-9 Masă de reacție 5-chloro-2- methyl-2H-isothiazol-3-one and 2-methyl-2H-isothiazol-3-one (3:1)

* Etichetare conform EU GHS

** Substanță periculoasă

Table 3 cobas® NHP Negative Control Kit

cobas® NHP Negative Control Kit			
A se depozita la 2-8°C (P/N 09051554190)			
Componentele kitului	Ingrediente reactiv	Cantitate per kit	Simbol și avertisment de siguranță*
Control negativ plasma umană normală (NHP-NC)	Plasmă umană normală, nereactivă prin teste cu licență pentru anticorp de HCV, anticorp de HIV-1/2, HBsAg, anticorp de HBc; ARN HIV-I, ARN HIV-2, ARN HCV și ADN HBV nedetectabil prin metode PCR. 0. 1% conservant ProClin™ 300	16 mL (16 x 1mL)	  Avertisment H317: Poate provoca o reacție alergică a pielii. P261: Evitați inhalarea prafului/ aburului/ gazului/ norului de vapori/ vaporilor/ substanței pulverizate. P272: Îmbrăcămintea contaminată nu trebuie scoasă din incinta locului de muncă. P280: Purtați mănuși de protecție. P333 + P313: În caz de iritare a pielii sau de erupție cutanată: Solicitați asistență/ îngrijire medicală. P362+P364: Scoateți hainele contaminate și spălați-o înainte de reutilizare P501: Aruncați conținutul/recipientul la o instalație de eliminare a deșeurilor aprobată 55965-84-9 Masă de reacție 5-chloro-2- methyl-2H-isothiazol-3-one and 2-methyl-2H-isothiazol-3-one (3:1)

* Etichetare conform EU GHS

** Substanță periculoasă

Reactivi cobas omni pentru pregătirea probei

Tabel 4 Reactivi cobas omni pentru pregătirea probei*

Componentele kitului	Ingrediente reactiv	Cantitate per kit	Simbol și avertisment de siguranță*
cobas omni Reactiv MGP (MGP) A se depozita la 2-8 °C (P/N 06997546190)	Particule de sticlă magnetică, soluție tampon Tris, 0.1 % metil-4 hidroxibenzoat, <0.1 % azidă de sodiu	480 teste	Nu se aplică
cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) A se depozita la 2-8 (P/N 06997511190)	Soluție tampon Tris, 0.1 % metil-4 hidroxibenzoat, <0.1 % azidă de sodiu	4 x 875 mL	Nu se aplică
cobas omni Lysis Reagent (LYS) A se depozita la 2-8 (P/N 06997538190)	42.56% (w/w) tiocianat de guanidină***, 5% (w/v) polidocanol***, 2% (w/v) ditiotritol, dihidro sodiu citrat	4 x 875 mL	 DANGER H302 + H332: Nociv în caz de înghițire sau inhalare. H318: Provoacă leziuni oculare grave. H412: Nociv pentru mediul acvatic cu efecte pe termen lung. EUH032: În contact cu acizi, degajă un gaz foarte toxic. P261: Evitați inhalarea prafului/ aburului/ gazului/ norului de vapori/ vaporilor/ substanței pulverizate. P273: Evitați dispersarea în mediu. P280: Purtați echipament de protecție a ochilor/ echipament de protecție a feței. P304 + P340 + P312: ÎN CAZ DE INHALARE: Transportați victima la aer liber și mențineți-o în stare de repaus, într-o poziție confortabilă pentru respirație. Sunați la un CENTRU DE INFORMARE TOXICOLOGICĂ sau un medic, dacă nu vă simțiți bine. P305 + P351 + P338 + P310: ÎN CAZ DE CONTACT CU OCHII: Clătiți cu atenție cu apă timp de mai multe minute. Scoateți lentilele de contact, dacă este cazul și dacă acest lucru se poate face cu ușurință. Continuați să clătiți. Sunați imediat la un CENTRU DE INFORMARE TOXICOLOGICĂ sau un medic. P501: Aruncați conținutul/recipientul la un centru autorizat de eliminare a deșeurilor. 593-84-0 tiocianat de guanidină 9002-92-0 Polidocanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutane-2,3-diol
cobas omni Wash Reagent (WASH) A se depozita la 15-30°C (P/N 06997503190)	Dihidrat de citrat de sodiu, 0.1 % metil-4 hidroxibenzoat	4.2 L	Not applicable

* Acești reactivi nu sunt incluși în kitul testului cobas® MPX. Consultați lista de materiale necesare suplimentare (Tabel 7).

** Etichetele privind siguranța aplicate produsului respectă în principal îndrumările GHS UE

***Substanță periculoasă

09199659001-01EN

Cerințe privind depozitarea reactivilor

Reactivii trebuie depozitați manipulați conform specificațiilor din Tabel 5 Tabel 6 și 7.

Atunci când reactivii nu sunt încărcăți în cobas[®] 5800/6800/8800 Systems, depozitarea se asigură la temperatura corespunzătoare specificată în Tabel 5.

Table 5 Tabel 5 Depozitarea reactivului (atunci când reactivul nu se află în sistem)

Reactiv	Tempertura de depozitare
cobas [®] MPX – 480	2–8°C
cobas [®] MPX 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

Manipularea reactivilor pe cobas[®] 5800 System

Reactivii încărcăți în sistemul cobas[®] 5800 sunt păstrați la temperaturi corespunzătoare, iar expirarea lor este monitorizată de sistem. Sistemul permite utilizarea reactivilor numai dacă sunt îndeplinite toate condițiile prezentate în Tabelul 6. Sistemul previne automat utilizarea reactivilor expirați. Tabelul 6 permite utilizatorului să înțeleagă condițiile de manipulare a reactivilor impuse de sistemul cobas[®] 5800.

Table 6 Condiții de expirare a reactivului impuse cobas[®] 5800 System

Reactiv	Data expirării kitului	Stabilitate kit deschis	Numărar de procesări la care poate fi	Stabilitate la bord
cobas [®] MPX – 480	Data nu a fost depășită	90 zile de la prima utilizare	Max 40 procesări	Max. 36 zile
cobas [®] MPX Control Kit	Data nu a fost depășită	Nu se aplică ^a	Nu se aplică	Max 36 zile
cobas [®] NHP Negative Control Kit	Data nu a fost depășită	Nu se aplică ^a	Nu se aplică	Max 36 zile
cobas omni Lysis Reagent	Data nu a fost depășită	30 de zile de la încărcare *	Nu se aplică	Not applicable
cobas omni MGP Reagent	Data nu a fost depășită	30 de zile de la încărcare *	Nu se aplică	Not applicable
cobas omni Specimen Diluent	Data nu a fost depășită	30 de zile de la încărcare *	Nu se aplică	Not applicable
cobas omni Wash Reagent	Data nu a fost depășită	30 de zile de la încărcare *	Nu se aplică	Not applicable

^a Reagent de uincă folosință

* Timpul este măsurat începând de la prima încărcare a reactivului în cobas[®] 5800 Systems.

Manipularea reactivilor pe cobas[®] 6800/8800 Systems

Reactivii încărcăți în cobas' 6800/8800 Systems sunt păstrați la temperaturi corespunzătoare, iar data de expirare este monitorizată de către sistem. Sistemul permite utilizarea reactivilor numai dacă sunt întrunite toate condițiile specificate în Tabel 7. Sistemul previne în mod automat folosirea de reactivi expirați. Tabelul 7 Oferă informațiile necesare utilizatorului despre condițiile de manipulare a reactivilor stabilite de **cobas'** 6800/8800 Systems.

Tabel 7 Condiții de expirare a reactivilor stabilite de cobas@ 6800/8800 Systems

Reactiv	Data expirării kitului	Stabilitate kit deschis	Numărar de procesări la care poate fi utilizat acest kit	Stabilitate la bord (timp cumulat la bord în afara frigiderului)
cobas[®] MPX – 480	Data nu a fost depășită	30 zile de la prima utilizare	Max 20 procesări	Max 20 h
cobas[®] MPX Control Kit	Data nu a fost depășită	Nu se aplică ^a	Nu se aplică	Max 8 h
cobas[®] NHP Negative Control Kit	Data nu a fost depășită	Nu se aplică ^a	Nu se aplică	Max 10 h
cobas omni Lysis Reagent	Data nu a fost depășită	30 de zile de la încărcare *	Nu se aplică	Nu se aplică
cobas omni MGP Reagent	Data nu a fost depășită	30 de zile de la încărcare *	Nu se aplică	Nu se aplică
cobas omni Specimen Diluent	Data nu a fost depășită	30 de zile de la încărcare *	Nu se aplică	Nu se aplică
cobas omni Wash Reagent	Data nu a fost depășită	30 de zile de la încărcare *	Nu se aplică	Nu se aplică

* Timpul este măsurat începând de la prima încărcare a reactivului în cobas[®] 6800 / 8800 Systems.

^a Reagent de uincă folosință

Materialele suplimentare necesare pe cobas[®] 5800 System

Table 8 Materiale și consumabile pe 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
CORE Tips with Filter, 1 mL	04639642001
CORE Tips with Filter, 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
Solid Waste Bag or Solid Waste Bag with Insert	07435967001 or 08030073001

Materialele suplimentare necesare pe cobas[®] 6800/8800 Systems

Table 9 Materiale și consumabile pe 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
Solid Waste Bag	07435967001
Solid Waste Container	07094361001

Instrumentar și software necesare

Pachetul de analiză cobas[®] MPX pentru sistemul cobas[®] 5800 va fi instalat. Data manager x800

Software-ul pentru cobas[®] 5800 va fi furnizat împreună cu sistemul. Se va instala software-ul **cobas[®] Synergy**..

Software-ul **cobas[®] 6800/8800** și pachetul de analiză **cobas[®] MPX** vor fi instalate pe instrument(e). Serverul Instrument Gateway (IG) va fi furnizat împreună cu sistemul. **cobas[®] Synergy** software trebuie instalat, dacă este disponibil

Table 10 Instrumente

Echipament	P/N (Nr.produc)
cobas[®] 5800 System	08707464001
cobas[®] 6800 System (Option Moveable)	05524245001 și 06379672001
cobas[®] 6800 System (Fix)	05524245001 și 06379664001
cobas[®] 8800 System	05412722001
Modul de aprovizionare probe cobas[®] 6800/8800 Systems	06301037001
Licența cobas[®] Synergy software (pentru cobas[®] 5800 System)	09311246001
Opțiuni pentru pipetare combinare	P/N (Nr.produc)
cobas p 680 instrument (pentru cobas[®] 6800/8800 Systems)	06570577001
Licența cobas[®] Synergy software (cobas[®] 6800/8800 Systems)	09311238001
Hamilton MICROLAB [®] STAR IVD	04640535001
Hamilton MICROLAB [®] STARlet IVD	04872649001

Consultați Manualul de utilizare pentru **cobas[®] 5800/6800/8800 Systems** și Manualul de utilizare pentru **cobas p 680 instrument** sau Asistența utilizator pentru **cobas[®] Synergy** software pentru informații suplimentare privind eprubetele primare secundare pentru probe acceptate pe instrumente.

Precauții și cerințe privind manipularea

Avertismente și precauții

Precum în cazul oricărei proceduri de testare, buna practică de laborator este esențială pentru eficiența corespunzătoare a acestui test. Datorită sensibilității mari a acestui test, se recomandă grijă la păstrarea reactivilor și amestecurilor de amplificare în stare necontaminată.

- ✓ A se utiliza numai pentru diagnosticul in vitro.
- ✓ Toate probele trebuie manipulate ca și cum ar fi infectante, aplicând proceduri de bună practică de laborator, conform stipulărilor din cadrul documentului Biosecuritatea în laboratoare de microbiologie și biomedicină (Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories) și din documentul CLSI M29-A4.^{37,38} Doar personalul experimentat în manipularea materialelor infectante și în utilizarea testului **cobas' MPX**, **cobasⁱ 5800/6800/8800 Systems**, **cobas p 680** (pe cobas 6800/8800) instrument sau Hamilton MICROLABⁱ STAR IVD cu soft **cobasⁱ Synergy** poate efectua această procedură.
- ✓ Toate produsele de origine umană trebuie considerate potențial infectante și trebuie manipulate aplicând precauții universal valabile. În cazul în care apar scurgeri, dezinfectați imediat cu o soluție pregătită proaspăt de 0.5% hipoclorit de sodiu în apă distilată sau deionizată (diluati înălbitor menajer 1:10) sau urmați procedura locală corespunzătoare.
- ✓ cobas' MPX Control Kit și cobas' NHP Negative Control Kit conțin plasmă derivată din sânge uman. Materialul sursă a fost testat cu ajutorul testelor cu licență pentru anticorpi și a fost găsit nereactiv în cazul prezenței de anticorp de HCV, anticorp de HIV-1/2, HBsAg și anticorp de HBc. Testarea plasmelor umane normale prin metode PCR nu a demonstrat prezența detectabilă a ARN-ului HIV-1 (Grupul M sau O), ARN HIV-2, ARN HCV și ADN HBV. Nu există metode de testare cunoscute la ora actuală care să ofere o asigurare completă că produșii derivați din sângele uman nu transmit agenți infecțioși.
- ✓ A nu se congela sângele integral.
- ✓ Se recomandă utilizarea pipetelor sterile, de unică folosință și a vârfurilor de pipetă fără nuclează. Pentru a asigura o eficiență maximă a testului, a se utiliza numai consumabilele necesare furnizate sau specificate.
- ✓ Urmăți îndeaproape procedurile și instrucțiunile furnizate, pentru a vă asigura că testul este efectuat corect. Orice deviere de la proceduri și instrucțiuni poate afecta eficiența optimă a testului.
- ✓ Pot apărea rezultate fals-pozitive în cazul în care transferul probelor nu este controlat în mod corespunzător în timpul manipulării și procesării probelor.

Manipularea reagenților

- Manipulați toți reactivii, controalele și probele în conformitate cu bunele practici de laborator, pentru a preveni transferul la nivelul probelor sau al controalelor.
- Înainte de utilizare, inspectați vizual toate casetele de reactivi, diluantul, reactivul litic și reactivul de spălare, pentru a vă asigura că nu există niciun semn de scurgere. În cazul când există o dovadă că s-au produs scurgeri, nu utilizați materialul respectiv la testare.
- cobas omni Lysis Reagent conține guanidină tiocianată, o substanță chimică potențial nocivă. A se evita contactul reactivilor cu pielea, ochii sau membranele mucoase. În caz de contact, spălați imediat cu apă din abundență, în caz contrar pot apărea arsuri.
- Kiturile de testare cobas' MPX, cobas omni MGP Reagent și cobas omni Specimen Diluent conțin azidă de sodiu pe post de conservant. A se evita contactul reactivilor cu pielea, ochii sau membranele mucoase. În caz de contact, spălați imediat cu apă din abundență, în caz contrar pot apărea arsuri. În cazul în care acești reactivi se varsă, diluați cu apă înainte de a șterge.
- Este interzis contactul dintre cobas omni Lysis Reagent, care conține guanidină tiocianată, și soluțiile de hipoclorit de sodiu (înălbitor). Acest amestec poate produce un gaz extrem de toxic.

- Fișele de informații de securitate (SDS) sunt disponibile la cerere; contactați reprezentantul local Roche.
- Eliminați toate materialele care au venit în contact cu probele și reactivii în conformitate cu reglementările locale, regionale și de stat.

Bune practici de laborator

- ❖ Nu pipetați cu gura.
- ❖ Nu consumați alimente și băuturi și nu fumați în spațiile de lucru desemnate.
- ❖ Purtați mănuși de laborator, halate de laborator și protecție pentru ochi atunci când manipulați probele și reactivii. Mănușile trebuie schimbate între manipularea probelor și a kiturilor testului cobasⁱ MPX, precum și a reactivilor cobas omni, pentru a preveni contaminarea. Evitați contaminarea mănușilor atunci când manipulați probe și controale.
- ❖ Spălați bine mâinile după manipularea probelor și a kitului de reactivi și după înlăturarea mănușilor.
- ❖ Curățați și dezinfectați foarte bine toate suprafețele de lucru din laborator cu o soluție pregătită proaspăt de 0.5% hipoclorit de sodiu în apă distilată sau deionizată (diluati înălbitor menajer 1:10). Continuați ștergând suprafața cu etanol 70%.
- ❖ Dacă au loc scurgeri pe instrumentele cobasⁱ 5800, urmați instrucțiunile din Manualul de utilizare al cobasⁱ 5800 Systems pentru a curăța și decontamina corespunzător suprafața instrumentului(elor).
- ❖ Dacă au loc scurgeri pe instrumentele cobasⁱ 6800/8800, urmați instrucțiunile din Manualul de utilizare al cobasⁱ 6800/8800 Systems pentru a curăța și decontamina corespunzător suprafața instrumentului(elor).

Recoltarea, transportul, depozitarea și cumulara probelor

Notă: Manipulați toate probele și controalele ca și cum ar fi capabile de transmiterea de agenți infecțioși.

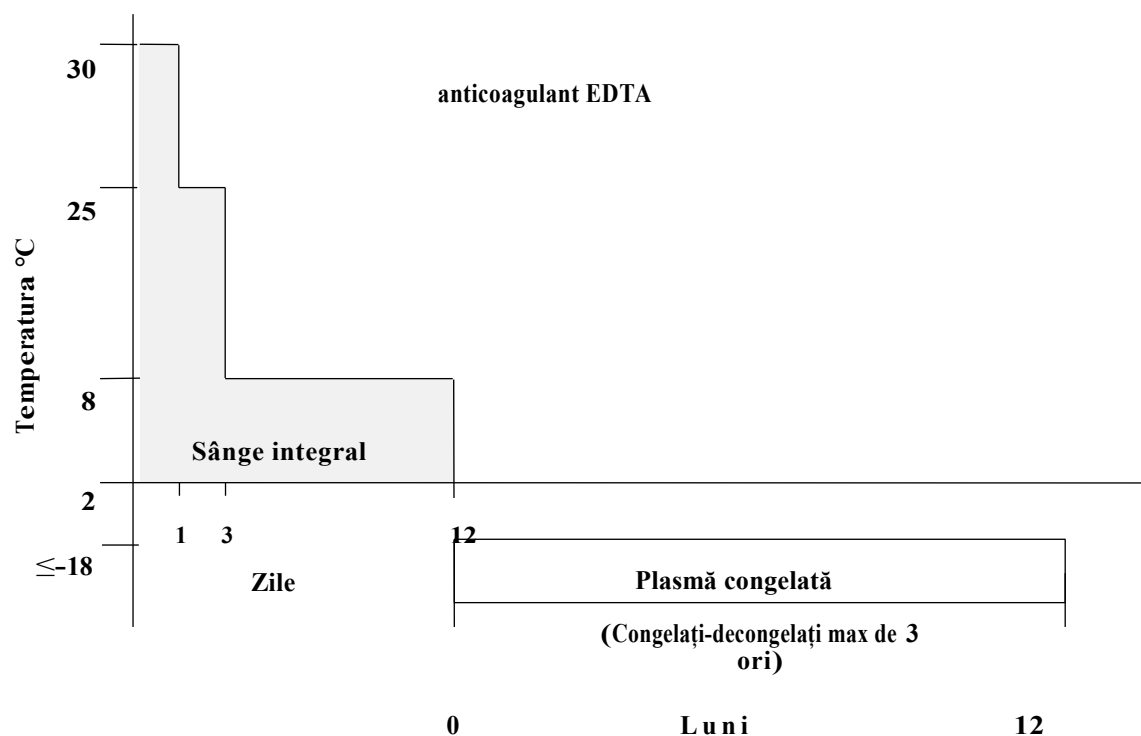
Depozitați toate probele de la donatori la temperaturile specificate. Stabilitatea probei este afectată de temperaturile crescute.

- Se recomandă ca probele de ser să fie testate în timp de 8 ore de la centrifugarea la 1600 x g timp de 20 minute sau să fie testate în timp de 24 ore de la centrifugarea la viteză mare (de ex., 2600 x g timp de 20 minute).

Probe sânge donatori vii

- ❖ **Plasma recoltată în anticoagulant EDTA**, CPD, CPDAI, CP2D și citrat de sodiu 4% și serul recoltat în eprubete de coagulare a serului **pot fi utilizate împreună cu testul cobasⁱ MPX**. Urmăriți instrucțiunile producătorului aflate pe eprubeta/sacul de recoltare probe în vederea manipulării și centrifugării.
- ❖ Înainte de încărcare pe sistemele cobas® 5800/ sau cobas®/6800 / 8800 sau un instrument pentru pooling opțional, probele colectate în tuburi Becton-Dickinson EDTA (BD PPT™) sau Greiner Vacuette® K2EDTA cu gel pot suferi o centrifugare suplimentară la 600 x g timp de 5 minute.
- ❖ Sângele recoltat în anticoagulant EDTA poate fi păstrat până la 12 zile în următoarele condiții:
 - o Probele trebuie centrifugate în termen de 72 ore de la recoltare.
 - o În cazul depozitării la peste 8°C, probele pot fi păstrate timp de 72 de ore la temperaturi de până la 25°C și până la 30°C timp de 24 de ore din cele 72 menționate.

În oricare alte cazuri în afara celor de mai sus, probele se depozitează la 2-8°C. În plus, plasma separată de celule poate fi păstrată până la 12 luni la -18°C, cu trei cicluri de congelare/decongelare. Consultați Figura I.

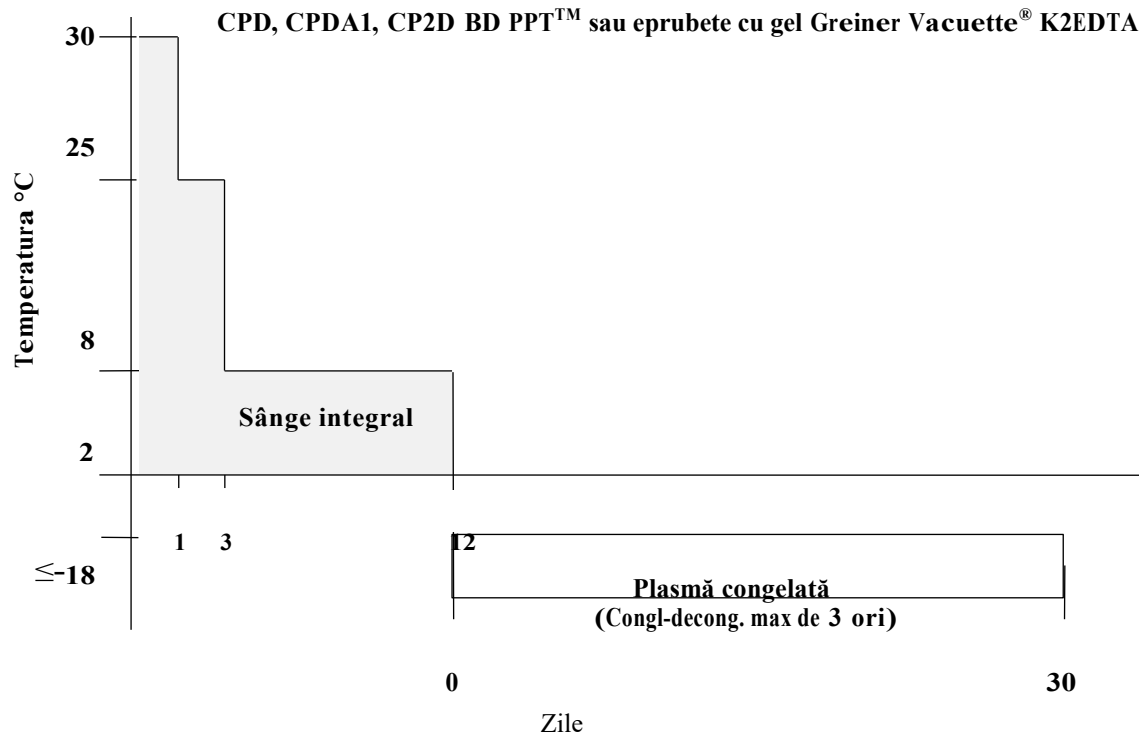
Figure 1 Condiții de depozitare a probelor de la donatori vii în anticoagulant EDTA

❖ Sângele recoltat în anticoagulant CPD, CPDAI sau CP2D sau în eprubete Becton-Dickinson de pregătire a plasmei EDTA (BD PPF) sau în eprubete cu gel pentru plasmă Greiner Vacuette' K2EDTA poate fi păstrat până la 12 zile în următoarele condiții:

- Probele trebuie centrifugate în termen de 72 ore de la recoltare.
- În cazul depozitării la peste 8°C, probele pot fi păstrate timp de 72 de ore la temperaturi de până la 25°C și până la 30°C timp de 24 de ore din cele 72 menționate.

În oricare alte cazuri în afara celor de mai sus, probele se depozitează la 2-8°C. În plus, plasma separată de celule poate fi păstrată până la 30 de zile la ≤-18°C, cu trei cicluri de congelare/decongelare. Consultați Figura 2.

Figura 2 Condiții de depozitare a probelor de la donatori vii



- Sângele recoltat în eprubete de coagulare a serului pot fi depozitate timp de până la 7 zile la 2-8°C în următoarele condiții:
 - Probele trebuie centrifugate în termen de 72 ore de la recoltare.
 - În cazul depozitării la peste 8°C, probele pot fi păstrate timp de 72 de ore la temperaturi de până la 25°C și până la 30°C timp de 24 de ore din cele 72 menționate.

În oricare alte cazuri în afara celor de mai sus, probele se depozitează la 2-8°C. În plus, serul separat de celule poate fi păstrat până la 30 de zile la -18°C, cu trei cicluri de congelare/decongelare.

- Plasma recoltată în anticoagulant citrat de sodiu 4% poate fi păstrată până la 30 zile la 2-8°C în următoarele condiții:
 - În cazul depozitării la peste 8°C, probele pot fi păstrate timp de 72 de ore la temperaturi de până la 25°C și până la 30°C timp de 24 de ore din cele 72 menționate.

În plus, plasma recoltată în anticoagulant citrat de sodiu 4% poate fi păstrată până la 12 luni la -18°C, cu două cicluri de congelare/decongelare sau

- Plasma recoltată în anticoagulant citrat de sodiu 4% poate fi păstrată până la 18 zile la 2-8°C în următoarele condiții:
 - În cazul depozitării la peste 8°C, probele pot fi păstrate timp de 72 de ore la temperaturi de până la 25°C și până la 30°C timp de 24 de ore din cele 72 menționate.

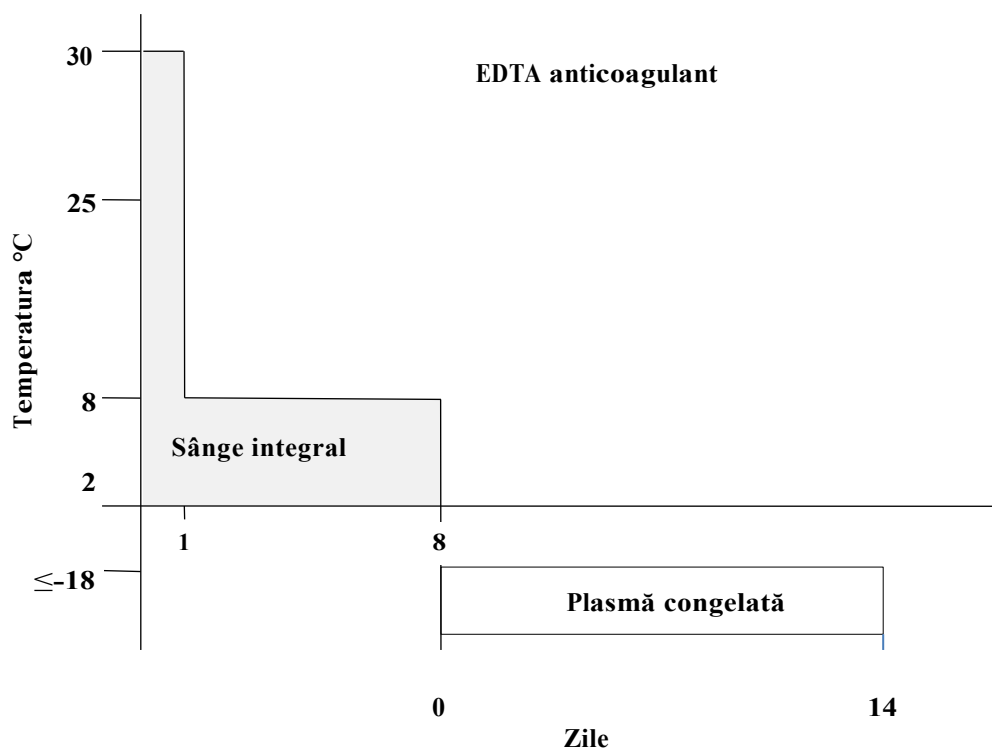
În plus, plasma recoltată în anticoagulant citrat de sodiu 4% poate fi păstrată până la 12 luni la -18°C, cu trei cicluri de congelare/decongelare.

Probe sânge donatori cadaverici

- Probele de sânge de la donatori cadaverici recoltate in eprubete cu anticoagulant EDTA si/sau in eprubete de coagulare a serului pot fi utilizate impreună cu testul cobas[®] MPX. Urm ţi instrucţiunile producătorului aflate pe eprubeta/sacul de recoltare probe in vederea manipulării centrifugării.
- S ngele cadaveric recoltat in anticoagulant EDTA poate fi păstrat p n  la 8 zile la 2-8 C in următoarele condiţii:
 - o Probele trebuie centrifugate in termen de 72 ore de la recoltare.
 - o în cazul depozitării la peste 8  C, probele pot fi păstrate la maxim 30 C timp de 24 de ore din cele 72 mentionate.

 n oricare alte cazuri in afara celor de mai sus, plasma cadaverică EDTA separată de celule poate fi păstrată până la 14 de zile la -18 C. Consultaţi Figura 3.

Figura 3 Conditii de depozitare a probelor de la donatori cadaverici



- Probele de sânge cadaveric recoltate in eprubete de coagulare a serului pot fi păstrate p n  la 5 zile la 2-8 C in următoarele conditii:
 - o Probele trebuie centrifugate in termen de 72 ore de la recoltare.
 - o în cazul depozitării la peste 8  C, probele pot fi păstrate timp de maxim 24 ore la maxim 30 C, in răstimpul celor 72 de ore mentionate.
-  n cazul in care probele de la donatori vii si/sau cadaverici urmează să fie livrate, acestea trebuie ambalate si etichetate in conformitate cu reglementările statale/internaţiionale in vigoare privind transportarea probelor.

Instrucțiuni de utilizare

Pipetarea și poolingul automat a probelor (opțional)

cobas p 680 instrument, sau **cobas® Synergy** software cu Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet IVD poate fi utilizate ca o componentă opțională a cobas' 6800/8800 Systems, pentru pipetarea și comasarea automată a alicotelor ce provin din probe primare multiple într-o singură probă cumulată (pooling).

cobas® Synergy software cu Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet IVD pot fi utilizate ca o componență opțională cu **cobas® 5800** Systems pentru pipetarea și comasarea automată a alicotelor ce provin din probe primare multiple într-o singură probă cumulată (pooling).

Pentru mai multe informații, consultați Manualul de utilizare al **cobas p** 680 instrument sau **cobas' Synergy** software User Assistance.

Note privind procedura

- A nu se utiliza reactivi de test cobas® MPX, cobas® MPX Control Kit, cobas®NHP Negative Control Kit sau reactivi **cobas omni** după expirarea termenului de valabilitate.
- A nu se reutiliza consumabilele. Acestea sunt concepute numai pentru o singură utilizare.
- Pentru o întreținere corespunzătoare a instrumentelor **cobas® 5800/ 6800/8800**, consultați User Assistance.

Efectuarea testului cobas® MPX test pe cobas® 5800 System

Procedura de testare este descrisă în detaliu în **cobas® 5800 System User Assistance**. Figura 4 de mai jos prezintă pe scurt procedura. Consultați software-ul **cobas® Synergy User Assistance**, după caz, pentru detalii despre procedurile opționale de pooling.

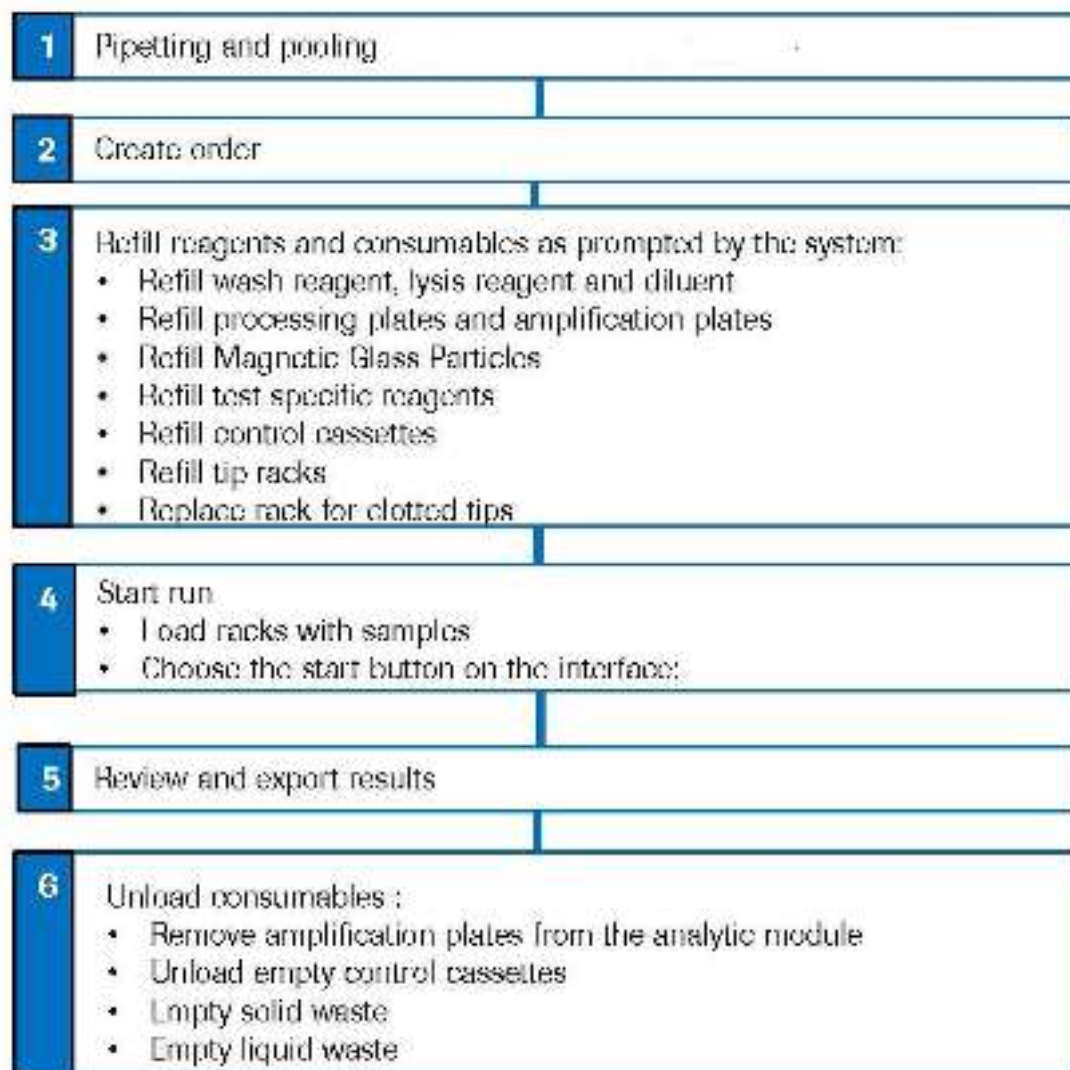
Figura 4 Procedura de testare **cobas® MPX** pe **cobas® 5800 System**

1	Pipetting and pooling
2	Loading sample racks onto the system • Load sample racks onto the system • Order tests manually if no LIS orders are available
3	Refill reagent and consumables as prompted by the system • Load test specific reagent cassette(s) • Load control mini racks • Load processing tips • Load elution tips • Load processing plates • Load liquid waste plates • Load amplification plates • Load MGP cassette • Refill specimen diluent • Refill lysis reagent • Refill wash reagent
4	Start the run by choosing the Start button manually on the user interface. All subsequent runs will start automatically if not manually postponed.
5	Review results
6	Remove any sample tubes Clean up the instrument • Empty reagent cassettes • Empty Control mini racks • Empty amplification plate drawer • Empty liquid waste • Empty solid waste

Efectuarea testului cobas® MPX test pe cobas® 6800/8800 Systems

Procedura de testare este descrisă în detaliu în Manualul de utilizare al cobas' 6800/8800 Systems și în Manualul de utilizare al cobas p 680 instrument sau în cobas® Synergy User Assistance, după caz, pentru detalii referitoare la procedurile opționale de pooling. Figura 5 de mai jos prezintă pe scurt procedura.

Figura 5 Procedura de testare cobas® MPX pe cobas® 6800/8800 System



Rezultate

cobas® 5800 or **cobas® 6800/8800 Systems** detectează și discriminează automat ARN HIV, ARN HCV și ADN HBV simultan pentru probe și controale.

Controlul calității și validarea rezultatelor pe **cobas® 5800 System**

Sistemul **cobas® 5800** va fi livrat cu setarea implicită a controalelor (pozitive și negative) programate la fiecare run, dar poate fi configurat la un program de control mai puțin frecvent, de către un inginer de service Roche sau contactând asistența tehnică pentru clienți Roche, pe baza proceduri de laborator și/sau reglementări locale.

- Un control negativ [(-) C] și trei controale pozitive, [MPX M (+) C, MPX O (+) C, și MPX 2 (+) C] sunt procesate cel puțin la fiecare 24 de ore sau cu fiecare lot de kit nou.
- În **cobas® 5800 System** și/sau raport, verificați semnele (fanioane) și rezultatele asociate acestora pentru a asigura validitatea controlului.
- Lotul este valid dacă nu apare niciun fanion în cazul niciunuia dintre cele patru seruri de control.

Invalidarea rezultatelor este efectuată automat de către sistemul **cobas® 5800** pe baza de control negativ sau pozitiv nereușit.

Rezultatele controlului pe **cobas® 5800 System**

Rezultatele controlului sunt prezentate pe **cobas® 5800** software în “Controls” app.

- Controalele sunt marcate cu “Valid” în colonița “Control result” dacă toate Țintele controlului sunt raportate valide. Controalele sunt marcate cu ‘Invalid’ în colonița “Control result” dacă toate sau una din Țintele controlului sunt raportate ca invalid.
- Controalele calificate ca ‘Invalid’ sunt marcate cu un fanion în colonița “Flags”. Mai multe informații despre motivul pentru care este controlul raportat invalid, inclusiv informații despre fanion, vor fi afișate în vizualizarea de detaliu: “*detail view*”.
- Dacă unul dintre controalele pozitive este invalid, repetați testarea tuturor controalelor pozitive și a tuturor probelor asociate. Dacă controlul negativ este invalid, repetați testarea tuturor controalelor și a tuturor probelor asociate.

Tabel 11 Marcaje de control pentru controalele pozitive și negative pe **cobas® 5800 System**

Control negativ	Marcaj	Rezultat	Interpretare
(-) C	Este afișat un fanion	Invalid	Întregul lot va fi desemnat ca nevalid în cazul când pentru (-) C este invalid.
Control pozitiv	Marcaj	Rezultat	Interpretare
MPX M (+) C	Este afișat un fanion	Invalid	Întregul lot va fi desemnat ca nevalid în cazul când pentru MPX M (+) C este invalid.
MPX O (+) C	Este afișat un fanion	Invalid	Întregul lot va fi desemnat ca nevalid în cazul când pentru MPX O (+) C este invalid.
MPX 2 (+) C	Este afișat un fanion	Invalid	Întregul lot va fi desemnat ca nevalid în cazul când pentru MPX 2 (+) este invalid.

Dacă unul dintre controale este invalid, repetați testarea controlului(lor) respectiv și a tuturor probelor asociate.

Controlul calității și validarea rezultatelor pe cobas[®] 6800/8800 Systems

- Impreună cu fiecare lot sunt procesate un control negativ [(—) C] și trei pozitive [MPX M (+) C, MPX O (+) C și MPX 2 (+) C].
- Verificați marcajele și rezultatele asociate acestora în software-ul și/ sau raportul cobasⁱ 6800/8800, pentru a vă asigura de valabilitatea lotului.
- Lotul este valid dacă nu apare niciun fanion în cazul niciunuia dintre cele patru seruri de control.

Nevalidarea rezultatelor este efectuată automat de software-ul cobas^x 6800/8800, pornind de la controlul negativ și pozitiv nereușit.

Marcaje de control pe cobas[®] 6800/8800 Systems

Table 12 Marcaje de control pentru controalele pozitive și negative

Control negativ	Marcaj	Rezultat	Interpretation
(-) C	Q02	Invalid	Întregul lot va fi desemnat ca nevalid în cazul când pentru (-) C este invalid.
Control pozitiv	Marcaj	Rezultat	Interpretare
MPX M (+) C	Q02	Invalid	Întregul lot va fi desemnat ca nevalid în cazul când pentru MPX M (+) C este invalid.
MPX O (+) C	Q02	Invalid	Întregul lot va fi desemnat ca nevalid în cazul când pentru MPX O (+) C este invalid.
MPX 2 (+) C	Q02	Invalid	Întregul lot va fi desemnat ca nevalid în cazul când pentru MPX 2 (+) este invalid.

Dacă unul dintre controale este invalid, repetați testarea controlului(lor) respectiv și a tuturor probelor asociate.

Interpretarea rezultatelor

Pentru un lot valid, verificați marcajele prezente în cazul fiecărei probe individuale în software-ul și/ sau raportul **cobas®** 5800/6800/8800. Interpretarea rezultatelor se efectuează după cum urmează:

- Un lot valid poate include atât rezultate valide, cât și nevalide de la probe de donator, în funcție de marcajele obținute pentru probele individuale.
- Rezultatele probelor sunt valide numai dacă controalele pozitive respective și controlul negativ ale lotului aferent sunt valide.

Pentru fiecare probă, se măsoară simultan patru parametri: HIV, HCV, HBV și controlul intern. Rezultatele finale ale probei în urma testării **cobasⁱ MPX** sunt raportate de către software. În plus față de rezultatele generale, vor fi afișate rezultate țintă individuale în software-ul **cobasⁱ 5800/6800/8800**, care trebuie interpretate după cum urmează:

Tabel 13 Rezultate-țintă pentru interpretarea rezultatelor țintă individuale

Target results	Interpretation
HIV Non-Reactive	Nu se detectează semnal țintă pentru HIV și semnal IC.
HIV Reactive	Se detectează semnal țintă pentru HIV, iar semnalul IC este posibil să fie detectat sau nu.
HCV Non-Reactive	Nu se detectează semnal țintă pentru HCV și semnal IC.
HCV Reactive	Se detectează semnal țintă pentru HCV, iar semnalul IC este posibil să fie detectat sau nu.
HBV Non-Reactive	Nu se detectează semnal țintă pentru HBV și semnal IC.
HBV Reactive	Se detectează semnal țintă pentru HBV, iar semnalul IC este posibil să fie detectat sau nu.
Invalid	Nu se detectează semnal țintă și de control intern.

Dacă utilizați software-ul **cobas® Synergy**, revizuirea calculului rezultatului final trebuie efectuată prin intermediul **cobas® Software Synergy**.

Informații suplimentare pentru interpretarea rezultatelor pe cobas® 5800 System

Rezultatele probelor sunt prezentate în sistemul cobas® 5800. Se recomandă revizuirea rezultatelor în cobas® Software Synergy.

- Eșantioanele asociate cu un lot de control valid (așa cum este definit de configurația controlului sistemului) sunt afișate ca „Valid” în coloana „Rezultatul controlului”. Eșantioanele asociate cu un lot de control eșuat sunt afișate ca „Invalid” în Coloana „Rezultatul controlului”.
- Dacă controalele asociate ale unui rezultat sunt invalide, un indicator specific va fi adăugat la rezultatul eșantionului, după cum urmează:
 - Q05D : Eșec de validare a rezultatului din cauza unui control pozitiv nevalid
 - Q06D : Eșec de validare a rezultatului din cauza controlului negativ nevalid
- Valorile din coloana „Rezultate” pentru rezultatul individual al eșantionului țintă trebuie interpretate așa cum se prezintă în Tabelul 13 de mai sus.
- Sistemul cobas® 5800 va afișa rezultatele țințelor individuale. Rezultatul general va fi afișat numai în vizualizarea rezultatelor software-ului cobas® Synergy.
- Pentru informații mai detaliate despre rezultatele eșantionului și semnalizatoarele, consultați **cobas® 5800 System User Assistance**

Repetăți testarea probei/lor individuale

Eprubetele de probă cu un rezultat final de Nevalid pentru una dintre ținte necesită repetarea testului, indiferent de rezultatele valide obținute pentru celelalte ținte.

Limitări de procedură

- Testul cobasⁱ MPX a fost evaluat numai pentru utilizarea în combinație cu cobasⁱ MPX Control Kit, cobasⁱ NHP Negativ Control Kit, cobas omni MGP Reagent, cobas omni Lysis Reagent, cobas omni Specimen Diluent și cobas omni Wash Reagent pentru utilizarea cu **cobasⁱ 5800/6800/8800 Systems**.
- Rezultatele demne de încredere depind de aplicarea procedurilor corespunzătoare de recoltare, păstrare și manipulare a probelor.
- A nu se utiliza plasmă heparinizată împreună cu acest test, deoarece s-a demonstrat că heparina inhibă PCR.
- Detectarea ARN HIV-1 Grupul M, ARN HIV-1 Grupul O, ARN HIV-2, ARN HCV și ADN HBV depinde de numărul de particule ale virusului prezente la nivelul probei și poate fi influențată de recoltarea, păstrarea și manipularea probei, factori legați de pacient (de ex., vârsta, prezența simptomelor) și/ sau stadiul infecției și mărimea poolului.
- Deși rare, mutațiile din cadrul regiunilor extrem de bine conservate ale unui genom, acoperite de testul cobasⁱ MPX, pot influența substanțele de amorsare și/sau legarea sondei, ducând la nereușirea detectării prezenței virusului.
- Datorită diferențelor inerente dintre modelele tehnologice, se recomandă ca, înainte de trecerea de la un model tehnologic la următorul, utilizatorii să efectueze studii corelate în cadrul propriului laborator, pentru a observa diferențele tehnologice. Utilizatorii trebuie să urmeze propriile lor politici/ proceduri specifice.

Echivalența sistemului/compararea sistemului

Echivalența sistemului cobas® 5800 cu sistemele cobas® 6800/8800 a fost demonstrată prin studii de echivalență. Rezultatele prezentate în aceste instrucțiuni de utilizare se bazează pe performanțe echivalente pentru toate sistemele.

Evaluarea performanței non-clinice efectuată pe cobas® 6800/8800

Caracteristici cheie de performanță Probe donatori vii

Limita de detecție (LoD)

Standardele internaționale ale OMS/Standardele primare Roche

Limitele de detecție (LoD) ale testului **cobas®** MPX ARN HIV-1 Grupul M, ARN HIV-1 Grupul O, ARN HIV-2, ARN HCV și ADN HBV au fost determinate aplicând următoarele standarde:

- Al treilea Standard Internațional al OMS pentru ARN HIV-1 Grup M (NIBSC, cod 10/152)
- Standardul Internațional OMS pentru ARN HIV-2 (NIBSC, cod 08/150) ³⁹
- Standardele Primare Roche pentru ARN HIV-1 Grup O
- Al doilea Standard Internațional al OMS pentru ARN HCV (NIBSC, cod 96/798)
- Al treilea Standard Internațional al OMS pentru AND HBV (NIBSC 10/264)

În prezent, nu este disponibil un standard internațional pentru ARN HIV-I Grupul O. Standardul Roche ARN HIV-1 Grup O este conform cu CBER panoul de referință HIV-1 Subtip ARN Lot 01. Standardele Primare Roche pentru ARN HIV-I Grup O sunt derivate din stocuri de culturi de viruși disponibile pe piață, P/N 2420 (Nr. Art. 500493, SeraCare Life Sciences).

Pentru Standardele Internaționale ale OMS pentru HIV-1 Grupul M, HCV și HBV, HIV-2 și Standardul Primar Roche pentru HIV-1 Grupul O, 3 serii de diluții independente co-formulate pentru fiecare standard viral pentru membrii HIV-1 Grupul M, HCV și HBV și formulate individual pentru HIV-I Grupul O și HIV-2, au fost pregătite cu plasmă EDTA umană, normală, virus-negativă (HIV, HBV și HCV). Fiecare serie de diluție a fost testată utilizând 3 loturi diferite ale kiturilor de test cobas' MPX, cu aproximativ 63 probe replică pe lot, în total aproximativ 189 de replici per concentrație. Pentru Standardul Internațional al OMS pentru HIV-2, au fost testate 33 de replici per lor din 3 diluții independente și 3 loturi de reactivi, însumând astfel un total de 99 replici per concentrație. Pentru fiecare virus, a fost utilizată analiza PROBIT de 95% (Tabelul 11) și analiza PROBIT de 50% (Tabelul 12) pe datele combinate între seriile de diluție și loturile de reactivi, pentru a estima LOD, împreună cu limita inferioară și superioară a intervalelor de încredere 95%. Ratele de reactivitate observate în cadrul studiilor LOD pentru fiecare virus sunt prezentate în Tabelul 16 până la Tabelul 20.

Tabel 14 Rezultate analizei PROBIT de 95% pe datele LOD colectate cu standarde virale în plasmă EDTA și ser

Matrice	Analit	Unități de măsură	LoD	Limită inferioară de încredere de 95%	Limită superioară de încredere de 95%
Plasmă EDTA	HIV-1 Group M	IU/mL	25.7	21.1	32.8
	HIV-1 Group O	copii/mL	8.2	7.0	10.0
	HIV-2	IU/mL	4.0	3.3	5.2
	HCV	IU/mL	7.0	5.9	8.6
	HBV	IU/mL	1.4	1.2	1.7
Ser	HIV-1 Group M	IU/mL	23.7	20.0	29.1
	HIV-1 Group O	copii/mL	12.2	10.3	14.9
	HIV-2	IU/mL	4.4	3.5	5.8
	HCV	IU/mL	8.1	6.8	10.1
	HBV	IU/mL	1.3	1.1	1.5

Tabel 15 Rezultate analizei PROBIT de 50% pe datele LOD colectate cu standarde virale în plasmă EDTA și ser

Matrice	Analit	Unități de măsură	LoD	Limită inferioară de încredere de 95%	Limită superioară de încredere de 95%
Plasmă EDTA	HIV-1 Group M	IU/mL	3.8	3.4	4.3
	HIV-1 Group O	copies/mL	1.7	1.5	1.9
	HIV-2	IU/mL	0.9	0.8	1.1
	HCV	IU/mL	1.3	1.1	1.4
	HBV	IU/mL	0.3	0.3	0.3
Ser	HIV-1 Group M	IU/mL	4.6	4.1	5.1
	HIV-1 Group O	copies/mL	2.5	2.2	2.7
	HIV-2	IU/mL	0.9	0.8	1.1
	HCV	IU/mL	1.4	1.3	1.6
	HBV	IU/mL	0.3	0.3	0.3

Tabel 16 Reactivitatea pentru HIV-1 Grup M în plasma EDTA și ser

Matrice	Concentrația ARN HIV-I Grupul M (UI/ml)	Număr reactive	Număr replici valide	% Reactive	Pragul inferior de încredere la 95% (unidirecțional)
Plasmă EDTA	30	186	188	98.9%	96.7%
	15	170	189	89.9%	85.6%
	7.5	124	189	65.6%	59.5%
	4.5	96	189	50.8%	44.6%
	1.5	50	189	26.5%	21.2%
Ser	30	186	189	98.4%	95.9%
	15	170	189	89.9%	85.6%
	7.5	123	189	65.1%	59.0%
	4.5	85	189	45.0%	38.8%
	1.5	31	189	16.4%	12.1%

Tabel 17 Rezumat rate de reactivitate pentru HIV-I Grupul O în plasmă EDTA și ser

Matrice	Concentrație ARN HIV-I Grupul O (copii/ml)	Număr reactive	Număr replici valide	% Reactive	Pragul inferior de încredere la 95% (unidirecțional)
Plasmă EDTA	18	187	187	100.0%	98.4%
	9	181	187	96.8%	93.8%
	4.5	162	189	85.7%	80.8%
	2.7	117	189	61.9%	55.7%
	0.9	57	189	30.2%	24.7%
Ser	18	186	187	99.5%	97.5%
	9	173	188	92.0%	88.0%
	4.5	142	189	75.1%	69.4%
	2.7	79	189	41.8%	35.8%
	0.9	39	189	20.6%	15.9%

Tabel 18 Rezumat rate de reactivitate pentru HIV-2 în plasmă EDTA și ser

Matrice	Concentrația ARN HIV-2 (UI/ml)	Număr reactive	Număr replici valide	% Reactive	Pragul inferior de încredere la 95% (unidirecțional)
Plasmă EDTA	10	98	98	100.0%	97.0%
	5	98	99	99.0%	95.3%
	2.5	80	98	81.6%	74.0%
	1.5	71	99	71.7%	63.3%
	0.5	26	99	26.3%	19.1%
Ser	10	98	98	100.0%	97.0%
	5	98	99	99.0%	95.3%
	2.5	81	99	81.8%	74.2%
	1.5	63	98	64.3%	55.6%
	0.5	28	98	28.6%	21.1%

Tabel 19 Rezumat rate de reactivitate pentru HCV în plasmă EDTA și ser

Matrice	Concentrația ARN HCV (IU/mL)	Număr reactive	Număr replici valide	% Reactive	Pragul inferior de încredere la 95% (unidirecțional)
Plasmă EDTA	12	187	188	99.5%	97.5%
	6	178	189	94.2%	90.6%
	3	148	189	78.3%	72.8%
	1.8	112	189	59.3%	53.0%
	0.6	50	189	26.5%	21.2%
Ser	12	186	189	98.4%	95.9%
	6	173	189	91.5%	87.4%
	3	139	189	73.5%	67.7%
	1.8	112	189	59.3%	53.0%
	0.6	41	189	21.7%	16.9%

Tabel 20 Rezumat rate de reactivitate pentru HBV în plasma EDTA și ser

Matrice	ADN HBV concentrație (IU/mL)	Număr reactive	Număr replici valide	% Reactive	Pragul inferior de încredere la 95% (unidirecțional)
EDTA plasmă	3.40	188	188	100.0%	98.4%
	1.70	184	189	97.4%	94.5%
	0.85	165	189	87.3%	82.6%
	0.51	126	189	66.7%	60.6%
	0.17	58	189	30.7%	25.2%
Ser	3.40	189	189	100.0%	98.4%
	1.70	184	189	97.4%	94.5%
	0.85	166	189	87.8%	83.2%
	0.51	140	189	74.1%	68.3%
	0.17	52	189	27.5%	22.2%

Reproductibilitate

Reproductibilitatea testului cobasⁱ MPX pe cobasⁱ 6800/8800 Systems a fost determinată cu ajutorul următoarelor standarde:

- Standardele Secundare Roche pentru HIV-I Grupul M, HCV și HBV
- Standardele Primare Roche pentru HIV-I Grupul O și HIV-2.

Acest studiu a constatat în testarea a 3 panouri co-formulate între membrii HIV-1 Grupul M, HCV și HBV și formulate individual cu membrii HIV-I Grupul O și HIV-2, la concentrații de aproximativ 0.5 x, 1 x și 2 x LOD a testului cobasⁱ MPX pentru fiecare virus. Testarea a fost efectuată pentru următoarele componente de variabilitate:

- variabilitate variație zilnică, pe perioada a 3 zile
- variabilitate lot-lot, utilizând 3 loturi diferite de reactivi din testul cobasⁱ MPX
- variabilitate instrument-instrument, utilizând 3 cobasⁱ 8800 System diferite

Au fost testate aproximativ 21 de replici cu fiecare dintre cele 3 panouri, însumând un total de 63 replici cu fiecare lot de reactiv. Toate datele valide de reproductibilitate au fost evaluate calculând procentajul rezultatelor testelor reactive pentru fiecare nivel de concentrație în cadrul tuturor componentelor variabile.

Au fost calculate limitele intervalului de încredere la 95% bidirecțional pentru fiecare rată de reactivitate, pentru fiecare dintre cele trei niveluri de HIV-I Grupul M, HIV-I Grupul O, HIV-2, HCV și HBV testate pe durata a 3 zile, 3 loturi de reactiv și 3 cobasⁱ 8800 System. Testul cobas® MPX este reproductibil pe perioada mai multor zile, loturi de reactivi și pe instrumente multiple. Rezultatele variabilității de la lot-la-lot al reactivului sunt rezumate în Tabelul 21.

Tabel 21 Rezumat variabilitate de la lot-la-lot a reactivului **cobas®** MPX

Analit	Concentrație	Lot reactiv	% Reactive (reactive/replici valide)	Limită inferioară de încredere de 95%	Limită superioară de încredere de 95%
HIV-1 Grup M	2 x LoD	1	100.0% (63/63)	94.3%	100.0%
		2	100.0% (63/63)	94.3%	100.0%
		3	100.0% (63/63)	94.3%	100.0%
	1 x LoD	1	100.0% (63/63)	94.3%	100.0%
		2	98.4% (62/63)	91.5%	100.0%
		3	100.0% (63/63)	94.3%	100.0%
	0.5 x LoD	1	85.7% (54/63)	74.6%	93.3%
		2	95.2% (60/63)	86.7%	99.0%
		3	92.1% (58/63)	82.4%	97.4%
HIV-1 Grup O	2 x LoD	1	100.0% (63/63)	94.3%	100.0%
		2	100.0% (63/63)	94.3%	100.0%
		3	100.0% (63/63)	94.3%	100.0%
	1 x LoD	1	92.1% (58/63)	82.4%	97.4%
		2	93.7% (59/63)	84.5%	98.2%
		3	93.7% (59/63)	84.5%	98.2%
	0.5 x LoD	1	74.6% (47/63)	62.1%	84.7%
		2	76.2% (48/63)	63.8%	86.0%
		3	74.6% (47/63)	62.1%	84.7%

Analit	Concentrație	Lot reactiv	% Reactive (reactive/ repli valide)	Limită inferioară de încredere de 95%	Limită superioară de încredere de 95%
HIV-2	2 x LoD	1	100.0% (63/63)	94.3%	100.0%
		2	100.0% (63/63)	94.3%	100.0%
		3	98.4% (62/63)	91.5%	100.0%
	1 x LoD	1	82.5% (52/63)	70.9%	90.9%
		2	93.7% (59/63)	84.5%	98.2%
		3	87.3% (55/63)	76.5%	94.4%
	0.5 x LoD	1	74.6% (47/63)	62.1%	84.7%
		2	71.4% (45/63)	58.7%	82.1%
		3	73.0% (46/63)	60.3%	83.4%
HCV	2 x LoD	1	100.0% (63/63)	94.3%	100.0%
		2	100.0% (63/63)	94.3%	100.0%
		3	100.0% (63/63)	94.3%	100.0%
	1 x LoD	1	100.0% (63/63)	94.3%	100.0%
		2	100.0% (63/63)	94.3%	100.0%
		3	98.4% (62/63)	91.5%	100.0%
	0.5 x LoD	1	77.8% (49/63)	65.5%	87.3%
		2	98.4% (62/63)	91.5%	100.0%
		3	93.7% (59/63)	84.5%	98.2%
HBV	2 x LoD	1	100.0% (63/63)	94.3%	100.0%
		2	100.0% (63/63)	94.3%	100.0%
		3	100.0% (63/63)	94.3%	100.0%
	1 x LoD	1	90.5% (57/63)	80.4%	96.4%
		2	90.5% (57/63)	80.4%	96.4%
		3	93.7% (59/63)	84.5%	98.2%
	0.5 x LoD	1	84.1% (53/63)	72.7%	92.1%
		2	76.2% (48/63)	63.8%	86.0%
		3	77.8% (49/63)	65.5%	87.3%

Verificarea genotipului

Funcționalitatea testului cobasⁱ MPX în detectarea subtipurilor de HIV-1 Grupul M (A-H, J, K, BF, BG) și ale formelor recombinante în circulație (CRF01_AE și CRF02_AG), HIV-1 Grupul O, HIV-1 Grupul N și a subtipurilor de HIV-2 (A și B), a genotipurilor de HCV (1 - 6) și a genotipurilor de HBV (A-H și mutantul precore) a fost determinată prin testarea probelor clinice unice și/ sau a izolațiilor cultivate pentru fiecare subtip sau genotip listat în Tabelul 22 până la Tabelul 26.

HIV-1 Grup M

Un total de 115 probe clinice unice HIV-1 Grupul M cu subtip HIV-1 cunoscut au fost cuantificate pentru concentrația HIV-1 utilizând testul COBASⁱ AmpliPrep/COBAS^z TaqMan^h HIV-1 Test, v2.0. Toate cele 115 probe au fost testate după diluția cu plasmă EDTA umană, normală, virus-negativă (HIV, HCV și HBV) la 5 x LOD a testului cobasⁱ MPX, dintre care 102 au fost testate și pure (nediluate). Toate cele 115 probe clinice cu subtipuri cunoscute au fost detectate pure și/sau la 5 x LoD (Tabel 22).

Table 22 Probe clinice HIV-1 Grup M

Subtip	% Reactive (reactiv/probe testate) pure	0/0 Reactive (reactiv/probe testate) diluate la 5 x LOD
A	100.0% (12/12)	100.0% (12/12)
CRF01_AE	100.0% (12/12)	100.0% (12/12)
CRF02_AG	100.0% (12/12)	100.0% (12/12)
B	100.0% (11/11)	100.0% (11/11)
C	100.0% (12/12)	100.0% (12/12)
D	100.0% (11/11)	100.0% (11/11)
F	100.0% (10/10)	100.0% (10/10)
G	100.0% (12/12)	100.0% (12/12)
H	100.0% (10/10)	100.0% (10/10)
BF	Not tested*	100% (3/3)
BG	Not tested*	100% (4/4)
J	Not tested*	100% (2/2)
K	Not tested*	100% (4/4)

*Volum insuficient pentru a efectua testare pură

HIV-1 Grup O și HIV-1 Grup N

Un total de 7 izolați cultivați de HIV-I Grupul O și 2 HIV-I Grupul N a fost testat după pregătirea de diluții logaritmice în plasmă EDTA umană, normală, virus-negativă (HIV, HCV și HBV). Pentru izolații de HIV-1 Grupul O, un total de 28 replici din 7 izolați au fost testați utilizând câte 4 replici ale fiecărei diluții. Pentru izolații de HIV-I Grupul N, au fost testați doi izolați. Un total de 4 replici a fost testat pentru un izolat din diluție 1:1.00E+02 la 1:1.00E+03 și 1 replică a fost testată pentru al doilea izolat la diluție de 1:1.00E+04. Izolații cultivați de HIV-1 Grupul O au fost detectați la o diluție de până la 1:1.00E+07, iar izolații cultivați pentru Grupul N au fost detectați la o diluție de până la 1:1.00E+04 (Tabel 23).

Table 23 Izolat cultivat HIV-1 Grupul O și HIV-1 Grupul N

Diluția probei	% Reactive (reactive/ replici valide testate)	
	HIV-1 Grup O	HIV-1 Grup N
1:1.00E+02	100.0% (28/28)	100.0% (4/4)
1:1.00E+03	100.0% (28/28)	100.0% (4/4)
1:1.00E+04	89.3% (25/28)	20% (1/5)
1:1.00E+05	71.4% (20/28)	0.0% (0/4)
1:1.00E+06	71.4% (20/28)	0.0% (0/4)
1:1.00E+07	71.4% (20/28)	0.0% (0/4)

HIV-2

Un total de 5 izolații cultivate de HIV-2 subtipul A (4) și B (1) a fost testat după pregătirea de diluții logaritmice în plasmă EDTA umană, normală, virus-negativă (HIV, HCV și HBV). Pentru subtipul A, a fost testat un număr total de 16 replici per 4 izolații, pentru fiecare diluție. Pentru I izolat al subtipului B, au fost testate în total 4 replici pentru fiecare diluție. Un total de II probe clinice HIV-2 subtipul A (5) și B (6) a fost testat după pregătirea de diluții logaritmice în plasmă EDTA umană, normală, virus-negativă. Pentru subtipul A, a fost testat un număr total de 20 replici per 5 probe clinice, iar pentru subtipul B, un total de 24 replici per 6 probe clinice, utilizând 4 replici pentru fiecare diluție. Toți izolații cultivate au fost detectați cu ajutorul testului cobas' MPX. Probele clinice au fost detectate de testul cobas' MPX la diluții de până la 1:1.00E+03 în cazul subtipurilor A și B. Rezultatele generale sunt prezentate în rezumat în Tabel 24.

Tabel 24 Izolat cultivat și probe clinice HIV-2

Diluția probei	% Reactive (reactive/ replici valide testate)			
	Izolat cultivat		Probă clinică	
	Subtype A	Subtype B	Subtype A	Subtype B
1:1.00E+02	100.0% (16/16)	100.0% (4/4)	100.0% (20/20)	100.0% (24/24)
1:1.00E+03	100.0% (16/16)	100.0% (4/4)	65.0% (13/20)	50.0% (12/24)
1:1.00E+04	100.0% (15/15)	100.0% (4/4)	25.0% (5/20)	0.0% (0/24)
1:1.00E+05	100.0% (16/16)	100.0% (4/4)	5/0% (1/20)	0.0% (0/24)
1:1.00E+06	100.0% (16/16)	100.0% (4/4)	0.0% (0/20)	0.0% (0/24)
1:1.00E+07	81.2% (13/16)	0% (0/4)	0.0% (0/20)	0.0% (0/24)

HCV

Un total de 96 probe clinice unice HCV cu genotip HCV cunoscut a fost cuantificat pentru concentrații HCV utilizând testul COBASⁱ AmpliPrep/COBASⁱ TaqMan[®] HCV Test, v2.0. Toate cele 96 probe clinice HCV cu genotipi cunoscuți au fost testate după diluția cu plasmă EDTA umană, normală, virus-negativă (HIV, HCV și HBV) la 5 x LOD a testului cobasⁱ MPX. Dintre acestea, 95 de probe au fost testate și pure. Toate probele au fost testate într-o singură replică. Toate cele 96 de probe clinice HCV pozitive au fost detectate pure și/ sau diluate conform rezumatului din Tabelul 25.

Table 25.

Tabel 25 probe clinice HCV

Genotip	% Reactive (reactiv/probe testate) pure	0/0 Reactive (reactiv/probe testate) diluate la 5 x LOD
1a	100.0% (9/9)	100.0% (9/9)
1b	100.0% (12/12)	100.0% (12/12)
1	100.0% (12/12)	100.0% (12/12)
2b	100.0% (1/1)	100.0% (1/1)
2	100.0% (13/13)	100.0% (13/13)
3a	100.0% (12/12)	100.0% (12/12)
3	100.0% (1/1)	100.0% (1/1)
4	100.0% (13/13)	100.0% (13/13)
5a	100.0% (10/10)	100.0% (10/10)
5	100.0% (2/2)	100.0% (2/2)
6	100.0% (10/10)	100.0% (11/11)

HBV

Un total de 94 probe clinice unice HBV cu genotip HBV și mutanți precore cunoscuți a fost cuantificați pentru concentrații HBV utilizând testul COBASⁱ AmpliPrep/COBAS^S TaqMan[®] HBV Test. Toate cele 94 probe clinice HBV cu genotipuri cunoscute au fost testate pure și/ sau diluate cu plasmă EDTA umană, normală, virus-negativă (HIV, HCV și HBV) la 5 x LOD a testului cobasⁱ MPX. Toate probele au fost testate într-o singură replică. Toate cele 94 de probe clinice HBV pozitive au fost detectate pure și/ sau diluate conform rezumatului din Tabelul 26.

Tabel 26 probe clinice HBV

Genotip	% Reactive (reactiv/probe testate) pure	% Reactive (reactiv/probe testate) dilate la 5 x LOD
A	100.0% (15/15)	100.0% (15/15)
B	100.0% (12/12)	100.0% (11/11)
C	100.0% (10/10)	100.0% (9/9)
D	100.0% (12/12)	100.0% (12/12)
E	100.0% (12/12)	100.0% (11/11)
F	100.0% (12/12)	100.0% (12/12)
G	Not tested*	100% (1/1)
H	100.0% (8/8)	100.0% (8/8)
Pre-core Mutant	100.0% (12/12)	100.0% (12/12)

*Volum insuficient pentru a efectua testare pură

Seroconversion panels

Funcționalitatea testului cobas[®] MPX a fost evaluată utilizând panouri de seroconversie disponibile pe piață pentru HIV -I Grupul M, HCV și HBV. Rezultatele testului cobas[®] MPX au fost comparate cu rezultatele pentru aceleași panouri testate utilizând testul cobas[®] TaqScreen MPX, licențiat de FDA, pe cobas s 201 system. Suplimentar, a fost efectuată o comparație între testul cobas[®] MPX și testele de serologie licențiate CE-IVD și FDA pentru fiecare țintă.

Panouri de seroconversie HIV-1 Grup M

Au fost utilizate zece panouri de seroconversie disponibile pe piață. Fiecare membru al panoului a fost testat pur și diluat 1:6 și 1:96, pentru a simula testarea în pooluri pentru testarea cu **cobas[®] MPX** și **cobas[®] TaqScreen MPX Test**. Rezultatele testului cobas[®] MPX au fost comparate cu rezultatele obținute cu ajutorul testului cobas[®] TaqScreen MPX și cu rezultatele testelor HIV de serologie licențiate de CE-IVD și FDA care au fost testate pure. Rezultatele generale de performanță sunt prezentate în Tabelul 27.

Table 27 Performanța **cobas[®] MPX** pe panourile de seroconversie HIV

Panouri de seroconversie HCV	Număr zile detectare mai rapidă decât Anticorp/Antigen HIV sau ARN HIV								
	Abbott ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo: Pure			Abbott PRISM HIV Ag/Ab Combo: Pure			Testul TaqScreen MPX: Pure, 1:6, 1:96		
	Număr zile detectare mai rapidă cu cobas@ MPX								
	Pure	1:6	1:96	Pure	1:6	1:96	Pure	1:6	1:96
1	3	3	3	3	3	3	0	0	0
2	7	2	2	12	7	7	5	0	0
3	7	5	5	7	5	5	2	0	0
4	15	15	8	15	15	8	0	0	0
5	7	7	7	7	7	7	0	0	2
6	10	3	3	10	3	3	2	0	0
7	9	9	7	9	9	7	0	0	0
8	11	11	9	11	11	9	0	0	0
9	2	2	2	2	2	2	0	0	0
10	7	7	7	7	7	7	0	0	2
Minim	2	2	2	2	2	2	0	0	0
Media	7.8	6.4	5.3	8.3	6.9	5.8	0.9	0	0.4
Maxim	15	15	15	15	15	9	5	0	2

Panouri de seroconversie HCV

Zece panouri de seroconversie disponibile pe piață au fost utilizate. Fiecare membru al panoului a fost testat pur și diluat 1:6 și 1:96, pentru a simula testarea în pooluri cu testele cobasⁱ MPX și cobasⁱ TaqScreen MPX. Rezultatele testului cobasⁱ MPX au fost comparate cu rezultatele obținute cu ajutorul testului cobasⁱ TaqScreen MPX și cu rezultatele testelor HCV de serologie licențiate de CE-IVD și FDA care au fost testate pure. Rezultatele generale de performanță sunt prezentate în Tabelul 28.

Table 28 Performanța testului **cobas[®] MPX** test pe panourile de seroconversie HCV

Panouri de seroconversie HCV	Număr zile detectare mai rapidă decât Anticorp/Antigen HCV sau ARN HCV								
	ORTHO HCV Versiune 3.0 ELISA: Pure			Abbott PRISM HCV: Pure			cobas® TaqScreen MPX Test: Pure, 1:6, 1:96		
	Număr zile detectare mai rapidă cu cobas@ MPX								
	Pure	1:6	1:96	Pure	1:6	1:96	Pure	1:6	1:96
1	13	13	13	13	13	13	0	0	0
2	23	23	23	23	23	23	0	0	0
3	33	33	33	33	33	33	-6	0	0
4	32	32	32	32	32	32	0	0	0
5	38	38	38	38	38	38	-24**	0	0
6	34	34	34	34	34	34	0	0	0
7*	11	11	11	11	11	11	0	0	0
8	65	65	65	65	65	65	0	0	0
9*	13	13	13	16	16	16	0	0	0
10*	21	21	21	21	21	21	0	0	0
Minim	13	13	13	13	13	13	-24	0	0
Medie cu excluderi*	34	34.	34	34	34	34	-3	0	0
Maxim	65	65	65	65	65	65	0	0	0

* Panourile care au fost în mod consecvent reactive la testul cobas[®] MPX, începând de la data primei prelevări, au fost excluse din sumarul calculelor pentru numărul minim, mediu și maxim de zile de detectare mai rapidă față de anticorpii HCV.

** interval de 24 de zile între recoltări adiacente.

Panouri de seroconversie HBV

Zece panouri de seroconversie disponibile pe piață au fost utilizate. Fiecare membru al panoului a fost testat pur și diluat 1:6 și 1:96, pentru a simula testarea în pooluri cu testele cobas[®] MPX și cobas[®] TaqScreen MPX. Rezultatele testului cobas[®] MPX au fost comparate cu rezultatele obținute cu ajutorul testului cobas[®] TaqScreen MPX și cu rezultatele testelor HBV de serologie licențiate de CE-IVD și FDA care au fost testate pure. Rezultatele generale de performanță sunt prezentate în Tabelul 29.

Table 29 Performance of cobas[®] MPX test on HBV Seroconversion panels

Panouri de seroconversie HBV	Număr zile detectare mai rapidă decât HBsAg sau HBV DNA								
	ORTHO HBSAg ELISA : Pure			Abbott PRISM HBsAg: Pure			cobas® TaqScreen MPX Test: Pure, 1:6, 1:96		
	Număr zile detectare mai rapidă cu cobas@ MPX								
	Neat	1:6	1:96	Neat	1:6	1:96	Neat	1:6	1:96
1	36	19	7	29	12	0	17	0	0
2	19	11	7	8	0	-4*	0	-3	0
3	24	24	0	24	24	0	-7	7	0
4	17	17	0	0	0	-17*	0	0	0
5	30	30	9	28	28	7	0	0	7
6	28	28	17	18	18	7	-8	4	10
7	16	13	5	11	8	0	9	0	5
8	30	28	14	0	-2*	-16*	2	12	0
9	24	24	13	17	17	6	0	2	6
10	38	42	27	29	33	18	-4	15	3
Minim	16	11	0	0	-2	-17	-8	-3	0
Medie	26.2	23.6	9.9	16.4	13.8	0.1	0.9	3.7	3.1
Maxim	38	42	27	29	33	18	17	15	10

* Au fost prezente concentrații scăzute de ADN HBV la membrii diluați ai panourilor, care au fost detectate mai târziu cu testul cobas[®] MPX decât prin serologie; 0.6 UI/ml în Panoul 2 la 1:96, 2.0 UI/ml în Panoul 4 la 1:96 (plus anormal de timpuriu dar rezultat scăzut serologie S/CO), nedetectate în Panoul 8 la 1:6 și 0.5 UI/ml în Panoul 8 la 1:96 și, în schița care prezintă conversia TAN a testului cobas[®] MPX, folosind cuantificarea TAN alternativă.

Specificitatea analitică

Specificitatea analitică a testului cobas' MPX a fost evaluată în ceea ce privește reactivitatea încrucișată cu 25 microorganisme la 10^6 particule, copii sau PFU/ml, care au inclus 18 izolați virali, 6 tulpini bacteriene și 1 izolat de drojdii (Tabelul 30). Microorganismele au fost adăugate la plasmă EDTA umană, normală, virus-negativă (HIV, HCV și HBV) și testate cu și fără virusi HIV -1 Grupul M, HCV, HBV (coformulat), HIV -I Grupul O și HIV -2 adăugați la o concentrație de aproximativ 3 x LOD a testului cobas' MPX pentru fiecare virus. Microorganismele testate nu prezintă reactivitate încrucișată sau interferențe cu testul cobas' MPX.

Tabel 30 Microorganismele testate pentru specificitate analitică

Virusi	Flavivirusi	Bacterii	Levuri
Adenovirus 5	West Nile Virus	<i>Escherichia coli</i>	<i>Candida albicans</i>
Cytomegalovirus	Dengue Virus type 1	<i>Propionibacterium acnes</i>	-
Epstein-Barr Virus	Usutu Virus	<i>Staphylococcus aureus</i>	-
Herpes Simplex Virus type 1	-	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-
Herpes Simplex Virus type 2	-	<i>Streptococcus viridans</i>	-
Hepatitis A Virus	-	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	-
Hepatitis E Virus	-	-	-
Hepatitis G Virus	-	-	-
Human T-cell lymphotropic Virus type I	-	-	-
Human T-cell lymphotropic Virus type II	-	-	-
Human Herpes Virus 6	-	-	-
Influenza Virus A	-	-	-
Parvovirus B19	-	-	-
Chikungunya Virus	-	-	-
Varicella Zoster Virus	-	-	-

Probele de plasmă provenite din fiecare etapă a bolii (Tabelul 31) au fost testate cu și fără virusi HIV-I Grupul M, HCV, HBV (coformulat), HIV-I Grupul O și HIV-2 adăugați la o concentrație de aproximativ 3 x LOD a testului cobas' MPX pentru fiecare virus. Etapele bolii nu reacționează încrucișat sau interferează cu testul cobas' MPX.

Tabel 31 Probe din diferite etape ale bolii testate pentru specificitate analitică

Etapa bolii		
Adenovirus type 5	Herpes Simplex Virus type1	Human T-cell lymphotropic Virus type I
Cytomegalovirus	Herpes Simplex Virus type 2	Human T-cell lymphotropic Virus type II
Dengue Virus	Hepatitis A Virus	Parvovirus B19
Epstein-Barr Virus	Hepatitis E Virus	West Nile Virus

Specificitatea analitică - substanțe care interferează

Substanțe endogene care interferează

Probele de plasmă cu niveluri anormal de ridicate de trigliceride (până la 33.2 g/l), hemoglobină (până la 2 g/l), bilirubină neconjugată (până la 0.236 g/l), albumină (până la 60 g/l) și ADN uman (până la 0.002 g/l) au fost testate cu și fără viruși HIV-1 Grupul M, HCV, HBV (coformulat), HIV-1 Grupul O și HIV-2 adăugați la o concentrație de aproximativ 3 x LOD a testului cobas' MPX. Probele conținând aceste substanțe endogene nu au interferat cu sensibilitatea sau specificitatea testului cobas' MPX.

Substanțe endogene care interferează

Probele de plasmă EDTA umană, normală, virus-negativă (HIV, HCV și HBV) cu niveluri anormal de ridicate de medicamente (Tabelul 32) au fost testate cu și fără HIV-1 Grupul M, HCV, HBV (coformulat), HIV-1 Grupul O și HIV-2 adăugați la o concentrație de aproximativ 3 x LOD a testului cobas' MPX pentru fiecare virus. Aceste substanțe exogene nu au interferat cu sensibilitatea sau specificitatea testului cobas' MPX.

Tabel 32 Probe clinice testate cu medicamente

Denumire medicament testat	Concentrație
Acetaminophen	1324 µmol/L
Acetylsalicylic Acid	3620 µmol /L
Ascorbic Acid	342 µmol/L
Atorvastatin	600 µg Eq/L
Fluoxetine	11.2 µmol/L
Ibuprofen	2425 µmol/L
Loratadine	0.78 µmol/L
Nadolol	3.88 µmol/L
Naproxen	2170 µmol/L
Paroxetine	3.04 µmol/L
Phenylephrine HCL	491 µmol/L
Sertraline	1.96 µmol/L

Corelare

Evaluarea performanței testului cobas® MPX prin comparație cu cobas® TaqScreen MPX Test, v2.0

Performanța testului cobas' MPX și a testului cobas' TaqScreen MPX Test, v2.0 au fost comparate utilizând câte 100 de probe individuale de plasmă seropozitivă pentru HIV-1 Grupul M, HCV și HBV, care au fost testate pure și diluate 1:6. Pentru HIV -2, au fost testate pure 48 de probe seropozitive, iar 99 de probe au fost testate diluate 1:6, iar pentru HIV -I Grupul O, au fost testate 13 probe seropozitive diluate 1:6. Suplimentar, au mai fost testate pure cu ambele metode 103 probe de plasmă seronegative.

Probele seronegative au demonstrat 100% specificitate, generând 103 din 103 rezultate nereactive cu ambele metode.

În cazul probelor pozitive HIV-1 Grupul M, HIV-I Grupul O, HIV -2, HCV și HBV, ambele metode au avut rezultate similare, pornind de la testul McNemars, demonstrând faptul că funcționalitățile testului cobas' MPX și a testului cobas' TaqScreen MPX Test, v2.0 sunt echivalente (Tabel 33 și Tabel 34).

Tabel 33 Corelarea probelor seropozitive (pure)

Metode		Rezultate țintă virale individuale			
cobas® TaqScreen MPX Test, v2.0	cobas® MPX	HIV-1 Group M	HBV	HCV	HIV-2
Non-reactive	Non-reactive	0	0	0	4
Reactive	Non-Reactive	0	0	0	4*
Non-reactive	Reactive	0	0	0	7
Reactive	Reactive	100	100	100	33
Total		100	100	100	48
Test McNemar's, valoare p (bidirecțional, $\alpha=0.05$)		1.0	1.0	1.0	0.55

* Patru probe discordante care au fost nereactive la testul cobas• MPX pentru pur, au prezentat titruri sub limita de cuantificare pentru testul HIV-2 Quant PCR (< 100 copii/ml, Hopital Bichat-Claude Bernard) și au fost nereactive la ambele teste la diluție 1:6.

Table 34 Corelarea probelor seropozitive (diluție 1:6)

Metode		Rezultate țintă virale individuale				
cobas[®] TaqScreen MPX Test, v2.0	cobas[®] MPX	HIV-1 M	HBV	HCV	HIV-2	HIV-1 O
Non-reactive	Non-reactive	0	0	0	39	0
Reactive	Non-Reactive	0	0	0	6*	0
Non-reactive	Reactive	0	0	0	8	0
Reactive	Reactive	100	100	100	46	13
Total		100	100	100	99	13
Test McNemar's, valoare p (bidirecțional, $\alpha=0.05$)		1.0	1.0	1.0	0.79	1.0

* Șase probe discordante generate nereactive de testul cobas' MPX. Trei din cele șase specimene discordante care au fost nereactive la testul cobasⁱ MPX la diluții 1:6 au prezentat titruri sub limita de cuantificare (< 100 copii/ml) pentru testul HIV -2 Quant PCR (Hopital Bichat-Claude Bernard). Cele 3 specimene rămase au prezentat de asemenea titruri scăzute (27.7 UI/ml, sub nivelul de cuantificare pentru LDT ARN HIV-2 RNA și 150 copii/ml pentru testul HIV-2 Quant PCR) și toate aceste 3 probe au fost reactive la ambele teste pentru varianta pură.

Eroare de sistem

Rata de eroare de sistem în cazul testului cobas' MPX a fost determinată prin testarea a 100 de replici de plasmă EDTA amestecată fie cu HIV-1 Grupul M, HCV, HBV (coformulat), HIV -I Grupul O și HIV-2, pentru un total de 300 de replici. Aceste probe au fost testate la o concentrație țintă de aproximativ 3 x LOD și au fost prelucrate în cumulări de 1 (nediluate). Studiul a fost efectuat utilizând **cobas^E 8800 System** cu **cobas p 680** instrument (pipetare și cumulare).

Rezultatele acestui studiu au demonstrat faptul că toate replicile au fost reactive pentru fiecare țintă, rezultând astfel o rată de eroare de sistem de 0%. Intervalul exact de încredere la 95% bidirecțional a fost de 0% în cazul pragului inferior și de 1.22 %/6 în cazul pragului superior [0%: 1.22%].

Contaminarea încrucișată

Rata de contaminare încrucișată pentru testul cobas' MPX a fost stabilită prin testarea a 240 replici dintr-o probă de plasmă EDTA umană, normală, virus-negativă (HIV, HCV și HBV) și a 220 replici ale unei probe HBV cu titru mai mare 1.00E+08 UI/mL. Studiul a fost efectuat utilizând cobasⁱ 8800 System. În total, au fost efectuate 5 procesări cu probe pozitive și negative, în configurație de tablă de șah.

Toate cele 240 de replici ale probei negative au fost nereactive, rezultând astfel o rata de contaminare încrucișată de 0%. Intervalul exact de încredere la 95% bidirecțional a fost de 0% în cazul pragului inferior și de 1.53% în cazul pragului superior [0%: 1.53 %/6].

Probe cadaverice

Sensibilitate

Sensibilitatea clinică a testului **cobas®** MPX pentru HIV-1 Grupul M ARN, HIV-1 Grupul O ARN, HCV-2 și ADN HBV a fost evaluată prin testarea unui total de 60 de probe individuale, cadaverice virus-negative, dintre care 35 de probe individuale au fost clasificate ca fiind hemolizate moderat (colorate de la galbui spre roz) și 25 de probe individuale au fost clasificate ca fiind hemolizate intens (colorate de la roșu spre maro). Suplimentar au fost testate în total 60 de probe individuale de virus-negativ de la donatorii vii.

Toate probele atât de la donatorii vii cât și de la donatorii cadaverici au fost divizate în mod egal la 3 loturi de reactive, 5 grupe de amestecare a probelor clinice (pentru HIV-1 M, HCV și HBV) cu 12 probe per grupă. Fiecare probă de la donatorii vii și cadaverici au fost amestecate cu o formulă combinată din trei probeclinice unice (HIV-1 Grupul M, HCV și HBV) sau cu Standardele primare Roche (formulate individual HIV-1 Grupul O și HIV-2) la aproximativ 5xLoD a tipurilor probei respective. Fiecare probă cadaverică a fost diluată 1:5,6 cu cobas omni Specimen Diluent, pe instrument și a fost testată utilizând procedura de testare pentru probe cadaverice.

Toate probele de donatori vii și cadaverici au prezentat o rată de reactivitate de 100 % (intervalul de încredere la 95%: 94.0-100%).

Sensibilitatea clinică observată în cazul probelor cadaverice a fost echivalentă cu sensibilitatea observată în cazul probelor de la donatorii vii, conform determinării efectuate de Fisher's Exact Test și prezentate în rezumat în Tabelul 35.

Tabelul. 35 Rezumat al ratei de reactivitate la probele de la donatorii vii și cadaverici în plasma EDTA

Analit	Proba cadaverică	Proba de la donatorii vii
	% Reactive (Numărul de reactive/ Numărul de probe testate)	% Reactive (Numărul de reactive/ Numărul de probe testate)
HIV-1 Grupul M	100 % (60/60)	100 % (60/60)
HIV-1 Grupul O	100 % (60/60)	100 % (60/60)
HIV-2	100 % (60/60)	100 % (60/60)
HCV	100 % (60/60)	100 % (60/60)
HBV	100 % (60/60)	100 % (60/60)
Fisher's Exact Test, valoare p ($\alpha = 0,05$)	Nu există diferențe semnificative la ratele de reactivitate ($p = 1,000$)	

Specificitate

Specificitatea testului **cobas®** MPX la probele de plasmă EDTA și ser cadaveric a fost evaluată și comparată cu specificitatea în cazul probelor de la donatorii vii, prin testarea replicilor individuale provenite de la 60 de probe de plasmă EDTA individuale, cadaverice, dintre care 37 de probe de donator individuale au fost clasificate ca fiind hemolizate moderat (colorate de la galbui spre roz) și 23 de probe individuale au fost clasificate ca fiind hemolizate intens (colorate de la roșu la maro), 61 probe de ser individuale, cadaverice, dintre care 42 de probe individuale au fost clasificate ca fiind hemolizate moderat, iar 19 de probe de donator individuale au fost clasificate ca fiind hemolizate intens, 60 probe individuale de plasmă de la donatori vii, sero-negativi și 60 probe individuale de ser de la donatori vii.

Studiul a fost efectuat utilizând 3 loturi independente de reactiv pentru cobas' MPX. Fiecare probă cadaverică a fost diluată 1:5.6 cu cobas omni Specimen Diluent, pe instrument și a fost testată utilizând procedura de testare pentru probe cadaverice. Toate probele de la donatori vii și cadaverici de plasmă EDTA și ser au fost nereactive cu specificitate 100%. Specificitatea observată în cazul probelor cadaverice a fost egală cu specificitatea observată în cazul probelor de la donatori vii, conform determinării cu ajutorul Fisher's Exact Test (CL = 0.05), prezentat în rezumat în Tabelul 36.

Tabel. 36 Rezumat al specificității la probele de la donatori vii și cadaverici la plasmă EDTA și ser

Matrice	Tip de probă	Număr nereactive	Număr de probe testate	% Nereactive	Intervalul de încredere 95 % bidirecțional
Plasmă EDTA	Donator cadaveric	60	60	100 %	94,0–100 %
	Donator viu	60	60	100 %	94,0–100 %
Ser	Donator cadaveric	61	61	100 %	94,1–100 %
	Donator viu	60	60	100 %	94,0–100 %
Rezultate generale cu Fisher's Exact Test ($\alpha = 0,05$)		Specificitatea este echivalentă în cazul probei cadaverice și al probei de la donatorii vii: Fisher's Exact Test, $p = 1,000$			

Reproductibilitate

Reproductibilitatea testului **cobas®** MPX pe **cobas®** 6800/8800 Systems a fost determinată utilizând 20 de probe cadaverice (moderat și intens hemolizate), amestecate cu probe clinice HIV-1 M, HBV și HCV și Standardele primare Roche pentru ARN HIV Grupul O și ARN HIV -2 la aproximativ $5 \times \text{LoD}$ a testului **cobas®** MPX. Rezultatele au fost comparate cu reproductibilitatea obținută la 20 de probe de la donatori vii amestecate cu Standardele Roche primar la aproximativ $5 \times \text{LoD}$ a testului **cobas®** MPX.

Testarea a fost efectuată pentru următoarele componente variabile :

- variabilitate variație zilnică, pe perioada a 6 zile;
- variabilitate lot-lot, utilizând 3 loturi diferite de reactivi din testul **cobas®** MPX;

O replică a fost testată cu fiecare dintre cele 3 loturi de reactiv, pe perioada a 6 zile, cu un total de 18 replici per probă cadaverică și de la donatorii vii. Fiecare probă cadaverică a fost diluată 1:5.6 cu **cobas omni Specimen Diluent, pe instrument** și a fost testată utilizând procedura de testare pentru probe cadaverice. Toate datele de reproductibilitate valide au fost evaluate prin compararea cu ratele de reactivitate ale probelor de donatori vii și cadaverici (Intervale de încredere la 95% bidirecționale) cu toate componentele variabile. Valoarea p Fisher exactă a fost calculată pentru testul cu semnificația statistică din diferența dintre proporțiile reactivelor observate la probele de la donatori cadaverici și vii. Nu au fost observate diferențe semnificative.

Testul **cobas®** MPX este reproductibil pe perioada mai multor zile, pe mai multe loturi de reactiv pentru probe de la donatori cadaverici și vii. Rezultatele variabilității de la lot-la-lot a reactivului sunt prezentate în tabelul 37.

Tabel. 37 Rezumat reproductibilitate lot-lot reactiv **cobas®** MPX pentru probe de la donatori cadaverici și vii

Analit	Lot reactiv	Tip de probă	% Reactive (reactive/replici valide)	Limita inferioară a intervalului de încredere 95 %	Limita superioară a intervalului de încredere 95 %	Diferența semnificativă la utilizarea Fisher's Exact Test ($\alpha = 0,05$)
HIV-1 Group M	1	Cadaveric	100.0% (120/120)	97.0%	100.0%	p-value=1.0000
		Donator viu	100.0% (120/120)	97.0%	100.0%	
	2	Cadaveric	100.0% (120/120)	97.0%	100.0%	p-value=1.0000
		Donator viu	100.0% (120/120)	97.0%	100.0%	
	3	Cadaveric	100.0% (118/118)	96.9%	100.0%	p-value=1.0000
		Donator viu	100.0% (120/120)	97.0%	100.0%	
HIV-1 Group O	1	Cadaveric	100.0% (120/120)	97.0%	100.0%	p-value=1.0000
		Donator viu	100.0% (120/120)	97.0%	100.0%	
	2	Cadaveric	100.0% (117/117)	96.9%	100.0%	p-value=1.0000
		Donator viu	100.0% (120/120)	97.0%	100.0%	
	3	Cadaveric	99.2% (118/119)	95.4%	100.0%	p-value=0.4979
		Donator viu	100.0% (120/120)	97.0%	100.0%	
HIV-2	1	Cadaveric	100.0% (120/120)	97.0%	100.0%	p-value=1.0000
		Donator viu	100.0% (120/120)	97.0%	100.0%	
	2	Cadaveric	98.3% (118/120)	94.1%	99.8%	p-value=0.4979
		Donator viu	100.0% (120/120)	97.0%	100.0%	
	3	Cadaveric	99.2% (118/119)	95.4%	100.0%	p-value=0.4979
		Donator viu	100.0% (120/120)	97.0%	100.0%	
HCV	1	Cadaveric	98.3% (118/120)	94.1%	99.8%	p-value=0.4979
		Donator viu	100.0% (120/120)	97.0%	100.0%	
	2	Cadaveric	98.3% (118/120)	94.1%	99.8%	p-value=0.4979
		Donator viu	100.0% (120/120)	97.0%	100.0%	
	3	Cadaveric	97.5% (115/118)	92.7%	99.5%	p-value=0.1203
		Donator viu	100.0% (120/120)	97.0%	100.0%	
HBV	1	Cadaveric	100.0% (120/120)	97.0%	100.0%	p-value=1.0000
		Donator viu	100.0% (120/120)	97.0%	100.0%	
	2	Cadaveric	100.0% (120/120)	97.0%	100.0%	p-value=1.0000
		Donator viu	100.0% (120/120)	97.0%	100.0%	
	3	Cadaveric	100.0% (118/118)	96.9%	100.0%	p-value=1.0000
		Donator viu	99.2% (119/120)	95.4%	100.0%	

Evaluarea performanței clinice pe cobas[®] 6800/8800 Systems

Reproductibilitatea

Reproductibilitatea cobas[®] MPX pentru utilizarea cu sistemul cobas[®] 6800/8800 a fost stabilită prin testarea panelurilor care conțin HIV-1 Grupa M, Grupa O, HIV-2, HCV și/sau HBV la trei concentrații diferite pentru fiecare virus pe lot, locație/dispozitiv, zi și serie.

Operatorii de la fiecare locație de testare cobas[®] MPX au efectuat cinci zile de testări utilizând trei loturi de reactivi cobas[®] MPX, pentru a obține două loturi valide pe zi.

Tabelul 38 reprezintă concordanța procentuală per locație/instrument, lot, zi și serie pe baza rezultatelor valide pentru membrii grupului pozitiv. Acest studiu a demonstrat că WNV cobas[®] MPX pentru utilizarea pe cobas[®] 6800/8800 Systems prezintă performanță reproductibilă la variabilele evaluate (lot, locație/dispozitiv, zi și serie) și pentru cei cinci analiți testați.

Tabelul 38 Rezultatele testelor rezumate per locație/instrument, lot, zi și serie (membrii grupului pozitiv).

Țintă virală	Concentrație virală	Locație/dispozitiv		Lot		Ziua		Serie	
		ID	%Rezultate pozitive	ID	%Rezultate pozitive	ID	%Rezultate pozitive	ID	%Rezultate pozitive
HIV-1 Group M	~0.5 x LoD	1	81.7% (49/60)	1	81.7% (49/60)	1	91.7% (33/36)	1	84.3% (75/89)
		2	84.7% (50/59)	2	88.3% (53/60)	2	77.1% (27/35)	2	81.1% (73/90)
		3	81.7% (49/60)	3	78.0% (46/59)	3	83.3% (30/36)		
						4	83.3% (30/36)		
						5	77.8% (28/36)		
	~1 x LoD	1	100.0% (60/60)	1	100.0% (60/60)	1	97.2% (35/36)	1	100.0% (90/90)
		2	100.0% (60/60)	2	100.0% (60/60)	2	97.2% (35/36)	2	97.8% (88/90)
		3	96.7% (58/60)	3	96.7% (58/60)	3	100.0% (36/36)		
						4	100.0% (36/36)		
						5	100.0% (36/36)		
	~3 x LoD	1	100.0% (60/60)	1	100.0% (60/60)	1	100.0% (36/36)	1	100.0% (90/90)
		2	100.0% (60/60)	2	100.0% (60/60)	2	100.0% (36/36)	2	100.0% (90/90)
		3	100.0% (60/60)	3	100.0% (60/60)	3	100.0% (36/36)		
						4	100.0% (36/36)		
						5	100.0% (36/36)		

		Locație/dispozitiv		Lot		Ziua		Serie	
Țintă virală	Concentrație virală	ID	%Rezultate pozitive	ID	%Rezultate pozitive	ID	%Rezultate pozitive	ID	%Rezultate pozitive
HIV-1 Group O	~0.5 x LoD	1	78.3% (47/60)	1	83.3% (50/60)	1	72.2% (26/36)	1	73.3% (66/90)
		2	76.7% (46/60)	2	78.3% (47/60)	2	77.8% (28/36)	2	86.7% (78/90)
		3	85.0% (51/60)	3	78.3% (47/60)	3	77.8% (28/36)		
						4	86.1% (31/36)		
						5	86.1% (31/36)		
	~1 x LoD	1	98.3% (59/60)	1	98.3% (59/60)	1	94.4% (34/36)	1	95.6% (86/90)
		2	100.0% (60/60)	2	96.7% (58/60)	2	100.0% (36/36)	2	98.9% (89/90)
		3	93.3% (56/60)	3	96.7% (58/60)	3	97.2% (35/36)		
						4	100.0% (36/36)		
						5	94.4% (34/36)		
	~3 x LoD	1	100.0% (60/60)	1	100.0% (60/60)	1	100.0% (36/36)	1	100.0% (90/90)
		2	100.0% (60/60)	2	100.0% (60/60)	2	100.0% (36/36)	2	100.0% (90/90)
		3	100.0% (60/60)	3	100.0% (60/60)	3	100.0% (36/36)		
						4	100.0% (36/36)		
						5	100.0% (36/36)		
HIV-2	~0.5 x LoD	1	74.1% (43/58)	1	73.3% (44/60)	1	77.8% (28/36)	1	69.7% (62/89)
		2	76.7% (46/60)	2	79.7% (47/59)	2	69.4% (25/36)	2	79.8% (71/89)
		3	73.3% (44/60)	3	71.2% (42/59)	3	75.0% (27/36)		
						4	71.4% (25/35)		
						5	80.0% (28/35)		
	~1 x LoD	1	96.7% (58/60)	1	100.0% (60/60)	1	97.2% (35/36)	1	100.0% (90/90)
		2	98.3% (59/60)	2	96.7% (58/60)	2	100.0% (36/36)	2	96.7% (87/90)
		3	100.0% (60/60)	3	98.3% (59/60)	3	97.2% (35/36)		
						4	100.0% (36/36)		
						5	97.2% (35/36)		
	~3 x LoD	1	100.0% (60/60)	1	100.0% (60/60)	1	100.0% (36/36)	1	100.0% (90/90)
		2	100.0% (60/60)	2	100.0% (60/60)	2	100.0% (36/36)	2	100.0% (90/90)
		3	100.0% (60/60)	3	100.0% (60/60)	3	100.0% (36/36)		
						4	100.0% (36/36)		
						5	100.0% (36/36)		

		Locație/dispozitiv		Lot		Ziua		Serie	
Ținta virală	Concentrația virală	ID	% Rezultate pozitive	ID	% Rezultate pozitive	ID	% Rezultate pozitive	ID	% Rezultate pozitive
HCV	~0.5 x LoD	1	75.0% (45/60)	1	80.0% (48/60)	1	66.7% (24/36)	1	79.8% (71/89)
		2	70.7% (41/58)	2	76.7% (46/60)	2	77.8% (28/36)	2	74.2% (66/89)
		3	85.0% (51/60)	3	74.1% (43/58)	3	69.4% (25/36)		
						4	91.2% (31/34)		
						5	80.6% (29/36)		
	~1 x LoD	1	100.0% (60/60)	1	98.3% (59/60)	1	97.2% (35/36)	1	100.0% (90/90)
		2	96.7% (58/60)	2	98.3% (59/60)	2	100.0% (36/36)	2	97.8% (88/90)
		3	100.0% (60/60)	3	100.0% (60/60)	3	97.2% (35/36)		
						4	100.0% (36/36)		
						5	100.0% (36/36)		
	~3 x LoD	1	100.0% (60/60)	1	100.0% (60/60)	1	100.0% (36/36)	1	100.0% (90/90)
		2	100.0% (59/59)	2	100.0% (60/60)	2	100.0% (36/36)	2	100.0% (89/89)
		3	100.0% (60/60)	3	100.0% (59/59)	3	100.0% (36/36)		
						4	100.0% (35/35)		
						5	100.0% (36/36)		
HBV	~0.5 x LoD	1	80.0% (48/60)	1	80.0% (48/60)	1	80.6% (29/36)	1	72.2% (65/90)
		2	78.3% (47/60)	2	73.3% (44/60)	2	80.6% (29/36)	2	82.2% (74/90)
		3	73.3% (44/60)	3	78.3% (47/60)	3	75.0% (27/36)		
						4	77.8% (28/36)		
						5	72.2% (26/36)		
	~1 x LoD	1	100.0% (60/60)	1	100.0% (60/60)	1	100.0% (36/36)	1	100.0% (90/90)
		2	100.0% (60/60)	2	100.0% (60/60)	2	100.0% (36/36)	2	100.0% (90/90)
		3	100.0% (60/60)	3	100.0% (60/60)	3	100.0% (36/36)		
						4	100.0% (36/36)		
						5	100.0% (36/36)		
	~3 x LoD	1	100.0% (60/60)	1	100.0% (60/60)	1	100.0% (36/36)	1	100.0% (90/90)
		2	100.0% (60/60)	2	100.0% (60/60)	2	100.0% (36/36)	2	100.0% (90/90)
		3	100.0% (60/60)	3	100.0% (60/60)	3	100.0% (36/36)		
						4	100.0% (36/36)		
						5	100.0% (36/36)		

Specificitate clinică

Reactivitatea în populația donatorilor de sânge

Probele au fost recoltate pe baza consimțământului de la donatori de sânge recrutați din patru locații de testare. Testarea cu **cobas®** MPX s-a efectuat în conformitate cu doi algoritmi de testare: unul pentru testarea donării individuale care a necesitat un singur nivel de testare și unul pentru eșantioane combinate (pooluri) de șase testări, care a necesitat un singur nivel de testare pentru eșantioanele comasate care au fost nereactive și două niveluri de testare (pool primar și rezoluția în donații individuale) pentru comasatele care au fost reactive. (Tabelul 39). Specificitatea eșantionului combinat a fost 99,91 % (10 524/10 534; 99,83–99,95 %) (Tabelul. 40). Zece eșantioane combinate reactive au conținut donări cu stare negativă. Specificitatea clinică pentru testarea donărilor individuale a fost 99,95 % (IC95 % : 99,88–99,98 %). Rata seriei nevalide pentru testul **cobas®** MPX a fost 3,5 % (18/509) pentru testarea inițială a donărilor combinate din 6 eșantioane, iar pentru donările individuale a fost 6,8 % (16/219). În acest studiu au fost identificate două cazuri cu rezultat TAN pozitiv la HCV.

Table 39 Specificitate clinică a **cobas®** MPX – generală

Dimensiunea poolului	Frecvență (n/N)	Estimare procentuală (95% Interval de încredere exact Clopper Pearson)
Individual (Plasma)	5,523 / 5,528	99.91% (99.79% to 99.986%)
Individual (Ser)	5,669 / 5,670	99.98% (99.90% to 100.00%)
Individual (Plasmă/Ser)	11,192 / 11,198	99.95% (99.88% to 99.98%)
Pool din 6 (Plasmă)	62,982 / 62,982	100.00% (99.99% to 100.00%)

N = Numărul total de donări cu stare negativă; n = **cobas®** MPX donări nereactive

Table 40 Reactivitatea eșantionului combinate (pool) **cobas®** MPX în cazul doantorilor de sânge voluntari

Categorie	Nr. de pool-ri	Procent de pooluri testate
Eșantioane combinate testate	10,563	100
Eșantioane combinate nereactive	10,524	99.63
Eșantioane combinate reactive	39	0.37
Eșantioane combinate reactive cu stare donator pozitivă	29	0.27
Eșantioane combinate reactive cu stare donator negativă (fals pozitivă)*	10	0.10

* Din cele 10 eșantioane combinate fals reactive, un eșantion a fost fals reactiv HIV, patru eșantioane au fost fals reactive HCV și cinci eșantioane au fost fals reactive HBV.

Reactivitatea în populația sursă donatorilor de plasmă

În total, au fost testate 108 306 donări evaluabile de la 24 514 donatori unici, în eșantioane combinate de 96 cu cobas[®] MPX și un TAN multiplex cu licență FDA. O sută opt mii două sute nouăzeci și șapte de donații au fost testate ca negative pentru anti-HIV, anti-HCV și HBsAg (Tabel 41). Starea donării a fost alocată pe baza concordanței celor două teste specifice virusului (de ex., două rezultate TAN sau TAN și serologie) în ce privește donarea reper sau rezultatele testării de monitorizare. În total, au fost testate 1106 eșantioane combinate evaluabile cu cobas[®] MPX, dintre care 1092 (98.7%) au fost nereactive și 14 (1.3%) au fost reactive. Dintre cele 1092 eșantioane combinate nereactive, 1090 eșantioane au cuprins donări cu stare negativă, iar două eșantioane au conținut cel puțin o donare cu stare pozitivă. Dintre cele 1106 eșantioane combinate testate, au existat două eșantioane combinate nereactive cu cel puțin o donare cu stare pozitivă și șapte eșantioane combinate reactive cu cel puțin o donare cu stare pozitivă (Tabel 42).

Table 41 Specificitate clinică a cobas[®] MPX – la nivel de donație

Parametru	Total Număr de Stare- Negativă Donări	Rezultat cobas [®] MPX		Estimare procentuală (95% IC Exact)
		Reactive	Non-Reactive	
Specificitatea clinică	108,297	6	108,291	99.99 (99.99, 100.00)
Specificitatea clinică HIV	108,297	3	108,294	100.00 (99.99, 100.00)
Specificitatea clinică HCV	108,297	1	108,296	100.00 (100.00, 100.00)
Specificitatea clinică HBV	108,297	2	108,295	100.00 (99.99, 100.00)

Table 42 Reactivitatea eșantionului în donările sursă de plasmă

Categorie	Număr de eșantioane	Procent de Eșantioane
Numărul total de eșantioane combinate 96 ^a testate:	1,106	100
Eșantioane combinate nereactive ^b	1,092	98.7
Eșantioane combinate nereactive cu donări cu stare negativă	1,090	98.6(1,090/1,106)
Eșantioane combinate nereactive cu cel puțin o donare cu stare pozitivă	2 ^c	0.2 (2/1,106)
Eșantioane combinate reactive ^b	14	1.3
Eșantioane combinate reactive cu cel puțin o donare cu stare pozitivă	7	0.6 (7/1,106)
Eșantioane combinate reactive cu donare cu stare negativă (eșantioane combinate fals negative)	7	0.6 (7/1,106)

^a 479/1106 pooluri au avut < 96 donări

^b Starea donării a fost alocată pe baza concordanței a două teste specifice virusului (de ex., două rezultate TAN sau TAN și serologie) în ce privește donarea reper sau rezultatele testării de monitorizare.

^c Aceste două eșantioane combinate nereactive au conținut donări de la un donator pozitiv pentru HBV. Donarea reper a donatorului a fost pozitivă la HBV pe cobas[®] MPX dar negativă la testul cobas[®] TaqScreen MPX și a fost confirmată pozitivă la HBV prin TAN de sensibilitate ridicată alternativ. Acest donator a efectuat trei donări ulterioare care au fost nereactive în ambele teste de screening TAN. Una dintre aceste donări a fost cuprinsă într-un eșantion combinat pozitiv pentru HCV.

Unsprezece donatori unici au contribuit cu 12 donări reactive (șase HCV, șase HIV și trei HBV). Șapte donatori au efectuat testarea de monitorizare: trei dintre acești donatori nu au prezentat dovezi ale infecției la monitorizare; patru donatori au fost confirmați ca având infecția la monitorizare, dintre care doi cu seroconversie (HCV) în timpul monitorizării (table 43). Unul dintre trei donatori cu HBV a fost stabilit ca fiind cu rezultat HBV TAN.

09199659001-01EN

Tabel 43 Modele de reactivitate observate la testare pe baza testării inițiale a donărilor evaluabile

Rezultat cobas [®] MPX	Statut donare	Număr de donări
HCV+	Positiv	5
HBV+	Negativ	2
HBV+	Positiv	4 ^b
HCV+	Negativ	1
HIV+	Negativ	3
Non-Reactive	Negativ	108,291
-	Total	108,306

^a Statutul donării a fost alocată pe baza modelului de reactivitate a testului (concordanței a două teste specifice virusului [de ex., două rezultate TAN sau TAN și serologie] în ce privește donarea reper sau rezultatele testării de monitorizare).

^b Toate aceste donări provin de la același donator, a cărei donare reper a fost HBV+ și ale cărui trei donări ulterioare au fost clasificate cu stare pozitivă, chiar dacă testul cobas[®] MPX a fost nereactiv pentru HBV.

Notă: Doar donările evaluabile sunt incluse în acest tabel sumarizat; + = Reactivă/Pozitivă

Specificitatea clinică a cobasⁱ MPX pentru eşantioanele combinate de plasmă a fost stabilită prin analiza a 108 306 donări evaluabile de la 24514 donatori unici. Donările evaluabile au avut rezultate valide la cobasⁱ MPX, testul cobasⁱ TaqScreen MPX și CAS pe baza eşantioanelor combinate și rezultate valide la serologie (în rândul analiților) pe baza testării donărilor individuale. Dintre aceste 108 306 donări evaluabile, 108 297 au avut alocată o stare negativă a donării, dintre care 108 291 au fost nereactive la cobasⁱ MPX, pentru o specificitate clinică de 99.994% (Interval de încredere 95%: 99.988% până la 99.997%). Șapte eşantioane combinate de câte 96, fals reactive cobas^z MPX, au fost supuse rezoluției și toate donările au avut un rezultat negativ. Dintre cei 24 514 donatori unici testați, 24 509 au contribuit doar cu donări cu stare negativă, dintre care 24 503 au fost nereactive la cobasⁱ MPX și șase au avut rezultate fals reactive, având ca rezultat o specificitate (la nivelul donatorului) de 99.976% (Interval de încredere 95%: 99.947% până la 99.989%).

Studii în populațiile cu risc crescut

Furnizori terți au colectat mostre de la persoane cu risc crescut de infecție cu HIV, HCV sau HBV. Factorii de risc crescut au fost incluși, dar nu s-au limitat la: istoric de încarcerare; istoric de diagnosticare a unei boli cu transmitere sexuală; istoric de parteneri de sex multipli; utilizarea drogurilor injectabile; diagnostic sau tratament pentru HIV; și diagnostic sau tratament pentru hepatită. Unii contribuitoari cu probe au prezentat mai mult de un factor de risc. În total, 510 probe de la populație cu risc crescut au fost distribuite aproximativ uniform în trei locații de testare și testate cu cobas^s MPX și cobasⁱ TaqScreen MPX, cu includerea CAS.

Toate probele au fost pregătite sub formă de paneluri. Probele diluate au fost diluate manual cu plasmă umană combinată, confirmată ca negativă pentru HIV-1/2, HCV și HBV. În locațiile de testare, probele au fost testate pure cu cobasⁱ MPX și cobasⁱ TaqScreen, cu includerea CAS (pentru soluția țintă), conform Procedurii standard de procesare a probelor recomandate în prospectul pachetului de testare cobasⁱ TaqScreen MPX. Probele au fost de asemenea diluate pentru a simula eşantioane combinate de câte șase, cu cobasⁱ MPX și cobasⁱ TaqScreen. Nu s-a efectuat CAS pe probele diluate.

Cele 510 probe pure cu risc crescut au generat rezultate cu cobasⁱ MPX și testul cobasⁱ TaqScreen MPX care au inclus 179 probe reactive (la una sau mai multe ținte) cu cobasⁱ MPX (35.1 %); și 181 probe care au fost reactive la testul cobasⁱ TaqScreen MPX (35.5%). 488 (95.7%) probe care au prezentat rezultate concordante între cobas^z MPX și testul cobasⁱ TaqScreen MPX, în timp ce 22 (4.3%) au produs rezultate discordante între cobasⁱ MPX și testul cobasⁱ TaqScreen MPX.

09199659001-0

Pentru cele 510 probe pure cu risc crescut, cobasⁱ MPX a identificat corect prezența sau absența țintei virale în 97.0% (495/510) din timp, comparativ cu rezultatele testelor CAS sau TAN alternativ (NGI; National Genetics Institute - Institutul Național pentru Genetică). Pentru 3% dintre probe, pentru care cobasⁱ MPX nu a identificat corect prezența sau absența țintei virale, cobas^s MPX a detectat incorect o țintă virală în probe care nu conțineau o țintă virală în 1.8% (9/510) din timp (rezultat fals reactiv) și nu reușit să detecteze o țintă virală în probe care conțineau o țintă în 1.2% (6/510) din timp (rezultat fals nereactiv). Aceste rezultate sunt prezentate în Tabel 44.

Tabel 44 Identificarea corectă versus incorectă a virusului — probe pure

	Rezultat cobas [®] MPX	%	Total corecte
Veridic reactive	170	97.0%	495
Veridic non-reactive	325		
Fals reactive	9	1.8%	15
Fals non-reactive	6	1.2%	
Total	510	100.0%	510

^a Stare finală (comparativ cu rezultatele CAS sau TAN alternativ [testare NGI]).

Notă: Identificare corectă = Rezultate reactive reale și nereactive reale (indicate cu caractere albine).

Din cele 510 probe diluate testate, 153 probe au fost reactive cu cobasⁱ MPX (30.0%), comparativ cu 151 probe care au fost reactive la testul cobasⁱ TaqScreen MPX (29.6%). Din cele 510 probe diluate, 484 (94.9%) au prezentat rezultate concordante între cobas[•] MPX și testul cobas[•] TaqScreen MPX, iar 26 (5.1%) au prezentat rezultate discordante între cobasⁱ MPX și testul cobasⁱ TaqScreen MPX.

cobasⁱ MPX a identificat în mod corect ținta virală în 96.7% (492/509) din timp (509 probe diluate, excluzând o probă pentru care nu s-a obținut niciun rezultat NGI). Pentru 3.4% dintre probe, pentru care cobas^s MPX nu a identificat corect ținta virală, cobasⁱ MPX a detectat incorect o țintă virală în probe care nu conțineau o țintă virală în 1.2% (6/509) din timp (rezultat fals reactiv) și nu reușit să detecteze o țintă virală în probe care conțineau o țintă în 2.2% (11/509) din timp (rezultat fals nereactiv). Aceste rezultate sunt prezentate în Tabel 45.

Table 45 Identificarea corectă versus incorectă a virusului — probe diluate

	Rezultat cobas [®] MPX	%	Total corecte
Veridic reactive	147	96.7	492
Veridic non-reactive	345		
Fals reactive	6	1.2	17
Fals non-reactive	11	2.2	
Total	509 ^b	100	509 ^b

^a a Stare finală (comparativ cu rezultatele CAS sau TAN alternativ [testare NGI]), care au fost efectuate pe o alicotă pură.

^b Excluzând o probă pentru care nu s-a obținut niciun rezultat NGI.

Notă: Identificare corectă = Rezultate reactive reale și nereactive reale (indicate cu caractere albine).

Sensibilitate clinică

Studii in populațiile TAN pozitive

În total, au fost testate 2569 probe pozitive pentru HIV, HCV și HBV, în patru locații de testare cu cobasⁱ MPX și testul cobasⁱ TaqScreen MPX, cu includerea CAS. S-au utilizat patru loturi de reactivi cobasⁱ MPX. Cele 2569 probe cunoscute ca fiind pozitive pentru TAN au cuprins 1015 probe pozitive pentru HIV, 1016 probe pozitive pentru HCV și 538 probe pozitive pentru HBV. Fiecare dintre aceste probe au fost testate pure și diluate (1:6) cu cobasⁱ MPX și testul cobasⁱ TaqScreen MPX. Doar probele pure, nediluate au fost testate cu teste CAS autorizate conform Procedurii standard de procesare a probelor recomandate în prospectul pachetului de testare cobasⁱ TaqScreen MPX. Tabel 43 compară sensibilitățile rezultatelor cobasⁱ MPX și ale testului cobasⁱ TaqScreen pentru probele cunoscute ca pozitive pentru HIV, HCV și HBV.

Sensibilitatea clinică generală a cobasⁱ MPX a fost 100.0% (2549/2549) pentru probele pure cunoscute ca fiind pozitive și 100.0% (2555/2555) pentru probele diluate (1:6) cunoscute ca fiind pozitive. Sensibilitatea clinică generală a testului cobasⁱ TaqScreen MPX a fost 99.9% (2523/2524) pentru probele pure cunoscute ca fiind pozitive și 99.8% (2559/2563) pentru probele diluate (1:6) cunoscute ca fiind pozitive. Concordanța generală a procentajului pozitiv (P PA) în rândul tuturor probelor cunoscute ca fiind pozitive din acest studiu dintre cobasⁱ MPX și testul cobasⁱ TaqScreen MPX a fost 100.0% atât pentru probele pure, cât și pentru probele diluate (Tabel 46).

Tabel 46 Compararea sensibilităților rezultatelor cobas[®] MPX și ale testului cobas[®] TaqScreen pentru probele cunoscute ca pozitive HIV, HCV, și HBV

		Sensibilitate în Probe cunoscute ca pozitive ^a		Diferență (Rezultat cobas [®] MPX – cobas [®] TaqScreen MPX Test)	
Diluție	Targhet Virus	Rezultat cobas [®] MPX	cobas [®] TaqScreen MPX	Estimat	Interval de încredere 95%
Pure	Overall	100.00% (2,549/2,549)	99.96% (2,523/2,524)	0.04%	(-0.04%, 0.12%)
	HIV	100.00% (1,006/1,006)	99.90% (1,007/1,008)	0.10%	(-0.10%, 0.29%)
	HCV	100.00% (1,015/1,015)	100.00% (1,014/1,014)	0.00%	Not applicable
	HBV	100.00% (528/528)	100.00% (502/502)	0.00%	Not applicable
1:6	Overall	100.00% (2,555/2,555)	99.84% (2,559/2,563)	0.16%	(0.00%, 0.31%)
	HIV	100.00% (1,006/1,006)	99.60% (1,005/1,009)	0.40%	(0.01%, 0.78%)
	HCV	100.00% (1,016/1,016)	100.00% (1,016/1,016)	0.00%	Not applicable
	HBV	100.00% (533/533)	100.00% (538/538)	0.00%	Not applicable

^aDoar probele cunoscute ca fiind pozitive cu rezultate valide ale testelor au fost incluse în analiza sensibilității.

Populație pozitivă HIV TAN HIV

Cele 1015 probe pure pozitive pentru HIV au generat 1006 rezultate evaluabile ale testelor cu cobasⁱ MPX și 1008 rezultate evaluabile ale testelor cu cobasⁱ TaqScreen MPX cu includerea CAS. O mie cincisprezece probe HIV diluate au generat 1006 rezultate evaluabile ale testelor cu cobas^E MPX și 1009 rezultate evaluabile ale testelor cu cobasⁱ TaqScreen MPX (nu s-a efectuat CAS pe probele diluate).

cobas^e MPX a fost reactiv pentru 1006 din 1006 (100.0%) probe HIV pure și 1006 din 1006 (100.0%) probe HIV diluate. Testul cobasⁱ TaqScreen MPX cu includerea CAS a fost reactiv pentru 1007 din 1008 (99.90%) probe HIV pure. Testul cobas^v TaqScreen MPX (fără efectuarea CAS) a fost reactiv pentru 1005 din 1009 (99.60%) probe HIV diluate. PPA dintre cobasⁱ MPX și testul cobasⁱ TaqScreen MPX a fost 100.0% pentru probele HIV pure și 100.0% pentru probele diluate.

09199659001-01EN

Populație pozitivă HCV TAN

cobas^s MPX a fost reactiv pentru 1015 din 1015 (100.0%) probe HCV pure și 1016 din 1016 (100.0%) probe HCV diluate. Testul cobasⁱ TaqScreen MPX cu includerea CAS a fost reactiv pentru 1014 din 1014 (100.0%) probe pure. Testul cobasⁱ TaqScreen MPX (fără efectuarea CAS) a fost reactiv pentru 1016 din 1016 (100.0%) probe diluate. PPA dintre cobasⁱ MPX și testul cobasⁱ TaqScreen MPX a fost 100.0% pentru probele HCV pure și 100.0% pentru probele diluate.

Populație pozitivă HBV TAN

Cele 538 probe pure pozitive pentru HBV au generat 528 rezultate evaluabile ale testelor cu cobasⁱ MPX și 502 rezultate evaluabile ale testelor cu cobasⁱ TaqScreen MPX cu includerea CAS. Cele 538 probe HBV diluate au generat 533 rezultate evaluabile ale testelor cu cobasⁱ MPX și 538 rezultate evaluabile ale testelor cu cobasⁱ TaqScreen MPX (nu s-a efectuat CAS pe probele diluate).

cobasⁱ MPX a fost reactiv pentru 528 din 528 (100.0%) probe HBV pure și 533 din 533 (100.0%) probe HBV diluate. Testul cobasⁱ TaqScreen MPX cu includerea CAS a fost reactiv pentru 502 din 502 (100.0%) probe HBV pure. Testul cobasⁱ TaqScreen MPX (fără efectuarea CAS) a fost reactiv pentru 538 din 538 (100.0%) probe HBV diluate. PPA dintre cobasⁱ MPX și testul cobasⁱ TaqScreen MPX a fost 100.0% pentru probele HBV pure și 100.0% pentru probele diluate. Sensibilitatea clinică pentru populația seropozitivă pentru HIV-1 Grupul O și HIV-2.

Sensibilitatea clinică pentru populația seropozitivă pentru HIV-1 Grupul O și HIV-2

Populație seropozitivă HIV-1 Group O

În total, au fost testate 12 probe seropozitive pentru HIV-1 Grupul O după diluția 1:6 cu cobasⁱ MPX și testul cobasⁱ TaqScreen MPX. Probele au fost testate după diluția 1:6 din cauza volumului limitat. Toate probele HIV-1 Grupul O au fost reactive pentru HIV-1 la testarea cu cobasⁱ MPX după diluția 1:6, așa cum este prezentat în Tabel 47, cu o sensibilitate clinică de 100.0% relativ la serologie.

Table 47 Compararea reactivității generale pentru probele seropozitive pentru HIV-1 Grupul O (diluție 1:6)

Testul cobas [®] TaqScreen MPX (Diluție 1:6)	cobas [®] MPX (Diluție 1:6)		Total
	Reactive	Non-Reactive	
Reactive	11	0	11
Non-Reactive	1	0	1
Total	12	0	12

Populația seropozitivă HIV-2

În total, au fost testate 319 probe seropozitive pentru cu cobasⁱ MPX și testul cobasⁱ TaqScreen MPX. Dintre cele 319 probe seropozitive, 184 au fost testate pure și după diluția 1:6 cu cobasⁱ MPX și testul cobasⁱ TaqScreen MPX, în timp ce restul de 135 au fost testate doar după diluția 1:6, din cauza volumului limitat.

În total, 137 de probe dintre cele 184 probe pure testate au fost reactive așa cum este prezentat în Tabel 48, cu o sensibilitate clinică de 74.5% relativ la serologie, cu cobasⁱ MPX. Sensibilitatea comparabilă a cobas^s MPX pentru HIV-2 a fost de asemenea demonstrată când probele au fost diluate 1:6 înainte de testarea prin ambele metode. În total, 198 de probe dintre cele 319 probe diluate 1:6 au fost reactive cu cobasⁱ MPX, așa cum este prezentat în Tabel 49.

Tabel 48 Compararea reactivității generale pentru probele seropozitive pentru HIV-2 (pure)

cobas® TaqScreen MPX Test (Pure)	cobas® MPX (pure)		Total
	Reactive	Non-Reactive	
Reactive	118	7	125
Non-Reactive	19	40	59
Total	137	47	184

Table 49 Compararea reactivității generale pentru probele seropozitive pentru HIV-2 (diluție 1:6)

Test cobas® TaqScreen MPX (Diluție 1:6)	cobas® MPX (diluție 1:6)		Total
	Reactive	Non-Reactive	
Reactive	173	33	206
Non-Reactive	25	88	113
Total	198	121	319

Confirmarea rezultatelor serologice

Datele din Fnown Positive Study au inclus 2555 probe cunoscute ca fiind pozitive, fiecare cu infecție confirmată printr-un test cu acid nucleic (TAN), cu HIV, HCV sau HBV și cu rezultate la testele serologice. Rezultatele testelor serologice suplimentare au fost de asemenea cunoscute pentru 1771 (69.3%) probe. Rezultatul cobas^E MPX corect, definit ca reactiv pentru ținta virală pentru care specimenul era cunoscut ca fiind pozitiv (de ex. HIV, HCV sau HBV) a fost comparat cu rezultatele serologice suplimentare. Procentele rezultatelor corecte (estimarea sensibilității) pentru cobasⁱ MPX au fost calculate pentru fiecare țintă virală și în general, cu intervale de încredere (IC) 95% asociate. cobasⁱ MPX a identificat corect 1771 din 1771 (100.0%) specimene cu rezultate serologice și rezultate serologice suplimentare reactive. Tabelul 50 prezintă reactivitatea cobasⁱ MPX pentru fiecare analit țintă virală, comparativ cu rezultatele serologice și serologice suplimentare cunoscute privind ținta virală, precum și o estimare a sensibilității și IC 95% general pentru fiecare țintă virală.

Table 50 Sensibilitatea cobas[@] MPX pentru speciimenele pure cunoscute ca fiind pozitive, cu rezultate serologice de confirmare

Diluție	Test	Targhet Virus	Total Known Positive Specimens*	Număr reactive Conform test	Sensibilitate Estimat	Score IC 95%
Pure	MPX8800	Overall	1,771	1,771	100.00%	(99.78%, 100.00%)
Pure	MPX8800	HIV	496	496	100.00%	(99.23%, 100.00%)
Pure	MPX8800	HCV	747	747	100.00%	(99.49%, 100.00%)
Pure	MPX8800	HBV	528	528	100.00%	(99.28%, 100.00%)

* Doar speciimenele cunoscute ca fiind pozitive cu rezultate valide cobas^e MPX pe baza probelor pure și cu rezultate serologice de confirmare sunt incluse în analiza sensibilității.

Informții suplimentare

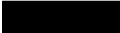
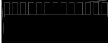
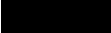
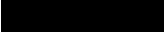
Caracteristici cheie ale testului

Tip probă	Plasmă și Ser
Cantitate minima de probă procesată în cazul donatorilor vii	1000 µL
Cantitate de probă procesată în cazul donatorilor vii	850 µL
Cantitate minimă de probă necesară în cazul donatorilor cadaverici	300 µL
Cantitate de probă procesată în cazul donatorilor cadaverici	150 µL

Simboluri

Următoarele simboluri sunt utilizate în etichetările aplicate pe produsele Roche de diagnosticare PCR.

Tabel 51 Symbols used in labeling for Roche PCR diagnostics products

	Age or Date of Birth		Device not for near-patient testing		QS IU per PCR reaction, use the QS International Units (IU) per PCR reaction in calculation of the results.
	Ancillary Software		Device not for self-testing		
	Assigned Range (copies/mL)		Distributor (Note: The applicable country/region may be designated beneath the symbol)		Serial number
	Assigned Range (IU/mL)		Do not re-use		Site
	Authorized representative in the European Community		Female For IVD performance evaluation only		Standard Procedure
	Barcode Data Sheet				Sterilized using ethylene oxide
	Batch code		Global Trade Item Number		Store in dark
	Biological risks		Importer		Temperature limit
	Catalogue number		In vitro diagnostic medical device		Test Definition File
	CE marking of conformity; this device is in conformity with the applicable requirements for CE marking of an in vitro diagnostic medical device		Lower Limit of Assigned Range		This way up
			Male		Ultrasensitive Procedure
	Collect date		Manufacturer		Unique Device Identifier
	Consult instructions for use		Negative control		Upper Limit of Assigned Range
	Contains sufficient for <n> tests		Non-sterile		Urine Fill Line
	Content of kit		Patient Name		US Only: Federal law restricts this device to sale by or on the order of a physician.
	Control		Patient number		Use-by date
	Date of manufacture		Peel here		
	Device for near-patient testing		Positive control		
	Device for self-testing		QS copies per PCR reaction, use the QS copies per PCR reaction in calculation of the results.		
	Importer				

Suport tehnic

For technical support (assistance) please reach out to your local affiliate:

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

Producător

Table 52 Manufacturer and importer



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

Made in USA



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Trademarks and patents

This product is covered by one or more of US Patent Nos. 8962293, 9102924, 8609340, 9234250, 8097717, 8192958, 10059993, 10358675, and foreign equivalent patents of each.

COBAS, COBAS OMNI, COBAS P, AMPERASE, AMPLIPREP, TAQMAN, and TAQSCREEN are trademarks of Roche.

The trademark “Armored RNA[®]” is owned by Asuragen, Inc. and Cenetron Diagnostics, Ltd.

All other product names and trademarks are the property of their respective owners.

Carryover prevention technology in the AmpErase enzyme is covered by U.S. Patent 7,687,247 owned by Life Technologies and licensed to Roche Molecular Systems, Inc.

Certain components of this product are covered by one or more US Patents and their foreign equivalents issued to Novartis Vaccines and Diagnostics, Inc. and licensed to Roche Molecular Systems, Inc. and F. Hoffman-La Roche Ltd.

See <http://www.roche-diagnostics.us/patents>

Copyright

©2021 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



References

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic, 2012. Available at: https://www.unaids.org/en/resources/documents/2012/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012. Accessed 08-MAR-2021.
2. Tebit DM, Arts EJ. Tracking a century of global expansion and evolution of HIV to drive understanding and to combat disease. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:45-56. PMID: 21126914.
3. Papathanasopoulos MA, Hunt GM, Tiemessen CT. Evolution and diversity of HIV-1 in Africa--a review. *Virus Genes*. 2003;26:151-63. PMID: 12803467.
4. McCutchan FE. Global epidemiology of HIV. *J Med Virol*. 2006;78 Suppl 1:S7-s12. PMID: 16622870.
5. Barin F, M'Boup S, Denis F, et al. Serological evidence for virus related to simian T-lymphotropic retrovirus III in residents of west Africa. *Lancet*. 1985;2:1387-9. PMID: 2867393.
6. Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science*. 1986;233:343-6. PMID: 2425430.
7. Dougan S, Patel B, Tosswill JH, Sinka K. Diagnoses of HIV-1 and HIV-2 in England, Wales, and Northern Ireland associated with west Africa. *Sex Transm Infect*. 2005;81:338-41. PMID: 16061543.
8. Matheron S, Mendoza-Sassi G, Simon F, et al. HIV-1 and HIV-2 AIDS in African patients living in Paris. *AIDS*. 1997;11:934-6. PMID: 9189224.
9. Valadas E, França L, Sousa S, Antunes F. 20 years of HIV-2 infection in Portugal: trends and changes in epidemiology. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1166-7. PMID: 19292644.
10. Dietrich U, Maniar JK, Rübsamen-Waigmann H. The epidemiology of HIV in India. *Trends Microbiol*. 1995;3:17-21. PMID: 7719634.
11. Solomon S, Kumarasamy N, Ganesh AK, Amalraj RE. Prevalence and risk factors of HIV-1 and HIV-2 infection in urban and rural areas in Tamil Nadu, India. *Int J STD AIDS*. 1998;9:98-103. PMID: 9506375.
12. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244:359-62. PMID: 2523562.
13. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57:1333-42. PMID: 23172780.
14. Averhoff FM, Glass N, Holtzman D. Global burden of hepatitis C: considerations for healthcare providers in the United States. *Clin Infect Dis*. 2012;55 Suppl 1:S10-5. PMID: 22715208.
15. Trépo C, Pradat P. Hepatitis C virus infection in Western Europe. *J Hepatol*. 1999;31 Suppl 1:80-3. PMID: 10622565.

16. Lehman EM, Wilson ML. Epidemic hepatitis C virus infection in Egypt: estimates of past incidence and future morbidity and mortality. *J Viral Hepat.* 2009;16:650-8. PMID: 19413698.
17. Chisari FV, Ferrari C. Viral Hepatitis. In: Nathanson N, ed. *Viral Pathogenesis*. 1st ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins. 1997:745-778.
18. Hollinger FB, Liang TJ. Hepatitis B Virus. In: Knipe DM, et al, eds. *Fields' Virology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, 2001:2971-3036.
19. World Health Organization. Global prevalence of hepatitis B virus infection. 2013. Available at: www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo20022/en/index1.html. Accessed 08-APR-2021.
20. World Health Organization. WHO Campaigns. World Hepatitis Day: More Must be Done to Stop this Silent Killer. Available at: <https://www.who.int/campaigns/hepatitis-day/2013/en/>. Accessed 08-MAR-2021.
21. Perkins HA, Busch MP. Transfusion-associated infections: 50 years of relentless challenges and remarkable progress. *Transfusion.* 2010;50:2080-99. PMID: 20738828.
22. Dwyre DM, Fernando LP, Holland PV. Hepatitis B, hepatitis C and HIV transfusion-transmitted infections in the 21st century. *Vox Sang.* 2011;100:92-8. PMID: 21175659.
23. Kleinman SH, Lelie N, Busch MP. Infectivity of human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus and risk of transmission by transfusion. *Transfusion.* 2009;49:2454-89. PMID: 19682345.
24. Hourfar MK, Jork C, Schottstedt V, et al. Experience of German Red Cross blood donor services with nucleic acid testing: results of screening more than 30 million blood donations for human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus. *Transfusion.* 2008;48:1558-66. PMID: 18466173.
25. Roth WK, Busch MP, Schuller A, et al. International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. *Vox Sang.* 2012;102:82-90. PMID: 21933190.
26. Zou S, Stramer SL, Notari EP, et al. Current incidence and residual risk of hepatitis B infection among blood donors in the United States. *Transfusion.* 2009;49:1609-20. PMID: 19413732.
27. Zou S, Dorsey KA, Notari EP, et al. Prevalence, incidence, and residual risk of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections among United States blood donors since the introduction of nucleic acid testing. *Transfusion.* 2010;50:1495-504. PMID: 20345570.
28. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2008;49:652-7. PMID: 18715666.
29. Linauts S, Saldanha J, Strong DM. PRISM hepatitis B surface antigen detection of hepatitis B virus minipool nucleic acid testing yield samples. *Transfusion.* 2008;48:1376-82. PMID: 18422847.
30. Phikulsod S, Oota S, Tirawatnpong T, et al. One-year experience of nucleic acid technology testing for human immunodeficiency virus Type 1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus in Thai blood donations. *Transfusion.* 2009;49:1126-35. PMID: 19392770.

31. Stramer SL, Wend U, Candotti D, et al. Nucleic acid testing to detect HBV infection in blood donors. *N Engl J Med*. 2011;364:236-47. PMID: 21247314.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94. PMID: 8908518.
37. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health HHS Publication No. (CDC) 21-1112, revised December 2009.
38. 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 08-APR-2021.
39. National Institute for Biological Standards and Control. HIV-2 RNA International Standard (NIBSC code 08/150). Available at: https://www.nibsc.org/products/brm_product_catalogue/who_standards.aspx. Accessed 08-APR-2021.

Document revision**Document Revision Information**Doc Rev. 1.0
08/2021

First Publishing.