



Rx Only

cobas[®] SARS-CoV-2 Qualitative

Nukleiinhappe test kasutamiseks süsteemiga cobas[®] 6800/8800

Kasutamiseks *in vitro* diagnostikas

cobas[®] SARS-CoV-2 Qualitative 192T

P/N: 09446109190

cobas[®] SARS-CoV-2 Qualitative 480T

P/N: 09448870190

cobas[®] SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit

P/N: 09446117190

cobas[®] Buffer Negative Control Kit

P/N: 09051953190

Sisukord

Sihtotstarve	5
Testi kokkuvõte ja selgitus	5
Reaktiivid ja materjalid	7
cobas® SARS-CoV-2 Qualitative reaktiivid ja kontrollid	7
Reaktiivid cobas omni proovi ettevalmistamiseks	8
Reaktiivi säilitamise nõuded	10
Reaktiivi käitlemise nõuded	10
Vajalikud lisamaterjalid	11
Alternatiivsed kogumiskomplektid tampooniproovide jaoks	11
Vajalikud seadmed ja tarkvara	12
Ettevaatusabinõud ja käitlemise nõuded	12
Hoiatused ja ettevaatusabinõud	12
Reaktiivide käitlemine	13
Hea laboritava	13
Proovide võtmine, transport ja säilitamine	14
Proovi võtmine – tampooniproovide tüübid	14
Nina (ninasõõrmete eesosast) tampooniproovi võtmine – arsti poolt või ise kohapeal võetud	15
Proovi võtmine – sülg	16
Transport ja säilitamine – tampooniproovi tüübid	17
Transport ja säilitamine – sülg	17

Kasutusjuhised	18
Märkused protseduuride kohta	18
Testi cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative läbiviimine tampooniproove kasutades.....	18
Keskkonda cobas ® PCR Media, 0,9% füsioloogilisse soolalahusesse, keskkonda UTM-RT või UVT kogutud proovid.....	18
Komplekti cobas ® PCR Media Uni või Dual Swab Sample Kit või keskkonda cobas ® PCR Media koos komplektiga cobas ® Uni Swab 100 Kit kasutades kogutud proovid.....	19
Testi cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative läbiviimine süljeproove kasutades.....	19
Proovide ühendamine SARS-CoV-2 testimiseks	20
Ühendamismeetodid	21
Kogumi tulemuste aruanne ja järelkontroll.....	21
Testi cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative läbiviimine	22
Tulemused	23
Kvaliteedikontroll ja tulemuste kehtivus.....	23
Tulemuste tõlgendamine.....	23
Meetodi piirangud.....	26
Ühendamise kasutamine levimuse alusel.....	26
Mittekliinilise toimivuse hindamine.....	28
Analüütiline tundlikkus (tuvastuspiir) – tampooniproovi tüübid	28
Analüütiline tundlikkus (tuvastuspiir) – süljeproovi tüübid	28
Kaetus.....	29
Täpsus	30
Analüütiline spetsiifilisus/ristreaktiivsus	31
Segavad mõjud.....	33
Maatriksi ekvivalentsus – UTM-RT/UVT, cobas ® PCR Media ja 0,9% füsioloogiline soolalahus	34
Süsteemi veaprotsent	34
Ristsaastumine	34
Testi toimivus proovikogumites.....	34

Kliinilise toimivuse hindamine	36
Toimivus kliiniliste proovidega – tampooniproovide tüübid	36
Toimivus kliiniliste proovidega – süljeproov	37
Reprodutseeritavus.....	38
Lisateave	40
Testi olulisemad omadused.....	40
Sümbolid.....	41
Tehniline tugi.....	42
Tootja ja importija.....	42
Kaubamärgid ja patendid	42
Autoriõigus	42
Viited.....	43
Dokumendi redaktsioon.....	44

Sihtotstarve

cobas® SARS-CoV-2 Qualitative kasutamiseks süsteemiga **cobas® 6800/8800** on reaalaaja RT-PCR test, mis on mõeldud SARS-CoV-2 nukleiinhapete kvalitatiivseks tuvastamiseks tervishoiutöötaja juhiste kohaselt ise kogutud eesmistes nasaalsetes (nina) tampooniproovides ja süljeproovides (võetakse kohapeal) ning tervishoiutöötaja võetud nina, ninaneelu ja suuneelu tampooniproovides ükskõik millistel isikutel, sh neil, kellel tervishoiutöötaja hinnangul võib olla COVID-19, või neil, kellel pole sümptomeid või muid põhjuseid COVID-19 kahtlustamiseks.

See test on mõeldud ka SARS-CoV-2 nukleiinhapete kvalitatiivseks tuvastamiseks ühendatud proovides, mis sisaldavad kuni kuut üksikproovi, tervishoiutöötaja juhiste kohaselt ise kogutud nina tampooniproovides (võetakse kohapeal) või tervishoiutöötaja võetud nina, ninaneelu ja suuneelu tampooniproovides. Ühendatud proovide negatiivseid tulemusi tuleks käsitleda eeldatavatena ning kui need pole kliiniliste tunnuste ja sümptomitega kooskõlas või kui see on patsiendi raviks vajalik, tuleks ühendatud proove testida individuaalselt. Positiivse või eeldatava positiivse tulemusega kogumitesse kuuluvad proovid tuleb enne tulemustest teatamist individuaalselt testida. Väikese SARS-CoV-2 RNA kontsentratsiooni puhul ei pruugi positiivse proovi tuvastamine proovikogumites õnnestuda, kuna ühendatud proovide testimise tundlikkus on vähenenud.

Tulemused on mõeldud SARS-CoV-2 RNA tuvastamiseks. Üldjuhul on SARS-CoV-2 RNA hingamisteede proovides nakkuse akuutses faasis tuvastatav. Positiivsed tulemused näitavad SARS-CoV-2 RNA tuvastamist, kuid ei pruugi tähendada SARS-CoV-2 RNA olemasolu, patsiendi nakatumisoleku määramiseks on vajalik kliiniline korrelatsioon patsiendi anamneesi ja muu diagnostilise teabega. Positiivsed tulemused ei välista bakteriaalset infektsiooni ega samaaegset teiste viirustega nakatumist.

Negatiivsed tulemused ei välista SARS-CoV-2 infektsiooni ning neid ei tohiks kasutada ainsa alusena patsiendi puudutavate otsuste langetamisel. Negatiivseid tulemusi tuleb kombineerida kliiniliste vaatluste, patsiendi anamneesi ja epidemioloogilise teabega.

cobas® SARS-CoV-2 Qualitative on mõeldud kasutamiseks väljaõppinud kliinilise labori personalile, keda on spetsiifiliselt juhendatud ja koolitatud reaalaaja-PCR-i ja in vitro diagnostiliste protseduuride tegemiseks.

Testi kokkuvõte ja selgitus

Testi selgitus

cobas® SARS-CoV-2 Qualitative on kvalitatiivne nukleiinhapetest kasutamiseks süsteemiga **cobas® 6800** või süsteemiga **cobas® 8800** uue 2019. aasta koroonaviiruse (SARS-CoV-2) RNA tuvastamiseks individuaalsetes süljeproovides, mis on kogutud tühja kogumismahutisse, ja individuaalsetes või ühendatud nina, ninaneelu ja suuneelu tampooniproovides, mis on kogutud keskkonda Copan Universal Transport Medium System (UTM-RT), BD™ Universal Viral Transport System (UVT), **cobas® PCR Media** või 0,9% füsioloogilisse soolalahusesse. Igale proovile lisatakse proovi ettevalmistamise käigus RNA sisekontroll, mida kasutatakse kogu proovi ettevalmistamise ja PCR-amplifikatsiooni protsessi jälgimiseks. Lisaks kasutab test väliseid kontrole (madala tiitri positiivset ja negatiivset kontrolli).

Protseduuri põhimõtted

cobas® SARS-CoV-2 Qualitative põhineb täisautomaatsel proovi ettevalmistamisel (nukleiinhappe eraldamine ja puhastamine), millele järgneb PCR-amplifikatsioon ja tuvastamine. Süsteem **cobas® 6800/8800** koosneb proovi sisestusmoodulist, üleviimismoodulist, töötlusmoodulist ja analüüsimoodulist. Automatiseeritud andmeanalüüs tehakse süsteemi **cobas® 6800/8800** tarkvaraga, mis määrab kõigile testidele testitulemused. Tulemusi on võimalik vaadata otse süsteemi ekraanilt ja printida aruandena.

Nukleiinhape patsiendiproovidest ja lisatud sisekontrolli RNA (RNA IC) molekulid eraldatakse üheaegselt. Nukleiinhappe vabastamiseks lisatakse proovile proteinaasi ja lüüsireagenti. Vabanenud nukleiinhape seondub lisatud magnetiliste klaasosakeste ränipinnale. Seondumata ained ja muud lisandid, nagu denatureeritud valgud, rakusade ja võimalikud PCR-i inhibiitorid, eraldatakse järgnevate pesuetappidega ning puhastatud nukleiinhape elueeritakse magnetilistelt klaasosakestelt elueerimispuhvriga kõrgendatud temperatuuril. Väliskontrolle (positiivne ja negatiivne) töödeldakse samal viisil.

Sihtmärknukleiinhappe selektiivne amplifitseerimine proovis saadakse ORF1 a/b mittestruktuurse piirkonna, mis on SARS-CoV-2-le unikaalne, sihtmärgispetsiifilisi päri- ja viiakse läbi kasutades. Lisaks valiti pan-sarbekoviiruse tuvastamiseks konserveerunud piirkond struktuurse valguümbrise E-geenis. Pan-sarbekoviiruse tuvastamiskomplektid tuvastavad ka SARS-CoV-2 viiruse.

RNA sisekontrollide selektiivseks amplifitseerimiseks kasutatakse mittekonkureerivaid järjestusespetsiifilisi päri- ja äraspidiseid praimereid, millel ei ole homoloogiat koroonaviiruse genoomiga. Amplifikatsiooniks kasutatakse termostabiilset DNA polümeraasi.

cobas® SARS-CoV-2 Qualitative põhisegu sisaldab tuvastamissonde, mis on spetsiifilised koroonaviiruse tüübi SARS-CoV-2, sarbekoviiruse alam perekonna liikmete ja RNA sisekontrolli nukleiinhappe suhtes. Koroonaviiruse ja RNA sisekontrolli tuvastamissondid on kõik märgistatud unikaalsete fluorestsentsvärvidega, mis toimivad reporterina. Iga sondi küljes on lisaks ka teine värv, mis toimib kustutajana. Sihtmärkjärjestusega mitteseondumise korral pärsib kustutav värv lõikamata sondide fluorestsentssignaale. PCR-i amplifikatsiooni etapis põhjustab sondide hübridiseerumine spetsiifilise üheaahelalise DNA matriitsiga sondi lõikamist DNA polümeraasi 5'-3' eksonukleaasse aktiivsusega, mille tulemusel eraldatakse reporter- ja kustutav värv ning tekib fluorestsentssignaal. Iga PCR-i tsükliga suureneb lahti lõigatud sondide hulk ja sellega koos suureneb kumulatiivne reportervärvi signaal. Iga reportervärvi mõõdetakse kindlatel lainepikkustel, mis võimaldab amplifitseeritud koroonaviiruse sihtmärgid ja RNA sisekontrolli samal ajal tuvastada ning eristada. Põhisegu sisaldab deoksütümidinotriifosfaadi asemel (dTTP) deoksüuridinotriifosfaati (dUTP), mis lisatakse sünteesitava DNA-sse (amplikon). Kõik varasemate PCR-de käigus tekkinud kontamineerivad amplikonid hävitatakse PCR-segusse lisatud AmpErase-ensüümi [uratsiil-N-glükosülaas] abil esimeses termotsükli etapis kuumutades. Kuid uusi sünteesitud amplikone ei hävitata, sest AmpErase-ensüüm inaktiveeritakse temperatuuri esmakordsel tõstmisel üle 55 °C.

Reaktiivid ja materjalid

cobas® SARS-CoV-2 Qualitative komplektis olevaid materjale vt Tabel 1. Komplektis mittesisalduvaid vajalikke materjale vt Tabel 2, Tabel 3, Tabel 4, Tabel 6, Tabel 7 ja Tabel 9.

Toote ohuteavet vt jaotisest **Reaktiivid ja materjalid** ning jaotisest **Ettevaatusabinõud ja käitlemise nõuded**.

cobas® SARS-CoV-2 Qualitative reaktiivid ja kontrollid

Tabel 1 kuni Tabel 4 näitavad avamata reaktiivide ja kontrollide soovituslikke säilitustingimusi.

Tabel 1 cobas® SARS-CoV-2 Qualitative

cobas® SARS-CoV-2 Qualitative			
Säilitada temperatuuril 2–8 °C			
192 testi kassett (P/N 09446109190)			
480 testi kassett (P/N 09448870190)			
Komplekti osad	Reaktiivi koostisained	Kogus komplektis 192 testi	Kogus komplektis 480 testi
Proteinase Solution (PASE)	Tris-puhver, < 0,05% EDTA, kaltsiumkloriid, kaltsiumatsetaat, 8% proteinaas, glütserool EUH210: Ohutuskaart nõudmisel kättesaadav. EUH208: Sisaldab subtilisiini bakterist <i>Bacillus subtilis</i> . Võib kutsuda esile allergilise reaktsiooni.	22,3 ml	38 ml
RNA Internal Control (RNA IC)	Tris-puhver, < 0,05% EDTA, < 0,001% mittesarbekoviiruse pakitud RNA-konstrukt, mis sisaldab praimer- ja sondispetsiifilisi järjestuse piirkondi (mitteinfektsioosne RNA MS2-bakteriofaagis), < 0,1% naatriumasiid	21,2 ml	38 ml
Elution Buffer (EB)	Tris-puhver, 0,2% metüül-4-hüdroksübensoaat	21,2 ml	38 ml
Master Mix Reagent 1 (MMX-R1)	Mangaanatsetaat, kaaliumhüdroksiid, < 0,1% naatriumasiid	7,5 ml	14,5 ml
SARS-CoV-2 QL Master Mix Reagent 2 (SARS-CoV-2 QL MMX-R2)	Tritsiinpuhver, kaaliumatsetaat, < 18% dimetüülsulfoksiid, glütserool, < 0,1% Tween 20, EDTA, < 0,12% dATP, dCTP, dGTP, dUTP-d, < 0,01% SARS-CoV-2 ja sarbekoviiruse üles- ja allavoolu praimerid, < 0,01% sisekontrolli päri- ja äraspidised praimerid, < 0,01% fluorestsentsmärgistatud oligonukleotiid-sondid, mis on SARS-CoV-2, sarbekoviiruse ja RNA sisekontrolli spetsiifilised, < 0,01% oligonukleotiidaptameer, < 0,1% Z05D DNA polümeraas, < 0,10% AmpErase (uratsiil-N-glükosülaas) ensüüm (mikroobne), < 0,1% naatriumasiid	9,7 ml	17,5 ml

Tabel 2 cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit

cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit Säilitada temperatuuril 2–8 °C (P/N 09446117190)		
Komplekti osad	Reaktiivi koostisained	Kogus komplektis
SARS-CoV-2 QL Positive Control (SARS-CoV-2 QL (+)C)	Tris-puhver, < 0,05% naatriumasiid, < 0,005% EDTA, 0,003% Poly rA, < 0,01% mitteinfektsioosne plasmiidne DNA (mikroobne), mis sisaldab SARS-CoV-2 järjestust, < 0,01% mitteinfektsioosne plasmiidne DNA (mikroobne), mis sisaldab pan-sarbekoviiruse järjestust	16 ml (16 × 1 ml)

Tabel 3 cobas® Buffer Negative Control Kit

cobas® Buffer Negative Control Kit Säilitada temperatuuril 2–8 °C (P/N 09051953190)		
Komplekti osad	Reaktiivi koostisained	Kogus komplektis
cobas® Buffer Negative Control (BUF (-) C)	Tris-puhver, < 0,1% naatriumasiid, EDTA, 0,002% Poly rA RNA (süntetiline)	16 ml (16 × 1 ml)

Reaktiivid cobas omni proovi ettevalmistamiseks

Tabel 4 Reaktiivid cobas omni proovi ettevalmistamiseks*

Reaktiivid	Reaktiivi koostisained	Kogus komplektis	Ohutussümbol ja hoiatus**
cobas omni MGP Reagent (MGP) Säilitada temperatuuril 2–8 °C (P/N 06997546190)	Magnetilised klaasosakesed, Tris-puhver, 0,1% metüül-4-hüdrosensoaat, < 0,1% naatriumasiid	480 testi	Pole kohaldatav
cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Säilitada temperatuuril 2–8 °C (P/N 06997511190)	Tris-puhver, 0,1% metüül-4-hüdrosensoaat, < 0,1% naatriumasiid	4 × 875 ml	Pole kohaldatav

Reaktiivid	Reaktiivi koostisained	Kogus komplektis	Ohutussümbol ja hoiatus**
cobas omni Lysis Reagent (LYS) Säilitada temperatuuril 2–8 °C (P/N 06997538190)	43% (w/w) guanidiin-tiotsüanaat***, 5% (w/v) polüdokanool***, 2% (w/v) ditiotreitool***, dihüdronaatriumsitraat	4 × 875 ml	 ETTEVAATUST H302 + H332: Allaneelamisel või sissehingamisel kahjulik. H314: Põhjustab rasket nahasöövitust ja silmakahjustusi. H411: MürGINE veeorganismidele, pikaajaline toime. EUH032: Kokkupuutel hapetega eraldub väga mürGINE gaas. P273: Vältida sattumist keskkonda. P280: Kanda kaitsekindaid/kaitserõivastust/kaitseprille/kaitsemaski/kuulmiskaitsevahendeid. P303 + P361 + P353: NAHALE (või juustele) SATTUMISE KORRAL: kõik saastunud rõivad viivitamata seljast võtta. Loputada nahka veega. P304 + P340 + P310: SISSEHINGAMISE KORRAL: toimetada isik värske õhu kätte ja hoida asendis, mis võimaldab kergesti hingata. Võtta viivitamata ühendust MÜRGISTUSTEABEKESKUSE/arstiga. P305 + P351 + P338 + P310: SILMA SATTUMISE KORRAL: loputada mitme minuti jooksul ettevaatlikult veega. Eemaldada kontaktläätsed, kui neid kasutatakse ja kui neid on kerge eemaldada. Loputada veel kord. Võtta viivitamata ühendust MÜRGISTUSTEABEKESKUSE/arstiga. P391: Mahavoolanud toode kokku koguda. 593-84-0 Guanidiintiootsüanaat 9002-92-0 Polidokanool 3483-12-3(R*,R*)-1,4-dimerkaptobutaan-2,3-diool
cobas omni Wash Reagent (WASH) Säilitada temperatuuril 15–30 °C (P/N 06997503190)	Naatriumsitraatdihüdraat, 0,1% metüül-4-hüdrobensoaat	4,2 l	Pole kohaldatav

* Need reaktiivid ei sisaldu testikomplektides **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative**. Vaadake täiendavate vajalike materjalide loetelu (Tabel 7).

** Toote ohutusmärgised järgivad standardi EU GHS juhiseid.

*** Ohtlik aine.

Reaktiivi säilitamise nõuded

Reaktiive tuleb säilitada ja käidelda vastavalt juhiste Tabel 5 kuni Tabel 6.

Tabel 5 temperatuurid reaktiivide säilitamiseks, kui need ei ole laetud süsteemi cobas® 6800/8800.

Tabel 5 Reaktiivide säilitamine (kui reaktiiv ei ole süsteemis)

Reaktiiv	Säilitamistemperatuur
cobas® SARS-CoV-2 Qualitative 192T	2–8 °C
cobas® SARS-CoV-2 Qualitative 480T	2–8 °C
cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit	2–8 °C
cobas® Buffer 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

Reaktiivi käitlemise nõuded

Süsteemi cobas® 6800/8800 laaditud reaktiive säilitatakse ettenähtud temperatuuridel ja nende aegumistähtaega jälgib süsteem. Süsteem cobas® 6800/8800 võimaldab reaktiive kasutada ainult juhul, kui kõik vajalikud tingimused (Tabel 6) on täidetud. Süsteem välistab automaatselt aegunud reaktiivide kasutamise. Tabel 6 võimaldab kasutajal tutvuda reaktiivide käitlemise tingimustega, mida süsteem cobas® 6800/8800 rakendab.

Tabel 6 Reaktiivide aegumise tingimused, mida süsteem cobas® 6800/8800 rakendab

Reaktiiv	Komplekti aegumistähtaeg	Avatud komplekti stabiilsus	Tööseeriade arv, mille vältel seda komplekti saab kasutada	Stabiilsus seadmes (kumulatiivne aeg seadmes külmutustsoonist väljas)
cobas® SARS-CoV-2 Qualitative 192T	Kuupäev ei ole möödunud	90 päeva alates kasutuselevõtust	Kuni 40 tööseeriat	Kuni 40 tundi ^b
cobas® SARS-CoV-2 Qualitative 480T	Kuupäev ei ole möödunud	90 päeva alates kasutuselevõtust	Kuni 20 tööseeriat	Kuni 20 tundi ^b
cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit	Kuupäev ei ole möödunud	Pole kohaldatav ^a	Pole kohaldatav	Kuni 8 tundi ^b
cobas® Buffer Negative Control Kit	Kuupäev ei ole möödunud	Pole kohaldatav ^a	Pole kohaldatav	Kuni 10 tundi ^b
cobas omni Lysis Reagent	Kuupäev ei ole möödunud	30 päeva alates süsteemi laadimisest ^b	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav
cobas omni MGP Reagent	Kuupäev ei ole möödunud	30 päeva alates süsteemi laadimisest ^b	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav
cobas omni Specimen Diluent	Kuupäev ei ole möödunud	30 päeva alates süsteemi laadimisest ^b	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav
cobas omni Wash Reagent	Kuupäev ei ole möödunud	30 päeva alates süsteemi laadimisest ^b	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav

^a Ühekorra reaktiivid.

^b Aega mõõdetakse esimest korrast, kui reaktiiv süsteemi cobas® 6800/8800 laaditakse.

Vajalikud lisamaterjalid

Tabel 7 Materjal ja tarvikud süsteemil **cobas®** 6800/8800 kasutamiseks

Materjalid	P/N
cobas omni töötlemisplaat	05534917001
cobas omni amplifikatsiooniplaat	05534941001
cobas omni pipetotsikud	05534925001
cobas omni vedeljäätmete mahuti	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Tahkete jäätmete kott ja tahkete jäätmete mahuti või Tahkete jäätmete kott inserdi ja komplekti sahtliga	07435967001 ja 07094361001 või 08030073001 ja 08387281001
cobas omni sekundaarsed katsutid 13 × 75 (valikuline)	06438776001
cobas® PCR Media katsutite asenduskorkide komplekt	07958056190
cobas® PCR Media ühekordne katsutite alus (valikuline)	07958064190
MPA REST 16 MM LIGHT GREEN 7001-7050*, **	03143449001
RD5 REST – RD standardne rest 0001-0050 LR*, **	11902997001

* MPA 16 mm ja RD5 restid on nõutavad **cobas®** SARS-COV-2 Qualitative kasutamisel. Seadmetega sobivate proovirestide, hüübinud otsakute restide ja resti aluste tellimisnimekirja saamiseks võtke ühendust Roche'i kohaliku esindajaga.

** MPA 16 mm on eelistatud rest **cobas®** PCR Media katsutisse kogutud proovidega kasutamiseks. RD5 reste kasutades veenduge, et proovikatsutid oleksid täidetud vähemalt proovi minimaalse laadimismahuni. Iga katsuti positsiooni all oleva kummitihendi tõttu asuvad katsutid RD5 restis kõrgemal. Seetõttu on RD5 reste kasutades võimalik, et süsteem võib tunnistada sobivaks katsutid, milles on minimaalsest proovi laaditavast mahust väiksem maht, ning see võib hiljem töötsükli käigus pipeteerimisvigu põhjustada.

Alternatiivsed kogumiskomplektid tampooniproovide jaoks

Tabel 8 Alternatiivsed proovi kogumise komplektid kasutamiseks testiga **cobas®** SARS-CoV-2 Qualitative tampooniproovide korral

Kogumiskomplekt	P/N
cobas® PCR Media Uni Swab Sample Kit	07958030190
cobas® PCR Media Dual Swab Sample Kit	07958021190
cobas® PCR Media 100 tube kit	06466281190
cobas® Uni Swab 100 Kit	09205098190

Vajalikud seadmed ja tarkvara

Seadme(te)le peab installima süsteemi **cobas**® 6800/8800 tarkvara ja **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative'i analüüsipaketi süsteemile **cobas**® 6800/8800. IG-server (Instrument Gateway server) sisaldub süsteemis.

Tabel 9 Seadmed

Seadmed	P/N
cobas ® 6800 System (liigutatav platvorm)	05524245001 või 06379672001
Süsteem cobas ® 6800 (fikseeritud platvorm)	05524245001 või 06379664001
cobas ® 8800 System	05412722001
Proovi sisestusmoodul	06301037001

Lisateabe saamiseks vt süsteemi **cobas**® 6800/8800 kasutajaabi ja/või kasutusjuhust.

Märkus. Seadmetega sobivate proovirestide, hüübinud otsakute restide ja resti aluste tellimisnimekirja saamiseks võtke ühendust Roche'i kohaliku esindajaga.

Ettevaatusabinõud ja käitlemise nõuded

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Nagu kõigi testiprotseduuride puhul, on selle analüüsi toimimise eelduseks hea laboritava. Testi suure tundlikkuse tõttu tuleb komplekti reaktiivide ja amplifikatsioonisegude käsitlemisel olla saastumise vältimiseks ülimalt hoolikas.

- Kasutamiseks *in vitro* diagnostikas.
- Positiivsed tulemused näitavad SARS-CoV-2 RNA olemasolu.
- Kõiki patsiendiproove tuleks käidelda nakkusohtlikena, kasutades head laboritava, mida kirjeldab dokument „Bioohutus mikrobioloogia ja biomeditsiini laboratooriumites“ (Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories) ja CLSI dokument M29-A4.^{1,2} Seda protseduuri tohivad teha ainult nakkusohtlike materjalide käitlemise väljaõppe ning testi **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative ja süsteemi **cobas**® 6800/8800 kasutamise väljaõppe saanud töötajad.
- Kõiki inimpäritolu materjale tuleb pidada potentsiaalselt nakkusohtlikeks ja käsitseda universaalseid ettevaatusabinõusid rakendades. Materjali mahavalgumise korral tuleb piirkond viivitamatult desinfitseerida destilleeritud või deioniseeritud vees värselt valmistatud 0,5% naatriumhüpokloriti lahusega (lahjendage olmepleegitusvedelikku 1:10) või järgida sobivaid kohapealseid protseduure.
- Soovitav on kasutada steriilseid ühekorrapipette ja nukleasivabu pipetiotsikuid. Testi optimaalseks läbiviimiseks tuleb kasutada ainult komplektis olevaid või selleks ette nähtud tarvikuid.
- Ohutuskardid (SDS) on saadaval kohalikus Roche'i esinduses.
- Testi korrektseks läbiviimiseks tuleb täpselt järgida etteantud protseduure ja juhiseid. Kõik protseduuridest ja juhistest kõrvalekaldumised võivad kahjustada testi optimaalset sooritust.
- Kui proovide käsitlemise ja töötlemise käigus ei kontrollita piisavalt proovide ristsaastumist, võib test anda valepositiivseid tulemusi.

- **Mõnesid positiivseid proove ei pruugita tuvastada, kui neid lahjendatakse ja testitakse kogumites.** SARS-CoV-2 RNA kontsentratsioon väheneb, kui positiivne proov ühendatakse teiste proovidega, ja vähenemine on pöördvõrdeline kogumi suurusega. Näiteks kui kuuest proovist koosnevas kogumis on ainult üks positiivne proov, peaks kontsentratsioon algses proovis olema tuvastuspiirist kuus korda suurem, et kontsentratsioon kogumis ületaks tuvastuspiiri.
- Teatage selle analüüsi kasutamisel toimunud tõsistest vahejuhtumitest kohalikule pädevale asutusele.
- Usaldusväärsed tulemused sõljevad proovi võtmisest, käitlemisest ja säilitamisest. Kui sõljevproovis on nähtavaid osakesi või värvimuutusi, ei tohi proove edasi töödelda, vaid patsiendilt tuleb küsida uus proov. Toiduosakesed ja suurenenud mutsiini tase võivad põhjustada sõljevproovi töötlemise tõrkeid.

Reaktiivide käitlemine

- Käideldge kõiki reaktiive, kontrolle ja proove vastavalt heale laboritavale, et vältida proovide või kontrollide ristsaastumist.
- Enne kasutamist tuleb visuaalselt kontrollida kõiki reaktiivikassette, lahjendeid, lüüsireaktiive ja pesureaktiive lekete suhtes. Lekkimismärkide olemasolul ei tohi seda materjali analüüsiks kasutada.
- **cobas omni** Lysis Reagent sisaldab potentsiaalselt ohtlikku kemikaali guanidiintioatsüanaati. Vältige reaktiivide kokkupuudet naha, silmade või limaskestadega. Kokkupuute korral pesta kohe rohke veega, vastasel juhul võib tekkida põletus.
- **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative**, **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit**, **cobas® Buffer Negative Control Kit**, **cobas omni** MGP Reagent ja **cobas omni** Specimen Diluent sisaldavad säilitusainena naatriumasiidi. Vältige reaktiivide kokkupuudet naha, silmade või limaskestadega. Kokkupuute korral pesta kohe rohke veega, vastasel juhul võib tekkida põletus. Nende reaktiivide mahavoolamisel tuleb mahavoolanud kogust enne kuivatamist veega lahjendada.
- Guanidiintioatsüanaati sisaldav **cobas omni** Lysis Reagent ei tohi kokku puutuda naatriumhüpokloriti (pleegitusaine) lahusega. Nende segamisel võib tekkida väga mürgine gaas.
- Kõik materjalid, mis on proovide ja reaktiividega kokku puutunud, tuleb hävitada vastavalt riiklikele ja kohalikele nõuetele.

Hea laboritava

- Suu abil mitte pipeteerida.
- Määratud tööpiirkondades ei tohi süüa, juua ega suitsetada.
- Proovide ja reaktiivide käitlemisel tuleb kanda kaitsekindaid, laborikitlit ja silmade kaitset. Saastumise vältimiseks peab proovide ning komplekti **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative**, **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit**, **cobas® Buffer Negative Control Kit** ja **cobas omni** reaktiivide käsitsemise vahepeal kindaid vahetama. Proovide ja kontrollide käitlemisel tuleb vältida kinnaste saastumist.
- Pärast proovide ja komplekti reaktiivide käsitsemist ning kinnaste eemaldamist tuleb hoolikalt käsi pesta.
- Kõik labori tööpinnad tuleb põhjalikult puhastada ja desinfitseerida destilleeritud või deioniseeritud vees värskelt valmistatud 0,5% naatriumhüpokloriti lahusega (lahjendada olmepleegitusvedelikku vahekorras 1:10). Seejärel tuleb pind üle pühkida 70% etanooliga.
- Lekete korral seadmes **cobas® 6800/8800** järgige süsteemi **cobas® 6800/8800** kasutajaabi ja/või kasutusjuhust nõuetekohaseks puhastamiseks ja seadme(te) pinna dekontamineerimiseks.

Proovide võtmine, transport ja säilitamine

Märkus. Kõiki proove ja kontrole tuleb käidelda potentsiaalselt nakkusohhtlikena.

Proovi võtmine – tampooniproovide tüübid

Veendumaks, et vastava proovitüübi jaoks kasutatakse õiget kogumisvahendit, vt allolevat tabelit.

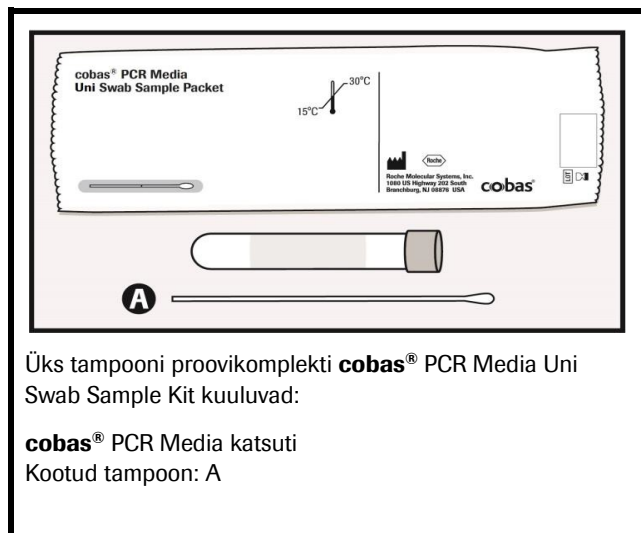
Tabel 10 Kogumisvahendite ja proovitüüpide ülevaade

Kogumisvahend	Proovitüüp		
	Ninaneelu	Suuneelu	Nina
Copan Universal Transport Media (UTM-RT®)	✓	✓	✓
BD™ Universal Viral Transport (UVT)	✓	✓	✓
cobas® PCR Media Uni Swab Sample Kit			✓
cobas® PCR Media Dual Swab Sample Kit			✓
cobas® PCR Media Kit (ja 100 tube PCR Media Kit)			✓
0,9% füsioloogiline soolalahus			✓

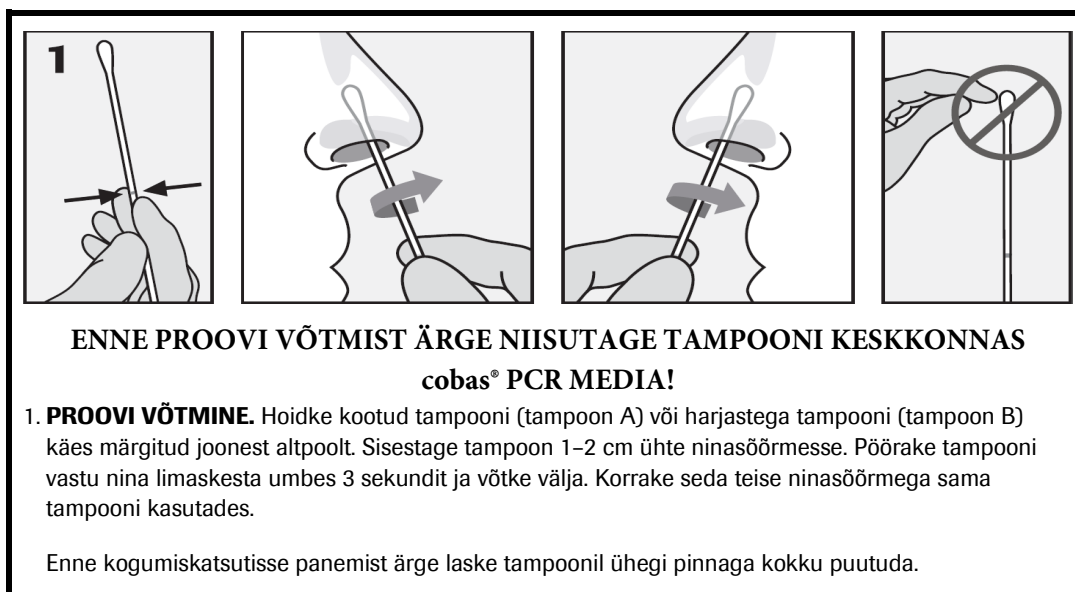
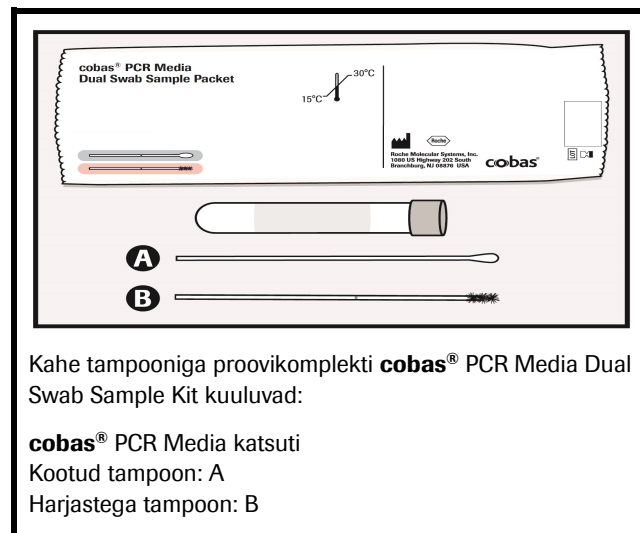
- Võtke nina, ninaneelu ja suuneelu proovid standardsete kogumismeetodite kohaselt harjastega või polüesterotsaga tampoone kasutades ning pange 3 ml keskkonda Copan Universal Transport Medium (UTM-RT) või BD™ Universal Viral Transport (UVT).
- Võtke ninaproovid standardsete kogumismeetodite kohaselt harjastega või polüesterotsaga tampoone kasutades ja pange kohe komplekti **cobas®** PCR Media Kit (P/N 06466281190) katsutisse **cobas®** PCR Media tube.
- Võtke ninaproovid komplekti **cobas®** PCR Media Uni Swab Sample Kit (P/N 07958030190) või **cobas®** PCR Media Dual Swab Sample Kit (P/N 07958021190) kasutades allolevate juhiste kohaselt.
- Lugege ohutusteavet kogumisvahendite kasutusjuhendist.

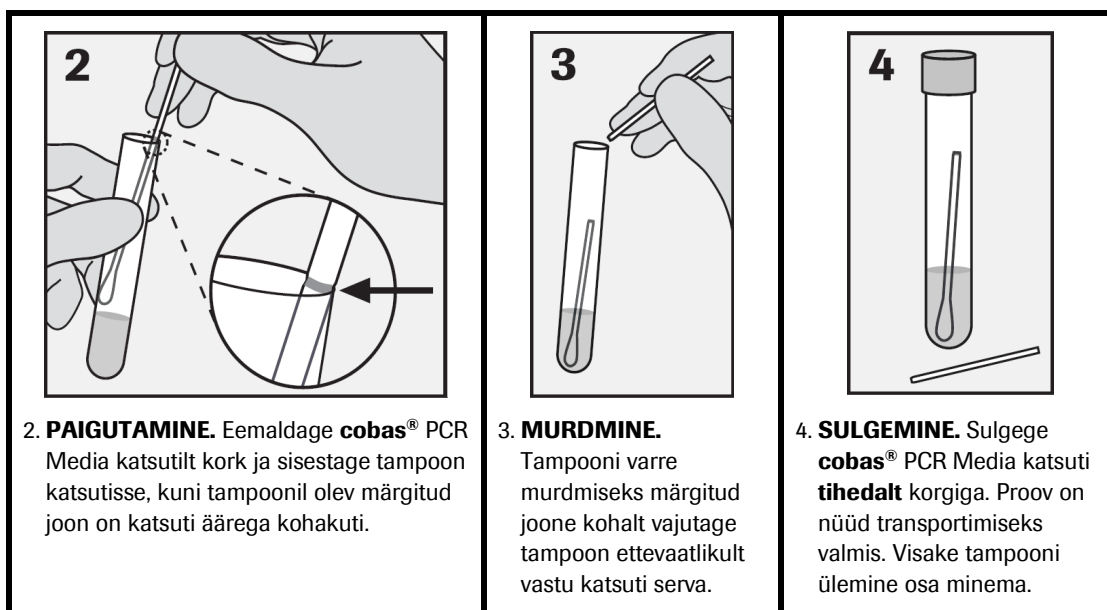
Nina (ninasõõrmete eesosast) tampooniproovi võtmine – arsti poolt või ise kohapeal võetud

HOIATUS. ENNE PROOVI VÕTMIST ÄRGE NIISUTAGE TAMPOONI KESKKONNAS cobas® PCR MEDIA!



VÕI





- Võtke ninaproovid standardsete kogumismeetodite abil harjastega või polüesterotsaga tampooni kasutades ja pange kohe 3 ml 0,9% füsioloogilisse soolalahusesse.

Proovi võtmine – sülj

- ÄRGE sööge ega peske hambaid 60 minutit enne süljeproovi võtmist.
- Koguge sülj suupõhja ja laske koguneda ilma neelamata. Ärge köhige.
- Sülitage passiivselt kogutud sülj steriilsesse gradueeritud kogumismahutisse.
- Korrake ülaltoodud protseduuri, kuni mahutisse on kogutud vähemalt 1 ml, kuid mitte rohkem kui 5 ml sülge.
- Pange kork süljekogumismahutile peale tagasi.
- Viige süljekogumismahuti tagasi tervishoiutöötajale.

Töötlemata sülge tuleb vedeldada 9 päeva jooksul pärast kogumist (48 tundi temperatuuril 2–25 °C, seejärel 7 päeva alla –18 °C), hinnata sülje kogust ja lisada süljekogumismahutisse kahekordne kogus 0,9% füsioloogilist soolalahust. Pärast soolalahuse lisamist tuleb proovi enne edasist säilitamist või töötlemist segada (nt vorteksil 10–20 sekundit).

Transport ja säilitamine – tamponiproovi tüübid

- Kogutud proovide transpordil tuleb järgida kõiki etioloogiliste materjalide transpordile kohaldatavaid määruseid.
- Keskkonda UTM-RT® kogutud proovid.
 - Pärast kogumist võib proove säilitada kuni 48 tundi temperatuuril 2–25 °C ja seejärel kuni 3 päeva temperatuuril 2–8 °C ja temperatuuril ≤ –70 °C kuni 30 päeva.
- Keskkonda cobas® PCR Media kogutud proovid.
 - Pärast kogumist võib proove säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2–25 °C ja seejärel kuni 3 päeva temperatuuril 2–8 °C ja temperatuuril ≤ –70 °C kuni 30 päeva.
- 0,9% füsioloogilisse soolalahusesse kogutud proovid.
 - Pärast kogumist võib proove säilitada kuni 48 tundi temperatuuril 2–25 °C ja seejärel kuni 3 päeva temperatuuril 2–8 °C ja temperatuuril ≤ –70 °C kuni 30 päeva.
- Proovid on stabiilsed kuni kahe külmutus-/sulatustsükli vältel, kui need külmutatakse temperatuuril ≤ –70 °C.

Transport ja säilitamine – sülg

- Kogutud proovide transpordil tuleb järgida kõiki etioloogiliste materjalide transpordile kohaldatavaid määruseid.
- Steriilsesse polüpropüleenist kogumisvahendisse kogutud töötlemata süljeproovid.
 - Pärast kogumist võib proove säilitada kuni 48 tundi temperatuuril 2–25 °C ja seejärel kuni 7 päeva temperatuuril ≤ –18 °C.
- Vedeldatud sülg.
 - Pärast kahe osa 0,9% füsioloogilise soolalahuse lisamist ja intensiivset segamist võib vedeldatud süljeproove säilitada kuni 48 tundi temperatuuril 2–25 °C ja seejärel kuni 7 päeva temperatuuril 2–8 °C.

Kasutusjuhised

Märkused protseduuride kohta

- Ärge kasutage cobas® SARS-CoV-2 Qualitative reaktiive, komplekti cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit, komplekti cobas® Buffer Negative Control Kit ega cobas omni reaktiive pärast aegumiskuupäeva.
- Ärge korduskasutage tarvikuid. Need on ainult ühekordseks kasutamiseks.
- Veenduge, et proovide vötkoodidega sildid oleks proovikatsutitel nähtavad läbi proovihoidiku külgedel olevate avauste. Vt süsteemi cobas® 6800/8800 kasutusjuhistest õigeid vötkoodi spetsifikatsioone ja lisateavet proovikatsutite laadimise kohta.
- Seadmete õigeks hooldamiseks vt süsteemi cobas® 6800/8800 kasutajaabi ja/või kasutusjuhist.

Testi cobas® SARS-CoV-2 Qualitative läbiviimine tampooniproove kasutades

Tampooniproovide testimiseks võib testi cobas® SARS-CoV-2 Qualitative läbi viia minimaalse vajaliku proovimahuga 0,6 ml cobas omni sekundaarses katsutis keskkonda Copan Universal Transport Medium (UTM-RT), BD™ Universal Viral Transport (UVT), cobas® PCR Media või 0,9% füsioloogilisse soolalahusesse kogutud proovidega. Komplekte cobas® PCR Media Uni Swab Sample Kit või cobas® PCR Media Dual Swab Sample Kit kasutades kogutud proove võib analüüsida nende primaarses kogumiskatsutis minimaalse vajaliku proovimahuga 1,0 ml.

Keskkonda cobas® PCR Media, 0,9% füsioloogilisse soolalahusesse, keskkonda UTM-RT või UVT kogutud proovid

Süsteemiga cobas® 6800/8800 sobivatesse katsutitesse kogutud proovid võib laadida otse süsteemi cobas® 6800/8800. Keskkonna Copan Universal Transport Medium (UTM-RT), BD™ Universal Viral Transport (UVT), cobas® PCR Media või 0,9% füsioloogilise soolalahuse katsutitesse kogutud proovid, mis ei sobi süsteemiga cobas® 6800/8800, peab üle kandma sekundaarsetesse katsutitesse enne süsteemil cobas® 6800/8800 töötlemist. Eelistatud valik on cobas omni sekundaarne katsuti. Proove tuleb töödelda, kasutades kasutajaliidese (UI) näidise tüübi valikut, nagu kirjeldab Tabel 11. Saadaval on lisakatsutid testi cobas® SARS-CoV-2 Qualitative läbiviimiseks. Üksikasjalike testimisjuhiste ja analüsaatori-tega ühilduvate primaarsete ja sekundaarsete katsutite tellimise loendi saamiseks võtke ühendust kohaliku Roche'i esindajaga.

Olge ettevaatlik, kui viite proove primaarsest kogumiskatsutist sekundaarsesse katsutisse.

Proovide käitlemisel tuleb kasutada aerosoolitõkkega või kolbotsikutega pipette.

Kasutage alati iga proovi jaoks uut pipetiotsikut.

Veenduge, et proovid oleksid enne cobas omni sekundaarsesse katsutisse kandmist toatemperatuuri saavutanud.

Järgige patsiendiproovi primaarsest kogumiskatsutist cobas omni sekundaarsesse katsutisse kandmisel allpool kirjeldatud samme.

- Keerake primaarse proovikatsuti kork maha.
- Tõstke kork ja selle küljes olev tampoon üles, et pipetti oleks võimalik proovikatsutisse sisestada.
- Kandke 0,6 ml proovi ettevalmistatud vötkoodiga märgistatud sekundaarsesse katsutisse.
- Pange sekundaarne katsuti restile. Sulgege primaarne proovikatsuti korgiga.

Komplekti cobas® PCR Media Uni või Dual Swab Sample Kit või keskkonda cobas® PCR Media koos komplektiga cobas® Uni Swab 100 Kit kasutades kogutud proovid

Komplekti cobas® PCR Media Uni Swab Sample Kit või komplekti cobas® PCR Media Dual Swab Sample Kit või keskkonda cobas® PCR Media koos komplektiga cobas® Uni Swab 100 Kit kasutades kogutud proovidelt tuleb eemaldada korgid ja need võib süsteemiga cobas® 6800/8800 töötlemiseks otse restidele laadida. Ülekandmine sekundaarsesse katsutisse ei ole vajalik. cobas® PCR Media katsutid sobivad restiga MPA RACK 16 MM LIGHT GREEN 7001-7050 (P/N 03143449001) ja nende töötlemisel võib tampooni katsutisse jätta. Komplekti cobas® PCR Media Uni Swab Sample Kit või cobas® PCR Media Dual Swab Sample Kits või keskkonda cobas® PCR Media koos komplektiga cobas® Uni Swab 100 Kit kasutades võetud proovid tuleb töödelda cobas® SARS-CoV-2 Qualitative kasutajaliidesel (UI) „cobas® PCR Media swab“ proovituubi valikut kasutades nii, nagu kirjeldab Tabel 11.

Õigesti võetud tampooniproovides peab olema vaid üks tampoon, mille vars on märgitud joone kohalt murtud. Kui tampoonivars on murtud murrujoonest kõrgemal, on see tavalisest pikem ning see võib keskkonna cobas® PCR Media katsutisse ära mahtumiseks olla üle katsutisuudme paindunud. See võib tekitada pipeteerimissüsteemi takistuse, mis võib põhjustada proovikadu, valesid analüüsitulemusi ja/või seadet mehaaniliselt kahjustada. Juhul, kui tampooniproovil on valesti murtud vars, eemaldage tampoon enne süsteemil cobas® 6800/8800 töötlemist. Olge proovi tampoonide eemaldamisel ettevaatlik; saastumise ärahoidmiseks vältige eemaldamise ajal pritsmete tekkimist või tampoonide kokkupuudet teiste pindadega.

Sissetulnud cobas® PCR Media primaarsete tampooniproovi katsutite korral, milles ei ole tampoone või milles on kaks tampooni, ei ole proovid kogutud vastavalt kogumiskomplekti kasutusjuhenditele ja need ei ole analüüsiks sobivad. Kui testitakse proove, mille cobas® PCR Media primaarsetes katsutites on kaks tampooni, kandke 0,6 ml ettevalmistatud võõtkoodiga märgistatud sekundaarsesse katsutisse.

Vahel sisaldavad sissetulevad tampooniproovid liigset lima, mis võib süsteemil cobas® 6800/8800 põhjustada pipeteerimisvea (nt hüüve või muu takistus). Enne esmase töötamise ajal klompide tõttu kõrvaldatud proovide uuesti testimist eemaldage tampoon ja hävitage see, asetage katsutile kork ning segage neid proove vorteksil 30 sekundit, et liigne lima lahustuks.

Kui tampoon on kogumiskatsutis, võib tampooniproove süsteemil cobas® 6800/8800 töödelda kaks korda. Kui vajalikuks osutub lisatestimine või kui esimene test proovi pipeteerimisvea (nt hüüve või muu takistus) tõttu ebaõnnestub, tuleb tampoon eemaldada ning allesjäänud vedelikku peab olema vähemalt 1,0 ml.

Testi cobas® SARS-CoV-2 Qualitative läbiviimine süljeproove kasutades

Steriilsesse polüpropüleenist mahutisse kogutud töötlemata süljeproovid tuleb enne töötlemist vedeldada. Vedeldamiseks hinnatakse töötlemata sülje kogust ja lisatakse kahekordne kogus 0,9% füsioloogilist soolalahust. Kogumisvahend tuleb uuesti sulgeda ja lahust segada (nt vorteksil 10–20 sekundit) enne nõutavat ülekandmist cobas omni sekundaarsesse katsutisse ja töötlemist süsteemil cobas® 6800/8800. cobas omni sekundaarsetesse katsutitesse kantud vedeldatud süljeproove tuleb töödelda cobas® SARS-CoV-2 Qualitative'i kasutajaliidese (UI) „Saliva“ (Sülg) proovituubi valikut kasutades.

Olge ettevaatlik, kui viite proove primaarsest kogumismahutist cobas omni sekundaarsesse katsutisse.

Proovide käitlemisel tuleb kasutada aerosoolitõkkega või kolbotsikutega pipette.

Kasutage alati iga proovi jaoks uut pipetiotsikut.

Veenduge, et proovid oleksid enne vedeldamist ja cobas omni sekundaarsesse katsutisse kandmist toatemperatuuri saavutanud.

Järgige süljeproovide primaarsest kogumismahutist **cobas omni** sekundaarsesse katsutisse kandmisel allpool kirjeldatud samme.

- Keerake primaarse proovimahuti kork lahti ja võtke pealt.
- Hinnake töötlemata sülje kogust ja lisage kahekordne kogus 0,9% füsioloogilist soolalahust.
- Sulgege mahuti uuesti korgiga ja segage (nt vorteksil 10–20 sekundit), kuni saate homogeense lahuse.
- Keerake primaarse proovimahuti kork lahti ja võtke pealt.
- Kandke 1,2 ml proovi ettevalmistatud vötkoodiga märgistatud **cobas omni** sekundaarsesse katsutisse.
- Sulgege primaarne proovimahuti korgiga.
- Pange **cobas omni** sekundaarne katsuti restile.

Tabel 11 Proovitüübi valik **cobas®** SARS-CoV-2 Qualitative kasutajaliidesel

Kogumiskomplekti/-maatriksi tüüp	Minimaalne maht (ml) Töötuskatsutis	Töödelda proovitüübina
Copan Universal Transport Medium BD™ Universal Viral Transport 0,9% füsioloogiline soolalahus cobas® PCR Media Kit	0,6 ml cobas omni sekundaarne katsuti	VTM
cobas® PCR Media Uni või Dual Swab Sample Kit Komplekt cobas® PCR Media Kit koos komplektiga cobas® Uni Swab 100 Kit	1,0 ml Primaarne katsuti	cobas® PCR Media swab
Vedeldatud sülg steriilses polüpropüleenist mahutis.	1,2 ml cobas omni sekundaarne katsuti	Sülg

Proovide ühendamise SARS-CoV-2 testimiseks

cobas® SARS-CoV-2 Qualitative kasutades saab testida kuni kuut proovi sisaldavaid kogumeid. Laboratooriumis kasutatav kogumi suurus peaks põhinema vajalikul efektiivsuse suurenemisel, SARS-CoV-2 positiivsuse sagedusel testitavas populatsioonis ja kogumitena testimise võimalikel riskidel. Mitme proovitüübi kombinatsiooni kogumis ei ole valideeritud.

Kui ressursside kättesaadavus on testimisvajaduse rahuldamiseks piisav, on laboritel soovitatav kaaluda, kas testide tundlikkuse vähenemise ja proovide ühendamise riskid kaaluvad üles ressursside säästmise eelised.

- Kasutage protsessi, mis tagab individuaalsete proovide ID-de ja kogumi ID-de jälgitavuse.
- Süsteemide **cobas®** 6800/8800 võimaliku saastumise vähendamiseks ärge kandke proove sekundaarsetesse katsutitesse, kui proovid on Roche 5 positsiooni restidel (RD5 ja/või MPA).
- Tagage sobiv proovide käitlemise tehnika, et vähendada kogumite ja patsiendi originaalproovide ristsaastumise riski.

Märkus. Proovide ühendamine ei kehti süljeproovide kohta.

Ühendamismeetodid

1. Märgistage ühendamiseks unikaalselt märgistatud sekundaarne katsuti.
2. Seostage ühendatavad proovid ühendamiskatsuti identifitseeringuga, kasutades selleks kas ühendamise töölehte või valideeritud proovijälgimise süsteemi.
3. Roche soovib proovide käitlemisel kasutada bioohutuskabinetti või muid heakskiidetud ohutusmeetmeid (st proovi üleviimisel sekundaarsesse katsutisse).
4. Käsitsi ühendamisel on soovitatav töötada korraga ainult ühe kogumi proovidega.
5. Veenduge, et iga proovi maht oleks piisav kogumi koostamiseks ja võimaliku lahendamistesti jaoks (kogumi dekonvolutsioon), mis võib vajalik olla. Näide: kuuest proovist koosnevate kogumite korral on enne ühendamist vajalik vähemalt 700 µl, minimaalselt maht 100 µl (kogumi jaoks) pluss 600 µl (lahendamise jaoks) (Tabel 12).

Tabel 12 Minimaalsed proovimahud ühendamiseks

Kogumi suurus	Kogumi jaoks vajalik maht (ml)	Lahendamistesti jaoks vajalik maht (ml)	Enne ühendamist vajalik minimaalne maht (ml)
6	0,100	0,600	0,700
5	0,120	0,600	0,720
4	0,150	0,600	0,750
3	0,200	0,600	0,800
2	0,300	0,600	0,900

6. Kasutades iga proovi jaoks uue pipetiotsikuga kalibreeritud mikropipetti, pipeteerige kogumi valmistamiseks iga selle kogumi üksikproov ettevaatlikult vastavasse sekundaarsesse katsutisse.
7. Tagage pärast kõigi proovide lisamist sekundaarsesse katsutisse täielik segunemine (st üles ja alla pipeteerimise teel). Hoiduge segamise ajal mullide, vahu või aerosoolide tekitamisest.
8. Käsitsi ühendamisel on soovitatav visuaalselt võrrelda sekundaarses katsutis olevate ühendatud proovide mahtu sihtkogumi mahtu sisaldava sekundaarse katsutiga. Kui ühendamiskatsuti tase on madalam või kõrgem standardkogumi mahust, tuleks käsitsi valmistatud kogum ära visata ja uuesti valmistada.
9. Töödelge ühendatud proove, nagu on näidatud Joonis 1.

Kogumi tulemuste aruanne ja järelkontroll

Tulemuste tõlgendamine on sama nagu individuaalsete tulemuste korral, nagu on kirjeldatud jaotises **Tulemuste tõlgendamine**.

- Kui kogumi tulemus on negatiivne, võib esitada iga kogumis oleva proovi negatiivsena. Tulemuste aruanne peaks sisaldama kommentaari, et testimisel kasutati ühendamist. Lisateavet kogumi testimise vähenenud tundlikkuse kohta leiate jaotisest **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**.
- Kui kogumi tulemus on positiivne või eeldatavalt positiivne, tuleb iga kogumi proovi eraldi üksikproovina uuesti testida. Kasutage õigete üksikproovide kontrollimiseks laboris määratletud jälgimissüsteemi. Individuaalsed testitulemused asendavad kogumi tulemuse.

Testi cobas® SARS-CoV-2 Qualitative läbiviimine

Analüüsiprotseduuri kirjeldatakse täpsemalt süsteemi cobas® 6800/8800 kasutajaabis ja/või kasutusjuhises. Joonis 1 allpool võtab protseduuri kokku.

Joonis 1 cobas® SARS-CoV-2 Qualitative analüüsiprotseduur süsteemiga cobas® 6800/8800

1	Logige süsteemi Süsteemi ettevalmistamiseks vajutage Start Tellige testid
2	Kui süsteem annab märku, lisage reaktiive ja tarvikuid: • Laadige testispetsiifilised reaktiivikassetid • Laadige kontrollkassetid • Laadige pipetiotsikud • Laadige töötlemisplaadid • Laadige MGP Reagent • Laadige amplifitseerimisplaadid • Lisage proovilahjendit Specimen Diluent • Lisage lüüsireaktiivi Lysis Reagent • Lisage pesureaktiivi Wash Reagent
3	Laadige proovid süsteemi: • Laadige proovihoidikud ja hüübinud otsikute hoidikud proovide sisestusmoodulisse • Kontrollige, et proovid oleksid ülekandemoodulisse vastu võetud
4	Tööseeria käivitamiseks vajutage manuaalset „Start manually“ nuppu kasutajaliidesel või laske automaatselt alustada 120 minuti pärast või kui partii on täis
5	Vaadake tulemused üle ja eksportige need
6	Vajadusel võtke välja ja sulgege minimaalse mahu nõuetele vastavad proovikatsutid hilisemaks kasutamiseks Puhastage seade: • Eemaldage tühjad kontrollkassetid • Tühjendage amplifitseerimisplaadi sahtel • Tühjendage vedelate jäätmete nõu • Tühjendage tahkete jäätmete nõu

Tulemused

Süsteem **cobas**® 6800/8800 tuvastab automaatselt SARS-CoV-2 igas eraldi töödeldud proovis ja kontrollis, kuvab eri sihtmärktulemused proovide ja testi kehtivuse kohta ning kontrollide üldtulemused.

Kvaliteedikontroll ja tulemuste kehtivus

- Iga partiiga koos töödeldakse ühte negatiivset kontrolli **cobas**® Buffer Negative Control [BUF (-) C] ja ühte positiivset kontrolli [SARS-CoV-2 QL (+)C].
- Kontrollige süsteemi **cobas**® 6800/8800 tarkvaras ja/või aruandes lippe ning nendega seotud tulemusi, et veenduda katseseeria kehtivuses.
- Kõiki lippe kirjeldatakse süsteemi **cobas**® 6800/8800 kasutusjuhistes.
- Katseseeria tulemused kehtivad juhul, kui ühegi kontrolli puhul lippe ei esine. Kui katseseeria tulemus on kehtetu, korra kehtetu kogu katseseeria analüüsimist.

Süsteemi **cobas**® 6800/8800 tarkvara tunnistab tulemused automaatselt kehtivaks negatiivsete või positiivsete kontrollide toimivuse alusel.

Tulemuste tõlgendamine

Kehtiva katseseeria korral kontrollige süsteemi **cobas**® 6800/8800 tarkvarast ja/või aruandest iga proovi lippe. Tulemusi tuleks tõlgendada järgmiselt.

- Kehtiv partii võib sisaldada nii kehtivaid kui ka kehtetuid proovide tulemusi.
- Testi **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative tulemuste kuvamise näiteid kujutab Tabel 13.
- Veerud „Valid“ (Kehtiv) ja „Overall Result“ (Üldtulemused) ei kehti **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative proovi-tulemuste korral.
- Ühe või mitme sihtmärgi kombinatsiooni kehtetud tulemused on võimalikud ja need esitatakse spetsiifiliselt iga sihtmärgi kohta. Kui mõne konkreetse sihtmärgi tulemus on kehtetu, ei saa selle konkreetse sihtmärgi esinemist või puudumist määrata.
- Teisi esialgseid kehtivaid sihtmärgi tulemusi saab tõlgendada nii, nagu on kirjeldatud Tabel 14.

Testi **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative kuvatavaid näiteid kujutab Tabel 13.

Tabel 13 Testi cobas® SARS-CoV-2 Qualitative tulemuste kuvamise näide

Test*	Sample ID	Valid*	Flags	Sample type	Overall result*	Target 1	Target 2
SCoV2- QL 400 µL	Sample_01	NA		VTM	NA	SCoV2 Negative	PanSarβ Negative
SCoV2- QL 400 µL	Sample_C1	NA	Y40T	VTM	NA	Invalid	Invalid
SCoV2- QL 400 µL	Sample_B1	NA		VTM	NA	SCoV2 Negative	PanSarβ Positive
SCoV2- QL 400 µL	Sample_B2	NA		VTM	NA	SCoV2 Positive	PanSarβ Positive
SCoV2- QL 400 µL	Sample_D1	NA		VTM	NA	SCoV2 Negative	PanSarβ Negative
SCoV2- QL 400 µL	Sample_A6	NA		VTM	NA	SCoV2 Positive	PanSarβ Negative
SCoV2- QL 400 µL	Sample_E1	NA	C01H2	VTM	NA	SCoV2 Positive	Invalid
SCoV2- QL 400 µL	Sample_A2	NA	C01H1	VTM	NA	Invalid	PanSarβ Positive
SCoV2- QL	C161420284090428828404	Yes		(-) Ctrl	Valid	Valid	Valid
SCoV2- QL	C161420284093009580264	Yes		SCoV2-QL (+) C	Valid	Valid	Valid

* Sõltub kasutatud proovitüübist.

** Veerud „Valid“ (Kehtiv) ja „Overall Result“ (Üldtulemused) ei kehti cobas® SARS-CoV-2 Qualitative proovitulemuste korral. Spetsiifilisi juhiseid analüüsitulemuste tõlgendamiseks vt Tabel 14, cobas® SARS-CoV-2 Qualitative tulemuste tõlgendamine.

Tabel 14 cobas® SARS-CoV-2 Qualitative tulemuste tõlgendamine

Target 1	Target 2	Tõlgendus
SCoV2 Positive	PanSarb Positive	Kõik sihtmärgi tulemused olid kehtivad. Tuvastati SARS-CoV-2 RNA.
SCoV2 Positive	PanSarb Negative	Kõik sihtmärgi tulemused olid kehtivad. Tuvastati SARS-CoV-2 RNA. Positiivne Target 1 tulemus ja negatiivne Target 2 tulemus võivad tähendada 1) proovi kontsentratsiooni testi tuvastamispiiril või alla selle, 2) mutatsiooni Target 2 sihtmärkpiirkonnas või 3) muid tegureid.
SCoV2 Negative	PanSarb Positive	Kõik sihtmärgi tulemused olid kehtivad. SARS-CoV-2 RNA tulemus on eeldatavalt positiivne. Negatiivne Target 1 tulemus ja positiivne Target 2 tulemus võib tähendada 1) proovi kontsentratsiooni testi tuvastamispiiril või alla selle, 2) mutatsiooni Target 1 sihtmärkpiirkonna oligo seondumissaitides või 3) mõne muu sarbekoviiruse infektsiooni (nt SARS-CoV või muu sarbekoviirus, mille puhul pole varem teada, et see inimesi nakatab) või 4) muid tegureid. Eeldatavalt positiivse tulemusega proovidega võib läbi viia kinnitava lisaanalüüsi, kui see on vajalik SARS-CoV-2 ja SARS-CoV-1 või muu sarbekoviiruse, mille puhul ei ole teada, et see inimesi nakatab, eristamiseks epidemioloogilisel või kliinilise ravi eesmärgil.
SCoV2 Negative	PanSarb Negative	Kõik sihtmärgi tulemused olid kehtivad. Ei tuvastatud SARS-CoV-2 RNA-d.
SCoV2	Invalid	Kõik sihtmärgi tulemused ei olnud kehtivad. Tuvastati SARS-CoV-2 RNA.
Invalid	PanSarb Positive	Kõik sihtmärgi tulemused ei olnud kehtivad. SARS-CoV-2 RNA tulemus on eeldatavalt positiivne. Eeldatavalt positiivse tulemusega proovidega võib läbi viia kinnitava lisaanalüüsi, kui see on vajalik SARS-CoV-2 ja SARS-CoV-1 või muu sarbekoviiruse, mille puhul ei ole teada, et see inimesi nakatab, eristamiseks epidemioloogilisel või kliinilise ravi eesmärgil.
SCoV2 Negative	Invalid	Kõik sihtmärgi tulemused ei olnud kehtivad. Proovi tuleb uuesti analüüsida. Kui tulemus on ikka kehtetu, tuleb võtta uus proov.
Invalid	PanSarb Negative	Kõik sihtmärgi tulemused ei olnud kehtivad. Proovi tuleb uuesti analüüsida. Kui tulemus on ikka kehtetu, tuleb võtta uus proov.
Invalid	Invalid	Kõik sihtmärgi tulemused olid kehtetud.* Proovi tuleb uuesti analüüsida. Kui tulemus on ikka kehtetu, tuleb võtta uus proov.

* Lisateavet leiate ka jaotisest **Meetodi piirangud**.

Meetodi piirangud

- Testi **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative** on hinnatud kasutamiseks ainult koos kontrolli komplekti **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit**, puhvri negatiivse kontrolli komplekti **cobas® Buffer Negative Control Kit**, reaktiivi **cobas omni MGP**, lüüsireaktiivi **cobas omni Lysis Reagent**, proovilahjendi **cobas omni Specimen Diluent** ja pesureaktiiviga **cobas omni Wash Reagent** kasutamiseks süsteemil **cobas® 6800/8800**.
- SARS-CoV-2 RNA tuvastamist võivad mõjutada proovikogumismeetodid, patsiendist tulenevad tegurid (nt vanus, sümptomite esinemine) ja/või infektsioonistaadium.
- Tulemuste usaldusväärsus sõltub õigetest proovi võtmise, säilitamise ja käitlemise protseduuridest.
- Süljeproovi olemuse ja individuaalse patsiendi proovi varieeruvuse tõttu võib esineda suurenenud kehtetute ja hüübinud proovide sagedus. Lisaks võivad toiduosakesed ja mutsiini suurenenud tase, mida võib näidata proovide värvi muutumine, põhjustada süljeproovi töötlemise tõrkeid. Optimaalse jõudluse tagamiseks kogumise ajal võetavate ettevaatusabinõude kohta vt jaotist **Proovi võtmine – sülj**.
- Vahel võivad sissetulevad süljeproovid põhjustada süsteemil **cobas® 6800/8800** pipeteerimisvea (nt hüübe või muu takistus). Võimalik täiendav töötlemisetapp enne selliste proovide uuesti testimist, millel ilmnesid esmase töötlemise ajal hüübed, on proovide tsentrifuugimine 2000 g juures 1 minut ja proovide uuesti laadimine seadmesse.
- See test on mõeldud kasutamiseks SARS-CoV-2 RNA tuvastamiseks nina, ninaneelu ja suuneelu tampooniproovides, mis on kogutud keskkonda Copan UTM-RT System (UTM-RT) või BD™ Universal Viral Transport System (UVT), ning nina tampooniproovides, mis on kogutud keskkonda **cobas® PCR Media** ja 0,9% füsioloogilisse soolalahusesse. Lisaks on test ette nähtud SARS-CoV-2 RNA tuvastamiseks süljeproovides, mis on vedeldatud 0,9% füsioloogilise soolalahusega. Muude proovitüüpide analüüsimisel testiga **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative** võidakse saada ebatäpseid tulemusi.
- Nagu iga molekulaaranalüüsi korral, võivad mutatsioonid **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative** sihtmärkpiirkondades mõjutada praimerit ja/või sondi seondumist, mille tulemusel viiruse esinemise tuvastamine ebaõnnestub.
- Tehnoloogiate erinevuste tõttu on soovitatav, et kasutaja teeks enne ühelt tehnoloogialt teisele üleminekut oma laboris tehnoloogiate erinevuste hindamiseks meetodi korrelatsiooniuuringu. Sajaprotsendilisi tulemusi ei tohiks oodata eelmainitud tehnoloogiliste erinevuste tõttu. Kasutajad peavad järgima enda asutuse spetsiifilisi ettekirjutusi/protseduure.
- Valepositiivsed või kehtetud tulemused võidakse saada segavate tegurite tõttu. Testile **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative** lisatakse sisekontroll, et aidata tuvastada proove, mis sisaldavad aineid, mis võivad pärssida nukleiinhappe isoleerimist ja PCR-amplifikatsiooni.
- Ensüümi AmpErase lisamine **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative** põhisegu reaktiivile võimaldab sihtmärk-RNA-d selektiivselt amplifitseerida; siiski on reaktiivide saastumise vältimiseks vaja järgida head laboritava ja kasutusjuhendit.

Ühendamise kasutamine levimuse alusel

Ühendamine võib suurendada jõudlust laborites, kus testitakse SARS-CoV-2 väikese levimusega populatsioonide proove. Suurema levimusega populatsioonides võib olla otstarbekas väiksemate kogumite või individuaalsete proovide testimine.

Ühendamisstrateegiate kaalumisel peaksid laborid arvestama ühendamisstrateegia asjakohasusega, lähtudes positiivsuse määrast testitavas populatsioonis ja ühendamise töövoa efektiivsusest. Laborid võivad kaaluda ka ühendatud testimise tundlikkust, lähtudes analüüsi tuvastuspiirist.

Tabel 15 annab hinnangulise saadava maksimaalse efektiivsuse, N proovi ühendamise ja SARS-CoV-2 positiivsete proovide protsendi alusel populatsioonis.

Tabel 15 Ühendamise efektiivsus levimuse alusel

P, positiivsete isikute protsent testitud populatsioonis	$n_{\max}$ efektiivsus (n, mis vastab maksimaalsele efektiivsusele)	N proovi ühendamise efektiivsus (F) (testitud patsientide arvu maksimaalne kasv, kui kasutati Dorfmani n proovi ühendamise strateegiat)
1–4%	6	4,44–2,60
5–6%	6	2,32–2,10
7–12%	6	1,92–1,42
13–25%	6	1,36–1,01
1–4%	5	4,02–2,60
5–6%	5	2,35–2,15
7–12%	5	1,98–1,49
13–25%	5	1,43–1,04
1–4%	4	3,46–2,50
5–6%	4	2,30–2,13
7–12%	4	1,99–1,54
13–25%	4	1,48–1,07
1–4%	3	2,75–2,23
5–6%	3	2,10–1,99
7–12%	3	1,89–1,53
13–25%	3	1,48–1,10
1–4%	2	1,92–1,73
5–6%	2	1,67–1,62
7–12%	2	1,57–1,38
13–25%	2	1,35–1,07

Kuna positiivse kogumi korral on vajalik iga kogumis oleva proovi individuaalne uuesti testimine, sõltub iga ühendamisstrateegia efektiivsus positiivsuse määra. N proovi ühendamise efektiivsust (F) positiivsuse määra (P) jaoks saab arvutada järgmise valemi abil $F = 1/(1+1/n-(1-P)n)$. Efektiivsus (F) näitab, kui palju proove saab n proovi kogumitega testida võrreldes individuaalse testimisega. Näiteks suurendab kuue proovi ühendamise strateegia testitud proovide arvu 2,10 korda, kui positiivsuse määr P on 6% ($F = 2,10$). Kui $F = 2,10$, võib 1 000 testi katta keskmiselt 2 100 proovi.

Mittekliinilise toimivuse hindamine

Analüütiline tundlikkus (tuvastuspiir) – tampooniproovi tüübid

Tuvastuspiiri (LoD) uuringud määravad SARS-CoV-2 väikseima tuvastatava kontsentratsiooni, mille korral 95% või rohkem kõigist (õigetest positiivsetest) kordustest annavad testis positiivse tulemuse.

LoD määramiseks tehti WHO rahvusvahelise SARS-CoV-2 RNA standardi (NIBSC kood: 20/146) lahjendusseeriat simuleeritud kliinilises maatriksis. Kokku testiti 5 kontsentratsioonitaset ja 3 sõltumatut lahjendusseeriat, kokku 24 kordusena kontsentratsiooni ja partii kohta, lisaks tehti 60 kordust tühiprooviga (st kliiniliste proovide kogumid).

Nagu kujutavad Tabel 16 ja Tabel 17, kontsentratsioonitase 95% või kõrgemate täheldatud tabavustasemetega oli SARS-CoV-2 (sihtmärk 1) ja pan-sarbekoviiruse (sihtmärk 2) puhul vastavalt 250 ja 125 IU/ml ning probiti prognoositud 95% tabamustase oli SARS-CoV-2 (sihtmärk 1) ja pan-sarbekoviiruse (sihtmärk 2) puhul vastavalt 200 ja 102 IU/ml.

Tabel 16 LoD kokkuvõte SARS-CoV-2 kohta kasutades WHO rahvusvahelist standardit (NIBSC kood: 20/146)

Viiruse tüvi	Komplekti partii	95% probit [IU/ml]	95% CI probit [IU/ml]	Tabamustase ≥ 95% [IU/ml]	Keskmine Ct ≥ 95% tabamustasemel
WHO rahvusvaheline SARS-CoV-2 RNA standard (NIBSC kood: 20/146)	1. partii	202	157-319	250	33,2
	2. partii	121	97-183	125	34,0
	3. partii	259	196-413	250	33,8
	1.-3. partii	200	170-252	250	33,4

Tabel 17 LoD kokkuvõte pan-sarbekoviiruse kohta kasutades WHO rahvusvahelist standardit (NIBSC kood: 20/146)

Viiruse tüvi	Komplekti partii	95% probit [IU/ml]	95% CI probit [IU/ml]	Tabamustase ≥ 95% [IU/ml]	Keskmine Ct ≥ 95% tabamustasemel
WHO rahvusvaheline SARS-CoV-2 RNA standard (NIBSC kood: 20/146)	1. partii	83	64-127	125	36,6
	2. partii	67	46-454	125	36,0
	3. partii	132	99-233	125	34,8
	1.-3. partii	102	83-140	125	35,3

Analüütiline tundlikkus (tuvastuspiir) – süljeproovi tüübid

Tuvastuspiiri (LoD) uuringud määravad SARS-CoV-2 väikseima tuvastatava kontsentratsiooni, mille korral 95% või rohkem kõigist (õigetest positiivsetest) kordustest annavad testis positiivse tulemuse.

LoD määramiseks tehti WHO rahvusvahelise SARS-CoV-2 RNA standardi (NIBSC kood: 20/146) lahjendusseeriat negatiivsete sülje kliiniliste proovide kogumites. Kokku testiti 8 kontsentratsioonitaset ja 3 sõltumatut lahjendusseeriat / süljeproovide kogumit, kokku 24 kordusena kontsentratsiooni ja partii kohta, lisaks tehti 72 kordust tühiprooviga (st kliiniliste proovide kogumid).

Nagu kujutavad Tabel 18 ja Tabel 19, kontsentratsioonitasemed 95% või kõrgemate tabavustasemetega olid SARS-CoV-2 (sihtmärk 1) ja pan-sarbekoviiruse (sihtmärk 2) puhul vastavalt 150 ja 75 IU/ml ning probiti prognoositud 95% tabamustas oli SARS-CoV-2 (sihtmärk 1) ja pan-sarbekoviiruse (sihtmärk 2) puhul vastavalt 96 ja 69 IU/ml.

Tabel 18 LoD kokkuvõte SARS-CoV-2 kohta kasutades WHO rahvusvahelist standardit (NIBSC kood: 20/146)

Viiruse tüvi	Komplekti partii	95% probit [IU/ml]	95% CI probit [IU/ml]	Tabamustase ≥ 95% [IU/ml]	Keskmine Ct ≥ 95% tabamustasemel
WHO rahvusvaheline SARS-CoV-2 RNA standard (NIBSC kood: 20/146)	1. partii	118	83-206	150	34,0
	2. partii	87	64-144	150	34,0
	3. partii	83	62-131	150	33,8
	1.-3. partii	96	79-124	150	33,9

Tabel 19 LoD kokkuvõte pan-sarbekoviiruse kohta kasutades WHO rahvusvahelist standardit (NIBSC kood: 20/146)

Viiruse tüvi	Komplekti partii	95% probit [IU/ml]	95% CI probit [IU/ml]	Tabamustase ≥ 95% [IU/ml]	Keskmine Ct ≥ 95% tabamustasemel
WHO rahvusvaheline SARS-CoV-2 RNA standard (NIBSC kood: 20/146)	1. partii	55	42-91	75	36,6
	2. partii	75	52-140	75	36,3
	3. partii	79	55-150	75	36,4
	1.-3. partii	69	56-93	75	36,4

Kaetus

cobas® SARS-CoV-2 Qualitative kaetus SARS-CoV-2 tuvastamisel kinnitati üheksa SARS-CoV-2 tüve, sealhulgas kuue tüve variandi testimisega. Madalaim sihtmärgi analüüt, mille korral kõik neli analüüsitud kordust olid positiivsed, vt Tabel 20.

Tabel 20 Kaetuse kokkuvõte

Tüvi	Katalooginumber	Partiinumber	Testitud kontsentratsioon, mis oli 100% positiivne
Hong Kong/VM20001061/2020	0810590CFHI	325659	1,06E+02 koopiat/ml
Itaalia-INMI1	0810589CFHI	325658	1,00E+02 koopiat/ml
USA-WA1/2020	0810587CFHI	325656	5,03E+01 koopiat/ml
Suurbritannia (B.1.1.7)	0810614CFHI	326230	2,4E+01 koopiat/ml
Jaapan/Brasillia (P.1)	NR-54982	70042875	1,9E+02 koopiat/ml
Lõuna-Aafrika (B.1.351)	0810613CFHI	326229	2,4E+01 koopiat/ml
USA NY (B.1.526)	NR-55359	70043342	1,9E+02 koopiat/ml
India (B.1.617.1)	NR-55486	70044706	2,5E+02 koopiat/ml
India (B.1.617.2)	NR-55611	70045238	7,0E+01 koopiat/ml

Täpsus

Laborisisest täpsust uuriti SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020, kuuminaktiveeritud) kultuuride paneeli abil, mis oli lahjendatud simuleeritud kliinilises maatriksis universaalses transpordikeskkonnas. Erinevuste allikaid uuriti paneelis, mis koosnes kolmest kontsentratsioonitasemest, kasutades kolme testi **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative** reaktiivipartiid ja kolme instrumenti 15 päeva jooksul (2 tööseeriat päevas × 3 instrumenti × 5 päeva instrumendi kohta) kokku 30 tööseerias. Täpsuspaneeli kirjeldust ja leitud positiivsusemäärasid vt Tabel 21. Kõik negatiivsed paneeliliikmed andsid kogu uuringus negatiivse tulemuse. Positiivsete paneeliliikmetega tehtud analüüsides saadud Ct väärtuste standardhälbe ja variatsioonikordaja (CV) analüüsis (vt Tabel 22) saadi üldine CV protsent vahemikus 1,1% kuni 2,2% **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative** korral.

Tabel 21 Laboratooriumi täpsuse kokkuvõte

Eesmärk	Paneeliliige	Tase (× LoD)	Positiivseid tulemusi	Tulemused kokku	Positiivsete %	Kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir	Kahepoolse 95% usaldusvahemiku ülempiir
Sihtmärk 1 (SARS-CoV-2)	Nõrgalt positiivne	~0,3×	9	90	10%	5%	18%
	Madal positiivne	~1,0×	82	90	91%	83%	96%
	Mõõdukalt positiivne	~3,0×	90	90	100%	96%	100%
Sihtmärk 2 (pan-sarbekoviirus)	Nõrgalt positiivne	~0,3×	31	90	34%	25%	45%
	Madal positiivne	~1,0×	84	90	93%	86%	97%
	Mõõdukalt positiivne	~3,0×	90	90	100%	96%	100%
N/A	Negatiivne	Tühi	0	90	0%	0%	4%

Tabel 22 Üldine keskmine, standardhälve ja variatsioonikordaja protsent Ct väärtuste korral positiivse paneeliliikmega

Eesmärk	Tase (× LoD)	Tabamustase	Keskmine Ct	Eri seadmed		Eri partiid		Päevadevaheline		Katseseeria-tevaheline		Katseseeria-sisene		Kokku	
				SD	CV%	SD	CV%	SD	CV%	SD	CV%	SD	CV%	SD	CV%
Sihtmärk 1 (SARS-CoV-2)	~0,3×	10,0%	32,51	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	1,4	0,5	1,4
	~1,0×	91,1%	32,1	0,0	0,0	0,2	0,6	0,1	0,3	0,0	0,0	0,6	1,8	0,6	1,9
	~3,0×	100,0%	31,18	0,0	0,0	0,2	0,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,9	0,4	1,1
Sihtmärk 2 (pan-sarbekoviirus)	~0,3×	34,4%	35,36	0,0	0,0	0,5	1,3	0,3	0,8	0,1	0,2	0,5	1,5	0,8	2,2
	~1,0×	93,3%	34,21	0,0	0,0	0,1	0,3	0,2	0,6	0,0	0,0	0,7	2	0,7	2,2
	~3,0×	100,0%	32,9	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	1,1	0,4	1,1

Analüütiline spetsiifilisus/ristreaktiivsus

48 viiruse, bakteri ja seene (sh need, mida respiratooraktis tavaliselt leidub) paneeli analüüsi testiga cobas® SARS-CoV-2 Qualitative analüütilise spetsiifilisuse hindamiseks. Tabel 23 toodud mikroorganismid lisati kontsentratsioonil 1×10^5 ühikut/ml viiruste puhul ja 1×10^6 ühikut/ml teiste mikroorganismide puhul, kui ei ole märgitud teisiti.

Testiti kõikide potentsiaalselt segavat mõju avaldavate organismidega SARS-CoV-2 sihtmärgi puudumisel ning olemasolul (lisatud kontsentratsioonil $\sim 3 \times \text{LoD}$). Ükski neist mikroorganismidest ei pärssinud testi toimivust. SARS-CoV-1 testimisel saadi oodatud pan-sarbekoviiruse positiivne tulemus.

Tabel 23 Ristreaktsiooni testi tulemused

Mikroorganism	Kontsentratsioon
Inimese koroonaviirus 229E	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Inimese koroonaviirus OC43	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Inimese koroonaviirus HKU1	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Inimese koroonaviirus NL63	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
MERS-koroonaviirus	1,0E+05 genoomi ekvivalenti/ml
SARS-koroonaviirus	1,0E+05 PFU/ml
Adenoviirus B (tüüp 34)	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Bokaviirus	1,0E+05 koopiat/ml
Tsütomegaloviirus	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Epsteini-Barri viirus	1,0E+05 koopiat/ml
Inimese metapneumoviirus (hMPV)	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Leetriviirus	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Mumpsiviirus	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
1. tüüpi paragripiviirus	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
2. tüüpi paragripiviirus	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
3. tüüpi paragripiviirus	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
4. tüüpi paragripiviirus	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
A-gripiviirus (H1N1)	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Gripiviirus A (H1N1-2009, H1N3, H3N2)	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
B-gripp	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Enteroviirus E (tüüp 1)	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Parekoviirus	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Respiratoorne süntsütiiaalviirus	1,0E+05 PFU/ml
Rinoviirus	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
<i>Candida albicans</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1,0E+06 TCID ₅₀ /ml
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Escherichia coli</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,0E+06 CFU/ml

Mikroorganism	Kontsentratsioon
<i>Lactobacillus gasseri</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Legionella pneumophila</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Legionella jordanis (non-pneumophila)</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1,0E+06 rakku/ml
<i>Neisseria elongata</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Neisseria meningitidis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	1:20 patsiendiproov
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Streptococcus salivarius</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Bordetella pertussis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,0E+06 CFU/ml
Kokkuvalatud ninaloputusvedelik	1:20 patsiendiproov

Segavad mõjud

Hinnati potentsiaalselt hingamisteede proovidesse erituvate eksogeensete ainete mõju (Tabel 24). Iga potentsiaalselt segavat mõju avaldavat ainet testiti kliiniliselt olulistel või sellest kõrgematel tasemetel negatiivses simuleeritud kliinilises maatriksis, mis oli stabiliseeritud universaalses transpordikeskkonnas, SARS-CoV-2 sihtmärgi puudumisel ja olemasolul (kõrgendatud $\sim 3 \times \text{LoD}$).

Ükski neist ainetest ei pärssinud testi toimivust valenegatiivseid, valepositiivseid ega kehtetuid tulemusi andes.

Tabel 24 Segava mõju suhtes testitud eksogeensete ainete loetelu

Aine	Kontsentratsioon
Oksümetasoliin	0,011 mg/ml
<i>Galphimia glauca</i> , <i>Luffa operculata</i> , <i>Sabadilla</i>	0,023 mg/ml
Lidokaiin ja fenüülefriin	2,68 mg/ml
Budesoniid	0,039 mg/ml
Fenool	0,47 mg/ml
Flutikasoonpropionaat	166,67 µg/ml
Mupirotiin	0,20 mg/ml
Zanamiviir	0,0015 mg/ml
Oseltamiviir	0,0073 mg/ml
Bensokaiin ja mentool	5,00 mg/ml
Tobramütsiin	0,018 mg/ml
Vaseliin	1% (w/v)
Nikotiin	1% (w/v)
Süntetiline kamper, eukalüptiõli ja mentooli salv	1% (w/v)
0,65% NaCl, fenüülkarbinool, bensalkooniumkloriid	1% (w/v)

Segava mõju suhtes analüüsiti endogeenseid aineid, mida võib leiduda hingamisteede proovides (Tabel 25). Iga potentsiaalselt segavat mõju avaldavat ainet testiti kliiniliselt olulistel või sellest kõrgematel tasemetel negatiivses simuleeritud kliinilises maatriksis, mis oli stabiliseeritud universaalses transpordikeskkonnas, SARS-CoV-2 sihtmärgi puudumisel ja olemasolul (kõrgendatud $\sim 3 \times \text{LoD}$).

Ükski neist ainetest ei pärssinud testi toimivust valenegatiivseid, valepositiivseid ega kehtetuid tulemusi andes.

Tabel 25 Segava mõju suhtes testitud endogeensete ainete loetelu

Aine	Kontsentratsioon
Inimese genoomne DNA	20 ng/µl
Lima	Üks röga-tampooniproov/ml
Inimese perifeerse vere mononukleaaarsed rakud (PBMK)	1,0E+03 rakku/µl
Inimese täisveri	1% (v/v)
Inimese täisveri	2% (v/v)
Inimese täisveri	5% (v/v)

Maatriksi ekvivalentsus – UTM-RT/UVT, cobas® PCR Media ja 0,9% füsioloogiline soolalahus

Erinevate kogumiskeskondade (UTM-RT/UVT, cobas® PCR Media ja soolalahus) ekvivalentsust hinnati WHO rahvusvahelise SARS-CoV-2 RNA standardiga (NIBSC kood: 20/146). WHO rahvusvahelist standardit kasutati, et valmistada sihtkontsentratsioonil ligikaudu $2 \times \text{LoD}$ (madal positiivne) ja $4 \times \text{LoD}$ (mõõdukalt positiivne) üksikud negatiivsete kliiniliste proovide paarid, mis stabiliseeriti kas keskkonnas Universal Transport Media (UTM-RT/UVT), cobas® PCR Media (CPM) või 0,9% füsioloogilises soolalahuses (NaCl). Iga kogumiskeskonna tüübi kohta testiti vähemalt 20 kordust madala positiivse proovi kohta ja 10 kordust mõõdukalt positiivse proovi kohta. Kõik testitud kordused olid SARS-CoV-2 suhtes positiivsed kõigis kolmes kogumiskeskonna tüübis. UTM-RT/UVT, cobas® PCR Media ja 0,9% füsioloogiline soolalahus sobivad kasutamiseks testiga cobas® SARS-CoV-2 Qualitative.

Süsteemi veaprotsent

Kogu süsteemi veaprotsenti hinnati, testides 100 simuleeritud kliinilise maatriksi proovi, millele oli lisatud WHO rahvusvaheline SARS-CoV-2 RNA standard (happe-kuumusega inaktiveeritud Inglismaa/02/2020 isolaat, NIBSC kood: 20/146) kontsentratsioonil umbes $3 \times \text{LoD}$. Selle uuringu tulemused näitasid, et kõik kordused olid kehtivad ja positiivsed SARS-CoV-2 suhtes, mis annab kogu süsteemi veamääraks 0% ülemise ühepoolse 95% usaldusvahemikuga 2,95%.

Ristsaastumine

Viidi läbi uuringud, et hinnata võimalikku ristsaastumist süsteemidel cobas® 6800/8800 testi cobas® SARS-CoV-2 Qualitative kasutades. Ristsaastumine võib põhjustada valepositiivseid tulemusi. Selles toimivuse uuringus oli testi cobas® SARS-CoV-2 Qualitative proovidevaheline ristsaastumise määr 0,0% (0/239; ülemise ühepoolse 95% usaldusvahemikuga 1,25%) UTM-i proovides ja 0,6% (3/480; 95% usaldusvahemikuga 0,1% kuni 1,8%) süljeproovides, kui kõrge viirusetasemega positiivseid ja negatiivseid proove testiti mitmes tööseerias. Uuringu kõrge viirusetasemega positiivsed proovid valmistati ette, et genereerida Ct väärtus, mis ületab 95 protsentiili kõigist positiivsetest proovidest, mis leiti testiga cobas® SARS-CoV-2 Qualitative reaalelu andmete seire käigus (> 10 miljonit tulemust). Selliste proovide saamise tõenäosus testi cobas® SARS-CoV-2 Qualitative rutiinsel kasutamisel on proportsionaalne SARS-CoV-2 levikuga uuritavas populatsioonis. Seega on süljeproovide proovidevahelise ristsaastumise määr testi cobas® SARS-CoV-2 Qualitative rutiinse kasutamise korral tõenäoliselt alla $0,6\% \times 5\% \times \text{SARS-CoV-2 levik (protsentides) uuritavas populatsioonis}$. Oletatava leviku 10% puhul on hinnanguline ristsaastumise määr $0,6\% \times 5\% \times 10\% = 0,003\%$.

Testi toimivus proovikogumites

cobas® SARS-CoV-2 Qualitative jõudlust keskkonda UTM või UVT kogutud ninaneelu proovide testimisel hinnati, kasutades ühte süsteemi cobas® 6800 ja ühte süsteemi cobas® 8800. Kolmkümmend positiivset proovi testiti üksikult ning ühte positiivset ja viit negatiivset proovi sisaldavates kuue proovi kogumites ning ühte positiivset ja kahte negatiivset proovi sisaldavates kolme proovi kogumites. Lisaks testiti negatiivseid proove individuaalselt, 20-s kuue negatiivse proovi kogumis ja 20-s kahe negatiivse proovi kogumis.

30 individuaalse positiivse proovi pan-sarbekoviiruse sihtmärgi 2 Ct väärtused olid vahemikus 15,1–35,3, sh kaheksa madala positiivse proovi alamrühmas (~27% proovidest), mille sihtmärgi 2 Ct väärtused olid vahemikus 33,4–35,3. Madalate positiivsete proovide alamhulk sihtis vahemikku 2–3 Ct (tegelik 1,1–3) sihtmärgi 2 keskmisest Ct väärtusest tuvastuspiiril.

Ühte positiivset proovi sisaldavate kuue proovi kogumite ja kolme proovi kogumite testimise tulemuslikkust, võrreldes individuaalsete proovide testimisega, on näidatud vastavalt Tabel 26 ja Tabel 27. Positiivseid ja eeldatavaid positiivseid tulemusi (nagu määratleb Tabel 14) kasutati positiivsete kokkulangevuse protsendi (kogumid vs. individuaalsed) arvutustes, kuna kõigisse kogumitesse kuuluvad proovid vajavad uuesti testimist eraldi individuaalsete proovidena. Tulemused on kokku võetud kõigi proovide kohta ja eraldi madalate positiivsete proovide alamhulga kohta iga testitud kogumi suuruse korral.

Tabel 26 Reaktiivsus kuuest proovist koosnevas positiivsete proovide kogumis

6 proovist koosneva kogumi proovid	Negatiivse kogumi tulemused	Kehtetud kogumi tulemused	Positiivse või eeldatavalt positiivse kogumi tulemused	N kehtivat kogumi tulemust kokku	Positiivsete protsentuaalne kokkulangevus (kogumid vs. individuaalne)
Positiivne (sh madal positiivne)	0	0	30*	30	100% (30/30) (95% CI: 88,6–100%)
Madal positiivne	0	0	8*	8	100% (8/8) (95% CI: 67,6–100%)

* Märkus. Üks madal positiivne proov oli eeldatavalt positiivne, kui seda testiti kuue proovi kogumis.

Tabel 27 Reaktiivsus kolmest proovist koosnevas positiivsete proovide kogumis

3 proovist koosneva kogumi proovid	Negatiivse kogumi tulemused	Kehtetud kogumi tulemused	Positiivse või eeldatavalt positiivse kogumi tulemused	N kehtivat kogumi tulemust kokku	Positiivsete protsentuaalne kokkulangevus (kogumid vs. individuaalne)
Positiivne (sh madal positiivne)	0	0	30	30	100% (30/30) (95% CI: 88,6–100%)
Madal positiivne	0	0	8	8	100% (8/8) (95% CI: 67,6–100%)

Ainult negatiivseid proove sisaldavate kuue proovi kogumite ja kahe proovi kogumite testimise tulemuslikkuse, võrreldes individuaalsete proovide testimisega, esitab Tabel 28.

Tabel 28 Spetsiifilisus kuue ja kahe negatiivse proovi kogumites

Kogumi suurus	Negatiivse kogumi tulemused	Kehtetud kogumi tulemused	Positiivse või eeldatavalt positiivse kogumi tulemused	N kehtivat kogumi tulemust kokku	Leitud negatiivsete määr
6 proovi kogumid	20	0	0	20	100% (20/20) (95% CI: 83,9–100%)
2 proovi kogumid	20	0	0	20	100% (20/20) (95% CI: 83,9–100%)

Märkus. Mõnesid positiivseid proove ei pruugita tuvastada, kui neid lahjendatakse ja testitakse kogumites.

Ülaltoodud toimivuse hinnangud võivad alahinnata kogumites testimisel tuvastamise kadu. Laboratooriumid peaksid alati arvestama ka testi tuvastuspiiri, kui hinnatakse testimist kogumites (vt **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**).

Kliinilise toimivuse hindamine

Toimivus kliiniliste proovidega – tampooniproovide tüübid

Testi cobas® SARS-CoV-2 Qualitative toimivust hinnati kolmes uuringus säilitatud või värskeste prospektiivselt kogutud proovidega. Kõigis kolmes uuringus võrreldi testi cobas® SARS-CoV-2 Qualitative toimivust neljas välises uuringukohas (üks koht EL-is, 3 USA-s), kasutades võrdlusmeetodina tavalist väga tundlikku CE-IVD SARS-CoV-2 testi. Kõikide uuringute proovid koguti VTM-i.

Esimeses uuringus analüüsiti säilitatud ninaneelu tampooniproove (NPS) isikutelt, kellel olid hingamisteede infektsiooni tunnused ja sümptomid, mida hinnati ühes välises uuringukohas. Teine uuring viidi läbi ühes välises uuringukohas, kus hinnati säilitatud proove isikutelt, kellel puudusid sümptomid või muud põhjused COVID-19 kahtlustamiseks. Lõplik uuring oli suur mitmekeskuseline uuring, milles osales kolm välist uuringukohta, kus hinnati hingamisteede infektsiooni nähtude ja sümptomitega isikutelt prospektiivselt kogutud värskeid kliinilisi proove. Osalejad 12 geograafiliselt jaotatud värbamiskeskusest andsid NPS ja NS (nasaalne tampooniproov) proovid osana kahekordse kogumise protseduurist, kus (a) kogumise järjekorda muudeti nii, et esimene kogutud proov on ~50% NPS ja ~50% NS, ja (b) varieeriti ka NS-proovide kogumise meetodit, et saada ~50% ise kogutud ja ~50% tervishoiutöötaja kogutud proove.

Kolmes uuringus hinnati ja kaasati andmeanalüüsi kokku 1 500 SARS-CoV-2 ninaneelu tampooniproovi tulemust. Testi cobas® SARS-CoV-2 Qualitative täpsust (meetodi korrelatsioon) võrreldes väga tundliku CE-IVD SARS-CoV-2 testiga kujutab Tabel 29. Üldiselt oli testi cobas® SARS-CoV-2 Qualitative tundlikkus (PPA) 97,2% (140/144) ja spetsiifilisus (NPA) oli 99,9% (1 354/1 356).

Tabel 29 Testi cobas® SARS-CoV-2 Qualitative NPS-i kliinilise toimivuse kokkuvõte

Proovi tüüp	Eesmärk	Koguarv (N)	PPA	PPA LCL 95% skoori CI	PPA UCL 95% skoori CI	NPA	NPA LCL 95% skoori CI	NPA UCL 95% skoori CI
Ninaneelu	SARS-CoV-2	1 500	97,2% (140/144)	93,1%	98,9%	99,9% (1 354/1 356)	99,5%	100%

CI = usaldusvahemik, LCL = alumine usalduspiir, NPA = negatiivsete protsentuaalne kokkulangevus,

PPA = positiivsete protsentuaalne kokkulangevus, UCL = ülemine usalduspiir.

Lisaks oli ülalnimetatud prospektiivne mitmekeskuseline hindamisuuring kavandatud selliselt, et hinnata testi cobas® SARS-CoV-2 Qualitative toimivust kasutades hingamisteede infektsiooni kahtlusega isikutelt võetud NPS- ja NS-proove. Selles uuringus kasutati kombineeritud võrdlusmeetodit, kus laborid kasutasid kuni kolme väga tundlikku CE-IVD SARS-CoV-2 analüüsi nakkuse oleku määramiseks enamuse reegli alusel. Kombineeritud võrdlusmeetodi tulemus määratleti kahe võrdlusanalüüsi (test A ja test B) samaväärsete tulemustena. Kahe algse võrdlusanalüüsi lahknevuse korral testiti proovi kolmanda testiga (test C) ja selle testi tulemus määras kindlaks kombineeritud võrdlusmeetodi oleku.

Võrreldes kombineeritud võrdlusmeetodiga, oli testi cobas® SARS-CoV-2 Qualitative tundlikkus (PPA) 98,7% NPS- ja 96,2% NS-proovide korral. Spetsiifilisus (NPA) oli NPS-proovide puhul 99,7% ja NS-proovide puhul 100%. Testi cobas® SARS-CoV-2 Qualitative toimivus oli sarnane ka ise kogutud ja tervishoiutöötaja kogutud ninatampooniproovide kasutamisel, nagu näitab Tabel 30.

Tabel 30 Testi cobas® SARS-CoV-2 Qualitative NPS-i/NS-i kliinilise toimivuse kokkuvõte – prospektiivne hindamine

Proovi tüüp	Eesmärk	Koguarv (N)	PPA	PPA LCL 95% skoori CI	PPA UCL 95% skoori CI	NPA	NPA LCL 95% skoori CI	NPA UCL 95% skoori CI
Ninaneelu*	SARS-CoV-2	938	98,7% (77/78)	93,1%	99,8%	99,7% (857/860)	99,0%	99,9%
Nina tampooniproov	SARS-CoV-2	941	96,2% (76/79)	89,4%	98,7%	100,0% (862/862)	99,6%	100,0%
Nina tampooniproov – ise kogutud	SARS-CoV-2	481	100,0% (40/40)	91,2%	100,0%	100,0% (441/441)	99,1%	100,0%
Nina tampooniproov – tervishoiutöötaja kogutud	SARS-CoV-2	460	92,3% (36/39)	79,7%	97,3%	100,0% (421/421)	99,1%	100,0%

CI = usaldusvahemik, LCL = alumine usalduspiir, NPA = negatiivsete protsentuaalne kokkulangevus, PPA = positiivsete protsentuaalne kokkulangevus, UCL = ülemine usalduspiir, HCW = tervishoiutöötaja.

* Prospektiivse uuringu ninaneeluproovide andmeid kujutavad Tabel 29 ja Tabel 30. SARS-CoV-2 kombineeritud võrdlusmeetodi test A oli sama meetod, mida kasutati kõigi kolme uuringu kokkuvõtlikul analüüsil üksiku võrdlusmeetodina.

Toimivus kliiniliste proovidega – süljeproov

Testi cobas® SARS-CoV-2 Qualitative toimivust hinnati prospektiivselt kogutud proovidega. Uuringus võrreldi testi cobas® SARS-CoV-2 Qualitative toimivust ühes välises uuringukohas EL-is võrdlusmeetodina kasutatud testi cobas® SARS-CoV-2 Qualitative ninaneelu tampooniproovide paari tulemusega. Ninaneeluproovid koguti VTM-i ja süljeproovid koguti töötlemata süljena steriilsesse kogumisvahendisse.

Uuringus hinnati prospektiivselt kogutud kliinilisi proove isikutelt, kellel olid hingamisteede infektsiooni tunnused ja sümptomid, samuti isikutelt, kellel ei olnud hingamisteede infektsiooni tunnuseid ja sümptomeid. Osalejad andsid kahekordse kogumisprotseduuri käigus ninaneelu tampooniproovi ja süljeproovi.

Kokku hinnati ja kaasati andmete analüüsi 130 proovipaari patsientidelt, kellest 82 (63,1%) olid testimise ajal sümptomaatilised ja 48 (36,9%) asümptomaatilised. Testi cobas® SARS-CoV-2 Qualitative täpsust süljeprooviga (korrelatsioon eri meetodite tulemuste vahel) võrreldes testiga cobas® SARS-CoV-2 Qualitative ninaneelu tampooniproovi kasutades kujutab Tabel 31. Üldiselt oli testi cobas® SARS-CoV-2 Qualitative positiivsete kokkulangevuse protsent (PPA) süljeproovi ja ninaneelu tampooniproovi tüüpide vahel 87,1% (54/62) ning negatiivsete kokkulangevuse protsent (NPA) 95,6% (65/68).

Tabel 31 Testi cobas® SARS-CoV-2 Qualitative kliinilise toimivuse kokkuvõte kasutades sülge võrreldes NPS-iga

Proovi tüüp	Eesmärk	Koguarv (N)	PPA	PPA LCL 95% skoori CI	PPA UCL 95% skoori CI	NPA	NPA LCL 95% skoori CI	NPA UCL 95% skoori CI
Sülg	SARS-CoV-2	130	87,1% (54/62)	76,6%	93,3%	95,6% (65/68)	87,8%	98,5%

CI = usaldusvahemik, LCL = alumine usalduspiir, NPA = negatiivsete protsentuaalne kokkulangevus, PPA = positiivsete protsentuaalne kokkulangevus, UCL = ülemine usalduspiir.

Testi cobas® SARS-CoV-2 Qualitative positiivsete kokkulangevuse protsent kasutades sülge võrreldes testiga cobas® SARS-CoV-2 Qualitative kasutades ninaneelu tampooniproovi jagatuna viiruskoormuse rühmadeks kujutab Tabel 32. Testi

09467157001-01ET

cobas® SARS-CoV-2 Qualitative positiivsete kokkulangevuse protsent (PPA) süljeproovi ja ninaneelu tampooniproovide vahel oli 95,0% (19/20) kõrge viiruskoormuse tasemega NPS-proovide korral (sihtmärgi 1 (SARS-CoV-2) Ct ≤ 23), 100,0% (20/20) mõõduka viiruskoormusega NPS-proovide korral (sihtmärgi 1 (SARS-CoV-2) Ct > 23 kuni 30) ja 68,2% (15/22) madala viiruskoormuse tasemega NPS-proovidel NPS-i proovitüübi tuvastuspiiril ja alla selle (sihtmärgi 1 (SARS-CoV-2) Ct > 30).

Tabel 32 Testi **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative** positiivsete kokkulangevuse protsent süljeproovide kasutamisel võrreldes viiruse tasemega, mis tuvastati NPS-i proovipaarides

Viiruse tase NPS-i proovipaari Ct* põhjal	Eesmärk	Koguarv (N)	PPA	PPA LCL 95% skoori CI	PPA UCL 95% skoori CI
Kõrge (NPS Ct ≤ 23)	SARS-CoV-2	20	95,0% (19/20)	76,4%	99,1%
Mõõdukas (NPS > Ct 23 kuni 30)	SARS-CoV-2	20	100,0% (20/20)	83,9%	100,0%
Madal (NPS Ct > 30, NPS-i proovitüübi LoD juures ja sellest madalamal)	SARS-CoV-2	22	68,2% (15/22)	47,3%	83,6%

CI = usaldusvahemik, LCL = alumine usalduspiir, NPA = negatiivsete protsentuaalne kokkulangevus,

PPA = positiivsete protsentuaalne kokkulangevus, UCL = ülemine usalduspiir.

* Sihtmärgi 1 Ct (SARS-CoV-2)

11 süljeproovi testimine, mille tulemused lahkesid ninaneelu tampooniproovi ja süljeproovi paarides, andsid alternatiivse suure tundlikkusega CE-IVD PCR testiga tulemuseks 100% kokkulangevuse **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative**i süljeproovi tulemusega. Kõik 3 testi **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative** tulemust, mis olid NPS-i korral negatiivsed, kuid süljega positiivsed, kinnitati süljeproovi positiivse alternatiivse testiga, ja kõik 8 testi **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative** tulemust, mis olid NPS-i korral positiivsed, kuid süljega negatiivsed, kinnitati sülje negatiivseks alternatiivse testi abil. See näitab, et lahkevad tulemused sülje kasutamisel proovitüübina sõltuvad pigem kahe proovitüübi erinevustest kui analüüsi toimivusest.

Reprodutseeritavus

Testi **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative** reprodutseeritavust hinnati mitme teguri põhjal, mis teoreetiliselt võisid avaldatud tulemusi mõjutada, sh reaktiivi partii, uuringukoht/instrument, päev ja tööseeria. Hindamine viidi läbi 3 uuringukohas, kasutades 3 reaktiivipartiid ning 4-liikmelist positiivsete ja negatiivsete proovide paneeli, mille tulemusel tehti kokku 216 testi kontsentratsioonide kohta (ilma kontrollideta). Positiivsed paneeli liikmed sisaldasid SARS-CoV-2 viiruskuultuuri materjali [WHO rahvusvaheline SARS-CoV-2 RNA standard (NIBSC kood: 20/146)] 3 erinevas kontsentratsioonis universaalsel transpordikeskkonnal (UTM) põhinevas simuleeritud kliinilises maatriksis. Igas uuringukohas testiti kahte reaktiivipartiid 6 päeva jooksul. Iga päev viidi läbi 2 katseseeria ja iga paneeliliikme kohta tehti igas katseseerias 3 kordust. Üldine SARS-CoV-2 positiivne tulemus määrati positiivse tuvastamisega ühes või mõlemas SARS-CoV-2 ja/või pan-sarbekoviiruse kanalitest. Hinnangu tulemused võtab kokku Tabel 33.

Katsetulemused näitasid head partiidevahelist, instrumentidevahelist (koht), päevadevahelist ja partiidevahelist varieeruvust ~0,3 × LoD, ~1 × LoD ja ~3 × LoD paneeli liikmete puhul (Tabel 33). Hoolimata viiruse sihtmärkidest ja viiruse kontsentratsioonidest oli suurem osa varieeruvusest partiide sees, vahemikus 79,5% kuni 100%.

Uuringukohtadevaheline varieeruvus oli vahemikus 0,0% kuni 10,1% ja partiidevaheline varieeruvus oli vahemikus 0,0% kuni 16,0%.

Tabel 33 Üldine keskmine hinnang, standardhälbed ja variatsioonikoefitsiendid (%) tsükli läviväärtuste jaoks viiruse sihtmärgi ja eeldatava viiruse kontsentratsiooni järgi (positiivsed paneeli liikmed)

Viiruslik sihtmärk	Paneeliliikme kontsentratsioon	n ^a /N	Keskmine Ct ^b	Uuringukoht SD	Uuringukoht CV (%)	Partii SD	Partii CV (%)	Päev SD	Päev CV (%)	Katse-seeria SD	Katse-seeria CV (%)	Katse-seeria piires SD	Katse-seeria piires CV (%)	Kokku SD ^b	Kokku CV (%) ^c
SARS-CoV-2	~0,3 × LoD	45/216	33,6	0,00	0,0	0,00	0,0	0,11	0,3	0,00	0,0	0,35	1,1	0,37	1,1
SARS-CoV-2	~1 × LoD	196/216	33,2	0,00	0,0	0,09	0,3	0,00	0,0	0,17	0,5	0,37	1,1	0,42	1,3
SARS-CoV-2	~3 × LoD	216/216	32,2	0,05	0,2	0,02	0,1	0,00	0,0	0,03	0,1	0,24	0,8	0,25	0,8
Pan-sarbekoviirus	~0,3 × LoD	158/216	36,5	0,18	0,5	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,71	2,0	0,74	2,0
Pan-sarbekoviirus	~1 × LoD	214/216	35,4	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,67	1,9	0,67	1,9
Pan-sarbekoviirus	~3 × LoD	216/216	34,1	0,11	0,3	0,05	0,2	0,00	0,0	0,00	0,0	0,32	0,9	0,34	1,0

Ct = tsükli lävend; LoD = tuvastuspiir; SD = standardhälve; CV (%) = variatsioonikoefitsient protsentides; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomi koroonaviirus 2.

Märkus. SARS-CoV-2 on kahe sihtmärgiga test. Inaktiveeritud viiruskultuuri materjal lahjendati ~0,3/1/3 × LoD sihtmärgi 2 (SARS-CoV-2) LoD alusel.

^a n on positiivsete testide arv, mis annavad analüüsile Ct väärtused. N on paneeli liikme kehtivate testide koguarv.

^b Keskmine ja kogu standardhälbe (SD) hinnangud arvutati protseduuri PROC MIXED põhjal.

^c Kogu CV (%) = (SD ÷ keskmine) × 100.

Süsteemi negatiivsete kokkulangevuse protsendiks saadi 99,1%, 95% CI väärtusega 96,7–99,9%. 216 kehtivast testist olid positiivsed 2 testi (üks test SARS-CoV-2 ja üks test pan-sarbekoviiruse puhul). Amplifikatsioonijärgne DNA sekveneerimine kinnitas amplifikatsiooniprodukti olemasolu ühes proovis (pan-sarbekoviirus positiivne; Ct 36,7) ega tuvastanud kummagi sihtmärgi amplifikatsiooniprodukti teises proovis (SARS-CoV-2 positiivne; Ct 34,4). Reaktiivse negatiivse paneeli elemendi Ct väärtused ja kõvera analüüs võivad viidata madalal tasemel saastumisele proovi käsitlemise ajal.

Lisateave

Testi olulisemad omadused

Proovitüüp

Keskkonda Copan UTM-RT System või BD™ UVT System kogutud ninaneelu ja suuneelu tampooniproovid

Keskkonda Copan UTM-RT System, BD™ UVT System, **cobas**® PCR Media ja 0,9% füsioloogilisse soolalahusesse kogutud nina tampooniproovid
Süljeproovid

Minimaalne vajalik proovi kogus

Tampooniproovi tüübid: 0,6 või 1,0 ml* **

Vedeldatud sülg: 1,2 ml

Proovi töötlemismaht

Tampooniproovi tüübid: 0,4 ml

Vedeldatud sülg: 0,85 ml

* **cobas omni** sekundaarsetel katsutitel on määratud 0,2 ml tühimaht. **cobas**® PCR Media primaarsetel katsutitel on määratud 0,6 ml tühimaht. Teistel süsteemiga **cobas**® 6800/8800 sobivatel katsutitel (vt kasutajaabi) võivad olla erinevad tühimahud ja nende puhul võib olla vajalik suurem või väiksem miinimummaht.

** Ühendamise korral on vajalik lisamaht.

Sümbolid

Roche'i PCR diagnostikatoodete märgistamisel kasutatakse järgmisi sümboleid.

Tabel 34 Roche'i PCR diagnostikatoodete märgistamisel kasutatavad sümbolid

Age/DOB	Vanus või sünniaeg		Seade, mis ei ole ettenähtud patsiendi lähedal testimiseks	QS IU/PCR	QS IU PCR-reaktsiooni kohta, kasutage tulemuste arvutamisel QS rahvusvahelisi ühikuid (IU) PCR-reaktsiooni kohta.
	Lisatarkvara		Seade, mis ei ole ettenähtud enesetestimiseks	SN	Seerianumber
Assigned Range [copies/mL]	Etteantud vahemik (koopiat/mL)		Edasimüüja (Märkus. Sümboli all võib olla määratletud vastav riik/piirkond.)	Site	Uuringukoht
Assigned Range [IU/mL]	Etteantud vahemik (IU/mL)		Mitte korduskasutada	Procedure Standard	Standardne protseduur
EC REP	Volitatud esindaja Euroopa Ühenduses		Naine	STERILE EO	Steriliseeritud etüleenoksiidi kasutades
BARCODE	Võõtkoodi andmeleht		Ainult IVD toimivuse hindamiseks		Hoida pimedas
LOT	Partii number	GTIN	Globaalne kaubaartikli kood		Temperatuuripiir
	Biooloogilised riskid		Maaletooja		Katsekirjeldusfail
REF	Tootekood	IVD	Meditsiiniline <i>in vitro</i> diagnostikavahend		Siit üles
	CE-vastavusmärgis; see seade vastab meditsiinilisele <i>in vitro</i> diagnostika-vahendile kohaldatavatele CE-märgise nõuetele.	LLR	Määratud vahemiku alampiir	Procedure UltraSensitive	Ülitundlik meetod
Collect Date	Kogumise kuupäev		Mees	UDI	Seadme unikaalne identifikaator
	Enne kasutamist lugege juhendit		Tootja	ULR	Määratud vahemiku ülempiir
	Piisab <n> testiks	CONTROL -	Negatiivne kontroll	Urine Fill Line	Uriini täitejoon
CONTENT	Komplekti sisu		Mittesteriilne	Rx Only	Ainult USA-s: seadet on föderaalseaduste alusel lubatud müüa ainult arstile või arsti tellimisel.
CONTROL	Kontroll		Patsiendi nimi		Kasutustähtaeg
	Tootiskuupäev		Patsiendi number		
	Seade, mis on ettenähtud patsiendi lähedal testimiseks		Rebige siit		
	Seade enesetestimiseks	CONTROL +	Positiivne kontroll		
		QS copies / PCR	QS koopiat PCR-reaktsiooni kohta, kasutage tulemuste arvutamisel QS koopiaid PCR-reaktsiooni kohta.		

Tehniline tugi

Tehnilise toe (abi) saamiseks pöörduge palun oma kohaliku sidusettevõtte poole:

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

Tootja ja importija

Tabel 35 Tootja ja importija



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

Tehtud USAs



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Kaubamärgid ja patendid

See toode on hõlmatud ühe või mitme USA patendiga nr 8962293, 9102924, 8609340, 9234250, 8097717, 8192958, 10059993, 10358675, 8129118 ja 6727067 ning välisriikide samaväärsete patentidega.

COBAS, COBAS OMNI ja AMPERASE on Roche'i kaubamärgid.

Kaubamärgi Armored RNA® omanik on Asuragen, Inc. ja Cenetron Diagnostics, Ltd.

Kõik muud tootenimed ja kaubamärgid kuuluvad nende vastavatele omanikele.

AmpErase®-ensüümi ülekande vältimismeetod kuulub ettevõtte Life Technologies omanduses oleva USA patendi nr 7,687,247 alla ja see on litsentsitud ettevõttele Roche Molecular Systems, Inc.

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

Autoriõigus

©2021 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Viited

1. Center for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health HHS Publication No. (CDC) 21-1112, revised December 2009.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. CLSI Document M29-A4:Wayne, PA;CLSI, 2014.

Dokumendi redaktsioon

Dokumendi redaktsiooniteave	
Doc Rev. 1.0 12/2021	Esmakordne avaldamine.