

cobas[®] **MPX**

Multipleksowy test kwasu nukleinowego HIV, HCV i HBV do użytku z cobas[®] 6800/8800 Systems

Do stosowania w diagnostyce *in vitro*

cobas[®] MPX – 96	P/N: 06997708190
cobas[®] MPX – 480	P/N: 06997716190
cobas[®] MPX Control Kit	P/N: 06997724190
cobas[®] NHP Negative Control Kit	P/N: 07002220190
cobas omni MGP Reagent	P/N: 06997546190
cobas omni Specimen Diluent	P/N: 06997511190
cobas omni Lysis Reagent	P/N: 06997538190
cobas omni Wash Reagent	P/N: 06997503190

Spis treści

Zastosowanie	4
Podsumowanie oraz opis testu	4
Odczynniki i materiały	7
Odczynniki i kontrole do testu cobas® MPX	7
Odczynniki cobas omni do przygotowywania próbek	11
Wymagania dotyczące przechowywania i użytkowania odczynników	12
Wymagane materiały dodatkowe	13
Wymagane urządzenia i oprogramowanie	13
Wymagania dotyczące środków ostrożności i użytkowania.....	14
Ostrzeżenia i środki ostrożności	14
Użytkowanie odczynników.....	14
Dobra praktyka laboratoryjna	15
Pobieranie, transport, przechowywanie i pulowanie próbek.....	15
Próbki krwi pochodzące od dawców żyjących	15
Próbki krwi od dawców nieżyjących	18
Instrukcja użytkowania.....	19
Automatyczne pipetowanie i pulowanie próbek (opcjonalne).....	19
Uwagi proceduralne.....	19
Wykonywanie testu cobas® MPX	19
Wyniki.....	20
Kontrola jakości i ważność wyników.....	20
Interpretacja wyników.....	21
Powtarzanie testu dla poszczególnych próbek.....	22
Ograniczenia metody	22
Ocena działania w badaniach nieklinicznych.....	23
Najważniejsze parametry działania testu.....	23
Próbki pochodzące od dawców żyjących	23
Granica wykrywalności (LoD).....	23
Powtarzalność	27
Weryfikacja genotypu.....	30

Panele serokonwersji.....	35
Swoistość analityczna.....	38
Swoistość analityczna — substancje wpływające na wynik testu	39
Korelacja.....	40
Błąd systemowy.....	41
Zanieczyszczenie pomiędzy próbkami.....	41
Próbki od dawców nieżyjących	42
Czułość.....	42
Swoistość	43
Powtarzalność	44
Ocena klinicznej skuteczności testu	47
Odtwarzalność.....	47
Swoistość kliniczna.....	50
Reaktywność w całej populacji dawców krwi.....	50
Reaktywność w populacji dawców osocza wyjściowego	51
Badania w populacjach wysokiego ryzyka	52
Czułość kliniczna	54
Badania nad populacjami z dodatnim wynikiem NAT	54
Czułość kliniczna w populacji seropoztywnej względem wirusa HIV-1 grupy O oraz HIV-2.....	56
Populacja seropoztywna względem wirusa HIV-1 grupy O.....	56
Populacja seropoztywna względem wirusa HIV-2	56
Potwierdzenie wyników badań serologicznych.....	57
Dodatkowe informacje.....	58
Najważniejsze cechy oznaczenia.....	58
Oznaczenia	59
Pomoc techniczna.....	60
Wytwórca i dystrybutorzy	60
Znaki towarowe i patenty	60
Prawo autorskie	60
Piśmiennictwo.....	61
Wersja dokumentu	63

Zastosowanie

Test **cobas**® MPX do użytku z systemami **cobas**® 6800 i **cobas**® 8800 jest jakościowym testem *in vitro* służącym do bezpośredniego wykrywania w ludzkim osoczu i surowicy RNA ludzkiego wirusa niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) grupy M, RNA wirusa HIV-1 grupy O, RNA ludzkiego wirusa niedoboru odporności typu 2 (HIV-2), RNA wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV) i DNA wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV).

Test ten służy do wykonywania badań przesiewowych próbek od dawców w celu wykrywania RNA wirusa HIV-1 grupy M, RNA wirusa HIV-1 grupy O, RNA wirusa HIV-2, RNA wirusa HCV oraz DNA wirusa HBV w próbkach osocza i surowicy od pojedynczych dawców, w tym dawców krwi pełnej, składników krwi i od pozostałych dawców żyjących. Test ten jest przeznaczony również do wykonywania badań przesiewowych u dawców narządów i tkanek, gdy próbki dawców są uzyskiwane od dawcy z bijącym sercem oraz od dawców nieżyjących (gdy serce nie bije). Osocze i surowica od wszystkich dawców mogą być badane przesiewowo w formie pojedynczych próbek. Próbki krwi pełnej i jej składników, osocza oraz surowicy można badać pojedynczo lub próbki osocza można badać w pulach składających się z porcji poszczególnych próbek. Próbki od nieżyjących dawców narządów i tkanek (pobierane, gdy nie bije serce) można badać przesiewowo wyłącznie jako pojedyncze próbki.

W przypadku pojedynczych próbek w wynikach podawane są jednocześnie informacje o wykryciu, i rozróżnieniu HIV, HCV i HBV.

Test **cobas**® MPX można uznać za dodatkowy test potwierdzający zakażenie wirusem HIV w przypadku próbek, które powtarzalnie wykazują reaktywność względem przeciwciał przeciwko wirusowi HIV w teście CE-IVD oraz reaktywność w teście **cobas**® MPX.

Test **cobas**® MPX można uznać za dodatkowy test potwierdzający zakażenie wirusem HCV w przypadku próbek, które powtarzalnie wykazują reaktywność względem przeciwciał przeciwko wirusowi HCV w teście CE-IVD oraz reaktywność w teście **cobas**® MPX.

Test **cobas**® MPX można uznać za dodatkowy test potwierdzający zakażenie wirusem HBV w przypadku próbek, które powtarzalnie wykazują reaktywność względem antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B w teście CE-IVD oraz reaktywność w teście **cobas**® MPX.

Test ten nie jest przeznaczony do stosowania jako pomoc w rozpoznawaniu zakażenia wirusami HIV, HCV czy HBV.

Podsumowanie oraz opis testu

Informacje podstawowe: Badania przesiewowe krwi pod kątem zakażeń wirusowych przenoszonych podczas transfuzji krwi

Głównym problemem podczas transfuzji krwi i jej składników jest możliwość przeniesienia zakażenia wirusowego, szczególnie ludzkiego wirusa niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) i typu 2 (HIV-2), wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV) oraz wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV). Czynniki te są przenoszone przede wszystkim przez narażenie na kontakt z zakażoną krwią lub produktami uzyskiwanymi z krwi i osocza, narażenie na kontakt z określonymi tkankami lub płynami ustrojowymi, przez kontakt seksualny lub od zakażonej matki na noworodka.

Wirus HIV-1 jest rozpowszechniony na całym świecie, a całkowitą liczbę osób zakażonych szacuje się na 1,1% (0,56% w Ameryce Północnej i 0,25% w Europie Zachodniej)¹. U osób zakażonych wirusem HIV-1 może wystąpić krótka, początkowo ostra, grypopodobna choroba związana z wysokimi poziomami wirerii we krwi obwodowej w ciągu 3–6 tygodni od zakażenia. Obecnie występują trzy główne grupy genetyczne wirusa HIV-1: grupa M (główna), grupa N (nie-M, nie-O) i grupa O (poboczna). Grupa M jest wyraźnie dominująca i dzieli się na 9 podtypów, a także kilka krążących postaci rekombinowanych (CRF)²⁻⁴.

Wirus HIV-2 został wyizolowany po raz pierwszy w 1986 roku od pacjentów z Afryki Zachodniej. Zarówno wirus HIV-1, jak i HIV-2 mają te same drogi przenoszenia i wiążą się z podobnymi zakażeniami oportunistycznymi oraz zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS)^{5, 6}. Częstość zakażenia wirusem HIV-2 w niektórych państwach afrykańskich przekracza 1%, a wirus HIV-2 jest coraz poważniejszym problemem w niektórych częściach Europy i Indii^{7–11}.

Wirus HCV jest uważany za główny czynnik etiologiczny odpowiedzialny za 90–95% przypadków potransfuzyjnego zapalenia wątroby innego niż typu A oraz B^{12–14}. Zgłaszana częstość zakażenia HCV waha się w granicach 0,5–2,0% w Europie Zachodniej¹⁵ i mieści się w zakresie 6–40% w Egipcie¹⁶.

Ponad 2 miliardy żyjących obecnie ludzi uległo zakażeniu wirusem HBV w pewnym momencie swojego życia. Zakażenie przewlekłe utrzymuje się u około 350 milionów spośród tych osób, które stają się nosicielami wirusa^{17–19}. Zakażenie wirusem HCV, jak i HBV może prowadzić do przewlekłej choroby wątroby i stanowi najczęstszą przyczynę marskości oraz raka wątroby, przyczyniając się do 78% przypadków na świecie.²⁰

Uzasadnienie badań NAT

Serologiczne testy przesiewowe w znaczący sposób zmniejszyły, ale nie wyeliminowały, ryzyko przeniesienia zakażeń wirusowych podczas transfuzji krwi i produktów krwiopochodnych. Badanie krwi pełnej i osocza dawców pod kątem obecności wirusa HBV rozpoczęto wraz z wprowadzeniem testów wykrywających antygen HBsAg we wczesnych latach siedemdziesiątych XX wieku i wykrywających przeciwciała anti-HBc w latach osiemdziesiątych XX wieku. Oprócz badania przesiewowego pod kątem obecności wirusa HBV krew i osocze dawców są rutynowo badane przesiewowo za pomocą testów immunoenzymatycznych (ang. enzyme immunoassay, EIA) pod kątem obecności przeciwciał skierowanych przeciwko wirusom HIV i HCV^{21,22}. Pozostaje jednak ryzyko przeniesienia zakażenia z donacji krwi, które zostały wykonane w okresie okna serologicznego, którego czas trwania szacuje się na 19, 65 i 36 dni odpowiednio w przypadku wirusa HIV-1, HCV oraz HBV²³. Badania umożliwiające wykrycie obecności kwasów nukleinowych wirusa (RNA wirusa HIV-1, RNA wirusa HCV i DNA wirusa HBV) z wykorzystaniem technologii amplifikacji kwasów nukleinowych (ang. nucleic acid amplification technology, NAT) mogą w istotny sposób zmniejszyć to ryzyko^{24,25}. Po wprowadzeniu badań NAT pozostałe ryzyko przeniesienia zakażenia podczas przetoczeń krwi na terenie Stanów Zjednoczonych wynosi 1:1,5 miliona w przypadku wirusa HIV-1, 1:1,2 miliona w przypadku wirusa HCV oraz 1:280 000–1:355 000 w przypadku wirusa HBV^{26,27}. Podobne wartości szacunkowe uzyskano w Niemczech, gdzie badania NAT wprowadzono w 1999 roku, co skutkowało uzyskaniem szacowanego pozostałego ryzyka przeniesienia zakażenia podczas przetoczeń krwi na poziomie 1:4,3 miliona, 1:10,9 miliona i 1:360 000 odpowiednio w przypadku wirusa HIV-1, HCV oraz HBV²⁴. Dodatkowo w przypadku wirusa HBV badania NAT pozwalają na wykrycie dawców z utajonym zakażeniem wirusem HBV, w przebiegu którego obecne jest DNA wirusa HBV, jednak antygen HBsAg nie jest wykrywalny²⁸, a także zaszczepionych dawców z subklinicznym zakażeniem^{29–31}.

Objaśnienie testu

Test cobas® MPX to jakościowy test multipleksowy, który jest wykonywany z użyciem cobas® 6800 System oraz cobas® 8800 System. Test cobas® MPX umożliwia jednoczesne wykrycie i rozróżnienie RNA wirusa HIV, RNA wirusa HCV oraz DNA wirusa HBV, a także kontroli wewnętrznej w ramach jednego oznaczenia pojedynczej, zakażonej donacji lub puli osocza z poszczególnych donacji. Test nie umożliwia rozróżnienia pomiędzy wirusem HIV-1 grupy M, HIV-1 grupy O oraz HIV-2.

Zasady procedury

Test **cobas**® MPX opiera się na technologii reakcji PCR w czasie rzeczywistym na próbkach przygotowanych w sposób całkowicie zautomatyzowany (ekstrakcja i oczyszczanie kwasów nukleinowych), po czym przeprowadzana jest amplifikacja i detekcja podczas reakcji PCR. Systemy **cobas**® 6800/8800 składają się z modułu podawania próbek, modułu transferowego, modułu przetwarzania oraz modułu analitycznego. Automatyczne przetwarzanie danych jest prowadzone przez oprogramowanie **cobas**® 6800/8800, które przypisuje wynik testu (próbka niereaktywna, próbka reaktywna, wynik nieważny) do wszystkich analiz. Wyniki można analizować bezpośrednio na ekranie systemu, wydrukować w postaci raportu albo wysłać do Laboratoryjnego systemu zarządzania informacją (LIMS) lub innego systemu zarządzania wynikami.

Próbki można badać pojedynczo lub opcjonalnie w puli składającej się z wielu próbek. Aparatu **cobas p 680** i oprogramowania **cobas**® **Synergy** z urządzeniem Hamilton MICROLAB® STAR IVD (**cobas**® **Synergy Core**) można opcjonalnie użyć na etapie przedanalitycznym, gdy będzie przeprowadzane pulowanie.

Jednocześnie zachodzi ekstrakcja kwasu nukleinowego z próbki i dodanej kontroli wewnętrznej Armored RNA (która służy jako kontrola procesów przygotowywania próbek i amplifikacji/detekcji). Dodatkowo w teście są wykorzystywane cztery kontrole zewnętrzne: trzy dodatnie i jedna ujemna. Wirusowy kwas nukleinowy jest uwalniany przez dodanie do próbki proteiny i odczynnika do lizy. Uwolniony kwas nukleinowy łączy się z silikonową powierzchnią dodanych szklanych cząstek magnetycznych. Niezwiązane substancje i zanieczyszczenia, takie jak zdenaturowane białka, pozostałości komórek i potencjalne inhibitory reakcji PCR (np. hemoglobina), są usuwane na kolejnych etapach z użyciem odczynnika płuczającego, a oczyszczony kwas nukleinowy jest następnie wymywany w podwyższonej temperaturze ze szklanych cząstek z użyciem buforu do elucji.

Wybiórcza amplifikacja docelowego kwasu nukleinowego z próbki dawcy jest osiągana poprzez zastosowanie swoistych dla wirusa starterów, sensownego (ang. forward) i antysensownego (ang. reverse), które są projektowane w obrębie wysoce konserwatywnych obszarów wirusowego kwasu nukleinowego. Do odwrotnej transkrypcji oraz amplifikacji wykorzystywana jest termostabilna polimeraza DNA. Odczynnik Master Mix zamiast trifosforanu deoksytymidyny (dTTP) zawiera trifosforan deoksyurydyny (dUTP), który jest wbudowywany do nowo syntetyzowanego DNA (amplikonu)³²⁻³⁴. Jakikolwiek zanieczyszczające amplikony z poprzednich reakcji PCR są usuwane podczas podgrzewania w pierwszym etapie cyklu termicznego dzięki aktywności enzymu AmpErase (uracylo-N-glikozylazy), który znajduje się w mieszaninie Master Mix do reakcji PCR. Jednak nowo powstałe amplikony nie są eliminowane, gdyż enzym AmpErase jest inaktywowany w temperaturze przekraczającej 55°C.

Odczynnik Master Mix **cobas**® MPX zawiera sondy wykrywające, które są swoiste dla kwasów nukleinowych wirusa HIV-1 (grupy M oraz O), HIV-2, HCV, HBV i kontroli wewnętrznej. Swoiste dla wirusa HIV, HCV, HBV oraz kontroli wewnętrznej sondy wykrywające są znakowane jednym z czterech unikalnych barwników fluorescencyjnych, pełniących rolę barwnika reporterowego. Każda sonda jest również wyznakowana piątym barwnikiem pełniącym rolę wygaszacza. Fluorescencja pochodząca z każdego z czterech barwników reporterowych jest mierzona przy określonej długości fali, co umożliwia jednoczesną detekcję oraz rozróżnienie zamplifikowanych docelowych sekwencji wirusów HIV, HCV, HBV i kontroli wewnętrznej^{35,36}. W przypadku niezwiązania z sekwencją docelową sygnał fluorescencyjny nienaruszonych sond jest tłumiony przez barwnik wygaszający. Podczas amplifikacji PCR hybrydyzacja sond do swoistych sekwencji jednoniciowej matrycy DNA skutkuje cięciem nici przez polimerazę DNA w wyniku jej aktywności nukleazy w kierunku 5' do 3', co powoduje rozdzielanie barwników reporterowych i wygaszającego oraz wygenerowanie sygnału fluorescencyjnego. Z każdym cyklem PCR generowana jest zwiększająca się liczba rozszczepionych sond i jednocześnie wzrasta sumaryczny sygnał barwnika reporterowego. Ponieważ fluorescencja czterech swoistych barwników reporterowych jest mierzona przy określonych długościach fali, możliwa jest równoczesna detekcja i rozróżnienie zamplifikowanych sekwencji docelowych wirusów HIV, HCV, HBV oraz kontroli wewnętrznej.

Odczynniki i materiały

Odczynniki i kontrole do testu cobas® MPX

Wszystkie nieotwarte odczynniki i kontrole należy przechowywać zgodnie z zaleceniami, które zawiera Tabela 1 do Tabela 4.

Tabela 1 Test cobas® MPX

Elementy zestawu	Skład odczynników	Ilość na zestaw	
		96 testów	480 testów
Test cobas® MPX Przechowywać w temperaturze 2–8°C Kaseta na 96 testów (P/N 06997708190) Kaseta na 480 testów (P/N 06997716190)			
Roztwór proteinyzy (PASE)	Bufor Tris, < 0,05% EDTA, chlorek wapnia, octan wapnia, < 8% (udział wagowo-obj.) proteinyzy EUH210: Karta charakterystyki dostępna na żądanie. EUH208: Zawiera subtylizynę. Może powodować wystąpienie reakcji alergicznej.	13 ml	38 ml
Kontrola wewnętrzna (IC)	Bufor Tris, < 0,05% EDTA, < 0,001% konstruktu kontroli wewnętrznej Armored RNA (niezakaźnego RNA w bakteriofagu MS2), < 0,002% poli-rA RNA (syntetycznego), < 0,1% azydku sodu	13 ml	38 ml
Bufor do elucji (EB)	Bufor Tris, 0,2% metylo-4-hydroksybenzoesan	13 ml	38 ml
Odczynnik Master Mix 1 (MMX-R1)	Octan magnezu, wodorotlenek potasu, < 0,1% azydku sodu	5,5 ml	14,5 ml
Odczynnik MPX Master Mix 2 (MPX MMX-R2)	Bufor trycynowy, octan potasu, glicerol, 18% dimetylo-sulfotlenku, Tween 20, EDTA, < 0,06% dATP, dGTP, dCTP, < 0,14% dUTP, < 0,01% starterów sensownych i antysensownych dla wirusów HIV-1 z grupy M, HIV-1 z grupy O, HIV-2, HCV, HBV oraz kontroli wewnętrznej, < 0,01% znakowanych fluorescencyjnie sond dla wirusa HIV, HCV i HBV, < 0,01% znakowanej fluorescencyjnie sondy dla kontroli wewnętrznej, < 0,01% aptameru oligonukleotydowego, < 0,01% polimerazy DNA Z05D, < 0,01% enzymu AmpErase (uracylo-N-glikozylazy) (pochodzenia bakteryjnego), < 0,1% azydku sodu	6 ml	17,5 ml

Tabela 2 cobas® MPX Control Kit






cobas® MPX Control Kit			
Przechowywać w temperaturze 2–8°C (P/N 06997724190)			
Elementy zestawu	Skład odczynników	Ilość na zestaw	Symbol bezpieczeństwa i ostrzeżenie*
Multipleksowa kontrola dodatnia MPX (MPX M (+) C)	<p>< 0,001% syntetycznego RNA (Armored) wirusa HIV-1 grupy M opłaszczonego białkiem kapsydowym bakteriofaga MS2, < 0,001% syntetycznego (Armored) RNA wirusa HCV opłaszczonego białkiem kapsydowym bakteriofaga MS2, < 0,001% syntetycznego (plazmidowego) DNA wirusa HBV opłaszczonego białkiem kapsydowym bakteriofaga Lambda, prawidłowe osocze ludzkie niereaktywne w licencjonowanych testach na obecność przeciwciał przeciwko HCV, przeciwciał przeciwko HIV-1/2, antygenu HBsAg, przeciwciał przeciwko HBc; RNA wirusa HIV-1, RNA wirusa HIV-2, RNA wirusa HCV i DNA wirusa HBV niewykrywalnego przy użyciu metod PCR</p> <p>0,1% substancji konserwującej ProClin® 300**</p>	4 ml (4 × 1 ml)	  <p>OSTRZEŻENIE</p> <p>H317: Może powodować reakcję alergiczną skóry.</p> <p>P261: Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy.</p> <p>P272: Zanieczyszczonej odzieży ochronnej nie wnosić poza miejsce pracy.</p> <p>P280: Stosować rękawice ochronne.</p> <p>P333 + P313: W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.</p> <p>P362 + P364: Zanieczyszczoną odzież zdjąć i wyprać przed ponownym użyciem.</p> <p>P501: Zawartość/pojemnik usuwać do autoryzowanego zakładu utylizacji odpadów.</p> <p>55965-84-9 Masa reakcyjna: 5-chloro-2-metylo-4-izotiazolino-3-on [WE nr 247-500-7] i 2-metylo-2H-izotiazolo-3-on [WE nr 220-239-6] (3:1).</p>
Kontrola dodatnia MPX HIV-1 O (MPX O (+) C)	<p>< 0,001% syntetycznego RNA (Armored) wirusa HIV-1 grupy O opłaszczonego białkiem kapsydowym bakteriofaga MS2, prawidłowe osocze ludzkie niereaktywne w licencjonowanych testach na obecność przeciwciał przeciwko HCV, przeciwciał przeciwko HIV-1/2, antygenu HBsAg, przeciwciał przeciwko HBc; RNA wirusa HIV-1, RNA wirusa HIV-2, RNA wirusa HCV i DNA wirusa HBV niewykrywalnego przy użyciu metod PCR</p> <p>0,1% substancji konserwującej ProClin® 300**</p>	4 ml (4 × 1 ml)	  <p>OSTRZEŻENIE</p> <p>H317: Może powodować reakcję alergiczną skóry.</p> <p>P261: Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy.</p> <p>P272: Zanieczyszczonej odzieży ochronnej nie wnosić poza miejsce pracy.</p> <p>P280: Stosować rękawice ochronne.</p> <p>P333 + P313: W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.</p> <p>P362 + P364: Zanieczyszczoną odzież zdjąć i wyprać przed ponownym użyciem.</p> <p>P501: Zawartość/pojemnik usuwać do autoryzowanego zakładu utylizacji odpadów.</p> <p>55965-84-9 Masa reakcyjna: 5-chloro-2-metylo-4-izotiazolino-3-on [WE nr 247-500-7] i 2-metylo-2H-izotiazolo-3-on [WE nr 220-239-6] (3:1).</p>

Tabela 2 cobas® MPX Control Kit

cobas® MPX Control Kit

Przechowywać w temperaturze 2–8°C
(P/N 06997724190)

Elementy zestawu	Skład odczynników	Ilość na zestaw	Symbol bezpieczeństwa i ostrzeżenie*
Kontrola dodatnia MPX HIV-2 (MPX 2 (+) C)	<p>< 0,001% syntetycznego RNA (Armored) wirusa HIV-2 opłaszczonego białkiem kapsydowym bakteriofaga MS2, prawidłowe osocze ludzkie niereaktywne w licencjonowanych testach na obecność przeciwciał przeciwko HCV, przeciwciał przeciwko HIV-1/2, antygeny HBsAg, przeciwciał przeciwko HbC; RNA wirusa HIV-1, RNA wirusa HIV-2, RNA wirusa HCV i DNA wirusa HBV niewykrywalnego przy użyciu metod PCR</p> <p>0,1% substancji konserwującej ProClin® 300**</p>	4 ml (4 × 1 ml)	 <p>OSTRZEŻENIE</p> <p>H317: Może powodować reakcję alergiczną skóry. P261: Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy. P272: Zanieczyszczoną odzież ochronnej nie wnosić poza miejsce pracy. P280: Stosować rękawice ochronne. P333 + P313: W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza. P362 + P364: Zanieczyszczoną odzież zdjąć i wyprać przed ponownym użyciem. P501: Zawartość/pojemnik usuwać do autoryzowanego zakładu utylizacji odpadów. 55965-84-9 Masa reakcyjna: 5-chloro-2-metylo-4-izotiazolino-3-on [WE nr 247-500-7] i 2-metylo-2H-izotiazolo-3-on [WE nr 220-239-6] (3:1).</p>

* Oznakowanie bezpieczeństwa produktu jest zgodne przede wszystkim z wytycznymi GHS UE.


** Substancja niebezpieczna.

Tabela 3 cobas® NHP Negative Control Kit

cobas® NHP Negative Control Kit

Przechowywać w temperaturze 2–8°C

(P/N 07002220190)

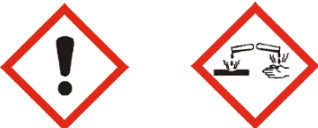
Elementy zestawu	Skład odczynników	Ilość na zestaw	Symbol bezpieczeństwa i ostrzeżenie*
Kontrola ujemna z prawidłowego osocza ludzkiego (NHP-NC)	<p>Prawidłowe osocze ludzkie niereaktywne w licencjonowanych testach na obecność przeciwciał przeciwko HCV, przeciwciał przeciwko HIV 1/2, antygenu HBsAg, przeciwciał przeciwko HBc; RNA wirusa HIV-1, RNA wirusa HIV-2, RNA wirusa HCV i DNA wirusa HBV niewykrywalnego przy użyciu metod PCR.</p> <p>< 0,1% substancji konserwującej ProClin® 300**</p>	16 ml (16 × 1 ml)	 <p>OSTRZEŻENIE</p> <p>H317: Może powodować reakcję alergiczną skóry.</p> <p>P261: Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy.</p> <p>P272: Zanieczyszczonej odzieży ochronnej nie wносить poza miejsce pracy.</p> <p>P280: Stosować rękawice ochronne.</p> <p>P333 + P313: W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.</p> <p>P362 + P364: Zanieczyszczoną odzież zdjąć i wyprać przed ponownym użyciem.</p> <p>P501: Zawartość/pojemnik usuwać do autoryzowanego zakładu utylizacji odpadów.</p> <p>55965-84-9 Mieszanka: 5-chloro-2-metylo-4-izotiazolin-3-onu [WE nr 247-500-7] i 2-metylo-2H-izotiazol-3-onu [WE nr 220-239-6] (3:1)</p>

* Oznakowanie bezpieczeństwa produktu jest zasadniczo zgodne z wytycznymi GHS UE.

** Substancja niebezpieczna.

Odczynniki cobas omni do przygotowywania próbek

Tabela 4 Odczynniki cobas omni do przygotowywania próbek*

Odczynniki	Skład odczynników	Ilość na zestaw	Symbol bezpieczeństwa i ostrzeżenie**
cobas omni MGP Reagent (MGP) Przechowywać w temperaturze 2–8°C (P/N 06997546190)	Szklane cząstki magnetyczne, bufor Tris, 0,1% metylo-4-hydroksybenzoesanu, < 0,1% azydku sodu	480 testów	Nie dotyczy
cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Przechowywać w temperaturze 2–8°C (P/N 06997511190)	Bufor Tris, 0,1% metylo-4-hydroksybenzoesanu, < 0,1% azydku sodu	4 × 875 ml	Nie dotyczy
cobas omni Lysis Reagent (LYS) Przechowywać w temperaturze 2–8°C (P/N 06997538190)	42,56% (udział wagowy) tiocyjanian guanidyny***, 5% (udział wagowo-obj.) polidokanol***, 2% (udział wagowo-obj.) ditiotreititol, dwuwodny cytrynian sodu	4 × 875 ml	 <p>NIEBEZPIECZEŃSTWO</p> <p>H302 + H332: Działa szkodliwie po połknięciu i w następstwie wdychania.</p> <p>H314: Powoduje poważne oparzenia skóry oraz uszkodzenia oczu.</p> <p>H412: Działa szkodliwie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.</p> <p>EUH032: W kontakcie z kwasami uwalnia bardzo toksyczne gazy.</p> <p>P261: Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy.</p> <p>P273: Unikać uwolnienia do środowiska.</p> <p>P280: Stosować rękawice ochronne/odzież ochronną/ochronę oczu/ochronę twarzy.</p> <p>P303 + P361 + P353: W PRZYPADKU KONTAKTU ZE SKÓRĄ (lub z włosami): natychmiast zdjąć całą skażoną odzież. Splukać skórę pod strumieniem wody.</p> <p>P304 + P340 + P310: W PRZYPADKU DOSTANIA SIĘ DO DRÓG ODDECHOWYCH: wyprowadzić lub wynieść poszkodowanego na świeże powietrze i zapewnić mu warunki do swobodnego oddychania. Natychmiast skontaktować się z OŚRODKIEM ZATRUĆ/lekarzem.</p> <p>P305 + P351 + P338 + P310: W PRZYPADKU DOSTANIA SIĘ DO OCZU: ostrożnie płukać wodą przez kilka minut. Wyjąć soczewki kontaktowe, jeżeli są i można je łatwo usunąć. Nadal płukać. Natychmiast skontaktować się z OŚRODKIEM ZATRUĆ/lekarzem.</p> <p>593-84-0 Tiocyjanian guanidyny 9002-92-0 Polidokanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimerkaptobutano-2,3-diol</p>
cobas omni Wash Reagent (WASH) Przechowywać w temperaturze 15–30°C (P/N 06997503190)	Dwuwodny cytrynian sodu, 0,1% metylo-4-hydroksybenzoesan	4,2 l	Nie dotyczy

* Te odczynniki nie są dołączone do zestawu testu cobas® MPX. Należy zapoznać się z listą wymaganych materiałów dodatkowych (Tabela 7).

** Oznakowanie bezpieczeństwa produktu jest zasadniczo zgodne z wytycznymi GHS UE.

*** Substancja niebezpieczna.

Wymagania dotyczące przechowywania i użytkowania odczynników

Odczynniki należy przechowywać i użytkować zgodnie z informacjami, które zawiera Tabela 5 i Tabela 6.

Jeśli odczynniki nie są umieszczone w **cobas®** 6800/8800 Systems, należy przechowywać je w odpowiedniej temperaturze, zgodnie z informacjami, które zawiera Tabela 5.

Tabela 5 Przechowywanie odczynników (umieszczonych poza systemem)

Odczynnik	Temperatura przechowywania
cobas® MPX –96	2–8°C
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

Odczynniki umieszczone w **cobas®** 6800/8800 Systems są przechowywane w odpowiedniej temperaturze, a ich data ważności jest monitorowana przez system. System umożliwia wykorzystanie odczynników tylko w przypadku spełnienia wszystkich warunków, które zawiera Tabela 6. System automatycznie uniemożliwia wykorzystanie przeterminowanych odczynników. Tabela 6 pozwala na zrozumienie warunków użytkowania odczynników wymuszanych przez **cobas®** 6800/8800 Systems.

Tabela 6 Warunki dotyczące daty ważności odczynników wymuszane przez **cobas®** 6800/8800 Systems

Odczynnik	Data ważności zestawu	Trwałość zestawu po otwarciu	Liczba cykli pracy, do których można wykorzystać zestaw	Stabilność na pokładzie urządzenia (łączny czas w urządzeniu poza lodówką)
cobas® MPX –96	Nieprzekroczona	30 dni od pierwszego użycia	Maksymalnie 10 przebiegów	Maksymalnie 8 godzin
cobas® MPX –480	Nieprzekroczona	30 dni od pierwszego użycia	Maksymalnie 20 przebiegów	Maksymalnie 20 godzin
cobas® MPX Control Kit	Nieprzekroczona	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Maksymalnie 8 godzin
cobas® NHP Negative Control Kit	Nieprzekroczona	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Maksymalnie 10 godzin
cobas omni Lysis Reagent	Nieprzekroczona	30 dni od umieszczenia w systemie*	Nie dotyczy	Nie dotyczy
cobas omni MGP Reagent	Nieprzekroczona	30 dni od umieszczenia w systemie*	Nie dotyczy	Nie dotyczy
cobas omni Specimen Diluent	Nieprzekroczona	30 dni od umieszczenia w systemie*	Nie dotyczy	Nie dotyczy
cobas omni Wash Reagent	Nieprzekroczona	30 dni od umieszczenia w systemie*	Nie dotyczy	Nie dotyczy

* Czas jest mierzony od umieszczenia po raz pierwszy odczynnika w **cobas®** 6800/8800 Systems.

Wymagane materiały dodatkowe

Tabela 7 Materiały i materiały eksploatacyjne do użytku z 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
Worek na odpady stałe	07435967001
Pojemnik na odpady stałe	07094361001

Wymagane urządzenia i oprogramowanie

Na urządzeniu(-ach) należy zainstalować oprogramowanie **cobas® 6800/8800** oraz pakiet oprogramowania do analizy **cobas® MPX**. Z systemem zostanie dostarczony serwer Instrument Gateway (IG). W razie potrzeby należy zainstalować oprogramowanie **cobas® Synergy**.

Tabela 8 Urządzenia

cobas® 6800/8800 Systems	P/N
cobas® 6800 System (opcja, na ruchomej platformie)	05524245001 i 06379672001
cobas® 6800 System (nieruchomy)	05524245001 i 06379664001
cobas® 8800 System	05412722001
Moduł dostarczania próbek	06301037001
Opcje pipetowania i pulowania	P/N
Aparat cobas p 680	06570577001
Klucz sprzętowy (opcjonalny) do oprogramowania cobas® Synergy	07788339001
Urządzenie Hamilton MICROLAB® STAR IVD	04640535001

Dodatkowe informacje dotyczące pierwotnych i wtórnych próbek na próbki akceptowanych przez urządzenia zawiera podręcznik użytkownika systemów **cobas® 6800/8800** i podręcznik użytkownika aparatu **cobas p 680** lub podręcznik użytkownika oprogramowania **cobas® Synergy**.

Uwaga: Szczegółową listę zamówień na statywy na próbki, statywy na niedrożne końcówki i zasobniki statywów akceptowane przez urządzenia można uzyskać po skontaktowaniu się z miejscowym przedstawicielstwem firmy Roche.

Wymagania dotyczące środków ostrożności i użytkowania

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Podobnie jak w przypadku każdej procedury testowej, dla prawidłowego przeprowadzenia badania kluczowe znaczenie ma zachowanie zasad dobrej praktyki laboratoryjnej. Z uwagi na wysoką czułość niniejszego testu podczas użytkowania odczynników oraz mieszanin do amplifikacji należy zachować szczególną ostrożność, aby zapobiec zanieczyszczeniu.

- Do stosowania wyłącznie w diagnostyce *in vitro*.
- Ze wszystkimi próbkami należy obchodzić się tak jak z materiałem zakaźnym, stosując procedury dobrej praktyki laboratoryjnej, takie jak określone w dokumentach Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories oraz CLSI Document M29-A4.^{37,38} Procedurę tę może wykonywać wyłącznie personel biegły w użytkowaniu testu **cobas® MPX**, systemów **cobas® 6800/8800** i, opcjonalnie, aparatu **cobas p 680** lub urządzenia Hamilton MICROLAB® STAR IVD z oprogramowaniem **cobas® Synergy Core**.
- Wszystkie materiały pochodzenia ludzkiego należy uważać za potencjalnie zakaźne i postępować z nimi z zastosowaniem ogólnych środków ostrożności. W przypadku rozlania materiału należy natychmiast zdezynfekować świeżo przygotowanym 0,5% roztworem podchlorynu sodu w destylowanej lub dejonizowanej wodzie (wybielacz rozcieńczony w stosunku 1:10) lub postępować zgodnie z procedurami przyjętymi w danej instytucji.
- **cobas® MPX Control Kit** oraz **cobas® NHP Negative Control Kit** zawierają osocze uzyskane z krwi ludzkiej. Materiał źródłowy był badany z wykorzystaniem licencjonowanych testów z użyciem przeciwciał i nie wykazywał obecności przeciwciał przeciwko wirusom HCV, HIV-1/2, antygenowi HBsAg ani przeciwciał przeciwko antygenowi HBc. Badanie prawidłowego osocza ludzkiego z użyciem metod PCR również nie wykazało obecności RNA wirusa HIV-1 (grup M i O), RNA wirusa HIV-2, RNA wirusa HCV ani DNA wirusa HBV. Żadna ze znanych metod badania nie może zaoferować całkowitej pewności, że produkty otrzymane z ludzkiej krwi nie będą przenosić czynników zakaźnych.
- Nie zamrażać krwi pełnej.
- Zaleca się używanie jałowych jednorazowych pipet oraz końcówek pipet wolnych od nukleazy. W celu zagwarantowania optymalnego działania testu należy stosować wyłącznie dostarczone lub wymienione potrzebne materiały eksploatacyjne.
- Ściśle przestrzegać podanych procedur i wytycznych w celu zapewnienia prawidłowego wykonania testu. Wszelkie odchylenia od procedur i wytycznych mogą mieć wpływ na optymalną skuteczność testu.
- Jeżeli w trakcie obchodzenia się z próbkami i ich przygotowywania nie stosuje się odpowiedniej kontroli zanieczyszczenia między próbkami, może dojść do wystąpienia fałszywie dodatnich wyników.

Użytkowanie odczynników

- Aby uniknąć zanieczyszczenia między próbkami lub kontrolami, z wszystkimi odczynnikami, kontrolami i próbkami należy postępować zgodnie z zasadami dobrej praktyki laboratoryjnej.
- Przed użyciem należy ocenić wzrokowo każdą kasetę z odczynnikami, rozcieńczalnik, odczynnik do lizy i odczynnik płuczający, aby upewnić się, że nie ma choćby najmniejszego wycieku. W razie wystąpienia wycieku nie wolno używać tego materiału do badania.
- **cobas omni** Lysis Reagent zawiera izotiocyanian guanidyny, potencjalnie niebezpieczną substancję chemiczną. Nie dopuszczać do kontaktu odczynników ze skórą, oczami i błonami śluzowymi. Jeżeli dojdzie do kontaktu, natychmiast spłukać dużą ilością wody; w przeciwnym razie mogą powstać oparzenia.
- Zestawy testu **cobas® MPX**, **cobas omni** MGP Reagent oraz **cobas omni** Specimen Diluent zawierają azydek sodu jako substancję konserwującą. Nie dopuszczać do kontaktu odczynników ze skórą, oczami i błonami śluzowymi. Jeżeli dojdzie do kontaktu, natychmiast spłukać dużą ilością wody;

w przeciwnym razie mogą powstać oparzenia. Jeżeli dojdzie do rozlania wymienionych odczynników, przed wytarciem należy rozcieńczyć je wodą.

- Nie wolno dopuszczać do kontaktu **cobas omni** Lysis Reagent, zawierającego tiocyjanian guanidyny, z roztworem podchlorynu sodu (wybielaczem). Połączenie to może skutkować wytworzeniem silnie trującego gazu.
- Karty charakterystyki substancji niebezpiecznych (ang. Safety Data Sheet, SDS) są dostępne na żądanie w miejscowym przedstawicielstwie firmy Roche.
- Wszystkie materiały, które przypadkowo weszły w kontakt z próbkami i odczynnikami, należy usuwać zgodnie z przepisami krajowymi, stanowymi i lokalnymi.

Dobra praktyka laboratoryjna

- Nie należy pipetować za pomocą ust.
- Nie jeść, nie pić ani nie palić w obszarach roboczych.
- Podczas obchodzenia się z próbkami i odczynnikami należy nosić rękawice laboratoryjne, fartuch oraz osłonę oczu. W celu uniknięcia zanieczyszczenia należy zmieniać rękawice pomiędzy obchodzeniem się z próbkami i użytkowaniem zestawów testów **cobas®** MPX oraz odczynników **cobas omni**. Podczas pracy z próbkami i kontrolami należy unikać zanieczyszczenia rękawic.
- Należy dokładnie umyć ręce po zakończeniu pracy z próbkami i odczynnikami z zestawu, a także po zdjęciu rękawic.
- Dokładnie oczyścić i odkazić wszystkie laboratoryjne powierzchnie robocze świeżo przygotowanym roztworem 0,5% podchlorynu sodu w wodzie destylowanej lub dejonizowanej (rozcieńczyć domowy wybielacz w stosunku 1:10). Następnie należy przetrzeć powierzchnię 70% etanolem.
- Jeśli dojdzie do rozlania płynu na powierzchni urządzenia **cobas®** 6800/8800, należy postępować zgodnie z instrukcjami zamieszczonymi w podręczniku użytkownika **cobas®** 6800/8800 Systems w celu prawidłowego wyczyszczenia i odkażenia powierzchni urządzenia (urządzeń).

Pobieranie, transport, przechowywanie i pulowanie próbek

Uwaga: Ze wszystkimi próbkami należy obchodzić się jak z materiałem potencjalnie zakaźnym.

Wszystkie próbki dawców należy przechowywać w określonych temperaturach.

Podwyższona temperatura ma wpływ na stabilność próbek.

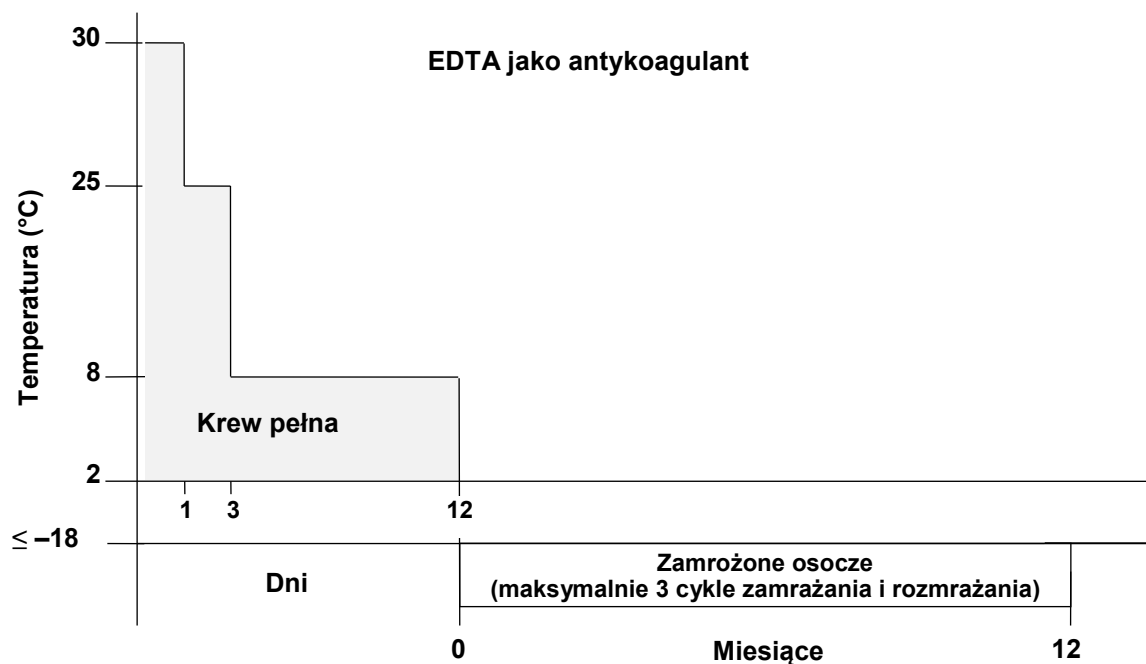
- Zaleca się, aby próbki surowicy były oznaczane w ciągu 8 godzin od odwirowania przy 1600 x g przez 20 minut lub w ciągu 24 godzin od odwirowania przy wysokiej prędkości (np. 2600 x g przez 20 minut).

Próbki krwi pochodzące od dawców żyjących

- W teście **cobas®** MPX można wykorzystać osocze pobrane na EDTA, CPD, CPDA1, CP2D oraz 4% cytrynian sodu jako antykoagulant oraz surowicę pobraną do probówek z aktywatorem krzepnięcia. Należy postępować zgodnie z instrukcjami producenta probówki/worka do pobierania próbek podczas ich używania i wirowania.
- Probki krwi pobrane do probówek zawierających EDTA jako antykoagulant można przechowywać przez maksymalnie 12 dni w temperaturze w następujących warunkach:
 - Probki należy odwirować w ciągu 72 godzin po pobraniu.
 - W przypadku przechowywania w temperaturze powyżej 8°C próbki można przechowywać przez 72 godziny w temperaturze nieprzekraczającej 25°C i przez 24 godziny w okresie 72 godzin w temperaturze nieprzekraczającej 30°C.

W innych niż opisane sytuacjach próbki przechowuje się w temperaturze 2–8°C. Dodatkowo osocze oddzielone od elementów morfotycznych można przechowywać przez maksymalnie 12 miesięcy w temperaturze ≤ –18°C z trzema cyklami zamrażania/rozmarzania. Patrz Ryc. 1.

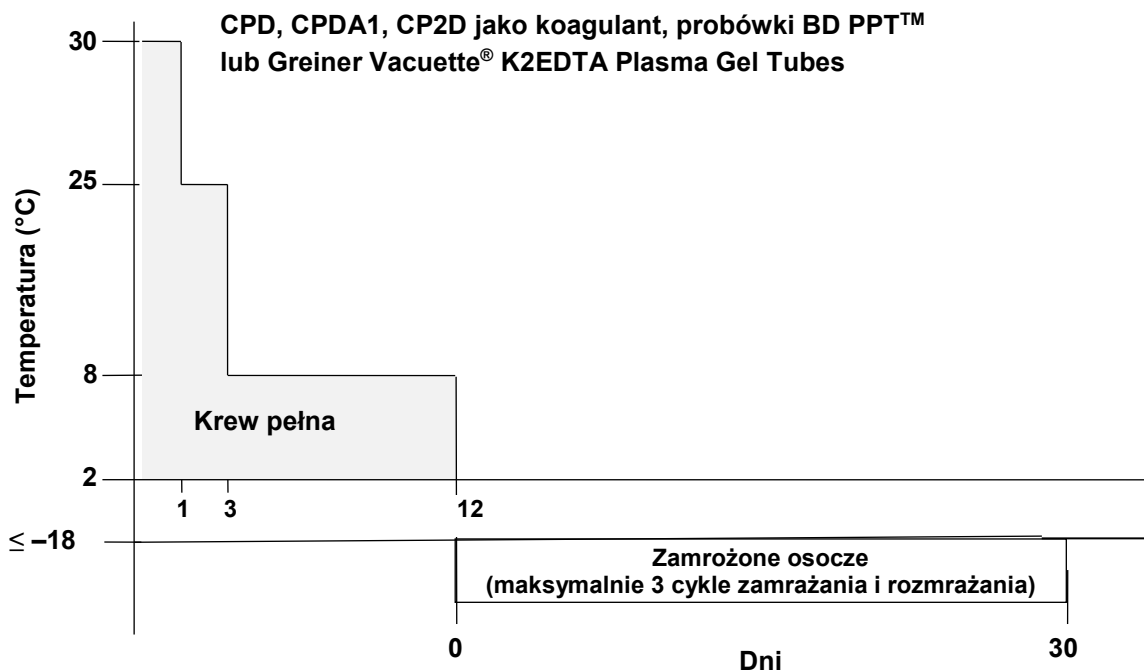
Ryc. 1 Warunki przechowywania próbek pochodzących od dawców żyjących w antykoagulancie EDTA



- Krew pobraną na CPD, CPDA1, CP2D jako antykoagulant, do próbek EDTA Plasma Preparation Tubes firmy Becton-Dickinson (BD PPT™) lub Greiner Vacuette® K2EDTA Plasma Gel Tubes można przechowywać przez maksymalnie 12 dni w następujących warunkach:
 - Próbkę należy odwirować w ciągu 72 godzin po pobraniu.
 - W przypadku przechowywania w temperaturze powyżej 8°C próbki można przechowywać przez 72 godziny w temperaturze nieprzekraczającej 25°C i przez 24 godziny w okresie 72 godzin w temperaturze nieprzekraczającej 30°C.

W innych niż opisane sytuacjach próbki przechowuje się w temperaturze 2–8°C. Dodatkowo osocze oddzielone od elementów morfotycznych można przechowywać przez maksymalnie 30 dni w temperaturze ≤ -18°C z trzema cyklami zamrażania/rozmrażania. Należy zapoznać się z Ryc. 2.

Ryc. 2 Warunki przechowywania próbek pochodzących od dawców żyjących



- Krew pobraną do próbek z aktywatorem krzepnięcia można przechowywać przez maksymalnie 7 dni w temperaturze 2–8°C w następujących warunkach:
 - Próbki należy odwirować w ciągu 72 godzin po pobraniu.
 - W przypadku przechowywania w temperaturze powyżej 8°C próbki można przechowywać przez 72 godziny w temperaturze nieprzekraczającej 25°C i przez 24 godziny w okresie 72 godzin w temperaturze nieprzekraczającej 30°C.

W innych niż opisane sytuacjach próbki przechowuje się w temperaturze 2–8°C. Dodatkowo surowicę oddzieloną od elementów morfotycznych można przechowywać przez maksymalnie 30 dni w temperaturze ≤ –18°C z trzema cyklami zamrażania/rozmrażania.

- Osocze pobrane do próbek zawierających 4% cytrynian sodu jako antykoagulant można przechowywać przez maksymalnie 30 dni w temperaturze 2–8°C w następujących warunkach:
 - W przypadku przechowywania w temperaturze powyżej 8°C próbki można przechowywać przez 72 godziny w temperaturze nieprzekraczającej 25°C i przez 24 godziny w okresie 72 godzin w temperaturze nieprzekraczającej 30°C.

Ponadto osocze pobrane do próbek zawierających 4% cytrynian sodu jako antykoagulant można przechowywać przez maksymalnie 12 miesięcy w temperaturze ≤ –18°C z dwoma cyklami zamrażania/rozmrażania lub

- Osocze pobrane do próbek zawierających 4% cytrynian sodu jako antykoagulant można przechowywać przez maksymalnie 18 dni w temperaturze 2–8°C w następujących warunkach:
 - W przypadku przechowywania w temperaturze powyżej 8°C próbki można przechowywać przez 72 godziny w temperaturze nieprzekraczającej 25°C i przez 24 godziny w okresie 72 godzin w temperaturze nieprzekraczającej 30°C.

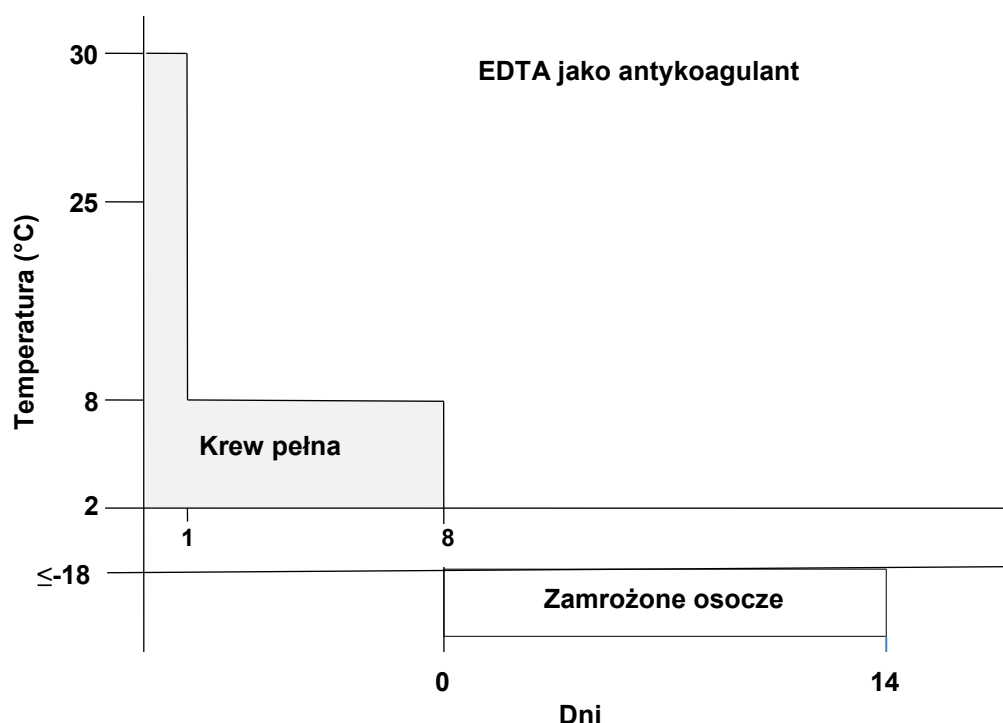
Ponadto osocze pobrane do próbek zawierających 4% cytrynian sodu jako antykoagulant można przechowywać przez maksymalnie 12 miesięcy w temperaturze ≤ –18°C z trzema cyklami zamrażania/rozmrażania.

Próbki krwi od dawców nieżyjących

- W teście **cobas®** MPX można wykorzystać próbki krwi pochodzące od dawców nieżyjących pobrane do probówek z EDTA jako antykoagulantem i (lub) probówek z aktywatorem krzepnięcia. Należy postępować zgodnie z instrukcjami producenta probówki/worka do pobierania próbek podczas ich używania i wirowania.
- Próbki krwi od dawców nieżyjących pobrane do probówek zawierających EDTA jako antykoagulant można przechowywać przez maksymalnie 8 dni w temperaturze 2–8°C w następujących warunkach:
 - Próbki należy odwirować w ciągu 72 godzin po pobraniu.
 - W przypadku przechowywania w temperaturze powyżej 8°C próbki można przechowywać w temperaturze nieprzekraczającej 30°C przez 24 godziny w okresie 72 godzin.

W innych niż opisane sytuacjach próbki osocza od dawców nieżyjących pobrane na EDTA i oddzielone od elementów morfotycznych można przechowywać przez maksymalnie 14 dni w temperaturze $\leq -18^{\circ}\text{C}$. Należy zapoznać się z Ryc. 3.

Ryc. 3 Warunki przechowywania próbek pochodzących od dawców nieżyjących



Próbki krwi pobrane od dawców nieżyjących do probówek z aktywatorem krzepnięcia można przechowywać przez maksymalnie 5 dni w temperaturze 2–8°C w następujących warunkach:

- Próbki należy odwirować w ciągu 72 godzin po pobraniu.
- W przypadku przechowywania w temperaturze powyżej 8°C próbki można przechowywać przez 24 godziny w temperaturze nieprzekraczającej 30°C w okresie 72 godzin.
- Jeśli próbki od dawców żyjących i (lub) nieżyjących mają być przesyłane, należy je opakować i oznaczyć zgodnie z odpowiednimi krajowymi i (lub) międzynarodowymi przepisami dotyczącymi transportu próbek oraz czynników etiologicznych.

Instrukcja użytkowania

Automatyczne pipetowanie i pulowanie próbek (opcjonalne)

Aparatu **cobas p 680** lub **cobas® Synergy Core** można użyć jako opcjonalnego elementu systemów **cobas® 6800/8800** do automatycznego pipetowania i mieszania porcji wielu próbek pierwotnych w celu uzyskania puli próbek.

Więcej informacji można znaleźć w podręczniku użytkownika **cobas p 680** lub oprogramowania **cobas® Synergy**.

Uwagi proceduralne

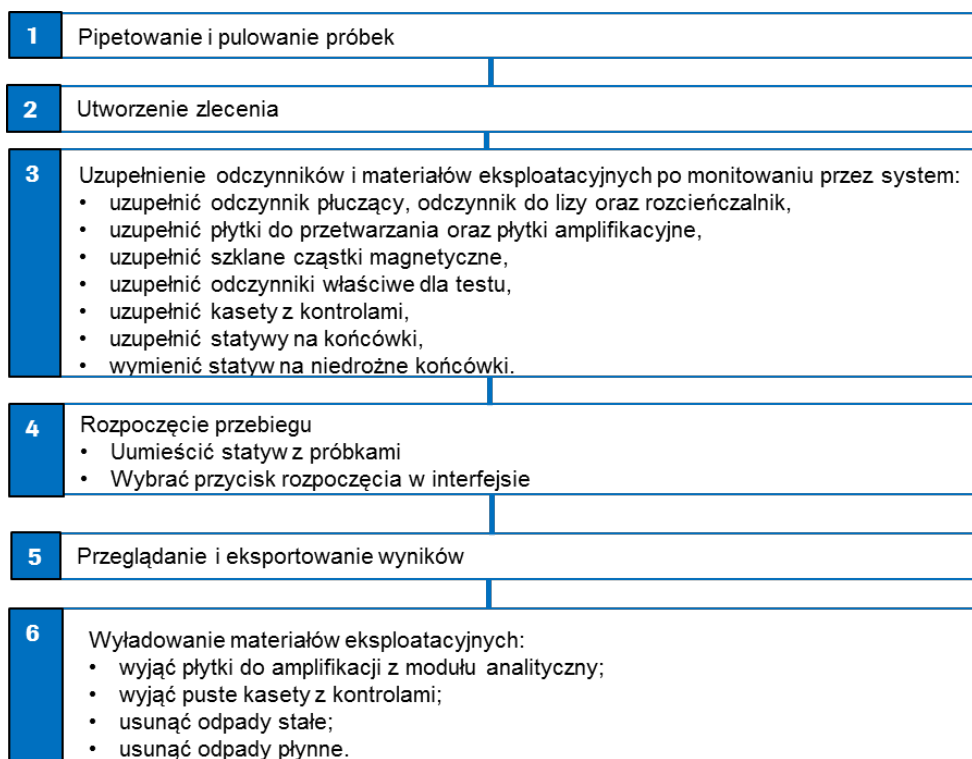
- Nie należy używać odczynników testu **cobas® MPX**, **cobas® MPX Control Kit**, **cobas® NHP Negative Control Kit** i odczynników **cobas omni** po upływie ich daty ważności.
- Nie wykorzystywać ponownie materiałów eksploatacyjnych. Są one przeznaczone do wyłącznie jednorazowego użytku.
- Instrukcje dotyczące prawidłowej konserwacji urządzeń zawiera podręcznik użytkownika **cobas® 6800/8800 Systems**.

Wykonywanie testu cobas® MPX

Procedura testu jest szczegółowo opisana w podręczniku użytkownika systemów **cobas® 6800/8800**. Szczegóły opcjonalnych procedur pulowania, patrz podręcznik operatora aparatu **cobas p 680** lub podręcznik użytkownika oprogramowania **cobas® Synergy**.

Na Ryc. 4 podsumowano tę procedurę.

Ryc. 4 Procedura testu **cobas® MPX**



Wyniki

cobas® 6800/8800 Systems prowadzą automatyczne wykrywanie i rozróżnianie RNA wirusa HIV, RNA wirusa HCV i DNA wirusa HBV równocześnie w próbkach i kontrolach.

Kontrola jakości i ważność wyników

- W każdej partii przetwarzana jest jedna kontrola ujemna [(-) C] i trzy kontrole dodatnie [MPX M (+) C, MPX O (+) C oraz MPX 2 (+) C].
- W celu zagwarantowania ważności partii należy sprawdzić w oprogramowaniu cobas® 6800/8800 i (lub) w raporcie obecność oflagowań oraz powiązanych z nimi wyników.
- Partia jest ważna, jeśli nie ma oflagowań dla wszystkich czterech kontroli.

Wyniki są unieważniane automatycznie przez oprogramowanie cobas® 6800/8800 na podstawie uzyskania niepomyślnych wyników kontroli ujemnej i kontroli dodatnich.

Oflagowania kontroli

Tabela 9 Oflagowania kontroli ujemnej i kontroli dodatnich

Kontrola ujemna	Oflagowanie	Wynik	Interpretacja
(-) C	Q02	Wynik nieważny	Cała partia zostanie unieważniona, jeśli wynik dla kontroli (-) C będzie nieważny.
Kontrola dodatnia	Oflagowanie	Wynik	Interpretacja
MPX M (+) C	Q02	Wynik nieważny	Cała partia zostanie unieważniona, jeśli wynik dla kontroli MPX M (+) C będzie nieważny.
MPX O (+) C	Q02	Wynik nieważny	Cała partia zostanie unieważniona, jeśli wynik dla kontroli MPX O (+) C będzie nieważny.
MPX 2 (+) C	Q02	Wynik nieważny	Cała partia zostanie unieważniona, jeśli wynik dla kontroli MPX 2 (+) C będzie nieważny.

Jeśli partia zostanie unieważniona, należy powtórzyć badanie całej partii z uwzględnieniem próbek i kontroli.

Interpretacja wyników

W przypadku ważnej partii należy sprawdzić w oprogramowaniu **cobas**® 6800/8800 i (lub) raportach poszczególne próbki pod kątem oflagowań. Wyniki należy interpretować w następujący sposób:

- Ważna partia może zawierać ważne i nieważne wyniki próbek dawców w zależności od oflagowań uzyskanych w przypadku poszczególnych próbek.
- Wyniki próbek są ważne jedynie wtedy, gdy odpowiednie kontrole dodatnie oraz kontrola ujemna danej partii dały ważny wynik.

Dla każdej próbki mierzone są jednocześnie cztery parametry: HIV, HCV, HBV oraz kontrola wewnętrzna. Ostateczne wyniki testu **cobas**® MPX dla próbek są przedstawiane przez oprogramowanie. Oprócz wyników ogólnych w oprogramowaniu **cobas**® 6800/8800 zostaną wyświetlone wyniki poszczególnych materiałów docelowych, które należy interpretować w następujący sposób:

Tabela 10 Interpretacja wyników dla poszczególnych materiałów docelowych

Wyniki materiału docelowego	Interpretacja
HIV Niereaktywny	Nie wykryto sygnału materiału docelowego dla wirusa HIV przy obecności sygnału kontroli wewnętrznej.
HIV Reaktywny	Wykryto sygnał materiału docelowego dla wirusa HIV przy obecności lub braku sygnału kontroli wewnętrznej.
HCV Niereaktywny	Nie wykryto sygnału materiału docelowego dla wirusa HCV przy obecności sygnału kontroli wewnętrznej.
HCV Reaktywny	Wykryto sygnał materiału docelowego dla wirusa HCV przy obecności lub braku sygnału kontroli wewnętrznej.
HBV Niereaktywny	Nie wykryto sygnału materiału docelowego dla wirusa HBV przy obecności sygnału kontroli wewnętrznej.
HBV Reaktywny	Wykryto sygnał materiału docelowego dla wirusa HBV przy obecności lub braku sygnału kontroli wewnętrznej.
Nieważny	Nie wykryto sygnału materiału docelowego ani kontroli wewnętrznej.

Powtarzanie testu dla poszczególnych próbek

Próbki z końcowym wynikiem nieważnym dla jednego z materiałów docelowych wymagają powtórzenia testu niezależnie od uzyskania wyników ważnych dla pozostałych materiałów docelowych.

Ograniczenia metody

- Test **cobas**® MPX został oceniony jedynie pod kątem stosowania z **cobas**® MPX Control Kit, **cobas**® NHP Negative Control Kit, **cobas omni** MGP Reagent, **cobas omni** Lysis Reagent, **cobas omni** Specimen Diluent oraz **cobas omni** Wash Reagent do użytku z **cobas**® 6800/8800 Systems.
- Uzyskanie wiarygodnych wyników zależy od prawidłowych procedur pobierania, przechowywania i wykorzystywania próbek.
- Do przeprowadzenia tego testu nie należy wykorzystywać heparynizowanego osocza, gdyż heparyna hamuje przebieg reakcji PCR.
- Wykrycie RNA wirusa HIV-1 grupy M, RNA wirusa HIV-1 grupy O, RNA wirusa HIV-2, RNA wirusa HCV oraz DNA wirusa HBV zależy od liczby cząstek wirusa obecnych w próbce i mogą na nie wpływać metody pobierania, przechowywania i wykorzystywania próbek, czynniki związane z pacjentem (tj. wiek, występowanie objawów) i (lub) faza zakażenia oraz wielkość puli.
- Mutacje w obrębie wysoko konserwatywnych regionów genomu wirusowego, z którymi wiążą się startery i (lub) sondy używane w teście **cobas**® MPX — chociaż rzadkie — mogą wpływać na wiązanie starterów i (lub) sond oraz spowodować niewykrycie wirusa.
- Z uwagi na różnice między technologiami zaleca się, aby przed zmianą stosowanych metod użytkownik przeprowadził w laboratorium badania korelacji stosowanych metod w celu określenia występujących między nimi różnic jakościowych. Użytkownicy powinni postępować zgodnie z własnymi określonymi zasadami/procedurami.

Ocena działania w badaniach nieklinicznych

Najważniejsze parametry działania testu

Próbki pochodzące od dawców żyjących

Granica wykrywalności (LoD)

Międzynarodowe standardy WHO / pierwszorzędowe standardy firmy Roche

Granice wykrywalności (LoD) testu **cobas**® MPX dla RNA wirusa HIV-1 grupy M, RNA wirusa HIV-1 grupy O, RNA wirusa HIV-2, RNA wirusa HCV i DNA wirusa HBV określono z wykorzystaniem następujących standardów:

- międzynarodowy standard WHO nr 3 dla RNA wirusa HIV-1 grupy M (kod NIBSC 10/152);
- międzynarodowy standard WHO dla RNA wirusa HIV-2 (kod NIBSC 08/150)³⁹;
- pierwszorzędowe standardy firmy Roche dla RNA wirusa HIV-1 grupy O;
- międzynarodowy standard WHO nr 2 dla RNA wirusa HCV (kod NIBSC 96/798);
- międzynarodowy standard WHO nr 3 dla DNA wirusa HBV (kod NIBSC 10/264).

Nie są aktualnie dostępne żadne międzynarodowe standardy dla RNA wirusa HIV-1 grupy O. Standard firmy Roche dla RNA wirusa HIV-1 grupy O jest oparty na panelu CBER HIV-1 Subtype RNA Reference Panel #1 Lot 01. Pierwszorzędowe standardy firmy Roche dla RNA wirusa HIV-1 grupy O zostały przygotowane z dostępnych na rynku hodowli podstawowych wirusa, P/N 2420 (nr kat. 500493, SeraCare Life Sciences).

W przypadku międzynarodowego standardu WHO dla wirusa HIV-1 grupy M, HCV oraz HBV, HIV-2 i pierwszorzędowych standardów firmy Roche dla wirusa HIV-1 grupy O 3 niezależne serie rozcieńczeń każdego elementu standardu wirusa HIV-1 grupy M, HCV, HBV we wspólnej mieszaninie, a także rozcieńczenia odrębnych mieszanin dla wirusa HIV-1 grupy O oraz HIV-2 przygotowano z wykorzystaniem prawidłowego osocza ludzkiego niezawierającego wirusów (HIV, HBV oraz HCV) i pobranego na EDTA. Wszystkie serie rozcieńczeń badano przy użyciu 3 różnych serii zestawu testowego **cobas**® MPX z około 63 powtórzeniami na serię, co dało w sumie około 189 powtórzeń na stężenie. W przypadku międzynarodowego standardu WHO dla wirusa HIV-2 wykonano 33 powtórzenia na serię z 3 niezależnych rozcieńczeń i z użyciem 3 serii odczynników, co dało łączną liczbę 99 powtórzeń na stężenie. W przypadku każdego wirusa przeprowadzono analizę 95% PROBIT (Tabela 11) i 50% PROBIT (Tabela 12) z wykorzystaniem połączonych danych z serii rozcieńczeń i serii odczynników w celu oszacowania wartości LoD wraz z dolną i górną granicą 95% przedziałów ufności. Częstość wyników reaktywnych obserwowanych w badaniach LoD dla każdego wirusa, zobacz Tabela 13 do Tabela 17.

Tabela 11 Wyniki analizy 95% PROBIT z wykorzystaniem danych LoD uzyskanych podczas oznaczeń standardów wirusowych w osoczu pobranym na EDTA i surowicy

Matryce	Oznaczany składnik	Jednostki miary	LoD	Dolna granica 95% przedziału ufności	Górna granica 95% przedziału ufności
Osocze pobrane na EDTA	HIV-1 grupa M	IU/ml	25,7	21,1	32,8
	HIV-1 grupa O	kopii/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
Surowica	HIV-1 grupa M	IU/ml	23,7	20,0	29,1
	HIV-1 grupa O	kopii/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

Tabela 12 Wyniki analizy 50% PROBIT z wykorzystaniem danych LoD uzyskanych podczas oznaczeń standardów wirusowych w surowicy i osoczu pobranym na EDTA

Matryce	Oznaczany składnik	Jednostki miary	LoD	Dolna granica 95% przedziału ufności	Górna granica 95% przedziału ufności
Osocze pobrane na EDTA	HIV-1 grupa M	IU/ml	3,8	3,4	4,3
	HIV-1 grupa O	kopii/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
Surowica	HIV-1 grupa M	IU/ml	4,6	4,1	5,1
	HIV-1 grupa O	kopii/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

Tabela 13 Zestawienie częstości wyników reaktywnych dla wirusa HIV-1 grupy M w osoczu pobranym na EDTA i surowicy

Matryce	Stężenie RNA wirusa HIV-1 grupy M (IU/ml)	Liczba reaktywnych próbek	Liczba ważnych powtórzeń testu	% wyników dodatnich	Dolny zakres 95% przedziału ufności (jednostronny)
Osocze pobrane na 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%
Surowica	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%

Tabela 14 Zestawienie częstości wyników reaktywnych dla wirusa HIV-1 grupy O w osoczu pobranym na EDTA i surowicy

Matryce	Stężenie RNA wirusa HIV-1 grupy O (kopie/ml)	Liczba reaktywnych próbek	Liczba ważnych powtórzeń testu	% wyników dodatnich	Dolny zakres 95% przedziału ufności (jednostronny)
Osocze pobrane na 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%
Surowica	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%

Tabela 15 Zestawienie częstości wyników reaktywnych dla wirusa HIV-2 w osoczu pobranym na EDTA i surowicy

Matryce	Stężenie RNA wirusa HIV-2 (IU/ml)	Liczba reaktywnych próbek	Liczba ważnych powtórzeń testu	% wyników dodatnich	Dolny zakres 95% przedziału ufności (jednostronny)
Osocze pobrane na 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%
Surowica	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%

Tabela 16 Zestawienie częstości wyników reaktywnych dla wirusa HCV w osoczu pobranym na EDTA i surowicy

Matryce	Stężenie RNA wirusa HCV (IU/ml)	Liczba reaktywnych próbek	Liczba ważnych powtórzeń testu	% wyników dodatnich	Dolny zakres 95% przedziału ufności (jednostronny)
Osocze pobrane na 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%
Surowica	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%

Tabela 17 Zestawienie częstości wyników reaktywnych dla wirusa HBV w osoczu pobranym na EDTA i surowicy

Matryce	Stężenie DNA wirusa HBV (IU/ml)	Liczba reaktywnych próbek	Liczba ważnych powtórzeń testu	% wyników dodatnich	Dolny zakres 95% przedziału ufności (jednostronny)
Osocze pobrane na EDTA	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%
Surowica	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%

Powtarzalność

Powtarzalność testu **cobas**® MPX używanego w **cobas**® 6800/8800 Systems określono z wykorzystaniem następujących standardów:

- drugorzędowe standardy firmy Roche dla wirusa HIV-1 grupy M, HCV oraz HBV;
- pierwszorzędowe standardy firmy Roche dla wirusa HIV-1 grupy O oraz HIV-2.

To badanie polegało na oznaczeniu 3 paneli składających się z członów obejmujących wspólną mieszaninę wirusa HIV-1 grupy M, HCV oraz HBV i odrębne mieszaniny dla wirusa HIV-1 grupy O oraz HIV-2 w stężeniach wynoszących w przybliżeniu 0,5-, 1- oraz 2-krotność wartości LoD dla testu **cobas**® MPX dla każdego wirusa. W badaniu oceniono następujące elementy zmienności:

- zmienność pomiędzy dniami w okresie 3 dni;
- zmienność pomiędzy seriami przy wykorzystaniu 3 różnych serii odczynników testu **cobas**® MPX;
- zmienność pomiędzy urządzeniami przy wykorzystaniu 3 różnych **cobas**® 8800 Systems.

Wykonano około 21 powtórzeń z użyciem każdego z 3 paneli, co dało łącznie 63 powtórzenia dla każdej serii odczynnika. Wszystkie ważne wyniki dotyczące powtarzalności oceniono, obliczając odsetek wyników reaktywnych testu dla każdego poziomu stężenia w odniesieniu do wszystkich elementów zmienności.

Dla każdej częstości reaktywnych wyników w ramach trzech poziomów wirusa HIV-1 grupy M, HIV-1 grupy O, HIV-2, HCV oraz HBV przebadanych w ciągu 3 dni z użyciem 3 serii odczynników i 3 **cobas**® 8800 Systems obliczono granice dwustronnych 95% przedziałów ufności. Wyniki testu **cobas**® MPX są powtarzalne w okresie kilku dni, z użyciem kilku serii odczynników oraz kilku urządzeń. Tabela 18 zawiera zestawienie wyników dla zmienności pomiędzy seriami odczynników.

Tabela 18 Podsumowanie powtarzalności testu cobas® MPX pomiędzy seriami odczynników

Oznaczany składnik	Stężenie	Seria odczynnika	Odsetek wyników reaktywnych (wyniki reaktywne / ważne powtórzenia)	Dolna granica 95% przedziału ufności	Górna granica 95% przedziału ufności
HIV-1 grupa 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 grupa 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%

Oznaczany składnik	Stężenie	Seria odczynnika	Odsetek wyników reaktywnych (wyniki reaktywne / ważne powtórzenia)	Dolna granica 95% przedziału ufności	Górna granica 95% przedziału ufności
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%

Weryfikacja genotypu

Skuteczność testu cobas® MPX w wykrywaniu podtypów wirusa HIV-1 grupy M (A–H, J, K, BF, BG) i krążących form rekombinowanych (CRF01_AE oraz CRF02_AG), wirusa HIV-1 grupy O, wirusa HIV-1 grupy N oraz podtypów wirusa HIV-2 (A oraz B), genotypów wirusa HCV (1–6) oraz genotypów wirusa HBV (A–H oraz z mutacją w regionie precore) określono poprzez oznaczenie unikalnych próbek klinicznych i (lub) izolatów z hodowli dla każdego podtypu lub genotypu wymienionego w tabelach 18 do 22 (zobacz Tabela 19 do Tabela 23).

HIV-1 grupa M

Z wykorzystaniem testu COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1, v2.0 oznaczono ilościowo stężenia wirusa HIV-1 w łącznie 115 unikalnych próbkach klinicznych wirusa HIV-1 grupy M ze znanymi podtypami wirusa HIV-1. Wszystkie 115 próbek oznaczono po rozcieńczeniu z użyciem prawidłowego osocza ludzkiego niezawierającego wirusów (HIV, HCV oraz HBV) i pobranego na EDTA do stężenia na poziomie 5-krotności wartości LoD dla testu cobas® MPX. 102 próbki z tej grupy przebadano również bez rozcieńczenia. Wszystkie 115 próbek klinicznych ze znanymi podtypami zostało wykrytych bez rozcieńczenia i (lub) w stężeniu wynoszącym 5-krotność wartości LoD (Tabela 19).

Tabela 19 Próbki kliniczne wirusa HIV-1 grupy M

Podtyp	Odsetek wyników reaktywnych (wyniki reaktywne / przebadane próbki) nierozcieńczone	Odsetek wyników reaktywnych (wyniki reaktywne / przebadane próbki) rozcieńczone do stężenia 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	Nie przebadano*	100% (3/3)
BG	Nie przebadano*	100% (4/4)
J	Nie przebadano*	100% (2/2)
K	Nie przebadano*	100% (4/4)

* Niewystarczająca ilość do oznaczenia bez rozcieńczenia.

HIV-1 grupa O i HIV-1 grupa N

Oznaczono łącznie 7 izolatów z hodowli wirusa HIV-1 grupy O oraz 2 izolaty z hodowli wirusa HIV-1 grupy N po rozcieńczeniu logarytmicznym z użyciem prawidłowego osocza ludzkiego niezawierającego wirusów (HIV, HCV oraz HBV) i pobranego na EDTA. W przypadku izolatów wirusa HIV-1 grupy O wykonano łącznie 28 powtórzeń z użyciem 7 izolatów, wykonując po 4 powtórzenia na każde rozcieńczenie. W przypadku izolatów wirusa HIV-1 grupy N przebadano dwa izolaty. Wykonano łącznie 4 powtórzenia dla jednego izolatu rozcieńczonego w stosunku od 1:1,00E+02 do 1:1,00E+03 oraz 1 powtórzenie dla drugiego izolatu rozcieńczonego w stosunku 1:1,00E+04. Izolaty z hodowli wirusa HIV-1 grupy O były wykrywane do rozcieńczenia 1:1,00E+07, natomiast izolaty z hodowli wirusa grupy N były wykrywane do rozcieńczenia 1:1,00E+04 (Tabela 20).

Tabela 20 Izolaty z hodowli wirusa HIV-1 grupy O oraz HIV-1 grupy N

Rozcieńczenie próbki	Odsetek wyników reaktywnych (wyniki reaktywne / ważne powtórzenia)	
	HIV-1 grupa O	HIV-1 grupa 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

Oznaczono łącznie 5 izolatów z hodowli wirusa HIV-2 podtypu A (4) oraz B (1) po rozcieńczeniu logarytmicznym z użyciem prawidłowego osocza ludzkiego niezawierającego wirusów (HIV, HCV oraz HBV) i pobranego na EDTA. W przypadku podtypu A wirusa wykonano łącznie 16 powtórzeń dla 4 izolatów przy każdym rozcieńczeniu. W przypadku 1 izolatu podtypu B wirusa wykonano łącznie 4 powtórzenia dla każdego rozcieńczenia. Oznaczono również łącznie 11 próbek klinicznych wirusa HIV-2 podtypu A (5) oraz B (6) po rozcieńczeniu logarytmicznym z użyciem prawidłowego osocza ludzkiego niezawierającego wirusów i pobranego na EDTA. W przypadku podtypu A wirusa wykonano łącznie 20 powtórzeń z użyciem 5 próbek klinicznych, a w przypadku podtypu B wirusa wykonano łącznie 24 powtórzenia z użyciem 6 próbek klinicznych, wykonując po 4 powtórzenia na każde rozcieńczenie. Wszystkie izolaty z hodowli zostały wykryte w teście cobas® MPX. Próbkę kliniczną były wykrywane w teście cobas® MPX do rozcieńczenia 1:1,00E+03 w przypadku podtypu A oraz B wirusa. Tabela 21 zawiera zestawienie ogólnych wyników.

Tabela 21 Izolaty z hodowli oraz próbki kliniczne wirusa HIV-2

Rozcieńczenie próbki	Odsetek wyników reaktywnych (wyniki reaktywne / ważne powtórzenia)			
	Izolat z hodowli		Próbka kliniczna	
	Podtyp A	Podtyp B	Podtyp A	Podtyp 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

Z wykorzystaniem testu COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV, v2.0 oznaczono ilościowo stężenia wirusa HCV w łącznie 96 unikalnych próbkach klinicznych wirusa HCV ze znanymi genotypami wirusa HCV. Wszystkie 96 próbek klinicznych wirusa HCV ze znanymi genotypami przebadano po rozcieńczeniu z użyciem prawidłowego osocza ludzkiego niezawierającego wirusów (HIV, HCV oraz HBV) i pobranego na EDTA do stężenia na poziomie 5-krotności wartości LoD testu **cobas**® MPX. Spośród nich 95 próbek przebadano również bez rozcieńczenia. Wszystkie próbki oznaczono w jednym powtórzeniu. Wszystkie 96 próbek klinicznych wirusa HCV zostało wykrytych bez rozcieńczenia i (lub) po rozcieńczeniu, co podsumowano w Tabeli 22.

Tabela 22 Próbki kliniczne wirusa HCV

Genotyp	Odsetek wyników reaktywnych (wyniki reaktywne / przebadane próbki) nierozcieńczone	Odsetek wyników reaktywnych (wyniki reaktywne / przebadane próbki) rozcieńczone do stężenia 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

Z wykorzystaniem testu COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HBV oznaczono ilościowo stężenia wirusa HBV w łącznie 94 unikalnych próbkach klinicznych wirusa HBV ze znanymi genotypami wirusa HBV i zawierającymi mutacje w regionie precore. Wszystkie 94 próbki kliniczne wirusa HBV ze znanymi genotypami przebadano bez rozcieńczenia i (lub) po rozcieńczeniu z użyciem prawidłowego osocza niezawierającego wirusów (HIV, HCV oraz HBV) i pobranego na EDTA do stężenia na poziomie 5-krotności wartości LoD testu cobas® MPX. Wszystkie próbki oznaczono w jednym powtórzeniu. Wszystkie 94 próbki kliniczne wirusa HBV zostały wykryte bez rozcieńczenia i (lub) po rozcieńczeniu, co podsumowano w Tabeli 23.

Tabela 23 Próbki kliniczne wirusa HBV

Genotyp	Odsetek wyników reaktywnych (wyniki reaktywne / przebadane próbki) nierozcieńczone	Odsetek wyników reaktywnych (wyniki reaktywne / przebadane próbki) rozcieńczone do stężenia 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	Nie przebadano*	100% (1/1)
H	100,0% (8/8)	100,0% (8/8)
Z mutacją w regionie precore	100,0% (12/12)	100,0% (12/12)

* Niewystarczająca ilość do oznaczenia bez rozcieńczenia.

Panele serokonwersji

Działanie testu **cobas**® MPX oceniono z wykorzystaniem dostępnych na rynku paneli serokonwersji dla wirusa HIV-1 grupy M, HCV oraz HBV. Wyniki testu **cobas**® MPX porównano z wynikami oznaczeń tych samych paneli uzyskanych za pomocą licencjonowanego przez FDA testu **cobas**® TaqScreen MPX z użyciem **cobas s** 201 system. Dodatkowo dla każdego materiału docelowego przeprowadzono porównanie pomiędzy testem **cobas**® MPX oraz testami serologicznymi CE-IVD i licencjonowanymi przez FDA.

Panele serokonwersji dla wirusa HIV-1 grupy M

Wykorzystano dziesięć dostępnych na rynku paneli serokonwersji. Każdy człon panelu badano bez rozcieńczenia i po rozcieńczeniu w stosunku 1:6 oraz 1:96 w celu symulacji oznaczenia w pulach z użyciem testów **cobas**® MPX oraz **cobas**® TaqScreen MPX. Wyniki testu **cobas**® MPX zostały porównane z wynikami uzyskanymi w teście **cobas**® TaqScreen MPX oraz w testach serologicznych CE-IVD i licencjonowanych przez FDA dla wirusa HIV, wykonywanych bez rozcieńczenia. Tabela 24 zawiera ogólne wyniki dotyczące działania testu.

Tabela 24 Działanie testu **cobas**® MPX w panelach serokonwersji dla wirusa HIV

Panele serokonwersji dla wirusa HIV	Liczba dni od wykrycia poprzedzającego wykrycie przeciwciał przeciwko wirusowi HIV / antygenów wirusa HIV lub wykrycie RNA wirusa HIV								
	Abbott ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo: Bez rozcieńczenia			Abbott PRISM HIV Ag/Ab Combo: Bez rozcieńczenia			Test cobas ® TaqScreen MPX: Bez rozcieńczenia, 1:6, 1:96		
	Liczba dni wcześniejszego wykrycia w teście cobas ® MPX								
	Bez rozcieńczenia	1:6	1:96	Bez rozcieńczenia	1:6	1:96	Bez rozcieńczenia	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
Minimalnie	2	2	2	2	2	2	0	0	0
Średnio	7,8	6,4	5,3	8,3	6,9	5,8	0,9	0	0,4
Maksymalnie	15	15	15	15	15	9	5	0	2

Panele serokonwersji dla wirusa HCV

Wykorzystano dziesięć dostępnych na rynku paneli serokonwersji. Każdy człon panelu badano bez rozcieńczenia i po rozcieńczeniu w stosunku 1:6 oraz 1:96 w celu symulacji oznaczenia w pulach z użyciem testów cobas® MPX oraz cobas® TaqScreen MPX. Wyniki testu cobas® MPX zostały porównane z wynikami uzyskanymi w teście cobas® TaqScreen MPX oraz w testach serologicznych CE-IVD i licencjonowanych przez FDA dla wirusa HCV, wykonywanych bez rozcieńczenia. Tabela 25 zawiera ogólne wyniki dotyczące działania testu.

Tabela 25 Działanie testu cobas® MPX w panelach serokonwersji dla wirusa HCV

Panele serokonwersji dla wirusa HCV	Liczba dni od wykrycia poprzedzającego wykrycie przeciwciał przeciwko wirusowi HCV / antygenów wirusa HCV lub wykrycie RNA wirusa HCV								
	ORTHO HCV Version 3.0 ELISA Test System: Bez rozcieńczenia			Abbott PRISM HCV: Bez rozcieńczenia			Test cobas® TaqScreen MPX: Bez rozcieńczenia, 1:6, 1:96		
	Liczba dni wcześniejszego wykrycia w teście cobas® MPX								
	Bez rozcieńczenia	1:6	1:96	Bez rozcieńczenia	1:6	1:96	Bez rozcieńczenia	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
Minimalnie	13	13	13	13	13	13	-24	0	0
Wartość średnia po wykluczeniu*	34	34	34	34	34	34	-3	0	0
Maksymalnie	65	65	65	65	65	65	0	0	0

* Panele, które były konsekwentnie reaktywne w teście cobas® MPX, począwszy od pierwszego pobrania, zostały wykluczone z ostatecznych oszacowań dla minimalnej, średniej i maksymalnej liczby dni wcześniejszego wykrycia niż w przypadku detekcji przeciwciał przeciwko HCV.

** 24 dni odstępu pomiędzy kolejnymi pobraniami.

Panele serokonwersji dla wirusa HBV

Wykorzystano dziesięć dostępnych na rynku paneli serokonwersji. Każdy człon panelu badano bez rozcieńczenia i po rozcieńczeniu w stosunku 1:6 oraz 1:96 w celu symulacji oznaczenia w pulach z użyciem testów cobas® MPX oraz cobas® TaqScreen MPX. Wyniki testu cobas® MPX zostały porównane z wynikami uzyskanymi w teście cobas® TaqScreen MPX oraz w testach serologicznych CE-IVD i licencjonowanych przez FDA dla wirusa HBV, wykonywanych bez rozcieńczenia. Tabela 26 zawiera ogólne wyniki dotyczące działania testu.

Tabela 26 Działanie testu cobas® MPX w panelach serokonwersji dla wirusa HBV

Panele serokonwersji dla wirusa HBV	Liczba dni od wykrycia poprzedzającego wykrycie antygenu HBsAg lub DNA wirusa HBV								
	ORTHO HBSAg ELISA Test System 3: Bez rozcieńczenia			Abbott PRISM HBsAg: Bez rozcieńczenia			Test cobas® TaqScreen MPX: Bez rozcieńczenia, 1:6, 1:96		
	Liczba dni wcześniejszego wykrycia w teście cobas® MPX								
	Bez rozcieńczenia	1:6	1:96	Bez rozcieńczenia	1:6	1:96	Bez rozcieńczenia	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
Minimalnie	16	11	0	0	-2	-17	-8	-3	0
Średnio	26,2	23,6	9,9	16,4	13,8	0,1	0,9	3,7	3,1
Maksymalnie	38	42	27	29	33	18	17	15	10

* W rozcieńczonych członach panelu występowały niskie stężenia DNA wirusa HBV, które zostały wykryte w teście cobas® MPX później niż w badaniu serologicznym; 0,6 IU/ml w panelu nr 2 rozcieńczonym w stosunku 1:96, 2,0 IU/ml w panelu nr 4 rozcieńczonym w stosunku 1:96 (plus nieprawidłowo wczesny, lecz niski poziom sygnału / niska wartość graniczna (S/Co) w badaniu serologicznym), brak wykrycia w panelu nr 8 rozcieńczonym w stosunku 1:6, oraz 0,5 IU/ml w panelu nr 8 rozcieńczonym w stosunku 1:96, w pobraniu, w którym wykazano konwersję NAT w teście cobas® MPX z wykorzystaniem alternatywnego oznaczenia ilościowego NAT.

Swoistość analityczna

Swoistość analityczną testu **cobas**® MPX oceniono pod kątem reaktywności krzyżowej z 25 drobnoustrojami w ilości 10⁶ cząstek, kopii lub PFU/ml, które obejmowały 18 izolatów wirusowych, 6 szczepów bakteryjnych i 1 izolat drożdży (Tabela 27). Drobnoustroje zostały dodane do prawidłowego osocza ludzkiego niezawierającego wirusów (HIV, HCV oraz HBV) i pobranego na EDTA, a następnie wykonano oznaczenie bez dodatku i po dodaniu wirusa HIV-1 grupy M, HCV, HBV (we wspólnej mieszaninie), HIV-1 grupy O i HIV-2 do uzyskania stężenia wynoszącego w przybliżeniu 3-krotność wartości LoD w teście **cobas**® MPX dla każdego wirusa. Badane drobnoustroje nie wykazują reaktywności krzyżowej ani nie zakłócają działania testu **cobas**® MPX.

Tabela 27 Drobnoustroje badane pod kątem swoistości analitycznej

Wirusy	Flawiwirusy	Bakterie	Drożdżaki
Adenowirus 5	Wirus gorączki Zachodniego Nilu	<i>Escherichia coli</i>	<i>Candida albicans</i>
Wirus cytomegalii	Wirus gorączki Denga typu 1	<i>Propionibacterium acnes</i>	
Wirus Epsteina-Barr	Wirus Usutu	<i>Staphylococcus aureus</i>	
Wirus opryszczki pospolitej typu 1		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
Wirus opryszczki pospolitej typu 2		<i>Streptococcus viridans</i>	
Wirus zapalenia wątroby typu A		<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	
Wirus zapalenia wątroby typu E			
Wirus zapalenia wątroby typu G			
Ludzki wirus T-limfotropowy typu I			
Ludzki wirus T-limfotropowy typu II			
Ludzki wirus opryszczki 6			
Wirus grypy typu A			
Parwowirus B19			
Wirus Chikungunya			
Wirus ospy wietrznej			

Próbki osocza dla każdego stanu chorobowego (Tabela 28) oznaczono bez dodatku i po dodaniu wirusa HIV-1 grupy M, HCV, HBV (we wspólnej mieszaninie), HIV-1 grupy O i HIV-2 do uzyskania stężenia wynoszącego w przybliżeniu 3-krotność wartości LoD w teście **cobas**® MPX dla każdego wirusa. Badane stany chorobowe nie wykazują reaktywności krzyżowej ani nie zakłócają działania testu **cobas**® MPX.

Tabela 28 Próbki dla poszczególnych stanów chorobowych przebadane pod kątem swoistości analitycznej

Stan chorobowy		
Adenowirus typ 5	Wirus opryszczki pospolitej typu 1	Ludzki wirus T-limfotropowy typu I
Wirus cytomegalii	Wirus opryszczki pospolitej typu 2	Ludzki wirus T-limfotropowy typu II
Wirus gorączki Denga	Wirus zapalenia wątroby typu A	Parwowirus B19
Wirus Epsteina-Barr	Wirus zapalenia wątroby typu E	Wirus gorączki Zachodniego Nilu

Swoistość analityczna — substancje wpływające na wynik testu

Endogenne substancje wpływające na wynik testu

Przeprowadzono oznaczenia próbek osocza z nieprawidłowo wysokimi stężeniami trójglicerydów (do 33,2 g/l), hemoglobiny (do 2 g/l), bilirubiny niezwiązanej (do 0,236 g/l), albuminy (do 60 g/l) oraz ludzkiego DNA (do 0,002 g/l) bez dodatku i po dodaniu wirusa HIV-1 grupy M, HCV, HBV (we wspólnej mieszaninie), HIV-1 grupy O oraz HIV-2 do uzyskania stężenia wynoszącego 3-krotność wartości LoD testu **cobas**® MPX. Próbki zawierające wyżej wymienione substancje endogenne nie wpłynęły na czułość ani swoistość testu **cobas**® MPX.

Egzogenne substancje wpływające na wynik testu

Próbki prawidłowego osocza ludzkiego niezawierającego wirusów (HIV, HCV oraz HBV) i pobranego na EDTA, zawierające nieprawidłowo wysokie stężenia leków (Tabela 29) oznaczono bez dodatku i po dodaniu wirusa HIV-1 grupy M, HCV, HBV (we wspólnej mieszaninie), HIV-1 grupy O i HIV-2 do uzyskania stężenia wynoszącego 3-krotność wartości LoD w teście **cobas**® MPX dla każdego wirusa. Wyżej wymienione substancje egzogenne nie wpłynęły na czułość ani swoistość testu **cobas**® MPX.

Tabela 29 Próbki kliniczne badane z dodatkiem leków

Nazwa badanego leku	Stężenie
Acetaminofen	1324 µmol/l
Kwas acetylosalicylowy	3620 µmol/l
Kwas askorbinowy	342 µmol/l
Atorwastatyna	600 µg Eq/l
Fluoksetyna	11,2 µmol/l
Ibuprofen	2425 µmol/l
Loratadyna	0,78 µmol/l
Nadolol	3,88 µmol/l
Naproksen	2170 µmol/l
Paroksetyna	3,04 µmol/l
Chlorowodorek fenylefryny	491 µmol/l
Sertralina	1,96 µmol/l

Korelacja

Ocena skuteczności testu cobas® MPX w porównaniu z testem cobas® TaqScreen MPX, v2.0

Skuteczność testu **cobas® MPX** oraz testu **cobas® TaqScreen MPX, v2.0** porównano z wykorzystaniem 100 pojedynczych seropozytywnych próbek osocza dla każdego z wirusów (HIV-1 grupy M, HCV i HBV), które oznaczano nierozcieńczone i po rozcieńczeniu w stosunku 1:6. W przypadku wirusa HIV-2 oznaczono 48 nierozcieńczonych próbek seropozytywnych oraz 99 próbek rozcieńczonych w stosunku 1:6. Natomiast w odniesieniu do wirusa HIV-1 grupy O oznaczono 13 próbek seropozytywnych rozcieńczonych w stosunku 1:6. Dodatkowo z użyciem obu metod oznaczono 103 nierozcieńczone seronegatywne próbki osocza.

W przypadku próbek seronegatywnych w obu metodach wykazano swoistość na poziomie 100% poprzez uzyskanie 103 wyników niereaktywnych na 103 przebadane próbki.

W odniesieniu do dodatknych próbek dla wirusa HIV-1 grupy M, HIV-1 grupy O, HIV-2, HCV i HBV wyniki obu metod były zgodne w oparciu o test McNemara, dzięki czemu wykazano równoważną skuteczność testu **cobas® MPX** i **cobas® TaqScreen MPX, v2.0** (Tabela 30 i Tabela 31).

Tabela 30 Korelacja w przypadku próbek seropozytywnych (nierozcieńczonych)

Metody		Wyniki dla poszczególnych wirusów docelowych			
cobas® TaqScreen MPX Test, v2.0	cobas® MPX	HIV-1 grupa M	HBV	HCV	HIV-2
Niereaktywne	Niereaktywne	0	0	0	4
Reaktywne	Niereaktywne	0	0	0	4*
Niereaktywne	Reaktywne	0	0	0	7
Reaktywne	Reaktywne	100	100	100	33
Razem		100	100	100	48
Wartość p w teście McNemara (obustronny, $\alpha = 0,05$)		1,0	1,0	1,0	0,55

* Cztery próbki, które dały niezgodne wyniki i nie wykazały reaktywności w teście **cobas® MPX**, miały miana poniżej granicy oznaczalności testu HIV-2 Quant PCR (< 100 kopii/ml, Hopital Bichat-Claude Bernard) i były niereaktywne w obu oznaczeniach po rozcieńczeniu w stosunku 1:6.

Tabela 31 Korelacja w przypadku próbek seropozytywnych (rozcieńczenie 1:6)

Metody		Wyniki dla poszczególnych wirusów docelowych				
cobas® TaqScreen MPX Test, v2.0	cobas® MPX	HIV-1 M	HBV	HCV	HIV-2	HIV-1 O
Niereaktywne	Niereaktywne	0	0	0	39	0
Reaktywne	Niereaktywne	0	0	0	6*	0
Niereaktywne	Reaktywne	0	0	0	8	0
Reaktywne	Reaktywne	100	100	100	46	13
Razem		100	100	100	99	13
Wartość p w teście McNemara (obustronny, $\alpha = 0,05$)		1,0	1,0	1,0	0,79	1,0

* Sześć niezgodnych próbek dało wynik niereaktywny w teście cobas® MPX. Trzy spośród sześciu próbek, które dały niezgodne wyniki i nie wykazały reaktywności w teście cobas® MPX w rozcieńczeniu w stosunku 1:6, miały stężenia poniżej granicy oznaczalności (< 100 kopii/ml) oznaczenia HIV-2 Quant PCR (Hopital Bichat-Claude Bernard). Pozostałe 3 próbki również miały niskie miana (27,7 IU/ml, poniżej granicy oznaczalności oznaczenia HIV-2 RNA LDT oraz 150 kopii/ml w przypadku oznaczenia HIV-2 Quant PCR) i wszystkie 3 wykazały reaktywność w obu oznaczeniach bez rozcieńczenia.

Błąd systemowy

Częstość występowania błędu systemowego w teście cobas® MPX określono poprzez oznaczenie w 100 powtórzeniach próbek osocza pobranego na EDTA, do którego dodano wirusa HIV-1 grupy M, HCV, HBV (we wspólnej mieszaninie), HIV-1 grupy O lub HIV-2, co dało łącznie 300 powtórzeń. Probki oznaczono przy stężeniach docelowych wynoszących w przybliżeniu 3-krotność wartości LoD, a oznaczenia wykonywano w pulach po 1 (nierozcieńczonych). Badanie zostało przeprowadzone z wykorzystaniem cobas® 8800 System wraz z cobas p 680 instrument (pipetowanie i pulowanie).

Wyniki tego badania wykazały, że we wszystkich powtórzeniach stwierdzono reaktywność względem każdego materiału docelowego, co dało częstość występowania błędu systemowego na poziomie 0%. Dolna granica dwustronnego 95% dokładnego przedziału ufności wyniosła 0%, a górna 1,22% [0%: 1,22%].

Zanieczyszczenie pomiędzy próbkami

Częstość występowania zanieczyszczenia pomiędzy próbkami w teście cobas® MPX określono poprzez oznaczenie w 240 powtórzeniach próbki prawidłowego osocza ludzkiego niezawierającego wirusów (HIV, HCV oraz HBV) i pobranego na EDTA oraz w 220 powtórzeniach próbki wirusa HBV o wysokim mianie na poziomie $1,00E+08$ IU/ml. Badanie przeprowadzono z wykorzystaniem cobas® 8800 System. Łącznie wykonano 5 przebiegów z użyciem próbek dodatnich i ujemnych w układzie naprzemiennym.

Wszystkie 240 powtórzeń dla próbek ujemnych nie wykazało reaktywności, co dało częstość występowania zanieczyszczenia pomiędzy próbkami na poziomie 0%. Dolna granica dwustronnego 95% dokładnego przedziału ufności wyniosła 0%, a górna 1,53% [0%: 1,53%].

Próbki od dawców nieżyjących

Czułość

Czułość kliniczną testu **cobas**® MPX dla RNA wirusa HIV-1 grupy M, RNA wirusa HIV-1 grupy O, RNA wirusa HIV-2, RNA wirusa HCV oraz DNA wirusa HBV oceniono przez przebadanie łącznie 60 pojedynczych, niezawierających wirusów próbek od dawców nieżyjących, spośród których 35 pojedynczych próbek sklasyfikowano jako umiarkowanie zhemolizowane (kolor od słomkowego do różowego), a 25 sklasyfikowano jako silnie zhemolizowane (kolor od czerwonego do brązowego). Dodatkowo przebadano łącznie 60 pojedynczych, niezawierających wirusów próbek od dawców żyjących. Wszystkie próbki od dawców nieżyjących i żyjących podzielono równo na 5 mieszanych grup próbek klinicznych (dla wirusa HIV-1 grupy M, HCV oraz HBV), obejmujących 12 próbek na grupę przydzielonych do 3 serii odczynników. Do każdej próbki od dawcy nieżyjącego i żyjącego dodano wspólną mieszaninę trzech niepowtarzalnych próbek klinicznych (HIV-1 grupy M, HCV oraz HBV) lub pierwszorzędowe standardy firmy Roche (HIV-1 grupy O oraz HIV-2 w oddzielnych mieszaninach) do uzyskania stężenia wynoszącego w przybliżeniu 5-krotność wartości LoD dla określonych rodzajów próbek. Każdą próbkę od dawcy nieżyjącego rozcieńczono w urządzeniu w stosunku 1:5,6 z użyciem odczynnika **cobas omni** Specimen Diluent i przebadano z wykorzystaniem procedury oznaczeń próbek od dawców nieżyjących.

W przypadku wszystkich próbek od dawców nieżyjących i żyjących częstość wyników reaktywnych wyniosła 100% (95% przedział ufności: 94,0–100%). Czułość kliniczna obserwowana w przypadku próbek od dawców nieżyjących była równoważna z czułością w przypadku próbek od dawców żyjących, co określono za pomocą dokładnego testu Fishera. Podsumowanie wyników zawiera Tabela 32.

Tabela 32 Podsumowanie częstości wyników reaktywnych w próbkach osocza pobranego na EDTA, pochodzących od dawców nieżyjących i żyjących

Oznaczany składnik	Próbka od dawcy nieżyjącego	Próbka od dawcy żyjącego
	Odsetek wyników reaktywnych (liczba wyników reaktywnych/ liczba przebadanych próbek)	Odsetek wyników reaktywnych (liczba wyników reaktywnych/ liczba przebadanych próbek)
HIV-1 grupa M	100% (60/60)	100% (60/60)
HIV-1 grupa 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)
Dokładny test Fishera, wartość p ($\alpha = 0,05$)	Brak istotnych różnic w częstości wyników reaktywnych ($p = 1,000$)	

Swoistość

Swoistość testu **cobas**® MPX w przypadku próbek osocza pobranego na EDTA oraz surowicy od dawców nieżyjących oceniono i porównano ze swoistością w przypadku próbek od dawców żyjących przez oznaczenie w jednym powtórzeniu 60 pojedynczych próbek osocza pobranego na EDTA od dawców nieżyjących, spośród których 37 pojedynczych próbek dawców sklasyfikowano jako umiarkowanie zhemolizowane (kolor od słomkowego do różowego), a 23 sklasyfikowano jako silnie zhemolizowane (kolor od czerwonego do brązowego), 61 pojedynczych próbek surowicy od dawców nieżyjących, spośród których 42 pojedyncze próbki sklasyfikowano jako umiarkowanie zhemolizowane, a 19 sklasyfikowano jako silnie zhemolizowane, 60 pojedynczych seronegatywnych próbek osocza od dawców żyjących oraz 60 pojedynczych próbek surowicy. Badanie przeprowadzono z wykorzystaniem 3 niezależnych serii odczynników testu **cobas**® MPX. Każdą próbkę od dawcy nieżyjącego rozcieńczono w urządzeniu w stosunku 1:5,6 z użyciem odczynnika **cobas omni** Specimen Diluent i przebadano z wykorzystaniem procedury oznaczeń próbek od dawców nieżyjących. Wszystkie próbki osocza pobranego na EDTA i surowicy od dawców nieżyjących i żyjących były niereaktywne, co skutkowało swoistością na poziomie 100%. Swoistość obserwowana w przypadku próbek od dawców nieżyjących była równa swoistości stwierdzonej w przypadku próbek od dawców żyjących, co określono w dokładnym teście Fishera ($\alpha = 0,05$). Podsumowanie wyników zawiera Tabela 33.

Tabela 33 Podsumowanie swoistości w przypadku próbek osocza pobranego na EDTA i surowicy pochodzących od dawców nieżyjących i żyjących

Matryce	Rodzaj próbki	Liczba wyników niereaktywnych	Liczba przebadanych próbek	Odsetek wyników niereaktywnych	Dwustronny 95% przedział ufności
Osocze pobrane na EDTA	Dawca nieżyjący	60	60	100%	94,0–100%
	Dawca żyjący	60	60	100%	94,0–100%
Surowica	Dawca nieżyjący	61	61	100%	94,1–100%
	Dawca żyjący	60	60	100%	94,0–100%
Ogólne wyniki uzyskane z użyciem dokładnego testu Fishera ($\alpha = 0,05$)		Swoistość w przypadku próbek od dawców nieżyjących i żyjących jest równoważna: dokładny test Fishera, $p = 1,000$			

Powtarzalność

Powtarzalność testu **cobas**® MPX w systemach **cobas**® 6800/8800 oceniono z wykorzystaniem 20 próbek od dawców nieżyjących (umiarkowane i silnie zhemolizowane), do których dodano próbki kliniczne wirusa HIV-1 grupy M, HBV i HCV oraz pierwszorzędowe standardy firmy Roche dla RNA wirusa HIV-1 grupy O oraz RNA wirusa HIV-2 do uzyskania stężenia wynoszącego w przybliżeniu 5-krotność wartości LoD testu **cobas**® MPX. Wyniki porównano z powtarzalnością uzyskaną w przypadku 20 próbek od dawców żyjących, do których dodano pierwszorzędowe i drugorzędowe standardy firmy Roche do uzyskania stężenia wynoszącego w przybliżeniu 5-krotność wartości LoD testu **cobas**® MPX.

W badaniu oceniono następujące elementy zmienności:

- zmienność pomiędzy dniami w okresie 6 dni;
- zmienność pomiędzy seriami przy wykorzystaniu 3 różnych serii odczynników testu **cobas**® MPX;

Przebadano jedno powtórzenie z użyciem każdej z 3 serii odczynników w okresie 6 dni, co dało łącznie po 18 powtórzeń dla próbek od dawców nieżyjących i żyjących. Każdą próbkę od dawcy nieżyjącego rozcieńczono w urządzeniu w stosunku 1:5,6 z użyciem odczynnika **cobas omni** Specimen Diluent i przebadano z wykorzystaniem procedury oznaczeń próbek od dawców nieżyjących. Wszystkie ważne dane dotyczące powtarzalności oceniono przez porównanie częstości wyników reaktywnych w przypadku próbek od dawców żyjących i nieżyjących (dwustronne 95% przedziały ufności) w odniesieniu do wszystkich elementów zmienności. Dokładna wartość p testu Fishera została obliczona dla testu istotności statystycznej różnicy między proporcjami reaktywności obserwowanej w przypadku próbek pochodzących od dawców nieżyjących i żyjących. Nie zaobserwowano istotnych różnic.

Wyniki testu **cobas**® MPX są powtarzalne w okresie wielu dni i z użyciem wielu serii odczynników w przypadku próbek od dawców nieżyjących i żyjących. Tabela 34 zawiera zestawienie wyników dla zmienności pomiędzy seriami odczynników.

Tabela 34 Podsumowanie powtarzalności testu cobas® MPX pomiędzy seriami odczynników w przypadku próbek od dawców nieżyjących i żyjących

Oznaczany składnik	Seria odczynnika	Rodzaj próbki	Odsetek wyników reaktywnych (wyniki reaktywne / ważne powtórzenia)	Dolna granica 95% przedziału ufności	Górna granica 95% przedziału ufności	Istotna różnica z użyciem dokładnego testu Fishera ($\alpha = 0,05$)
HIV-1 grupa M	1	Dawca nieżyjący	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	wartość p = 1,0000
		Dawca żyjący	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	2	Dawca nieżyjący	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	wartość p = 1,0000
		Dawca żyjący	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	3	Dawca nieżyjący	100,0% (118/118)	96,9%	100,0%	wartość p = 1,0000
		Dawca żyjący	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
HIV-1 grupa O	1	Dawca nieżyjący	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	wartość p = 1,0000
		Dawca żyjący	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	2	Dawca nieżyjący	100,0% (117/117)	96,9%	100,0%	wartość p = 1,0000
		Dawca żyjący	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	3	Dawca nieżyjący	99,2% (118/119)	95,4%	100,0%	wartość p = 0,4979
		Dawca żyjący	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
HIV-2	1	Dawca nieżyjący	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	wartość p = 1,0000
		Dawca żyjący	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	2	Dawca nieżyjący	98,3% (118/120)	94,1%	99,8%	wartość p = 0,4979
		Dawca żyjący	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	3	Dawca nieżyjący	99,2% (118/119)	95,4%	100,0%	wartość p = 0,4979
		Dawca żyjący	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	

Oznaczany składnik	Seria odczynnika	Rodzaj próbki	Odsetek wyników reaktywnych (wyniki reaktywne / ważne powtórzenia)	Dolna granica 95% przedziału ufności	Górna granica 95% przedziału ufności	Istotna różnica z użyciem dokładnego testu Fishera ($\alpha = 0,05$)
HCV	1	Dawca nieżyjący	98,3% (118/120)	94,1%	99,8%	wartość p = 0,4979
		Dawca żyjący	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	2	Dawca nieżyjący	98,3% (118/120)	94,1%	99,8%	wartość p = 0,4979
		Dawca żyjący	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	3	Dawca nieżyjący	97,5% (115/118)	92,7%	99,5%	wartość p = 0,1203
		Dawca żyjący	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
HBV	1	Dawca nieżyjący	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	wartość p = 1,0000
		Dawca żyjący	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	2	Dawca nieżyjący	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	wartość p = 1,0000
		Dawca żyjący	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	3	Dawca nieżyjący	100,0% (118/118)	96,9%	100,0%	wartość p = 1,0000
		Dawca żyjący	99,2% (119/120)	95,4%	100,0%	

Ocena klinicznej skuteczności testu

Odtwarzalność

Odtwarzalność testu **cobas**® MPX stosowanego w systemach **cobas**® 6800/8800 ustalono poprzez testy na panelu wirusów, zawierającym HIV-1 z grupy M, z grupy O, HIV-2, HCV i/lub HBV w trzech różnych stężeniach dla każdego wirusa, niezależnie od serii, ośrodka/aparatu, dnia i partii.

Operatorzy w każdym z ośrodków stosowali test **cobas**® MPX przez pięć dni badań używając trzech serii odczynników **cobas**® MPX w celu uzyskania dwóch ważnych partii na dzień.

Tabela 35 przedstawia procentową zgodność według ośrodka/aparatu, serii, dnia i partii na podstawie ważnych wyników testów na dodatnich elementach panelu. Badanie to wykazało, że **cobas**® MPX do użytku w systemach **cobas**® 6800/8800 wykazuje się odtwarzalnością wyników wśród ocenianych zmiennych (seria, ośrodek/aparat, dzień i partia) dla każdego z pięciu badanych analitów.

Tabela 35 Wyniki testu podsumowane według ośrodka/aparatu, serii, dnia i partii (dodatnie elementy panelu)

Docelowy wirus	Stężenie wirusa	Ośrodek/aparat		Seria		Dzień		Partia	
		ID	% wyników dodatnich	ID	% wyników dodatnich	ID	% wyników dodatnich	ID	% wyników dodatnich
HIV-1 grupa 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)		

HIV-1 grupa 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)		

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)		

Swoistość kliniczna

Reaktywność w całej populacji dawców krwi

Próbki pobrano od dawców krwi, którzy wyrazili zgodę, zrekrutowanych w czterech ośrodkach badawczych. Badanie z wykorzystaniem testu **cobas**® MPX przeprowadzono zgodnie z dwoma algorytmami testowania: jednego dla oznaczeń próbek od pojedynczego dawcy (wymagających pojedynczego poziomu testu) oraz jednego dla testowania w pulach z sześciu próbek (wymagających pojedynczego poziomu testu dla pul głównych, które nie były reaktywne, oraz dwóch poziomów testu — puli głównej i badania rozdzielczości próbek od pojedynczego dawcy dla pul głównych, które były reaktywne) (Tabela 36). Swoistość puli wyniosła 99,91% (10 524/10 534; 99,83–99,95%) (Tabela 37). Dziesięć pul reaktywnych zawierało wszystkie donacje o wyniku ujemnym. Swoistość kliniczna oznaczeń próbek od pojedynczego dawcy wyniosła 99,95% (95% CI: od 99,88% do 99,98%). Odsetek nieważnych partii w teście **cobas**® MPX w przypadku donacji z badania początkowego w pulach z sześciu próbek wyniósł 3,5% (18/509), a w przypadku pojedynczych donacji — 6,8% (16/219). W trakcie tego badania zidentyfikowano metodą NAT dwa przypadki dodatnie wobec HCV.

Tabela 36 Swoistość kliniczna testu **cobas**® MPX ogółem

Wielkość puli	Częstotliwość (n/N)	Szacowana wartość procentowa (95% dokładny przedział ufności Cloppera-Pearsona)
Pojedyncza donacja (osocze)	5 523 / 5 528	99,91% (od 99,79% do 99,986%)
Pojedyncza donacja (surowica)	5 669 / 5 670	99,98% (od 99,90% do 100,00%)
Pojedyncza donacja (osocze/surowica)	11 192 / 11 198	99,95% (od 99,88% do 99,98%)
Pule 6 próbek (osocze)	62 982 / 62 982	100,00% (od 99,99% do 100,00%)

N = całkowita liczba donacji o wyniku ujemnym; n = donacje niereaktywne w teście **cobas**® MPX

Tabela 37 Reaktywność pul od honorowych dawców krwi w teście **cobas**® MPX

Kategoria	Liczba pul	Odsetek przetestowanych pul
Pule testowane	10 563	100
Pule niereaktywne	10 524	99,63
Pule reaktywne	39	0,37
Pule reaktywne ze stanem dawcy dodatniego	29	0,27
Pule reaktywne ze stanem dawcy ujemnego (wynik fałszywie dodatni)*	10	0,10

* Spośród 10 fałszywie reaktywnych pul jedna była fałszywie reaktywna wobec HIV, cztery — wobec HCV, a pięć — wobec HBV.

Reaktywność w populacji dawców osocza wyjściowego

Łącznie 108 306 możliwych do oceny donacji pochodzących od 24 514 osobnych dawców przetestowano w pulach po 96, stosując test **cobas**® MPX i zatwierdzony przez FDA multiplex test NAT. Uzyskano wyniki ujemne 108 297 donacji w kierunku antygenów anty-HIV, anty-HCV i HBsAg (Tabela 38). Stan donacji określano na podstawie zgodności dwóch testów w kierunku danego wirusa (np. wyników dwóch testów NAT lub NAT i testu serologicznego), przeprowadzonych na pierwotnej donacji, lub wyników testów kontrolnych. Z wykorzystaniem testu **cobas**® MPX przebadano łącznie 1106 możliwych do oceny pul, spośród których 1092 (98,7%) było niereaktywnych, a 14 (1,3%) wykazało reaktywność. Spośród 1092 pul niereaktywnych 1090 pul zawierało wszystkie donacje o stanie ujemnym, a dwie pule zawierały co najmniej jedną donację o stanie dodatnim. Spośród 1106 przetestowanych pul dwie były niereaktywne z co najmniej jedną donacją o stanie dodatnim i siedem reaktywnych z co najmniej jedną donacją o stanie dodatnim (Tabela 39).

Tabela 38 Swoistość kliniczna testu **cobas**® MPX — poziom donacji

Parametr	Łączna liczba donacji o stanie ujemnym	Wynik testu cobas ® MPX		Szacowana wartość procentowa (95% dokładny CI)
		Reaktywne	Niereaktywne	
Swoistość kliniczna	108 297	6	108 291	99,99 (99,99; 100,00)
Swoistość kliniczna wobec HIV	108 297	3	108 294	100,00 (99,99; 100,00)
Swoistość kliniczna wobec HCV	108 297	1	108 296	100,00 (100,00; 100,00)
Swoistość kliniczna wobec HBV	108 297	2	108 295	100,00 (99,99; 100,00)

Tabela 39 Reaktywność pul w donacjach osocza wyjściowego

Kategoria	Liczba pul	Odsetek przetestowanych pul
Suma przetestowanych pul po 96 donacji ^a :	1 106	100
Pule niereaktywne ^b	1 092	98,7
Pule niereaktywne ze wszystkimi donacjami o stanie ujemnym	1 090	98,6 (1 090/1 106)
Pule niereaktywne z co najmniej jedną donacją o stanie dodatnim	2 ^c	0,2 (2/1 106)
Pule reaktywne ^b	14	1,3
Pule reaktywne z co najmniej jedną donacją o stanie dodatnim	7	0,6 (7/1 106)
Pule reaktywne z donacjami o stanie ujemnym (pule fałszywie reaktywne)	7	0,6 (7/1 106)

^a 479/1106 pul miało < 96 donacji

^b Stan donacji określano na podstawie zgodności dwóch testów w kierunku danego wirusa (np. wyników dwóch testów NAT lub NAT i testu serologicznego), przeprowadzonych na pierwotnej donacji, lub wyników testów kontrolnych.

^c Te dwie niereaktywne pule zawierały donacje od dawcy zakażonego HBV. Pierwotna donacja od danego dawcy była dodatnia względem HBV w teście **cobas**® MPX i ujemna w teście **cobas**® TaqScreen MPX, następnie wynik dodatni został potwierdzony w alternatywnym teście NAT o wysokiej czułości. Dawca ten dokonał trzech kolejnych donacji, które były niereaktywne w obu testach przesiewowych NAT. Jedna z tych donacji znajdowała się w puli dodatniej wobec HCV.

Jedenastu odrębnych dawców przekazało 12 donacji reaktywnych (sześć HCV, sześć HIV i trzy HBV). U siedmiu dawców wykonano badania kontrolne: u trzech z nich nie stwierdzono zakażenia, natomiast u czterech potwierdzono zakażenie, z czego u dwóch doszło do serokonwersji (HCV) w okresie kontrolnym (Tabela 40). U jednego z trzech dawców z HBV wykryto wirusa metodą NAT.

Tabela 40 Obserwowane wzorce reaktywności z początkowych testów możliwych do oceny donacji

Wynik testu cobas® MPX	Stan donacji ^a	Liczba donacji
HCV+	Dodatni	5
HBV+	Ujemny	2
HBV+	Dodatni	4 ^b
HCV+	Ujemny	1
HIV+	Ujemny	3
Niereaktywny	Ujemny	108 291
	Ogółem	108 306

^a Stan donacji określano na podstawie wzorca reaktywności („zgodności” dwóch testów w kierunku danego wirusa [np. wyników dwóch testów NAT lub NAT i testu serologicznego], przeprowadzonych na pierwotnej donacji, lub wyników testów kontrolnych).

^b Wszystkie te donacje pochodzą od tego samego dawcy, którego pierwotna donacja była HBV+ i którego kolejne trzy donacje uzyskały stan dodatni, mimo że test **cobas®** MPX był niereaktywny na HBV.

Uwaga: W tej tabeli z podsumowaniem ujęto jedynie donacje możliwe do oceny; + = reaktywny/dodatni

Swoistość kliniczną testu **cobas®** MPX dla pul osocza wyjściowego ustalono, analizując 108 306 możliwych do oceny donacji pochodzących od 24 514 odrębnych dawców. Możliwe do oceny donacje miały ważne wyniki testów **cobas®** MPX, **cobas®** TaqScreen MPX i CAS z badania w pulach, a także ważne wyniki testów serologicznych (różnych analitów) z badań pojedynczych donacji. Spośród tych 108 306 możliwych do oceny donacji 108 297 został przypisany ujemny stan donacji, 108 291 było niereaktywnych w teście **cobas®** MPX, dla swoistości klinicznej 99,994% (95% CI = od 99,988% do 99,997%). W przypadku siedmiu fałszywie reaktywnych w teście **cobas®** MPX pul obejmujących 96 donacji rozstrzygnięto, że stan wszystkich donacji jest ujemny. Spośród 24 514 przebadanych osobnych dawców 24 509 przekazało jedynie donacje ujemne, w tym 24 503 były niereaktywne w teście **cobas®** MPX, a 6 miało wyniki fałszywie ujemne, co dało swoistość (na poziomie dawców) 99,976% (95% przedział ufności: od 99,947% do 99,989%).

Badania w populacjach wysokiego ryzyka

Zewnętrzni dostawcy pobierali próbki od osób z grupy wysokiego ryzyka zakażenia wirusem HIV, HCV lub HBV. Uwzględniono między innymi następujące czynniki wysokiego ryzyka: pobyt w więzieniu w wywiadzie, rozpoznanie choroby przenoszonej drogą płciową w wywiadzie, liczni partnerzy seksualni w wywiadzie, stosowanie leków we wstrzyknięciach oraz rozpoznanie lub leczenie zakażenia wirusem HIV lub wirusem zapalenia wątroby. Niektórzy dawcy próbek wskazali więcej niż jeden czynnik ryzyka. Łącznie 510 próbek z populacji wysokiego ryzyka podzielono mniej więcej po równo pomiędzy trzy ośrodki badawcze i przebadano przy użyciu testu **cobas®** MPX i **cobas®** TaqScreen MPX, obejmującego CAS.

Wszystkie próbki przygotowano w postaci paneli. Rozcieńczone próbki rozcieńczano ręcznie z użyciem pul osocza ludzkiego z potwierdzonym ujemnym wynikiem badań na obecność wirusów HIV-1/2, HCV oraz HBV. W ośrodkach badawczych nierozcieńczone próbki oznaczano z użyciem testu **cobas®** MPX i **cobas®** TaqScreen obejmującego CAS (w celu docelowego rozstrzygnięcia), zgodnie ze standardową procedurą opracowywania próbek zalecaną w ulotce dołączonej do opakowania testu **cobas®** TaqScreen MPX. Próbki oznaczono również w rozcieńczeniu w celu symulacji puli sześciu próbek z użyciem testu **cobas®** MPX i **cobas®** TaqScreen. Nie wykonano testu CAS na próbkach rozcieńczonych.

W 510 próbkach nierozcieńczonych uzyskano następujące wyniki testów **cobas®** MPX i **cobas®** TaqScreen MPX: 179 próbek reaktywnych (wobec jednego lub więcej wirusa docelowego) w teście **cobas®** MPX (35,1%) oraz 181 próbek reaktywnych w teście **cobas®** TaqScreen MPX (35,5%). Zgodne wyniki testów **cobas®** MPX i **cobas®** TaqScreen MPX uzyskano w przypadku 488 (95,7%) próbek, natomiast 22 (4,3%) próbki dały w testach MPX **cobas®** MPX i MPX **cobas®** TaqScreen wyniki niezgodne.

Podczas oznaczeń 510 nierozcieńczonych próbek wysokiego ryzyka test **cobas®** MPX umożliwił poprawną identyfikację obecności lub braku wirusa docelowego w 97,0% (495/510) przypadków, co jest porównywalne z wynikami testu CAS i alternatywnego testu NAT (NGI; Krajowy Instytut Genetyki). Spośród 3% próbek, dla których **cobas®** MPX nie umożliwił poprawnej identyfikacji obecności lub braku wirusa docelowego, **cobas®** MPX wykrył wirusa docelowego w próbkach, które go nie zawierały, w 1,8% (9/510) przypadków (wynik fałszywie reaktywny) i nie wykrył wirusa docelowego w próbkach, które go zawierały, w 1,2% (6/510) przypadków (wynik fałszywie niereaktywny). Podsumowanie tych wyników zawiera Tabela 41.

Tabela 41 Prawidłowa i nieprawidłowa identyfikacja wirusa — próbki nierozcieńczone

	Wynik testu cobas® MPX ^a	%	Wyniki poprawne łącznie
Wyniki poprawne, reaktywne	170	97,0%	495
Wyniki poprawne, niereaktywne	325		
Wyniki fałszywie reaktywne	9	1,8%	15
Wyniki fałszywie niereaktywne	6	1,2%	
Ogółem	510	100,0%	510

^a Końcowy stan (w porównaniu z wynikami testów CAS lub alternatywnych NAT [NGI]).

Uwaga: Prawidłowa identyfikacja = prawidłowe wyniki reaktywne i niereaktywne (pogrubioną czcionką).

Spośród 510 zbadanych rozcieńczonych próbek 153 próbki były reaktywne w teście **cobas®** MPX (30,0%), a 151 próbek było reaktywnych w teście **cobas®** TaqScreen MPX (29,6%). Spośród tych 510 rozcieńczonych próbek zgodne wyniki testów **cobas®** MPX i **cobas®** TaqScreen MPX uzyskano w przypadku 484 (94,9%) próbek, natomiast 26 (5,1%) próbek dało w testach MPX **cobas®** MPX i MPX **cobas®** TaqScreen wyniki niezgodne.

Test **cobas®** MPX umożliwił poprawną identyfikację wirusa docelowego w 96,7% (492/509) przypadków (509 rozcieńczonych próbek; jedną próbkę wyłączono z analizy, ponieważ nie uzyskano dla niej wyniku NGI). Spośród 3,4% próbek, dla których **cobas®** MPX nie umożliwił poprawnej identyfikacji wirusa docelowego, **cobas®** MPX wykrył wirusa docelowego w próbkach, które go nie zawierały, w 1,2% (6/509) przypadków (wynik fałszywie reaktywny) i nie wykrył wirusa docelowego w próbkach, które go zawierały, w 2,2% (11/509) przypadków (wynik fałszywie niereaktywny). Podsumowanie tych wyników zawiera Tabela 42.

Tabela 42 Prawidłowa i nieprawidłowa identyfikacja wirusa — próbki rozcieńczone

	Wynik testu cobas® MPX ^a	%	Wyniki poprawne łącznie
Wyniki poprawne, reaktywne	147	96,7	492
Wyniki poprawne, niereaktywne	345		
Wyniki fałszywie reaktywne	6	1,2	17
Wyniki fałszywie niereaktywne	11	2,2	
Ogółem	509 ^b	100	509 ^b

^a Końcowy stan (w porównaniu z wynikami testów CAS lub alternatywnych NAT [NGI]), uzyskany na podstawie porcji nierozcieńczonych próbek.

^b Wykluczono jedną próbkę, dla której nie uzyskano wyniku NGI.

Uwaga: Prawidłowa identyfikacja = prawidłowe wyniki reaktywne i niereaktywne (pogrubioną czcionką).

Czułość kliniczna

Badania nad populacjami z dodatnim wynikiem NAT

Wykonano oznaczenia łącznie 2569 próbek z dodatnim wynikiem NAT w kierunku HIV, HCV i HBV w czterech ośrodkach badawczych przy użyciu testu **cobas®** MPX i **cobas®** TaqScreen MPX, obejmującego CAS. Zastosowano cztery serie odczynników **cobas®** MPX. Na 2569 próbek o znanym dodatnim wyniku NAT, 1015 próbek było dodatnich wobec HIV, 1016 — dodatnich wobec HCV i 538 — dodatnich wobec HBV. Każda z tych próbek została przebadana przed rozcieńczeniem i w rozcieńczeniu (1:6) za pomocą testu **cobas®** MPX i **cobas®** TaqScreen MPX. Tylko nierozcieńczone próbki były badane z wykorzystaniem licencjonowanych testów CAS zgodnie ze standardową procedurą opracowywania próbek zalecaną w ulotce dołączonej do opakowania testu **cobas®** TaqScreen MPX. Tabela 43 porównuje czułość testu **cobas®** MPX i **cobas®** TaqScreen na podstawie próbek o znanym wyniku dodatnim wobec HIV, HCV i HBV.

Ogólna czułość kliniczna testu **cobas®** MPX wynosiła 100,0% (2549/2549) dla nierozcieńczonych, dodatnich próbek i 100,0% (2555/2555) dla rozcieńczonych (1:6) próbek o znanym wyniku dodatnim. Ogólna czułość kliniczna testu **cobas®** TaqScreen MPX wynosiła 99,9% (2523/2524) dla nierozcieńczonych, dodatnich próbek i 99,8% (2559/2563) dla rozcieńczonych (1:6) próbek o znanym wyniku dodatnim. Ogólna zgodność wyników dodatnich (PPA) pomiędzy testami **cobas®** MPX i **cobas®** TaqScreen MPX wynosiła w tym badaniu 100,0% dla wszystkich próbek o znanym wyniku dodatnim, zarówno rozcieńczonych, jak i nierozcieńczonych (Tabela 43).

Tabela 43 Porównanie czułości testu **cobas®** MPX i **cobas®** TaqScreen na podstawie próbek o znanym wyniku dodatnim wobec HIV, HCV i HBV

Współczynnik	Wirus docelowy	Czułość na podstawie próbek o znanym wyniku dodatnim ^a		Różnica (wyniki testów cobas® MPX i cobas® TaqScreen MPX)	
		Wynik testu cobas® MPX	Test cobas® TaqScreen MPX	Wartość szacunkowa	95% przedział ufności
Nierozcieńczone	Ogółem	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%	Nie dotyczy
	HBV	100,00% (528/528)	100,00% (502/502)	0,00%	Nie dotyczy
1:6	Ogółem	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%	Nie dotyczy
	HBV	100,00% (533/533)	100,00% (538/538)	0,00%	Nie dotyczy

^a Do analizy czułości włączono tylko próbki o znanym, ważnym dodatnim wyniku oznaczenia.

Populacja z dodatnim wynikiem NAT wobec HIV

W oznaczeniach 1015 nierozcieńczonych próbek dodatnich wobec HIV uzyskano 1006 możliwych do oceny wyników z użyciem testu **cobas**® MPX i 1008 — z użyciem testu **cobas**® TaqScreen MPX obejmującego CAS. W oznaczeniach 1015 rozcieńczonych próbek dodatnich wobec HIV uzyskano 1006 możliwych do oceny wyników z użyciem testu **cobas**® MPX i 1009 — z użyciem testu **cobas**® TaqScreen MPX (nie przeprowadzono CAS na próbkach rozcieńczonych).

Test **cobas**® MPX wykazał reaktywność w przypadku 1006 z 1006 (100,0%) dodatnich wobec HIV próbek nierozcieńczonych i 1006 z 1006 (100,0%) próbek rozcieńczonych. Test **cobas**® TaqScreen MPX obejmujący CAS wykazał reaktywność w przypadku 1007 ze 1008 (99,90%) dodatnich wobec HIV próbek nierozcieńczonych. Test **cobas**® TaqScreen MPX nieobejmujący CAS wykazał reaktywność w przypadku 1005 z 1009 (99,60%) próbek rozcieńczonych. Wartości PPA dla testów **cobas**® MPX oraz **cobas**® TaqScreen MPX w przypadku nierozcieńczonych i rozcieńczonych próbek dodatnich wobec HIV wyniosły odpowiednio 100,0% i 100,0%.

Populacja z dodatnim wynikiem NAT wobec HCV

Test **cobas**® MPX wykazał reaktywność w przypadku 1015 z 1015 (100,0%) dodatnich wobec HCV próbek nierozcieńczonych i 1016 z 1016 (100,0%) próbek rozcieńczonych. Test **cobas**® TaqScreen MPX obejmujący CAS wykazał reaktywność w przypadku 1014 z 1014 (100,0%) próbek nierozcieńczonych. Test **cobas**® TaqScreen MPX nieobejmujący CAS wykazał reaktywność w przypadku 1016 z 1016 (100,0%) próbek rozcieńczonych. Wartości PPA dla testów **cobas**® MPX oraz **cobas**® TaqScreen MPX w przypadku nierozcieńczonych i rozcieńczonych próbek dodatnich wobec HCV wyniosły odpowiednio 100,0% i 100,0%.

Populacja z dodatnim wynikiem NAT wobec HBV

W oznaczeniach 538 nierozcieńczonych próbek dodatnich wobec HBV uzyskano 528 możliwych do oceny wyników z użyciem testu **cobas**® MPX i 502 — z użyciem testu **cobas**® TaqScreen MPX obejmującego CAS. W oznaczeniach 538 rozcieńczonych próbek dodatnich wobec HBV uzyskano 533 możliwych do oceny wyników z użyciem testu **cobas**® MPX i 538 — z użyciem testu **cobas**® TaqScreen MPX (nie przeprowadzono CAS na próbkach rozcieńczonych).

Test **cobas**® MPX wykazał reaktywność w przypadku 528 z 528 (100,0%) dodatnich wobec HBV próbek nierozcieńczonych i 533 z 533 (100,0%) próbek rozcieńczonych. Test **cobas**® TaqScreen MPX obejmujący CAS wykazał reaktywność w przypadku 502 z 502 (100,0%) dodatnich wobec HBV próbek nierozcieńczonych. Test **cobas**® TaqScreen MPX nieobejmujący CAS wykazał reaktywność w przypadku 538 z 538 (100,0%) dodatnich wobec HBV próbek rozcieńczonych. Wartości PPA dla testów **cobas**® MPX oraz **cobas**® TaqScreen MPX w przypadku nierozcieńczonych i rozcieńczonych próbek dodatnich wobec HBV wyniosły odpowiednio 100,0% i 100,0%.

Czułość kliniczna w populacji seropozytywnej względem wirusa HIV-1 grupy O oraz HIV-2

Populacja seropozytywna względem wirusa HIV-1 grupy O

Z wykorzystaniem testu **cobas®** MPX i **cobas®** TaqScreen MPX przebadano łącznie 12 próbek seropozytywnych względem wirusa HIV-1 grupy O po rozcieńczeniu w stosunku 1:6. Próbkę badano po rozcieńczeniu w stosunku 1:6 z powodu ograniczonej objętości. Wszystkie próbki z HIV-1 grupy O były reaktywne wobec HIV w teście **cobas®** MPX po rozcieńczeniu 1:6, jak podsumowuje Tabela 44, dając wrażliwość kliniczną 100,0% względem badań serologicznych.

Tabela 44 Porównanie ogólnej reaktywności dla próbek seropozytywnych względem wirusa HIV-1 grupy O (rozcieńczenie 1:6)

Test cobas® TaqScreen MPX (rozcieńczenie 1:6)	Test cobas® MPX (rozcieńczenie 1:6)		Ogółem
	Reaktywne	Niereaktywne	
Reaktywne	11	0	11
Niereaktywny	1	0	1
Ogółem	12	0	12

Populacja seropozytywna względem wirusa HIV-2

Z wykorzystaniem testu **cobas®** MPX i **cobas®** TaqScreen MPX przebadano łącznie 319 próbek seropozytywnych względem wirusa HIV-2. Spośród 319 próbek seropozytywnych 184 zostały przebadane nierozcieńczone i rozcieńczone w stosunku 1:6 testem **cobas®** MPX i **cobas®** TaqScreen MPX, natomiast pozostałe 135 zostało przebadanych tylko w rozcieńczeniu w stosunku 1:6 ze względu na małą objętość.

Łącznie 137 z 184 próbek nierozcieńczonych było reaktywnych, jak podsumowano w Tabela 45, przy czułości klinicznej 74,5% w odniesieniu do testu serologicznego **cobas®** MPX. Porównywalną czułość testu **cobas®** MPX względem wirusa HIV-2 wykazano również po rozcieńczeniu próbek w stosunku 1:6 przed wykonaniem testów z użyciem obu metod. Łącznie 198 z 319 próbek rozcieńczonych w stosunku 1:6 wykazało reaktywność w teście **cobas®** MPX, jak podsumowano w Tabela 46.

Tabela 45 Porównanie ogólnej reaktywności dla próbek seropozytywnych względem wirusa HIV-2 (nierozcieńczone)

Test cobas® TaqScreen MPX (nierozcieńczone)	Test cobas® MPX (nierozcieńczone)		Ogółem
	Reaktywne	Niereaktywne	
Reaktywne	118	7	125
Niereaktywny	19	40	59
Ogółem	137	47	184

Tabela 46 Porównanie ogólnej reaktywności dla próbek seropozytywnych względem wirusa HIV-2 (rozcieńczenie 1:6)

Test cobas® TaqScreen MPX (rozcieńczenie 1:6)	Test cobas® MPX (rozcieńczenie 1:6)		Ogółem
	Reaktywne	Niereaktywne	
Reaktywne	173	33	206
Niereaktywny	25	88	113
Ogółem	198	121	319

Potwierdzenie wyników badań serologicznych

Dane z badania próbek o znanych wynikach dodatnich objęły 2555 próbek, z których każda została oznaczona w teście kwasu nukleinowego (NAT)-potwierdzone zakażenie wirusem HIV, HCV lub HBV, a także w teście serologicznym. Dla 1771 (69,3%) próbek znane były również wyniki dodatkowych testów serologicznych. Porównano prawidłowy wynik MPX **cobas**®, zdefiniowany jako reaktywność wobec wirusa docelowego próbek o znanych wynikach dodatnich (np. HIV, HCV lub HBV), z wynikami dodatkowych testów serologicznych. Odsetek prawidłowych wyników (szacunkowa czułość) testu **cobas**® MPX obliczono dla poszczególnych wirusów docelowych i ogółem przy 95% przedziałach ufności (CI). Test **cobas**® MPX umożliwił poprawne oznaczenie 1771 z 1771 (100,0%) próbek reaktywnych w testach serologicznych i dodatkowych testach serologicznych. Tabela 47 pokazuje reaktywność testu **cobas**® MPX dla każdego docelowego analitu wirusowego, w porównaniu ze znanymi wynikami testów serologicznych i dodatkowych testów serologicznych, jak również szacunkową czułość i 95% CI ogółem i dla każdego docelowego wirusa.

Tabela 47 Czułość testu **cobas**® MPX w oznaczeniach próbek o znanym wyniku dodatnim i z potwierdzającymi wynikami testów serologicznych

Współczynnik	Test	Wirus docelowy	Próbki o znanym wyniku dodatnim ogółem*	Liczba próbek reaktywnych w badaniu	Szacunkowa czułość	Punktacja 95% CI
Nierozcieńczony	MPX8800	Ogółem	1 771	1 771	100,00%	(99,78%, 100,00%)
Nierozcieńczony	MPX8800	HIV	496	496	100,00%	(99,23%, 100,00%)
Nierozcieńczony	MPX8800	HCV	747	747	100,00%	(99,49%, 100,00%)
Nierozcieńczony	MPX8800	HBV	528	528	100,00%	(99,28%, 100,00%)

* Niniejsza analiza wrażliwości obejmuje wyłącznie próbki o znanym wyniku dodatnim z ważnymi wynikami testu **cobas**® MPX w stanie nierozcieńczonym i potwierdzających wynikach badań serologicznych.

Dodatkowe informacje





















































Najważniejsze cechy oznaczenia

Rodzaj próbki	Osocze i surowica
Minimalna ilość próbki wymagana w przypadku dawcy żyjącego	1000 µl
Przetwarzana ilość próbki w przypadku dawcy żyjącego	850 µl
Minimalna ilość próbki wymagana w przypadku dawcy nieżyjącego	300 µl
Przetwarzana ilość próbki w przypadku dawcy nieżyjącego	150 µl
Czas trwania testu	Wyniki są dostępne w ciągu mniej niż 3,5 godziny po umieszczeniu próbki w systemie.

Oznaczenia

Na etykietach produktów diagnostycznych Roche PCR stosuje się następujące oznaczenia.

Tabela 48 Oznaczenia stosowane na etykietach produktów diagnostycznych Roche PCR

 Age/DOB Wiek lub data urodzenia	 Wyrób nieprzeznaczony do testów przy pacjencie	 QS IU/PCR IU QS na reakcję PCR, użyć jednostek międzynarodowych (IU) QS na reakcję PCR w obliczeniach wyników.
 SW Oprogramowanie pomocnicze	 Wyrób nieprzeznaczony do samodzielnego testowania	 SN Numer seryjny
 Assigned Range [copies/mL] Przepisany zakres (kopie/ml)	 D Dystrybutor	 Site Ośrodek
 Assigned Range [IU/mL] Przepisany zakres (IU/ml)	 Nie używać повторно	 Procedure Standard Procedura standardowa
 EC REP Autoryzowany Przedstawiciel we Wspólnocie Europejskiej	 Kobieta	 STERILE EO Produkt sterylizowany tlenkiem etylenu
 BARCODE Arkusz kodów kreskowych	 Wyłącznie do oceny działania w badaniach IVD	 Przechowywać z dala od światła
 LOT Kod partii	 GTIN Numer globalny jednostki handlowej	 Przechowywać z dala od światła
 Zagrożenie biologiczne	 IVD Wyrób do diagnostyki <i>in vitro</i>	 Przestrzegać zakresu temperatury
 REF Numer katalogowy	 LLR Dolna granica przypisanego zakresu	 TDF Plik definicji testów
 CE Oznaczenie zgodności CE – wyrób ten jest zgodny z obowiązującymi wymogami dotyczącymi oznaczenia CE dla wyrobu medycznego do diagnostyki <i>in vitro</i>	 Mężczyzna	 Tą stroną do góry
 Collect Date Data pobrania	 Wytwórca	 Procedure UltraSensitive Procedura ultraczuła
 Sprawdź w instrukcji użytkowania	 CONTROL - Kontrola ujemna	 UDI Niepowtarzalny kod identyfikacyjny wyrobu
 Zawartość wystarczająca na <n> testów	 Wyrób niejatyowy	 ULR Górna granica przypisanego zakresu
 CONTENT Zawartość zestawu	 ? Nazwisko pacjenta	 Urine Fill Line Linia napełniania moczem
 CONTROL Próba kontrolna	 # Numer pacjenta	 Rx Only Tylko Stany Zjednoczone: prawo federalne zezwala na sprzedaż tego wyrobu wyłącznie lekarzowi lub na zamówienie takiego lekarza.
 Data produkcji	 Rozerwać tutaj	 Termin przydatności
 Wyrób do testów przy pacjencie	 CONTROL + Kontrola dodatnia	
 Wyrób do samodzielnego testowania	 QS copies / PCR Kopie QS na reakcję PCR, użyć kopii QS na reakcję PCR w obliczeniach wyników.	

Pomoc techniczna

W celu uzyskania wsparcia (pomocy) technicznego należy skontaktować się z lokalnym przedstawicielem:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Wytwórca i dystrybutorzy

Tabela 49 Wytwórca i dystrybutorzy

Wyprodukowano w Stanach Zjednoczonych



Roche Diagnostics GmbH
 Sandhofer Strasse 116
 68305 Mannheim, Germany
www.roche.com

Made in USA

Distributed by Roche Diagnostics GmbH
 Sandhofer Strasse 116
 68305 Mannheim, Germany

Roche Diagnostics
 9115 Hague Road
 Indianapolis, IN 46250-0457 USA
 (For Technical Assistance call the
 Roche Response Center
 toll-free: 1-800-800-5973)

Znaki towarowe i patenty

Ten produkt jest chroniony przez co najmniej jeden patent zarejestrowany w USA pod numerami 8962293, 9102924, 8609340, 9234250, 8097717, 8192958, 10059993 oraz 10358675, a także przez odpowiadające im patenty zagraniczne.

COBAS, COBAS OMNI, COBAS P, AMPERASE, AMPLIPREP, TAQMAN i TAQSCREEN są znakami towarowymi firmy Roche.

Znak towarowy „Armored RNA®” stanowi własność Asuragen, Inc. oraz Cenetron Diagnostics, Ltd.

Inne nazwy produktów i znaki towarowe są własnością odpowiednich podmiotów.

Technologia zapobiegania zanieczyszczeniu preparatu enzymu AmpErase resztkami jest chroniona patentem USA nr 7,687,247 stanowiącym własność firmy Life Technologies; udostępniono ją na zasadzie licencji firmie Roche Molecular Systems, Inc.

Pewne składniki tego produktu są chronione przez co najmniej jeden patent zarejestrowany w USA i ich państwowe odpowiedniki zawierające licencję firmy Roche Molecular Systems, Inc. oraz firmy F. Hoffman-La Roche Ltd. i przekazane firmie Novartis Vaccines and Diagnostics, Inc.

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

Prawo autorskie

©2021 Roche Molecular Systems, Inc.



Piśmiennictwo

1. Global report. UNAIDS Report on the global AIDS epidemic. 2012.
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.
3. Papathanasopoulos MA, Hunt GM, Tiemessen CT. Evolution and diversity of HIV-1 in Africa—a review. *Virus Genes*. 2003;26:151-163.
4. McCutchan FE. Global epidemiology of HIV. *J Med Virol*. 2006;78 Suppl 1:S7-S12.
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(8469-70):1387-1389.
6. Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, Sinka K. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science*. 1986;233(4761):343-346.
7. Dougan S, Patel B, Tosswill JH, et al. Diagnoses of HIV-1 and HIV-2 in England, Wales, and Northern Ireland associated with west Africa. *Sex Transm Infect*. 2005;81:338-341.
8. Matheron S, Mendoza-Sassi G, Simon F, Olivares R, Coulaud JP, Brun-Vezinet F. HIV-1 and HIV-2 AIDS in African patients living in Paris. *AIDS*. 1997;11:934-936.
9. Valadas E, Franc L, Sousa S, Antunes F. 20 years of HIV-2 infection in Portugal: trends and changes in epidemiology. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1166-1167.
10. Dietrich U, Maniar JK, Rübsamen-Waigmann H. The epidemiology of HIV in India. *Trends Microbiol*. 1995;3:17-21.
11. Solomon S, Kumarasamy N, Ganesh AK, et al. 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.
12. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244(4902):359-362.
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;57:1333-1342.
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-S15.
15. Trepo C, Pradat P. Hepatitis C virus infection in Western Europe. *J Hepatol*. 1999;31 Suppl 1: 80-83.
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;16:650-658.
17. Chisari FV, Ferrari C. Viral Hepatitis. In: Nathanson N, editor. *Viral Pathogenesis*. 1st ed. Philadelphia:Lippincott - Williams & Wilkins, 1997; pp. 745-778.
18. Hollinger FB, Liang TJ. Hepatitis B Virus. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, et al., editors. *Fields' Virology*, vol. 1. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: pp. 2971-3036.
19. WHO, Global prevalence of Hepatitis B Virus Infection. 2013; www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo20022/en/index1.html
20. WHO campaigns, World Hepatitis Day, More must be done to stop this silent killer. Available at <http://www.who.int/campaigns/hepatitis-day/2013/en/index.html>
21. Perkins HA, Busch MP. Transfusion-associated infections: 50 years of relentless challenges and remarkable progress. *Transfusion*. 2010;50:2080-2099.

22. Dwyre DM, Fernando LP, Holland PV. Hepatitis B, hepatitis C and HIV transfusion-transmitted infections in the 21st century. *Vox Sang.* 2011;100:92-98.
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;49:2454-2489.
24. Hourfar MK, Jork C, Schottstedt V, et al.; German Red Cross NAT Study Group. 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;48:1558-1566.
25. Roth WK, Busch P, 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.
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;49:1609-1620.
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;50:1495-1504.
28. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2008;49:652-657.
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;48:1376-1382.
30. Phikulsod S, Oota S, Tirawatnpong T, et al.; Working Group for NAT Study in Thai Blood Donations. 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;49:1126-1135.
31. Stramer SL, Wend U, Candotti D, et al. Nucleic acid testing to detect HBV infection in blood donors. *N Engl J Med.* 2011;364:236-247.
32. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene.* 1990; 93:125-128.
33. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature.* 1995; 373:487-493.
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;80:869-878.
35. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (NY).* 1992;10:413-417.
36. Heid CA, Stevens J, Livak JK, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res.* 1996;6:986-994.
37. 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.
38. 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.
39. HIV-2 RNA International Standard (NIBSC code 08/150): http://www.nibsc.ac.uk/products/biological_reference_materials/product_catalogue/detail_page.aspx?catid=08/150.

Wersja dokumentu

Informacje dotyczące wersji dokumentu	
Doc Rev. 5.0 (Mfg-US) 05/2021	Zaktualizowano ostrzeżenia o zagrożeniach. Zaktualizowano część Znaki towarowe i patenty . Zaktualizowano adresy dystrybutorów. Na pierwszej stronie umieszczono symbol „Rx Only”. Dodano deklarację „Made in”. Zaktualizowano stronę z ujednoliconymi symbolami. Dodano część Pomoc techniczna . W razie jakichkolwiek pytań prosimy o kontakt z lokalnym przedstawicielem firmy Roche.