

cobas[®] SARS-CoV-2 Qualitative

Nukleinsyratest för användning på systemen cobas[®] 5800/6800/8800

För *in vitro*-diagnostisk användning

cobas[®] SARS-CoV-2 Qualitative 192T	P/N: 09446109190
cobas[®] SARS-CoV-2 Qualitative 480T	P/N: 09448870190
cobas[®] SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit	P/N: 09446117190
cobas[®] Buffer Negative Control Kit	P/N: 09051953190

Innehållsförteckning

Användningsområde	5
Sammanfattning och förklaring av testet	5
Reagens och material	7
cobas® SARS-CoV-2 Qualitative-reagens och -kontroller	7
cobas® omni-reagens för provberedning	8
Förvaring av reagens	9
Reagenshantering för systemet cobas® 5800 och systemen cobas® 6800/8800	9
Extramaterial som behövs för systemen cobas® 5800/6800/8800	10
Alternativa provtagningskit för pinnprover för användning på systemen cobas® 5800/6800/8800	11
Instrument och programvara som behövs	12
Försiktighetsåtgärder och information om hantering	13
Varningar och säkerhetsåtgärder	13
Reagenshantering	14
God laboratoriesed	14
Provtagning, transport och förvaring av prover	15
Provtagning – pinnprovstyper	15
Tagning av nasala pinnprover (främre näsöppningar) – sjukvårdspersonal eller självpровtagnings på plats	16
Provtagning – saliv	17
Transport och förvaring – pinnprovstyper	18
Transport och förvaring – saliv	18
Bruksanvisning	19
Anmärkningar om testet	19
Körning av cobas® SARS-CoV-2 Qualitative med pinnprover	19
Prover som har samlats upp i cobas® PCR Media, fysiologisk saltlösning 0,9 %, UTM-RT eller UVT	19

Prover som tagits med cobas ® PCR Media Uni eller Dual Swab Sample Kit eller cobas ® PCR Media tillsammans med cobas ® Uni Swab 100 Kit	20
Körning av cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative med salivprover	21
Provpooling för SARS-CoV-2-testning	22
Poolingmetoder	22
Rapportering av poolresultat och uppföljande testning	23
Körning av cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative på systemen cobas ® 5800/6800/8800.....	24
Resultat	26
Kvalitetskontroll och giltighet för resultaten på systemet cobas ® 5800 och systemen cobas ® 6800/8800 med programversion 2.0 eller högre	26
Tolkning av resultat på systemet cobas ® 5800 och systemen cobas ® 6800/8800 med programversion 2.0 eller högre	26
Kvalitetskontroll och giltighet för resultaten på systemen cobas ® 6800/8800 med programversion 1.4	27
Tolkning av resultat på systemen cobas ® 6800/8800 med programversion 1.4	28
Tolkning av resultat för systemen cobas ® 5800/6800/8800	29
Testets begränsningar	30
Använda pooling baserat på prevalens.....	30
Utvärdering av icke-klinisk prestanda	32
Systemekvivalens	32
Viktiga prestandaegenskaper	32
Analytisk sensitivitet (detektionsgräns) – pinnprovstyper	32
Analytisk sensitivitet (detektionsgräns) – salivprovstyper	33
Inklusivitet.....	34
Precision	35
Analytisk specificitet/korsreaktivitet	35
Interferens	37
Matrisekvivalens – UTM-RT/UVT, cobas ® PCR Media och fysiologisk saltlösning 0,9 %	38
Ekvivalens för insamlingsmedia – UTM-RT/UVT, cobas ® PCR Media och fysiologisk saltlösning 0,9 %	38
Felfrekvens inom hela systemet.....	39

Korskontamination	39
Prestanda i provpooler	39
Utvärdering av klinisk prestanda.....	41
Prestanda med kliniska prover – pinnprovstyper.....	41
Prestanda med kliniska prover – salivprov	43
Reproducerbarhet.....	45
Ytterligare information.....	47
Viktiga testegenskaper	47
Symboler	48
Teknisk support.....	49
Tillverkare och importör	49
Varumärken och patent.....	49
Copyright.....	49
Referenser.....	50
Revidering av dokumentet	51

Användningsområde

cobas® SARS-CoV-2 Qualitative för användning på systemen **cobas® 5800/6800/8800** är ett realtids RT-PCR-test för kvalitativ detektion av nukleinsyror från SARS-CoV-2 i nasala pinnprover (tagna från de främre näsöppningarna) och salivprover erhållna med självprovtagning enligt anvisningar från sjukvårdspersonal (provtagning på plats), och nasala, nasofaryngeala och orofaryngeala pinnprover tagna av sjukvårdspersonal från alla typer av personer, inklusive personer med misstänkt COVID-19 konstaterat av sjukvårdspersonal, samt personer utan symptom eller andra orsaker att misstänka COVID-19.

Det här testet är även avsett för kvalitativ detektion av nukleinsyror från SARS-CoV-2 i poolade prover som innehåller upp till sex individuella prover i form av nasala pinnprover självtagna efter instruktion från sjukvårdspersonal (provtagning på plats) eller nasala, nasofaryngeala och orofaryngeala pinnprover tagna av sjukvårdspersonal. Negativa resultat från poolade prover ska behandlas som presumtiva, och om resultaten inte överensstämmer med kliniska tecken och symptom eller om det är nödvändigt för behandling av patienten ska poolade prover testas individuellt. Prover som ingår i pooler och har ett positivt resultat eller ett resultat som antas vara positivt måste testas individuellt innan resultat rapporteras. Prover med låga koncentrationer av SARS-CoV-2-RNA kanske inte detekteras i provpooler på grund av att sensitiviteten är lägre vid poolad testning.

Resultaten är avsedda för detektion av SARS-CoV-2-RNA. SARS-CoV-2-RNA är vanligen detekterbart i luftvägsprover under den akuta fasen av infektionen. Positiva resultat indikerar förekomst av SARS-CoV-2-RNA men visar ingen säker förekomst av SARS-CoV-2-RNA. Klinisk korrelation med patienthistorik och annan diagnostisk information är nödvändigt för att kunna bestämma patientens infektionsstatus. Positiva resultat utesluter inte förekomst av bakterieinfektion eller kombinerad infektion med andra virus.

Negativa resultat utesluter inte infektion med SARS-CoV-2 och ska inte användas som enda grund för val av behandling av patienten. Negativa resultat måste kombineras med kliniska observationer, patienthistorik och epidemiologisk information.

cobas® SARS-CoV-2 Qualitative är avsett för användning av behörig personal på kliniska laboratorier som har fått specifik utbildning i tekniken för realtids-PCR och *in vitro*-diagnostiska procedurer.

Sammanfattning och förklaring av testet

Förklaring av testet

cobas® SARS-CoV-2 Qualitative är ett kvalitativt nukleinsyratest för användning på systemet **cobas® 5800**, systemet **cobas® 6800** eller systemet **cobas® 8800** för detektion av RNA från det nya (2019) coronaviruset SARS-CoV-2 i individuella salivprover som samlats upp i en steril, tom provbehållare och individuella eller poolade nasala, nasofaryngeala och orofaryngeala pinnprover som samlats upp i Copan Universal Transport Medium System (UTM-RT), BD™ Universal Viral Transport System (UVT), **cobas® PCR Media** eller fysiologisk saltlösning 0,9 %. RNA-internkontroll för övervakning av hela provberednings- och PCR-amplifieringsprocessen tillsätts i varje prov under provbearbetningen. Dessutom används externa kontroller i testet (positiv kontroll med låg titer och en negativ kontroll).

Användningsprinciper

cobas® SARS-CoV-2 Qualitative är baserat på helt automatisk provberedning (extraktion och rening av nukleinsyra) följt av PCR-amplifiering och detektion. Systemet **cobas® 5800** är utformat som ett integrerat instrument. Systemen **cobas® 6800/8800** består av en provinmatningsmodul, överföringsmodul, processmodul och analysmodul. Automatisk datahantering utförs av programvaran i systemet **cobas® 5800** eller systemen **cobas® 6800/8800** som tilldelar testresultat för alla tester. Resultaten kan visas direkt i systemfönstret och skrivas ut som en rapport.

Nukleinsyra från patientprover och tillsatta internkontroll-RNA-molekyler (RNA IC) extraheras samtidigt. Nukleinsyra frisätts genom tillsats av proteinas och lyseringsreagens i provet. Den frisatta nukleinsyran binder till kiselytan på de tillsatta magnetiska glasparklarna. Obundna substanser och föroreningar, till exempel denaturerat protein, cellrester och potentiella PCR-hämmare tas bort med efterföljande tvättsteg, och renad nukleinsyra elueras från de magnetiska glasparklarna med hjälp av elueringsbuffert vid förhöjd temperatur. Externa kontroller (positiva och negativa) bearbetas på likadant sätt.

Targetnukleinsyran amplifieras selektivt från provet genom användning av targetspecifika forward- och reverse-primers för ORF1 a/b, en icke-strukturregion som är unik för SARS-CoV-2. Dessutom valdes en konserverad region i E-genen ("envelope") för ett strukturprotein för detektion av pan-sarbecovirus. Detektionssetet för pan-sarbecovirus detekterar även SARS-CoV-2-virus.

Selektiv amplifiering av RNA-internkontroll uppnås genom användning av icke-kompetitiva sekvensspecifika forward- och reverse-primers som inte har någon homologi med coronavirus-genomet. Ett värmebeständigt DNA-polymerasenzym används för amplifieringen.

cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Master Mix innehåller detektionsprober som är specifika för coronavirus typ SARS-CoV-2, arter i undersläktet sarbecovirus samt för nukleinsyran i RNA-internkontrollen. Detektionsproberna för coronavirus och RNA-internkontroll är var och en märkta med unika fluorokromer som fungerar som reporterfluorokrom. Varje prob har även en andra fluorokrom som fungerar som quencher. Fluorescenssignalerna för de intakta proberna hämmas av en quencherfluorokrom när de inte är bundna till targetsekvensen. Under PCR-amplifieringssteget hybridiserar proberna specifikt till respektive target på det enkelsträngade DNA:t, vilket resulterar i klyvning av proben genom 5'-till-3'-exonukleasaktiviteten i DNA-polymeraset, vilket i sin tur resulterar i separation av reporter- och quencherfluorokromen och gör att en fluorescenssignal genereras. För varje PCR-cykel genereras ökande mängder klyvda prober, och som en följd av detta ökar den sammanlagda signalen för reporterfluorokromen. Varje reporterfluorokrom mäts vid definierade våglängder, vilket möjliggör samtidig detektion och urskiljning av amplifierat coronavirus-target och RNA-internkontrollen.

I mastermixen ingår deoxiuridintrifosfat (dUTP) istället för deoxitymidintrifosfat (dTTP), som inkorporerats i det nyligen syntetiserade DNA:t (amplikon). Eventuella kontaminerande amplikoner från tidigare PCR-körningar förstörs med hjälp av AmpErase-enzymet (uracil-N-glykosylas, ingår i PCR-mixen) under uppvärmningen i det första termocyklingssteget. Nybildade amplikoner förstörs dock inte eftersom AmpErase-enzymet inaktiveras när det utsätts för temperaturer över 55 °C.

Reagens och material

Material som medföljer för cobas® SARS-CoV-2 Qualitative anges i Tabell 1. Material som behövs men inte medföljer anges i Tabell 2, Tabell 3, Tabell 4, Tabell 9 och Tabell 12.

cobas® SARS-CoV-2 Qualitative-reagens och -kontroller

Alla öppnade reagens och kontroller ska sparas enligt rekommendationerna i Tabell 1 till Tabell 4.

Tabell 1 cobas® SARS-CoV-2 Qualitative

Kitkomponenter	Reagensingredienser	Kvantitet per kit 192 tester	Kvantitet per kit 480 tester
Proteinaslösning (PASE)	Trisbuffert, < 0,05 % EDTA, kalciumklorid, kalciumacetat, 8 % proteinas, glycerol EUH210: Säkerhetsdatablad finns att rekvirera. EUH208: Innehåller subtilisin från <i>Bacillus subtilis</i> . Kan orsaka allergisk reaktion.	22,3 ml	38 ml
RNA-internkontroll (RNA IC)	Trisbuffert, < 0,05 % EDTA, < 0,001 % icke-sarbecovirus-relaterad armored RNA-konstrukt som innehåller primer- och probspecifika sekvenser (ej infektiöst RNA i MS2-bakteriofag), < 0,1 % natriumazid	21,2 ml	38 ml
Elueringsbuffert (EB)	Trisbuffert, 0,2 % metyl-4 hydroxybensoat	21,2 ml	38 ml
Mastermix-reagens 1 (MMX-R1)	Manganacetat, kaliumhydroxid, < 0,1 % natriumazid	7,5 ml	14,5 ml
SARS-CoV-2 QL Master Mix-reagens 2 (SARS-CoV-2 QL MMX-R2)	Tricinbuffert, kaliumacetat, < 18 % dimetylsulfoxid, glycerol, < 0,1 % Tween 20, EDTA, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP, dUTPs, < 0,01 % uppströms- och nedströms SARS-CoV-2- och sarbecovirus-primers, < 0,01 % forward- och reverse-primers för internkontroll, < 0,01 % fluorescensmärkta oligonukleotidprober specifika för SARS-CoV-2, sarbecovirus och RNA-internkontrollen, < 0,01 % oligonukleotid-aptamer, < 0,1 % Z05D DNA-polymeras, < 0,10 % AmpErase-enzym (uracil-N-glykosylas) (mikrobiellt), < 0,1 % natriumazid	9,7 ml	17,5 ml

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

Kitkomponenter	Reagensingredienser	Kvantitet per kit
Positiv SARS-CoV-2 QL-kontroll (SARS-CoV-2 QL (+)C)	Trisbuffert, < 0,05 % natriumazid, < 0,005 % EDTA, 0,003 % Poly rA, < 0,01 % icke smittsamt plasmid-DNA (mikrobiellt) innehållande SARS-CoV-2-sekvens, < 0,01 % icke smittsamt plasmid-DNA (mikrobiellt) innehållande pan-sarbecovirus-sekvens	16 ml (16 × 1 ml)

Tabell 3 cobas® Buffer Negative Control Kit

Kitkomponenter	Reagensingredienser	Kvantitet per kit
cobas® Buffer Negative Control (Ctrl (-))	Trisbuffert, < 0,1 % natriumazid, EDTA, 0,002 % Poly rA-RNA (syntetiskt)	16 ml (16 × 1 ml)

cobas® omni-reagens för provberedning

Tabell 4 cobas® omni-reagens för provberedning

Reagens	Reagensingredienser	Kvantitet per kit	Säkerhetssymbol och varning*
cobas® omni MGP Reagent (MGP) Förvaras i 2–8 °C (P/N 06997546190)	Magnetiska glaspartiklar, Trisbuffert, 0,1 % metyl-4 hydroxybensoat, < 0,1 % natriumazid	480 tester	Ej tillämpligt
cobas® omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Förvaras i 2–8 °C (P/N 06997511190)	Trisbuffert, 0,1 % metyl-4 hydroxybensoat, < 0,1 % natriumazid	4 × 875 ml	Ej tillämpligt
cobas® omni Lysis Reagent (LYS) Förvaras i 2–8 °C (P/N 06997538190)	43 % (vikt/vikt) guanidintiocyanat**, 5 % (vikt/volym) polydokanol**, 2 % (vikt/volym) ditiotreitol**, natriumdivätecitrat	4 × 875 ml	 FARA H302 + H332: Skadligt vid förtäring eller vid inandning. H314: Orsakar allvarliga frätskador på hud och ögon. H411: Giftigt för vattenlevande organismer med långtidseffekter. EUH032: Utvecklar mycket giftig gas vid kontakt med syra. P273: Undvik utsläpp till miljön. P280: Använd skyddshandskar/skyddskläder/ögonskydd/ansiktsskydd/hörselskydd. P303 + P361 + P353: VID HUDKONTAKT (även håret): Ta omedelbart av alla nedstänkta kläder. Skölj huden med vatten. P304 + P340 + P310: VID INANDNING: Flytta personen till frisk luft och se till att andningen underlättas. Kontakta genast GIFTINFORMATIONSCENTRALEN/läkare. P305 + P351 + P338 + P310: VID KONTAKT MED ÖGONEN: Skölj försiktigt med vatten i flera minuter. Ta ur eventuella kontaktlinser om det går lätt. Fortsätt att skölja. Kontakta genast GIFTINFORMATIONSCENTRALEN/läkare. P391: Samla upp spill. 593-84-0 Guanidintiocyanat 9002-92-0 Polidokanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-ditioerytritol
cobas® omni Wash Reagent (WASH) Förvaras i 15–30 °C (P/N 06997503190)	Natriumcitrat-dihydrat, 0,1 % metyl-4 hydroxybensoat	4,2 l	Ej tillämpligt

* Produktsäkerhetsmärkningen följer huvudsakligen EU:s GHS-system.

** Farlig substans.

Förvaring av reagens

Reagens ska förvaras och hanteras enligt specifikationerna i Tabell 5, Tabell 6 och Tabell 7.

När reagensen inte är laddade i systemet **cobas**® 5800 eller systemen **cobas**® 6800/8800 ska de förvaras i den temperatur som anges i Tabell 5.

Tabell 5 Förvaring av reagens (när reagenset inte är i systemet)

Reagens	Förvaringstemperatur
cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative 192T	2–8 °C
cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative 480T	2–8 °C
cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit	2–8 °C
cobas ® Buffer Negative Control Kit	2–8 °C
cobas ® omni Lysis Reagent	2–8 °C
cobas ® omni MGP Reagent	2–8 °C
cobas ® omni Specimen Diluent	2–8 °C
cobas ® omni Wash Reagent	15–30 °C

Reagenshantering för systemet **cobas**® 5800 och systemen **cobas**® 6800/8800

Reagens som laddas i systemet **cobas**® 5800 eller systemen **cobas**® 6800/8800 förvaras i rätt temperatur och deras utgångsdatum övervakas och upprätthålls av systemet. Systemet tillåter endast att reagens används om alla villkor för hantering av reagens som anges i Tabell 6, Tabell 7 och Tabell 8 är uppfyllda. Systemet förhindrar automatiskt användning av reagens som har passerat utgångsdatum. Information om återstående hållbarhet i öppnat kit och antalet kitanvändningar för analyspecifika reagens finns att tillgå via systemets användargränssnitt.

Tabell 6 Villkor för hållbarhet för reagens som övervakas och upprätthålls av systemet **cobas**® 5800

Reagens	Hållbarhet i öppnat kit	Antal kitanvändningar	Hållbarhet i instrumentet
cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative 192T	90 dagar från första användning	40	36 dagar från laddning
cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative 480T	90 dagar från första användning	40	36 dagar från laddning
cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit	Behållare för engångsbruk	16	36 dagar från laddning
cobas ® Buffer Negative Control Kit	Behållare för engångsbruk	16	36 dagar från laddning

Tabell 7 Villkor för hållbarhet för reagens som övervakas och upprätthålls av systemen **cobas**® 6800/8800

Reagens	Hållbarhet i öppnat kit	Antal kitanvändningar	Hållbarhet i instrumentet (utanför kylskåp i instrumentet)
cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative 192T	90 dagar från första användning	40	40 timmar från laddning
cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative 480T	90 dagar från första användning	20	20 timmar från laddning
cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit	Behållare för engångsbruk	16	8 timmar från laddning
cobas ® Buffer Negative Control Kit	Behållare för engångsbruk	16	10 timmar från laddning

Tabell 8 visar hållbarhet i öppnat kit för **cobas® omni**-reagens. Före varje körning verifierar systemet hållbarhet i öppnat kit och säkerställer tillräcklig fyllnadsvolym. Därför har dessa reagens inte tilldelats något antal kitanvändningar eller någon hållbarhet i instrumentet.

Tabell 8 Villkor för hållbarhet för **cobas® omni**-reagens som upprätthålls av systemen **cobas® 5800/6800/8800**

Reagens	Hållbarhet i öppnat kit
cobas® omni Lysis Reagent	30 dagar från laddning
cobas® omni MGP Reagent	30 dagar från första användning
cobas® omni Specimen Diluent	30 dagar från laddning
cobas® omni Wash Reagent	30 dagar från laddning

Extramaterial som behövs för systemen **cobas® 5800/6800/8800**

Tabell 9 Material för användning på systemen **cobas® 5800/6800/8800**

Material	P/N
cobas® omni Lysis Reagent	06997538190
cobas® omni MGP Reagent	06997546190
cobas® omni Specimen Diluent	06997511190
cobas® omni Wash Reagent	06997503190

Tabell 10 Förbrukningsmaterial för användning på systemet **cobas® 5800***, **

Material
cobas® omni Processing Plate 24
cobas® omni Amplification Plate 24
cobas® omni Liquid Waste Plate 24
Pipettspets CORE TIPS med filter, 1 ml
Pipettspets CORE TIPS med filter, 300 µl
cobas® omni Liquid Waste Container
Påse för fast avfall eller påse för fast avfall med insats
cobas® omni -sekundärrör 13 × 75 (valfritt)
cobas® PCR Media Tube Replacement Cap Kit
cobas® PCR Media Disposable Tube Stand (tillval)

* Kontakta din representant från Roche om du vill ha en detaljerad beställningslista över provrack, rack för igensatta spetsar och rackbrickor som kan användas på instrumenten och är kompatibla med analysen.

** Information om artikelnummer finns i användarassistansen till systemet **cobas® 5800**.

Tabell 11 Förbrukningsmaterial för användning på systemen **cobas® 6800/8800***, **

Material
cobas® omni Processing Plate
cobas® omni Amplification Plate
cobas® omni Pipette Tips
cobas® omni Liquid Waste Container
Påse för fast avfall och behållare för fast avfall eller påse för fast avfall med insats och kit-låda
cobas® omni -sekundärrör 13 × 75 (valfritt)
cobas® PCR Media Tube Replacement Cap Kit
cobas® PCR Media Disposable Tube Stand (tillval)

* Kontakta din representant från Roche om du vill ha en detaljerad beställningslista över provrack, rack för igensatta spetsar och rackbrickor som kan användas på instrumenten och är kompatibla med analysen.

** Information om artikelnummer finns i användarassistansen till systemen **cobas® 6800/8800**.

Alternativa provtagningskit för pinnprover för användning på systemen **cobas® 5800/6800/8800**

Tabell 12 Alternativa provtagningskit som används med **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative** för pinnprover

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

Instrument och programvara som behövs

Programvaran till systemet **cobas**® 5800, programvaran till systemen **cobas**® 6800/8800 samt **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative-analyspaketet (ASAP) för systemen **cobas**® 5800/6800/8800 ska installeras på instrumenten.

För systemen **cobas**® 5800 och systemen **cobas**® 6800/8800 med programversion 2.0 eller högre medföljer programvaran x800 Data Manager och en pc (eller server) systemet.

För systemen **cobas**® 6800/8800 med programversion 1.4 medföljer IG-servern (Instrument Gateway) systemet

Tabell 13 Instrument

Utrustning	P/N
Systemet cobas ® 5800	08707464001
Systemet cobas ® 6800	05524245001 och 09575154001
Systemet cobas ® 8800	05412722001 och 09575146001
Provinmatningsmodul för systemen cobas ® 6800/8800	06301037001 och 09936882001

Mer information finns i användarassistansen till systemet **cobas**® 5800 eller systemen **cobas**® 6800/8800.

Obs! Kontakta din representant från Roche om du vill ha en detaljerad beställningslista över provrack, rack för igensatta spetsar och rackbrickor som kan användas på instrumenten.

Försiktighetsåtgärder och information om hantering

Varningar och säkerhetsåtgärder

Liksom för alla testmetoder är det mycket viktigt att använda god laboratorieledning för att denna analys ska fungera korrekt. Med hänsyn till testets höga sensitivitet är noggrann hantering nödvändig så att reagens- och amplifieringsblandningarna inte kontamineras.

- För *in vitro*-diagnostisk användning.
- Positiva resultat indikerar förekomst av SARS-CoV-2-RNA.
- Alla patientprover ska hanteras som smittbärande material i enlighet med säkra laboratorierutiner som beskrivs i Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories och i CLSI-dokumentet M29-A4.^{1,2} Endast personal som har erfarenhet av att hantera smittbärande material och att använda **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative** och systemen **cobas® 5800/6800/8800** får utföra denna procedur.
- Allt material av humant ursprung ska betraktas som potentiellt smittbärande och hanteras enligt allmänna säkerhetsföreskrifter. Om spill förekommer, desinficera omedelbart med en nyberedd lösning bestående av natrium- eller kaliumhypoklorit 0,5 % i destillerat eller avjoniserat vatten eller följ de lokala rutinerna.
- Användning av sterila engångspipetter och nukleasfria pipettspetsar rekommenderas. Använd endast förbrukningsmaterial som medföljer eller efterfrågas för att säkerställa optimal testprestanda.
- Säkerhetsdatablad (SDS) erhålls på begäran från din representant från Roche.
- Följ noga de rutiner och riktlinjer som medföljer för att säkerställa att testet utförs korrekt. Avvikelse från rutinerna och riktlinjerna kan göra att testets prestanda inte blir optimal.
- Falskt positiva resultat kan förekomma om kontrollen av carryover av prover är otillräcklig vid provhantering och -bearbetning.
- **Det kan hända att vissa positiva prover inte detekteras när de späds och testas i pooler.** Koncentrationen av SARS-CoV-2-RNA minskar när ett positivt prov poolas med andra prover, och minskningen sker omvänt mot poolstorleken. Om det till exempel bara finns ett positivt prov i en pool med 6 prover måste koncentrationen i det ursprungliga provet vara 6 gånger högre än analysens detektionsgräns för att koncentrationen i poolen ska ligga vid detektionsgränsen.
- Informera berörd lokal myndighet och tillverkaren om eventuella allvarliga incidenter som inträffar när du använder den här analysen.
- Tillförlitlighet för resultat från salivprover förutsätter rätt provtagning, förvaring och hantering av proverna. Om det finns synliga partiklar eller missfärgning i ett salivprov ska provet inte bearbetas, utan patienten ska uppmanas att lämna ett nytt prov. Matpartiklar och ökade mucinnivåer kan orsaka fel vid bearbetning av salivprovet.

Reagenshantering

- Hantera alla reagens, kontroller och prover enligt god laboratoriesed för att förhindra carryover av prover eller kontroller.
- Kontrollera varje reagenskassett, spädningslösning, lyseringsreagens och tvättreagens före användning och försäkra dig om att det inte finns tecken på läckage. Använd inte materialet om det finns tecken på läckage.
- **cobas® omni** Lysis Reagent innehåller guanidintiocyanat, en potentiellt farlig kemikalie. Undvik att reagens kommer i kontakt med hud, ögon och slemhinnor. Tvätta omedelbart med rikliga mängder vatten vid eventuell kontakt. Brännskador kan annars uppstå.
- **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative**, **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit**, **cobas® Buffer Negative Control Kit**, **cobas® omni** MGP Reagent och **cobas® omni** Specimen Diluent innehåller natriumazid som konserveringsmedel. Undvik att reagens kommer i kontakt med hud, ögon och slemhinnor. Tvätta omedelbart med rikliga mängder vatten vid eventuell kontakt. Brännskador kan annars uppstå. Vid spill av dessa reagens, späd med vatten innan spillet torkas upp.
- Låt inte **cobas® omni** Lysis Reagent, som innehåller guanidintiocyanat, komma i kontakt med natrium- eller kaliumhypokloritlösning. Denna blandning kan bilda en mycket giftig gas.
- Kassera allt material som har kommit i kontakt med prover och reagens enligt gällande nationella, regionala och lokala föreskrifter.

God laboratoriesed

- Pipettera inte med munnen.
- Ät, drick eller rök inte i laboratoriet.
- Använd laboratoriehandskar, laboratorierock och ögonskydd när du hanterar prover och reagens. Laboratoriehandskar ska bytas mellan hantering av prover och **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative-kit**, **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit**, **cobas® Buffer Negative Control Kit** och **cobas® omni**-reagens för att förhindra kontamination. Undvik att förorena laboratoriehandskarna när du hanterar prover och kontroller.
- Tvätta händerna noga efter hantering av prover och kitets reagens, och efter att du har tagit av dig laboratoriehandskarna.
- Rengör och desinficera noga alla arbetsytor i laboratoriet med en nyberedd lösning bestående av natrium- eller kaliumhypoklorit 0,5 % i destillerat eller avjoniserat vatten. Torka därefter av ytan med etanol 70 %.
- Om spill förekommer på instrumentet **cobas® 5800** eller **cobas® 6800/8800** ska anvisningarna i användarassistenten till systemet **cobas® 5800** eller systemen **cobas® 6800/8800** följas för att rengöra och dekontaminera ytan på instrumenten på rätt sätt.

Provtagning, transport och förvaring av prover

Obs! Hantera alla prover och kontroller som potentiellt smittbärande.

Provtagning – pinnprovstyper

Information om vilken provtagningsenhet som ska användas för en viss provtyp finns i tabellen nedan:

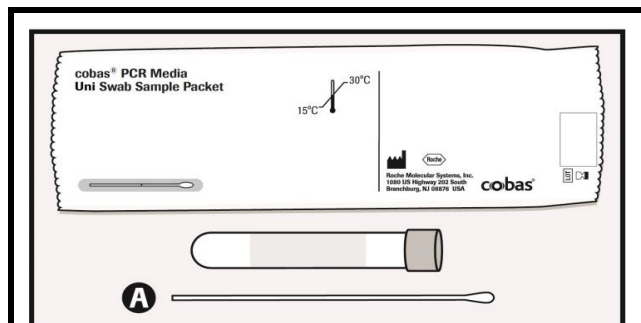
Tabell 14 Översikt över provtagningsenheter och provtyper

Provtagningsenhet	Provtyp		
	Nasofaryngeal	Orofaryngeal	Nasal
Copan Universal Transport Media (UTM-RT®)	✓	✓	✓
BD™ Universal Viral Transport (UVT)	✓	✓	✓
cobas ® PCR Media Uni Swab Sample Kit			✓
cobas ® PCR Media Dual Swab Sample Kit			✓
cobas ® PCR Media Kit (och 100 Tube PCR Media Kit)			✓
Fysiologisk saltlösning 0,9 %			✓

- Ta nasala, nasofaryngeala och orofaryngeala prover enligt standardtekniken för provtagning med hjälp av flockade pinnar eller pinnar med polyesterspets och placera dem omedelbart i 3 ml Copan Universal Transport Medium (UTM-RT) eller BD™ Universal Viral Transport (UVT).
- Ta nasala prover enligt standardtekniken för provtagning med hjälp av flockade pinnar eller pinnar med polyesterspets och placera dem omedelbart i **cobas**® PCR Media-rör från **cobas**® PCR Media Kit (P/N 06466281190).
- Ta nasala prover med hjälp av **cobas**® PCR Media Uni Swab Sample Kit (P/N 07958030190) eller **cobas**® PCR Media Dual Swab Sample Kit (P/N 07958021190) enligt anvisningarna nedan.
- Riskinformation finns i bruksanvisningen till provtagningsenheterna.

Tagning av nasala pinnprover (främre näsöppningar) – sjukvårdspersonal eller självprovtagning på plats

VARNING: PINNEN FÅR INTE FUKTAS MED cobas® PCR MEDIA FÖRE PROVTAGNING!

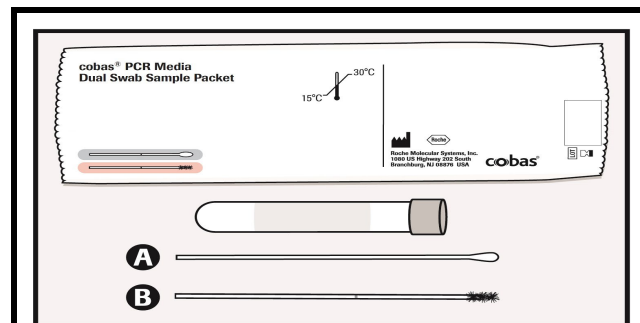


cobas® PCR Media Uni Swab Sample Kit innehåller:

cobas® PCR Media-rör

Vävd pinne: A

ELLER



cobas® PCR Media Dual Swab Sample Kit innehåller:

cobas® PCR Media-rör

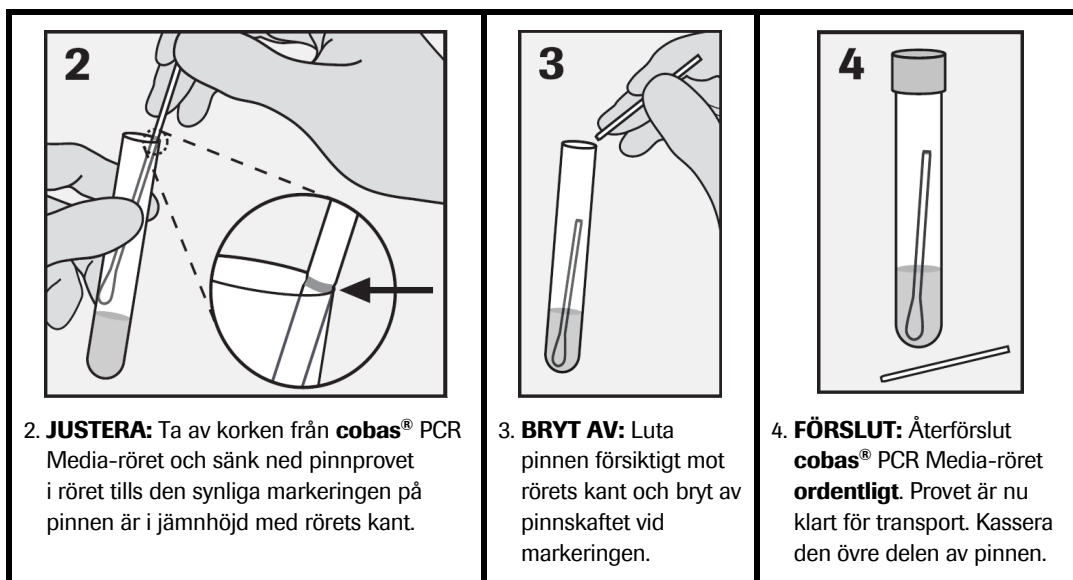
Vävd pinne: A

Flockad pinne: B

PINNEN FÅR INTE FUKTAS MED cobas® PCR MEDIA FÖRE PROVTAGNING!

1. **TA PROV:** Håll den vävda pinnen (pinne A) eller den flockade pinnen (pinne B) så att markeringen är ovanför din hand. För in pinnen 1–2 cm i en av de främre näsöppningarna. Roterar pinnen mot nässlemhinnan i ungefär 3 sekunder och dra sedan ut den. Upprepa proceduren i den andra främre näsöppningen med samma pinne.

Låt inte pinnen vidröra någon yta innan du placerar den i provröret.



- Ta nasala prover enligt standardtekniken för provtagning med hjälp av flockade pinnar eller pinnar med polyesterspets och placera dem omedelbart i 3 ml fysiologisk saltlösning 0,9 %.

Provtagning – saliv

- Du ska **INTE** äta något eller borsta tänderna 60 minuter innan lämning av salivprovet.
- Samla saliv i munbotten och svälj inte. Hosta inte.
- Spotta den samlade saliven i en steril provbehållare.
- Upprepa proceduren tills minst 1 ml men inte mer än 5 ml saliv är uppsamlat i provbehållaren.
- Sätt på korken på provbehållaren med saliv.
- Överlämna provbehållaren med saliv.

Vätska måste tillsättas i ren saliv inom 9 dagar efter uppsamlingen (48 timmar vid 2–25 °C följt av 7 dagar under –18 °C). Volymen saliv uppskattas då och dubbla mängden fysiologisk saltlösning 0,9 % tillsätts i provbehållaren med saliv. Efter tillsatsen av saltlösning måste provet blandas (t.ex. genom att vortexa 10–20 sekunder) innan det förvaras eller bearbetas vidare.

Transport och förvaring – pinnprovstyper

- Vid transport av insamlade prover ska alla gällande bestämmelser för transport av etiologiska agens följas.
- Prover som samlats upp i UTM-RT®:
 - Efter provuppsamlingen kan proverna förvaras i upp till 48 timmar i 2–25 °C, och sedan upp till 3 dagar i 2–8 °C eller i upp till 30 dagar i ≤ -70 °C.
- Prover som samlats upp i cobas® PCR Media:
 - Efter provuppsamlingen kan proverna förvaras i upp till 24 timmar i 2–25 °C, och sedan upp till 3 dagar i 2–8 °C eller i upp till 30 dagar i ≤ -70 °C.
- Prover som samlats upp i fysiologisk saltlösning 0,9 %:
 - Efter provuppsamlingen kan proverna förvaras i upp till 48 timmar i 2–25 °C, och sedan upp till 3 dagar i 2–8 °C eller i upp till 30 dagar i ≤ -70 °C.
- Prover är hållbara i upp till två frys/tiningscykler om de fryses i ≤ -70 °C.

Transport och förvaring – saliv

- Vid transport av insamlade prover ska alla gällande bestämmelser för transport av etiologiska agens följas.
- Prover med ren saliv som är uppsamlade i en steril provtagningsenhet av polypropylen.
 - Efter provuppsamlingen kan proverna förvaras i 2–25 °C i upp till 48 timmar, och sedan i upp till 7 dagar i ≤ -18 °C.
- Saliv med väsketillsats.
 - Efter tillsats av 2 delar fysiologisk saltlösning 0,9 % och kraftig blandning kan salivproverna med väsketillsats förvaras i upp till 48 timmar i 2–25 °C, och sedan upp till 7 dagar i 2–8 °C.

Bruksanvisning

Anmärkningar om testet

- Använd inte cobas® SARS-CoV-2 Qualitative, cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit, cobas® Buffer Negative Control Kit eller cobas® omni-reagens efter utgångsdatum.
- Återanvänd inte förbrukningsmaterial. De är endast avsedda för engångsbruk.

Körning av cobas® SARS-CoV-2 Qualitative med pinnprover

För test av pinnprover kan cobas® SARS-CoV-2 Qualitative köras med en minimiprovvolym på 0,6 ml i cobas® omni-sekundärrör för prover som samlats upp i Copan Universal Transport Medium (UTM-RT), BD™ Universal Viral Transport (UVT), cobas® PCR Media eller fysiologisk saltlösning 0,9 %. Prover som tagits med cobas® PCR Media Uni Swab Sample Kit eller cobas® PCR Media Dual Swab Sample Kit kan köras i sitt primärrör med en minimiprovvolym på 1,0 ml.

Prover som har samlats upp i cobas® PCR Media, fysiologisk saltlösning 0,9 %, UTM-RT eller UVT

Prover som har samlats upp i rör som är kompatibla med systemen cobas® 5800 och cobas® 6800/8800 kan laddas direkt i systemen cobas® 5800 och cobas® 6800/8800. Pinnen måste tas bort från provröret innan det kan laddas direkt i systemet. Prover som har samlats upp i rör som inte är kompatibla med systemen cobas® 5800 och cobas® 6800/8800 måste överföras till ett sekundärrör innan de bearbetas i systemen cobas® 5800 och cobas® 6800/8800. cobas® omni-sekundärrör rekommenderas. Proverna ska bearbetas med provtagningsalternativet i användargränssnittet (UI) enligt beskrivningen i Tabell 15. Ytterligare provrör för tester med cobas® SARS-CoV-2 Qualitative är tillgängliga. Kontakta din representant från Roche om du vill ha detaljerade testanvisningar och en lista för beställning av primärrör och sekundärrör som är kompatibla med instrumenten.

Var alltid försiktig när prover överförs från ett primärrör till ett sekundärrör.

Använd pipetter med spets med aerosolbarriär eller positiv förskjutning vid provhantering.

Använd alltid en ny pipettspets för varje prov.

Säkerställ att proverna har ekvibrerats till rumstemperatur innan de tillsätts i ett cobas® omni-sekundärrör.

Följ stegen nedan vid överföring av ett patientprov från ett primärrör till ett cobas® omni-sekundärrör:

- Skruva av korken till primärprovröret.
- Lyft upp korken och den eventuellt fastsatta pinnen så att det går att sätta ned en pipett i provröret.
- Överför 0,6 ml till det preparerade streckkodsmärkta sekundärröret.
- Överför sekundärröret till ett rack. Sätt på korken till primärprovröret.

Prover som tagits med cobas® PCR Media Uni eller Dual Swab Sample Kit eller cobas® PCR Media tillsammans med cobas® Uni Swab 100 Kit

På prover som har tagits med hjälp av cobas® PCR Media Uni Swab Sample Kit eller cobas® PCR Media Dual Swab Sample Kit eller cobas® PCR Media tillsammans med cobas® Uni Swab 100 Kit måste korken tas bort, och därefter kan proverna laddas direkt i rack för bearbetning på systemen cobas® 5800/6800/8800. Överföring till ett sekundärrör behövs inte.

cobas® PCR Media-rör passar i MPA-rack 16 mm eller i rörhållare med 16 positioner och kan bearbetas med pinnen kvar i röret. Prover som tagits med hjälp av cobas® PCR Media Uni Swab Sample Kit eller cobas® PCR Media Dual Swab Sample Kit eller cobas® PCR Media tillsammans med cobas® Uni Swab 100 Kit ska bearbetas med provtagningsalternativet ”cobas® PCR Media swab” i användargränssnittet (UI) för cobas® SARS-CoV-2 Qualitative enligt beskrivningen i Tabell 15.

Ett korrekt taget pinnprov ska ha en enda provpinne med skaftet brutet vid markeringen. Pinnskaft som är brutna ovanför markeringen blir längre än normalt och kan även ha böjts för att passa i cobas® PCR Media-röret. Detta kan skapa hinder i pipetteringssystemet som kan göra att provet eller testresultaten förloras och/eller att mekanisk skada uppstår på instrumentet. Om ett pinnprov har ett felaktigt brutet skaft ska pinnen tas bort innan provet bearbetas i systemen cobas® 5800/6800/8800. Var försiktig vid kassering av pinnprover; undvik stänk och se till att pinnarna inte vidrör andra ytor vid kasseringen för att förhindra kontaminering.

cobas® PCR Media-primärrör med pinnprover som kommer in utan pinne eller med två pinnar har inte tagits enligt anvisningarna i bruksanvisningen till respektive provtagningskit och ska inte testas. Om ett prov med två pinnar i ett cobas® PCR Media-primärrör måste testas ska du överföra 0,6 ml till det preparerade streckkodsmärkta sekundärröret.

Ibland innehåller inkommande pinnprover för mycket slem som kan orsaka ett pipetteringsfel (t.ex. koagel eller hinder) i systemen cobas® 5800/6800/8800. Före omtestning av prover som uppvisat koagel under den inledande bearbetningen ska provpinnen tas bort och kasseras och proverna förslutas igen och vortexas i 30 sekunder så att det överflödiga slemmet löses upp.

Pinnprover kan bearbetas två gånger i systemen cobas® 5800/6800/8800 med pinnen i provröret. Om ytterligare testning behövs, eller om det första testet misslyckas på grund av provpipetteringsfel (t.ex. koagel eller annat hinder), ska pinnen tas bort och återstående vätska måste ha en volym på minst 1,0 ml.

Körning av cobas® SARS-CoV-2 Qualitative med salivprover

Vätska måste tillsättas i rena salivprover som är uppsamlade i en steril provbehållare av polypropylen innan de bearbetas. Volymen ren saliv uppskattas då och sedan tillsätts dubbla mängden fysiologisk saltlösning 0,9 %. Provtagningsenheten ska därefter förslutas och lösningen blandas (t.ex. vortexas 10–20 sekunder) innan den överförs till ett sekundärrör och bearbetas på systemen **cobas® 5800/6800/8800**. **cobas® omni**-sekundärrör rekommenderas. Salivprover med vätsketillsats som har överförts till sekundärrör ska bearbetas med provtagningsalternativet "Saliva" i användargränssnittet (UI) för **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative**.

Var alltid försiktig när prover överförs från en primärbehållare till ett sekundärrör.

Använd pipetter med spets med aerosolbarriär eller positiv förskjutning vid provhantering.

Använd alltid en ny pipettspets för varje prov.

Säkerställ att proverna har ekvibrerats till rumstemperatur innan tillsättning av vätska och överföring till ett sekundärrör.

Följ stegen nedan vid överföring av salivprover från en primärbehållare till ett sekundärrör:

- Skruva bort korken till primärbehållaren.
- Uppskatta volymen ren saliv och tillsätt dubbla mängden fysiologisk saltlösning 0,9 %.
- Förslut behållaren och blanda (t.ex. vortexa 10–20 sekunder) tills en homogen lösning bildas.
- Skruva bort korken till primärbehållaren.
- Överför 1,2 ml till det preparerade streckkodsmärkta sekundärröret.
- Sätt på korken till primärbehållaren.
- Överför sekundärröret till racket.

Tabell 15 Provtagningsalternativ i användargränssnittet för **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative**

Typ av provtagningskit/matrix	Minimivolym (ml) Bearbetningsrör	Bearbeta som provtyp
Copan Universal Transport Medium BD™ Universal Viral Transport Fysiologisk saltlösning 0,9 % cobas® PCR Media Kit	0,6 ml* cobas® omni -sekundärrör	VTM (på cobas® 6800/8800) Viralt transportmedium (på cobas® 5800 och cobas® 6800/8800 SW 2.0)
cobas® PCR Media Uni eller Dual Swab Sample Kit cobas® PCR Media Kit tillsammans med cobas® Uni Swab 100 Kit	1,0 ml Primärrör	cobas® PCR Media swab
Saliv med vätsketillsats i en steril provbehållare av polypropylen	1,2 ml cobas® omni -sekundärrör	Saliva

*Kompatibla provrör utan pinne i röret; kontakta din representant från Roche om du vill ha information om dödvolum

Provpooling för SARS-CoV-2-testning

Pooler med upp till 6 prover kan testas med **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative. Poolstorleken som implementeras av laboratoriet ska baseras på de effektivitetsvinster som behöver uppnås, positivitetsgraden för SARS-CoV-2 i testpopulationen samt de potentiella riskerna som testning i pooler medför. Kombinationer av flera provtyper i en pool har inte validerats.

Om det finns tillräckligt med resurser för att kunna uppfylla kraven på testning rekommenderar vi att laboratorierna överväger ifall riskerna med den minskade testsensitiviteten hos pooling gör att man eventuellt ska bortse från fördelarna med att spara på resurserna.

- Använd en process som säkerställer spårbarhet mellan individuella prov-ID och pool-ID.
- För att minska potentiell kontamination av systemen **cobas**® 5800/6800/8800 ska du inte överföra prover till sekundärrör medan proverna befinner sig i RD5- och/eller MPA-rack och/eller rörhållare med 16 positioner.
- Se till att rätt teknik för provhantering används för att minska risken för korskontamination av pooler och ursprungliga patientprover.

Obs! Pooling av prover tillämpas inte på salivprover.

Poolingmetoder

1. Identifiera ett sekundärrör med unik märkning för pooling.
2. Associera proverna som ska poolas med ID för poolröret med hjälp av antingen ett pooling-arbetsblad eller ett validerat provspårningssystem.
3. Roche rekommenderar användning av ett biologiskt säkerhetsskåp eller andra godkända säkerhetsåtgärder vid provhantering (t.ex. provöverföring till sekundärrör).
4. För manuell pooling rekommenderar vi att du endast arbetar med proverna en pool åt gången.
5. Säkerställ att varje prov har tillräckligt stor volym för att skapa pooler och eventuell resolutionstestning (pooldekonvolution) som kan behövas. Exempel: för pooler med 6 prover krävs en minimivolymer på 100 µl (för pool) plus 600 µl (för resolution) för att få en tillgänglig minimiprovvolymer på 700 µl innan pooling (Tabell 16).

Tabell 16 Minimiprovvolymer för pooling

Poolstorlek	Volym som krävs för pool (ml)	Volym som krävs för resolutionstestning (ml)	Minimivolymer som krävs innan pooling (ml)
6	0,100	0,600	0,700
5	0,120	0,600	0,720
4	0,150	0,600	0,750
3	0,200	0,600	0,800
2	0,300	0,600	0,900

6. Använd en kalibrerad mikropipett med en ny pipettspets för varje prov och pipettera noga vare individuellt prov som är associerat med poolen i rätt sekundärrör för att förbereda poolen.
7. Kontrollera att proverna har blandats ordentligt (genom att pipettera upp och ned) efter att samtliga prover har tillsatts i sekundärröret. Se till att det inte bildas bubblor, skum eller aerosoler när du blandar.

8. För manuell pooling rekommenderar vi att du jämför den poolade provvolymen i sekundärröret visuellt med ett sekundärrör som innehåller target-poolvolymen. Om nivån i poolingröret är mindre eller större än standardpoolvolymen så ska den manuellt beredda poolen kasseras och beredas på nytt.
9. Bearbeta poolade prover enligt beskrivningen i Bild 1 och Bild 2.

Rapportering av poolresultat och uppföljande testning

Tolkning av poolresultat görs på samma sätt som för individuella resultat. Se beskrivning i avsnittet **Tolkning av resultat**.

- Om resultatet av poolen är negativt så kan varje inkluderat prov rapporteras som negativt. Resultatrapporten ska innefatta en kommentar om att pooling användes under testning. Mer information om lägre sensitivitet vid poolad testning finns i avsnittet **Varningar och säkerhetsåtgärder**.
- Om resultatet av poolen är positivt eller presumtivt positivt måste alla de inkluderade proverna testas om som ett separat individuellt prov. Använd det laboratoriedefinierade spårningssystemet för att se till rätt individuella prover testas. Individuella testresultat ersätter poolresultatet.

Körning av cobas® SARS-CoV-2 Qualitative på systemen cobas® 5800/6800/8800

- En detaljerad beskrivning av hur instrumenten används finns i användarassistansen till systemet **cobas® 5800** eller systemen **cobas® 6800/8800**.
- I användarassistansen till systemet **cobas® 5800** eller systemen **cobas® 6800/8800** finns instruktioner om hur underhåll av instrumenten ska utföras.
- Kontrollera att streckkodsetiketterna på provrören syns genom öppningarna på sidan av provracken. I användarassistansen till systemet **cobas® 5800** eller systemen **cobas® 6800/8800** finns specifikationer för streckkoderna samt ytterligare information om laddning av provrör.

Bild 1 och Bild 2 nedan sammanfattar testproceduren.

Bild 1 cobas® SARS-CoV-2 Qualitative-testprocedur på systemet cobas® 5800

1	Logga in i systemet
2	Ladda prover i systemet: • Ladda provrack i systemet • Systemet förbereds automatiskt • Beställ tester
3	Fyll på reagens och förbrukningsmaterial vid uppmaning från systemet: • Ladda testspecifika reagenskassetter • Ladda kontrollminirack • Ladda processpetsar • Ladda elueringspetsar • Ladda processplattor • Ladda amplifieringsplattor • Ladda MGP-kassett • Fyll på provspädningslösning • Fyll på lyseringsreagens • Fyll på tvättreagens
4	Starta körningen genom att trycka på knappen "Start processing" (Starta bearbetning) i användargränssnittet. Alla efterföljande körningar startar automatiskt om de inte skjuts upp manuellt.
5	Granska och exportera resultat
6	Förslut alla provrör som uppfyller kraven för minimivolymer för framtida användning om det behövs Gör i ordning instrumentet: • Mata ut tomma kontroll-minirack • Mata ut tomma testspecifika reagenskassetter • Töm lådan för amplifieringsplattan • Töm vätskeavfallet • Töm det fasta avfallet

Bild 2 **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative-testprocedur på systemen cobas® 6800/8800**

- 1** Logga in i systemet
Tryck på Start för att förbereda systemet
Beställ tester
- 2** Fyll på reagens och förbrukningsmaterial vid uppmaning från systemet:
 - Ladda testspecifik reagenskasset
 - Ladda kontrollkassetter
 - Ladda pipettspetsar
 - Ladda processplattor
 - Ladda MGP-reagens
 - Ladda amplifieringsplattor
 - Fyll på provspädningslösning
 - Fyll på lyseringsreagens
 - Fyll på tvättreagens
- 3** Ladda prover i systemet:
 - Ladda provrack och rack för clotted tips på provinmatningsmodulen
 - Bekräfta att proverna har tagits emot i överföringsmodulen
- 4** Starta körningen genom att trycka på knappen "Start manually" (Starta manuellt) i användargränssnittet eller låt körningen starta automatiskt efter 120 minuter eller om provomgången är full
- 5** Granska och exportera resultat
- 6** Förslut alla provrör som uppfyller kraven för minimivolymer för framtida användning om det behövs
Gör i ordning instrumentet:
 - Mata ut tomma kontrollkassetter
 - Töm lådan för amplifieringsplattan
 - Töm vätskeavfallet
 - Töm det fasta avfallet

Resultat

Systemen **cobas**® 5800/6800/8800 detekterar automatiskt SARS-CoV-2 för varje enskilt bearbetat prov och kontroll, och visar enskilda targetresultat för prover samt testvaliditet för kontroller.

Kvalitetskontroll och giltighet för resultaten på systemet **cobas**® 5800 och systemen **cobas**® 6800/8800 med programversion 2.0 eller högre

- En **cobas**® Buffer Negative Control [Ctrl (-)] och en **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Positive Control [SCoV2-QL (+) C] bearbetas minst var 72:a timme och för varje ny kitlot. Positiva och/eller negativa kontroller kan schemaläggas mer frekvent baserat på laboratorierutinerna och/eller de gällande lokala bestämmelserna.
- Resultaten för kontrollerna visas i programvaran i appen "Controls".
- I programvaran och/eller rapporten ska du kontrollera om det finns flaggor till resultaten för att säkerställa giltigheten för resultaten (i användarassistenten till x800 Data Manager finns en "Lista med flaggkoder").
- Kontroller är markerade med "Valid" (Giltig) i kolumnen "Control result" (Kontrollresultat) om respektive targets för kontrollerna har rapporterats som giltiga. Kontroller är markerade med "Invalid" (Ogiltig) i kolumnen "Control result" om respektive targets för kontrollerna har rapporterats som ogiltiga.
- Kontroller som är markerade med "Invalid" har en flagga i kolumnen "Flags" (Flaggor). Mer information om varför kontrollen har rapporterats som ogiltig (inklusive flagginformation) visas i vyn med detaljerad information.

Om en av kontrollerna är ogiltig måste du upprepa testningen av alla kontroller och alla associerade prover.

Validering av resultat utförs automatiskt av instrumentprogramvaran baserat på kontrollresultat.

OBS! Systemet **cobas**® 5800 och systemen **cobas**® 6800/8800 med programversion 2.0 eller högre levereras med standardinställningen för körning av en uppsättning kontroller (positiva och negativa) i varje körning, men kan konfigureras till ett mindre frekvent körschema på upp till var 72:a timme, baserat på laboratorierutinerna och/eller de gällande lokala bestämmelserna. Kontakta Roche kundsupport om du vill ha mer information.

Tolkning av resultat på systemet **cobas**® 5800 och systemen **cobas**® 6800/8800 med programversion 2.0 eller högre

Resultaten för proverna visas i programvaran i appen "Results".

För en giltig kontrollomgång ska varje enskilt prov kontrolleras avseende flaggor i programvaran och/eller i rapporten. Exempel på visning av resultat visas i Tabell 17.

Tabell 17 Exempel på visning av **cobas®** SARS-CoV-2 Qualitative-resultat för systemet **cobas®** 5800 och systemen **cobas®** 6800/8800 med programversion 2.0 eller högre

Prov-id*	Test	Kontroll-resultat	Flaggor**	Status	Resultat		Skapat datum/tid
Sample_01	SCoV2-QL	Valid		Released	SCoV2 Negative	PanSarβ Negative	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_C1	SCoV2-QL	Invalid		Released	Invalid	Invalid	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_B1	SCoV2-QL	Valid		Released	SCoV2 Negative	PanSarβ Positive	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_B2	SCoV2-QL	Valid		Released	SCoV2 Positive	PanSarβ Positive	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_D1	SCoV2-QL	Valid		Released	SCoV2 Negative	PanSarβ Negative	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_A6	SCoV2-QL	Valid		Released	SCoV2 Positive	PanSarβ Negative	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_E1	SCoV2-QL	Valid		Released	SCoV2 Positive	Invalid	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_A2	SCoV2-QL	Valid		Released	Invalid	PanSarβ Positive	7/7/2021 8:27:39 AM

* Tabellen gäller för alla provtyper som har använts.

** I resultatöversikten visas en flaggsymbol i händelse av ogiltiga resultat. Detaljerade flaggbeskrivningar finns i resultatinformationen.

- Prover associerade med en giltig kontrollomgång visas som "Valid" (Giltig) i kolumnen "Control result" (Kontrollresultat) om alla kontrolltargetresultat har rapporterats som giltiga. Prover associerade med en misslyckad kontrollomgång visas som "Invalid" (Ogiltig) i kolumnen "Control result" om kontrollresultat har rapporterats som ogiltiga.
- Om de associerade kontrollerna för ett provresultat är ogiltiga läggs en specifik flagga till enligt följande:
 - Q05D: Fel vid resultatvalidering på grund av en ogiltig positiv kontroll.
 - Q06D: Fel vid resultatvalidering på grund av en ogiltig negativ kontroll.
- Värdena i kolumnen "Result" (Resultat) för enskilda prov-target-resultat ska tolkas enligt Tabell 17 ovan.
- Om ett eller flera provtargets har markerats med "Invalid" visar programvaran en flagga i kolumnen "Flags" (Flaggor). Mer information om varför provtarget(s) har rapporterats som ogiltiga (inklusive flagginformation) visas i vyn med detaljerad information.

Kvalitetskontroll och giltighet för resultaten på systemen **cobas®** 6800/8800 med programversion 1.4

- En **cobas®** Buffer Negative Control [Ctrl (-)] och en **cobas®** SARS-CoV-2 Qualitative Positive Control [SCoV2-QL (+) C] bearbetas i varje provomgång.
- I programvaran och/eller rapporten ska du kontrollera om det finns flaggor till resultaten för att säkerställa giltigheten för provomgången.
- Alla flaggor beskrivs i användarassistansen till systemen **cobas®** 6800/8800.
- Omgången är giltig om ingen flagga visas för någon av kontrollerna. Om omgången är ogiltig krävs upprepad testning av hela omgången.

Validering av resultat utförs automatiskt av instrumentprogramvaran baserat på kontrollresultat.

Tolkning av resultat på systemen cobas® 6800/8800 med programversion 1.4

För en giltig omgång ska varje enskilt prov kontrolleras avseende flaggor i systemets programvara och/eller i rapporten.

Tolkningen av resultaten ska göras på följande sätt:

- En giltig omgång kan innehålla både giltiga och ogiltiga provresultat.
- Exempel på visning av **cobas®** SARS-CoV-2 Qualitative-resultat visas i Tabell 16.
- Kolumnerna "Valid" (Giltigt) och "Overall Result" (Totalt resultat) är inte tillämpliga på provresultat för testet **cobas®** SARS-CoV-2 Qualitative.
- Ogiltiga resultat för en eller flera kombinationer av targets är möjliga och rapporteras specifikt för varje target. Om något resultat av enskilt target är ogiltigt går det inte att fastställa förekomst eller frånvaro av detta enskilda target.
- Övriga initialt giltiga target-resultat kan tolkas enligt beskrivningen i Tabell 17.

Tabell 18 Exempel på visning av **cobas®** SARS-CoV-2 Qualitative-resultat på systemen **cobas®** 6800/8800 med programversion 1.4

Test	Prov-id	Giltig*	Flaggor	Provtyp	Totalt resultat*	Target 1	Target 2
SCoV2-QL	Sample_01	NA		VTM	NA	SCoV2 Negative	PanSarβ Negative
SCoV2-QL	Sample_C1	NA	Y40T	VTM	NA	Invalid	Invalid
SCoV2-QL	Sample_B1	NA		VTM	NA	SCoV2 Negative	PanSarβ Positive
SCoV2-QL	Sample_B2	NA		VTM	NA	SCoV2 Positive	PanSarβ Positive
SCoV2-QL	Sample_D1	NA		VTM	NA	SCoV2 Negative	PanSarβ Negative
SCoV2-QL	Sample_A6	NA		VTM	NA	SCoV2 Positive	PanSarβ Negative
SCoV2-QL	Sample_E1	NA	C01H2	VTM	NA	SCoV2 Positive	Invalid
SCoV2-QL	Sample_A2	NA	C01H1	VTM	NA	Invalid	PanSarβ Positive
SCoV2-QL	C161420284090428828404	Yes		(-) Ctrl	Valid	Valid	Valid
SCoV2-QL	C161420284093009580264	Yes		SCoV2-QL (+) C	Valid	Valid	Valid

* Kolumnerna "Valid" och "Overall Result" är inte tillämpliga på provresultat för testet **cobas®** SARS-CoV-2 Qualitative. Specifika anvisningar om tolkning av testresultat finns i Tabell 19, **cobas®** SARS-CoV-2 Qualitative, tolkning av resultat.

Tolkning av resultat för systemen cobas® 5800/6800/8800

Resultaten och deras motsvarande tolkning för detektion av SCoV2 och andra pan-sarbecovirus (PanSarB) visas nedan (Tabell 19).

Tabell 19 cobas® SARS-CoV-2 Qualitative, tolkning av resultat

Target 1	Target 2	Betydelse
SCoV2 Positive	PanSarB Positive	Alla target-resultat var giltiga. Resultatet för SARS-CoV-2-RNA är "Detected".
SCoV2 Positive	PanSarB Negative	Alla target-resultat var giltiga. Resultatet för SARS-CoV-2-RNA är "Detected". Ett positivt target 1-resultat och ett negativt target 2-resultat indikerar 1) ett prov med koncentrationer nära eller under detektionsgränsen för testet, 2) en mutation i target 2-målregionen eller 3) andra faktorer.
SCoV2 Negative	PanSarB Positive	Alla target-resultat var giltiga. Resultatet för SARS-CoV-2-RNA är "Presumptive Positive". Ett negativt target 1-resultat och ett positivt target 2-resultat indikerar 1) ett prov med koncentrationer nära eller under detektionsgränsen för testet, 2) en mutation i target 1-målregionen i oligo-bindningsställena, 3) infektion med något annat sarbecovirus (t.ex. SARS-CoV, eller något annat sarbecovirus som tidigare var okänt för att kunna infektera människor) eller 4) andra faktorer. För prover där resultatet antas vara positivt kan ytterligare bekräftelsetestning genomföras om det är nödvändigt (för epidemiologiska syften eller för klinisk hantering) att differentiera mellan SARS-CoV-2 och SARS-CoV-1 eller något annat sarbecovirus som tidigare var okänt för att kunna infektera människor.
SCoV2 Negative	PanSarB Negative	Alla target-resultat var giltiga. Resultatet för SARS-CoV-2-RNA är "Not Detected".
SCoV2	Invalid	Alla target-resultat var inte giltiga. Resultatet för SARS-CoV-2-RNA är "Detected".
Invalid	PanSarB Positive	Alla target-resultat var inte giltiga. Resultatet för SARS-CoV-2-RNA är "Presumptive Positive". För prover där resultatet antas vara positivt kan ytterligare bekräftelsetestning genomföras om det är nödvändigt (för epidemiologiska syften eller för klinisk hantering) att differentiera mellan SARS-CoV-2 och SARS-CoV-1 eller något annat sarbecovirus som tidigare var okänt för att kunna infektera människor.
SCoV2 Negative	Invalid	Alla target-resultat var inte giltiga. Provet ska testas om. Om resultatet fortfarande är ogiltigt ska ett nytt prov tas.
Invalid	PanSarB Negative	Alla target-resultat var inte giltiga. Provet ska testas om. Om resultatet fortfarande är ogiltigt ska ett nytt prov tas.
Invalid	Invalid	Alla target-resultat var ogiltiga.* Provet ska testas om. Om resultatet fortfarande är ogiltigt ska ett nytt prov tas.

* Mer information finns även i avsnittet **Testets begränsningar**.

Testets begränsningar

- **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative** har endast utvärderats för användning tillsammans med **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit**, **cobas® Buffer Negative Control Kit**, **cobas® omni MGP Reagent**, **cobas® omni Lysis Reagent**, **cobas® omni Specimen Diluent** och **cobas® omni Wash Reagent** för användning på systemen **cobas® 5800/6800/8800**.
- Detektion av SARS-CoV-2-RNA kan påverkas av provtagningsmetod, patientfaktorer (t.ex. ålder, förekomst av symptom) och/eller infektionsstadium.
- Tillförlitliga resultat förutsätter rätt provtagning, förvaring och hantering av prover.
- På grund av egenskaperna hos salivprover och variabiliteten hos individuella patientprover kan en ökad andel ogiltiga prover och prover med koagel förekomma. Dessutom kan matpartiklar och ökade mucinnivåer som indikeras genom potentiellt missfärgade prover orsaka fel vid bearbetning av salivprovet. I avsnittet **Provtagning – saliv** finns information om lämpliga försiktighetsåtgärder som ska vidtas vid provtagningen för att säkerställa optimal prestanda.
- Ibland kan inkommande salivprover orsaka ett pipetteringsfel (t.ex. koagel eller annat hinder) i systemen **cobas® 5800/6800/8800**. Ett möjligt ytterligare bearbetningssteg innan omtestning av de prover som innehöll koagel vid den första bearbetningen är att centrifugera proverna vid 2 000 g i 1 minut och sedan ladda proverna i instrumentet på nytt. Aerosoler kan uppstå under centrifugeringen. Hantera centrifugerade prover försiktigt för att undvika kontamination eller överföring av viruset.
- Det här testet är avsett att användas för detektion av SARS-CoV-2-RNA i nasala, nasofaryngeala och orofaryngeala pinnprover som har samlats upp i Copan UTM-RT System (UTM-RT) eller BD™ Universal Viral Transport System (UVT), och nasala pinnprover som har samlats upp i **cobas® PCR Media** och fysiologisk saltlösning 0,9 %. Testet är dessutom avsett att användas för detektion av SARS-CoV-2-RNA i salivprover med tillsats av fysiologisk saltlösning 0,9 %. Testning av andra provtyper med **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative** kan resultera i felaktiga resultat.
- Liksom med alla molekylära test kan mutationer inom målregionerna för **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative** påverka primer- och/eller probbindning, vilket resulterar i misslyckad detektion av förekomst av virus.
- På grund av inneboende skillnader mellan metoder rekommenderas användaren, innan en metod byts ut mot en annan, att genomföra metodkorrelationsanalyser i laboratoriet för att bestämma skillnaderna mellan metoderna. Etthundra procent överensstämmelse mellan resultaten ska inte förväntas på grund av de tidigare nämnda skillnaderna mellan metoderna. Användarna ska följa sina egna specifika regler och procedurer.
- Falskt negativa eller ogiltiga resultat kan uppstå på grund av interferens. Internkontrollen ingår i **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative** för att bidra till att prover som innehåller ämnen som kan störa nukleinsyra-isoleringen och PCR-amplifieringen kan identifieras.
- Tillsats av AmpErase-enzym i **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Master Mix**-reagens möjliggör selektiv amplifiering av target-RNA. Kontamination av reagens kan dock endast undvikas om god laboratoriesed tillämpas och de förfaranden som beskrivs i den här bruksanvisningen följs noga.

Använda pooling baserat på prevalens

Pooling kan öka kapaciteten i laboratorierna vid testning av prover från populationer med låg prevalens av SARS-CoV-2. I populationer med högre prevalens förordas mindre poolstorlekar eller individuell provtestning.

Vid fastställande av poolstrategi bör laboratorierna överväga lämpligheten hos poolstrategin baserat på positivitetsgraden i den population som testas samt effektiviteten i poolingarbetsflödet. Laboratorierna bör också överväga sensitiviteten vid poolad testning baserat på analysens detektionsgräns.

Tabell 20 visar uppskattad maximal effektivitet som uppnås baserat på pooling med n prover och procentandelen SARS-CoV-2-positiva prover i en population.

Tabell 20 Effektivitet för pooling baserat på prevalens

P, procent positiva personer i den testade populationen	n_{max} effektivitet (n motsvarar maximal effektivitet)	Effektivitet (F) för pooling av n prover (en maximal ökning av antalet testade patienter med Dorfman's poolingstrategi)
1-4 %	6	4,44-2,60
5-6 %	6	2,32-2,10
7-12 %	6	1,92-1,42
13-25 %	6	1,36-1,01
1-4 %	5	4,02-2,60
5-6 %	5	2,35-2,15
7-12 %	5	1,98-1,49
13-25 %	5	1,43-1,04
1-4 %	4	3,46-2,50
5-6 %	4	2,30-2,13
7-12 %	4	1,99-1,54
13-25 %	4	1,48-1,07
1-4 %	3	2,75-2,23
5-6 %	3	2,10-1,99
7-12 %	3	1,89-1,53
13-25 %	3	1,48-1,10
1-4 %	2	1,92-1,73
5-6 %	2	1,67-1,62
7-12 %	2	1,57-1,38
13-25 %	2	1,35-1,07

Eftersom en positiv pool kräver individuell omtestning av varje prov i poolen beror effektiviteten hos en poolingstrategi på positivitetsgraden. Effektiviteten (F) av pooling med n prover för positivitetsgrad (P) kan beräknas med formeln $F=1/(1+1/n-(1-P)n)$. Effektiviteten (F) indikerar hur många fler prover som kan testas med pooler med n prover jämfört med individuell testning. Exempelvis ökar en poolingstrategi med 6 prover antalet testade prover 2,10 gånger för en positivitetsgrad P på 6 % ($F = 2,10$). Om $F = 2,10$ kan 1 000 tester täcka testning av i genomsnitt 2 100 prover.

Utvärdering av icke-klinisk prestanda

Systemekvivalens

Systemekvivalensen för systemen **cobas® 5800**, **cobas® 6800** och **cobas® 8800** påvisades genom studier av prestandan. Data som presenteras i denna bruksanvisning ger stöd för motsvarande prestanda för alla system.

Viktiga prestandaegenskaper

Analytisk sensitivitet (detektionsgräns) – pinnprovstyper

Vid studierna av detektionsgränsen (LoD) fastställs den lägsta detekterbara koncentrationen av SARS-CoV-2 vid vilken mer än eller lika många som 95 % av alla (sant positiva) replikat testade positivt.

För att fastställa LoD späddes WHO:s internationella standard för SARS-CoV-2-RNA (NIBSC-kod: 20/146) seriellt i en simulerad klinisk matris. Totalt 5 koncentrationsnivåer och 3 oberoende spädningsserier testades med totalt 24 replikat per koncentration och lot, med ytterligare 60 replikat av ett blankprov (dvs. pooler med kliniska prover).

Så som det visas i Tabell 21 och Tabell 22 var koncentrationsnivån 250 IU/ml för SARS-CoV-2 (target 1) och 125 IU/ml för pan-sarbecovirus (target 2) med observerade träffsannolikheter som var större än eller lika med 95 %, och de 95-procentiga träffsannolikheterna med probitanalys var 200 IU/ml för SARS-CoV-2 (target 1) och 102 IU/ml för pan-sarbecovirus (target 2).

Tabell 21 Sammanfattning av LoD för SARS-CoV-2 med WHO:s internationella standard (NIBSC-kod: 20/146)

Virusstam	Kitlot	95 % probit [IU/ml]	95 % CI för probit [IU/ml]	Träffsannolikhet ≥ 95 % [IU/ml]	Medel-Ct vid ≥ 95 % träffsannolikhet
WHOs internationella standard för SARS-CoV- 2-RNA (NIBSC-kod: 20/146)	Lot 1	202	157–319	250	33,2
	Lot 2	121	97–183	125	34,1
	Lot 3	259	196–413	250	33,2
	Lot 1–3	200	170–252	250	33,4

Tabell 22 Sammanfattning av LoD för pan-sarbecovirus med WHO:s internationella standard (NIBSC-kod: 20/146)

Virusstam	Kitlot	95 % probit [IU/ml]	95 % CI för probit [IU/ml]	Träffsannolikhet ≥ 95 % [IU/ml]	Medel-Ct vid ≥ 95 % träffsannolikhet
WHOs internationella standard för SARS-CoV- 2-RNA (NIBSC-kod: 20/146)	Lot 1	83	64–147	125	35,2
	Lot 2	67	46–454	125	36,0
	Lot 3	132	99–233	125	34,8
	Lot 1–3	102	83–140	125	35,3

Sensitiviteten hos analysen fastställdes även genom att ett odlat virus av ett isolat från en patient i USA (USA-WA1/2020, katalognummer NR-52281, lotnummer 70033175, 2,8E+05 TCID₅₀/ml⁸) späddes seriellt i simulerad klinisk matris. Totalt 7 koncentrationsnivåer, med 3-faldiga seriespädningar mellan nivåerna, testades med totalt 21 replikat per koncentration, med ytterligare 10 replikat av ett blankprov (dvs. simulerad klinisk matris).

I Tabell 23 visas att koncentrationnivån med observerade träffsannolikheter som var större än eller lika med 95 % var 0,009 och 0,003 TCID₅₀/ml för SARS-CoV-2 (target 1) respektive pan-sarbecovirus (target 2). I Tabell 24 visas att 95-procentiga träffsannolikheter med probitanalys var 0,007 och 0,004 TCID₅₀/ml för SARS-CoV-2 (target 1) respektive pan-sarbecovirus (target 2).

Tabell 23 LoD-bestämning med USA-WA1/2020-stam

Stam	Koncentration [TCID ₅₀ /ml]	Totalt giltiga resultat	Träff-sann. [%]**		Medel-Ct*	
			Target 1	Target 2	Target 1	Target 2
USA-WA1/2020* (stamlösningskoncentration 2,8E+05 TCID ₅₀ /ml) Lot 70033175***	0,084	21	100	100	31,0	33,0
	0,028	21	100	100	31,8	34,1
	0,009	21	100	100	32,7	35,2
	0,003	21	38,1	100	33,5	36,4
	0,001	21	0	52,4	n/a	37,9
	0,0003	21	0	14,3	n/a	37,2
	0,0001	21	0	9,5	n/a	38,5
	0 (blankprov)	10	0	0	n/a	n/a

* Följande reagens deponerades av Centers for Disease Control and Prevention och erhöles genom BEI Resources, NIAID, NIH: SARS-relaterat coronavirus 2, isolat USA-WA1/2020, NR-52281.

** Alla replikat där target 1 var positivt var även positiva för target 2.

*** Baserat på informationen som tillhandahålls i analyscertifikatet från leverantören så är 1 TCID₅₀/ml lika med 7393 genomekvivalenter enligt ddPCR.

Tabell 24 95-procentiga träffsannolikheter med probitanalys med USA-WA1/2020-stam

Stam	95-procentig träffsannolikhet med probitanalys [TCID ₅₀ /ml]	
	Target 1	Target 2
USA-WA1/2020 (stamlösningskoncentration 2,8E+05 TCID ₅₀ /ml)	0,007 (95 % CI: 0,005–0,036)	0,004 (95 % CI: 0,002–0,009)

Analytisk sensitivitet (detektionsgräns) – salivprovstyper

Vid studierna av detektionsgränsen (LoD) fastställs den lägsta detekterbara koncentrationen av SARS-CoV-2 vid vilken mer än eller lika många som 95 % av alla (sant positiva) replikat testade positivt.

För att fastställa LoD spädde WHO:s internationella standard för SARS-CoV-2-RNA (NIBSC-kod: 20/146) seriellt i pooler med negativa kliniska salivprover. Totalt 8 koncentrationnivåer och 3 beroende spädningsserier/salivpooler testades med totalt 32 replikat per koncentration och lot, med ytterligare 96 replikat av ett blankprov (dvs. pooler med kliniska prover).

Så som det visas i Tabell 25 och Tabell 26 var koncentrationnivåerna 150 IU/ml för SARS-CoV-2 (target 1) och 75 IU/ml för pan-sarbecovirus (target 2) med observerade träffsannolikheter som var större än eller lika med 95 %, och de 95-procentiga träffsannolikheter med probitanalys var 92 IU/ml för SARS-CoV-2 (target 1) och 72 IU/ml för pan-sarbecovirus (target 2).

Tabell 25 Sammanfattning av LoD för SARS-CoV-2 med WHO:s internationella standard (NIBSC-kod: 20/146)

Virusstam	Kitlot	95 % probit [IU/ml]	95 % CI för probit [IU/ml]	Träffsannolikhet ≥ 95 % [IU/ml]	Medel-Ct vid ≥ 95 % träffsannolikhet
WHO:s internationella standard för SARS-CoV- 2-RNA (NIBSC-kod: 20/146)	Lot 1	102	76–156	150	34,0
	Lot 2	92	71–140	150	33,9
	Lot 3	82	64–121	150	33,8
	Lot 1–3	92	78–114	150	33,9

Tabell 26 Sammanfattning av LoD för pan-sarbecovirus med WHO:s internationella standard (NIBSC-kod: 20/146)

Virusstam	Kitlot	95 % probit [IU/ml]	95 % CI för probit [IU/ml]	Träffsannolikhet ≥ 95 % [IU/ml]	Medel-Ct vid ≥ 95 % träffsannolikhet
WHO:s internationella standard för SARS-CoV- 2-RNA (NIBSC-kod: 20/146)	Lot 1	62	48–94	75	36,6
	Lot 2	75	54–128	150	35,6
	Lot 3	79	58–130	75	36,5
	Lot 1–3	72	60–92	75	36,5

Inklusivitet

Inklusiviteten för cobas® SARS-CoV-2 Qualitative för detektion av SARS-CoV-2 bekräftades genom att testa nio SARS-CoV-2-stammar, inklusive sex olika stammar. Den lägsta koncentrationen vid vilken alla fyra testade replikaten var positiva rapporteras i Tabell 27.

Tabell 27 Sammanfattning av inklusivitet

Stam	Katalognummer	Lotnr	Testkoncentration med 100 % positivitet
Hong Kong/VM20001061/2020	0810590CFHI	325659	1,06E+02 kp/ml
Italien-INMI1	0810589CFHI	325658	1,00E+02 kp/ml
USA-WA1/2020	0810587CFHI	325656	5,03E+01 kp/ml
UK (B.1.1.7)	0810614CFHI	326230	2,4E+01 kp/ml
Japan/Brasilien (P.1)	NR-54982	70042875	1,9E+02 kp/ml
Sydafrika (B.1.351)	0810613CFHI	326229	2,4E+01 kp/ml
US NY (B.1.526)	NR-55359	70043342	1,9E+02 kp/ml
Indien (B.1.617.1)	NR-55486	70044706	2,5E+02 kp/ml
Indien (B.1.617.2)	NR-55611	70045238	7,0E+01 kp/ml

Precision

Precisionen inom laboratoriet granskades med hjälp av en panel av SARS-CoV-2-odlingar (USA-WA1/2020, värmeinaktiverade) spädda i simulerad klinisk matris i Universal Transport Media. Källor för variabilitet undersöktes med en panel bestående av tre koncentrationsnivåer med hjälp av tre loter av cobas® SARS-CoV-2 Qualitative-reagens och tre instrument under 15 instrumentdagar (2 körningar/dag $\times$ 3 instrument $\times$ 5 dagar/instrument) vid totalt 30 körningar. En beskrivning av precisionspanelen och de observerade positivitetsvärdena visas i Tabell 28. Alla negativa panelprover var negativa i testerna under hela studien. Analys av standardavvikelser och variationskoefficienter (CV) i procent för Ct-värdena från tester som utförts på positiva panelprover (se Tabell 29) gav totalt sett CV-procentvärden från 1,1 % till 2,2 % för cobas® SARS-CoV-2 Qualitative.

Tabell 28 Sammanfattning av precision inom laboratoriet

Target	Panelprov	Nivå ($\times$ LoD)	Positiva resultat	Totalt antal resultat	Positivitets- %	Tvåsidigt 95 % CI, nedre gräns	Tvåsidigt 95 % CI, övre gräns
Target 1 (SARS-CoV-2)	Svagt positiva	$\sim 0,3 \times$	9	90	10 %	5 %	18 %
	Lågt positiva	$\sim 1,0 \times$	82	90	91 %	83 %	96 %
	Måttligt positiva	$\sim 3,0 \times$	90	90	100 %	96 %	100 %
Target 2 (pan- sarbecovirus)	Svagt positiva	$\sim 0,3 \times$	31	90	34 %	25 %	45 %
	Lågt positiva	$\sim 1,0 \times$	84	90	93 %	86 %	97 %
	Måttligt positiva	$\sim 3,0 \times$	90	90	100 %	96 %	100 %
N/A	Negativa	Blank	0	90	0 %	0 %	4 %

Tabell 29 Medelvärde, standardavvikelse och variationskoefficient i % för Ct-värden efter positiva panelprover

Target	Nivå ($\times$ LoD)	Träff- sanno- likhet	Medel- Ct	Instrument- till-instrument		Lot-till-lot		Dag-till-dag		Mellan körningar		Inom körning		Totalt	
				SD	CV %	SD	CV %	SD	CV %	SD	CV %	SD	CV %	SD	CV %
Target 1 (SARS-CoV-2)	$\sim 0,3 \times$	10,0 %	32,51	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	1,4	0,5	1,4
	$\sim 1,0 \times$	91,1 %	32,1	0,0	0,0	0,2	0,6	0,1	0,3	0,0	0,0	0,6	1,8	0,6	1,9
	$\sim 3,0 \times$	100,0 %	31,18	0,0	0,0	0,2	0,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,9	0,4	1,1
Target 2 (pan- sarbecovirus)	$\sim 0,3 \times$	34,4 %	35,36	0,0	0,0	0,5	1,3	0,3	0,8	0,1	0,2	0,5	1,5	0,8	2,2
	$\sim 1,0 \times$	93,3 %	34,21	0,0	0,0	0,1	0,3	0,2	0,6	0,0	0,0	0,7	2	0,7	2,2
	$\sim 3,0 \times$	100,0 %	32,9	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	1,1	0,4	1,1

Analytisk specificitet/korsreaktivitet

En panel med 48 virus, bakterier och svampar (inklusive sådana som normalt finns i luftvägarna) testades med cobas® SARS-CoV-2 Qualitative för att bedöma den analytiska specificiteten. Organismerna som listas i Tabell 30 spikades vid koncentrationer på 1×10^5 enheter/ml för virus och 1×10^6 enheter/ml för andra organismer, om inget annat anges.

Testerna utfördes med varje potentiellt interfererande organism vid förekomst och frånvaro av SARS-CoV-2-target (spikad vid $\sim 3 \times$ LoD). Ingen av organismerna interfererade med testets prestanda. Testningen av SARS-CoV-1 genererade ett förväntat positivt resultat för pan-sarbecovirus.

Tabell 30 Testresultat för korsreaktivitet

Mikroorganism	Koncentration
Humant coronavirus 229E	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Humant coronavirus OC43	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Humant coronavirus HKU1	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Humant coronavirus NL63	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
MERS-coronavirus	1,0E+05 genomisk ekvivalens/ml
SARS-coronavirus	1,0E+05 PFU/ml
Adenovirus B (typ 34)	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Bocavirus	1,0E+05 kp/ml
Cytomegalovirus	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Epstein-Barr-virus	1,0E+05 kp/ml
Humant metapneumovirus (hMPV)	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Mässlingvirus	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Påssjukesvirus	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Parainfluensavirus typ 1	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Parainfluensavirus typ 2	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Parainfluensavirus typ 3	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Parainfluensavirus typ 4	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Influenta A (H1N1)	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Influenta A-virus (H1N1-2009, H1N3, H3N2)	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Influenta B	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Enterovirus E (typ 1)	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Parechovirus	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Respiratoriskt syncytialvirus	1,0E+05 PFU/ml
Rhinovirus	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
<i>Candida albicans</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1,0E+06 TCID ₅₀ /ml
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Escherichia coli</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Lactobacillus gasseri</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Legionella pneumophila</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Legionella jordanis</i> (ej <i>pneumophila</i>)	1,0E+06 CFU/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1,0E+06 celler/ml
<i>Neisseria elongata</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Neisseria meningitidis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	1:20 av patientprovet

Mikroorganism	Koncentration
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Streptococcus salivarius</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Bordetella pertussis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,0E+06 CFU/ml
Poolad nässköljvätska	1:20 av patientprovet

Interferens

Effekten av exogena substanser som potentiellt utsöndrats i luftvägsprover utvärderades (Tabell 31). Varje potentiellt interfererande substans testades vid eller över kliniskt relevanta nivåer i negativ simulerad klinisk matris stabiliserad i Universal Transport Media vid frånvaro och förekomst av SARS-CoV-2-target (spikad vid $\sim 3 \times \text{LoD}$).

Ingen av substanserna interfererade med testets prestanda genom att generera falskt negativa, falskt positiva eller ogiltiga resultat.

Tabell 31 Lista över exogena substanser testade för interferens

Substans	Koncentration
Oxymetazolin	0,011 mg/ml
<i>Galphimia glauca</i> , <i>Luffa operculata</i> , sabadilla	0,023 mg/ml
Lidokain och fenylefrin	2,68 mg/ml
Budesonid	0,039 mg/ml
Fenol	0,47 mg/ml
Flutikasonpropionat	166,67 µg/ml
Mupirocin	0,20 mg/ml
Zanamivir	0,0015 mg/ml
Oseltamivir	0,0073 mg/ml
Bensokain och mentol	5,00 mg/ml
Tobramycin	0,018 mg/ml
Petroleumgelé	1 % (vikt/volym)
Nikotin	1 % (vikt/volym)
Syntetisk kamfer, eukalyptusolja och mentolsalva	1 % (vikt/volym)
NaCl 0,65 %, fenylkarbinol, bensalkoniumklorid	1 % (vikt/volym)

Endogena substanser som kan förekomma i luftvägsprover testades för interferens (Tabell 32). Varje potentiellt interfererande substans testades vid eller över kliniskt relevanta nivåer i negativ simulerad klinisk stabiliserad i Universal Transport Media vid frånvaro och förekomst av SARS-CoV-2-target (spikad vid $\sim 3 \times \text{LoD}$).

Ingen av substanserna interfererade med testets prestanda genom att generera falskt negativa, falskt positiva eller ogiltiga resultat.

Tabell 32 Lista över endogena substanser testade för interferens

Substans	Koncentration
Humant genomiskt DNA	20 ng/μl
Slem	En sputumprovpinne/ml
Humana perifera mononukleära blodceller (PBMC)	1,0E+03 celler/μl
Humant helblod	1 % (volymprocent)
Humant helblod	2 % (volymprocent)
Humant helblod	5 % (volymprocent)

Matrisekvivalens – UTM-RT/UVT, cobas® PCR Media och fysiologisk saltlösning 0,9 %

Ekvivalensen mellan simulerad och verklig klinisk matris utvärderades med nasofaryngeala, nasala och orofaryngeala pinnprover. WHO:s internationella standard användes för att formulera paneler till en targetkoncentration på ungefär $3 \times \text{LoD}$ (över LoD), $1 \times \text{LoD}$ (vid LoD) och $0,3 \times \text{LoD}$ (under LoD) i poolade negativa kliniska prover av vardera provtyp (NPS, NS, OPS och simulerade), stabiliserade i Universal Transport Media. Tjugofem replikat per koncentration testades för varje provtyp. Alla replikat som testades vid $1 \times \text{LoD}$ - och $3 \times \text{LoD}$ -koncentrationerna var positiva för SARS-CoV-2 för alla fyra provtyperna. Simulerad klinisk matris, nasofaryngeala, nasala och orofaryngeala pinnprover är godkända för användning med cobas® SARS-CoV-2 Qualitative.

Ekvivalens för insamlingsmedia – UTM-RT/UVT, cobas® PCR Media och fysiologisk saltlösning 0,9 %

Ekvivalensen mellan olika provtagningsmedium (UTM-RT/UVT, cobas® PCR Media och saltlösning) utvärderades. Ekvivalensen mellan UTM-RT/UVT och cobas® PCR Media utvärderades med WHO:s internationella standard för SARS-CoV-2-RNA (NIBSC-kod: 20/146). WHO:s internationella standard användes för att formulera targetkoncentrationer på ungefär $2 \times \text{LoD}$ (lågt positivt) och $4 \times \text{LoD}$ (måttligt positivt) till parade individuella negativa kliniska prover, stabiliserade antingen i Universal Transport Media (UTM-RT/UVT) eller cobas® PCR Media (CPM).

Ekvivalensen mellan UTM-RT/UVT och fysiologisk saltlösning 0,9 % utvärderades med odlad virus (USA-WA1/2020-stam). Det odlade viruset användes för att formulera targetkoncentrationer på ungefär $2 \times \text{LoD}$ (lågt positivt) och $4 \times \text{LoD}$ (måttligt positivt) till parade individuella negativa kliniska prover, stabiliserade antingen i Universal Transport Media (UTM-RT/UVT) eller fysiologisk saltlösning 0,9 % (NaCl).

Minst 20 replikat per lågt positivt prov och 10 replikat per måttligt positivt prov testades för varje typ av provtagningsmedium. Alla testade replikat var positiva för SARS-CoV-2 i alla tre typerna av provtagningsmedium. UTM-RT/UVT, cobas® PCR Media och fysiologisk saltlösning 0,9 % är godkända för användning med cobas® SARS-CoV-2 Qualitative.

Felfrekvens inom hela systemet

Felfrekvensen inom hela systemet bedömdes genom att testa 100 prover av simulerad klinisk matris spikad med WHO:s internationella standard för SARS-CoV-2-RNA (syra-värmeinaktiverat England/02/2020-isolat, NIBSC-kod: 20/146) till en koncentration på ungefär $3 \times \text{LoD}$. Resultaten i den här studien fastställde att samtliga replikat var giltiga och positiva för SARS-CoV-2, vilket gav en felfrekvens inom hela systemet på 0 % med ett övre ensidigt 95-procentigt konfidensintervall på 2,95 %.

Korskontamination

Studier utfördes för att utvärdera potentiell korskontamination på systemen **cobas**® 6800/8800 vid användning av **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative. Korskontamination kan orsaka falskt positiva resultat. I den här prestandastudien fastställdes procenttalet för korskontamination mellan prover för **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative till 0,0 % (0/239; med ett övre ensidigt 95-procentigt CI på 1,25 %) i UTM-prover och 0,6 % (3/480; med ett 95-procentigt CI från 0,1 % till 1,8 %) i salivprover när positiva prover med höga virusnivåer och negativa prover testades omväxlande under flera körningar. Positiva prover med höga virusnivåer i studien bereddes för att generera ett Ct-värde som överstiger den 95:e percentilen för alla positiva prover som observerats via realövervakning av **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative (> 10 miljoner resultat). Sannolikheten för att påträffa sådana prover vid rutinmässig användning av **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative är proportionell mot SARS-CoV-2-prevalensen i testpopulationen. Därför kommer procenttalet för korskontamination mellan salivprover för **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative vid rutinmässig användning troligen vara mindre än $0,6 \% \times 5 \% \times \text{SARS-CoV-2-prevalensen (i procent) i testpopulationen}$. Med en antagen prevalens på 10 % skulle det uppskattade procenttalet för korskontamination vara $0,6 \% \times 5 \% \times 10 \% = 0,003 \%$.

Prestanda i provpooler

Prestandan för **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative vid testning av nasofaryngeala prover som samlats upp i UTM eller UVT utvärderades med ett **cobas**® 6800-system och ett **cobas**® 8800-system. Trettio positiva prover testades individuellt i pooler om 6 med 1 positivt och 5 negativa prover, samt i pooler om 3 med 1 positivt och 2 negativa prover. Dessutom testades negativa prover individuellt, i 20 negativa pooler om 6, och i 20 negativa pooler om 2.

De 30 individuella positiva proverna hade target 2-Ct-värden för pan-sarbecovirus mellan 15,1–35,3, inklusive en del med 8 lågt positiva prover (~27 % av proverna) med target 2-Ct-värden mellan 33,4 och 35,3. Delen lågt positiva prover låg vid 2–3 Ct (faktiskt värde 1,1–3) av medel-Ct för target 2 vid detektionsgränsen.

Prestandan vid testning av provpoolerna om 6 och poolerna om 3 med ett positivt prov vardera, jämfört med testning av individuella prover visas i Tabell 33 respektive Tabell 34. Positiva och presumtivist positiva resultat (som definieras i Tabell 19) användes för beräkningen av den positiva procentuella överensstämmelsen (pooler jämfört med individuella prover), då alla inkluderade prover skulle kräva omtestning som separata individuella prover. Resultaten är sammanfattade för alla prover, och separat sammanfattade för delen med lågt positiva prover, för varje testad poolstorlek.

Tabell 33 Reaktivitet i positiva provpooler om 6

Prover i pooler om 6	Negativa poolresultat	Ogiltiga poolresultat	Positiva eller presumtvt positiva poolresultat	Totalt N giltiga poolresultat	Överensstämmelse för positiv procentandel (pooler jämfört med individuella)
Positiva (inklusive lågt positiva)	0	0	30*	30	100 % (30/30) (95 % CI: 88,6–100 %)
Lågt positiva	0	0	8*	8	100 % (8/8) (95 % CI: 67,6–100 %)

* Obs! Ett lågt positivt prov var presumtvt positivt vid testning i en pool om 6.

Tabell 34 Reaktivitet i positiva provpooler om 3

Prover i pooler om 3	Negativa poolresultat	Ogiltiga poolresultat	Positiva eller presumtvt positiva poolresultat	Totalt N giltiga poolresultat	Överensstämmelse för positiv procentandel (pooler jämfört med individuella)
Positiva (inklusive lågt positiva)	0	0	30	30	100 % (30/30) (95 % CI: 88,6–100 %)
Lågt positiva	0	0	8	8	100 % (8/8) (95 % CI: 67,6–100 %)

Prestandan vid testning av provpoolerna om 6 och poolerna om 2 med endast negativa prover, jämfört med testning av individuella prover visas i Tabell 35.

Tabell 35 Specificitet i negativa provpooler om 6 och pooler om 2

Poolstorlek	Negativa poolresultat	Ogiltiga poolresultat	Positiva eller presumtvt positiva poolresultat	Totalt N giltiga poolresultat	Observerad andel negativa
Pooler om 6	20	0	0	20	100 % (20/20) (95 % CI: 83,9–100 %)
Pooler om 2	20	0	0	20	100 % (20/20) (95 % CI: 83,9–100 %)

Obs! Det kan hända att vissa positiva prover inte detekteras när de späds och testas i pooler. Vid uppskattningarna av prestanda ovan kan bristen på detektion från testning i pooler vara underskattad. Laboratorier ska också beakta analysens detektionsgräns vid utvärdering av testning i pooler (se **Varningar och säkerhetsåtgärder**).

Utvärdering av klinisk prestanda

Prestanda med kliniska prover – pinnprovstyper

Prestandan för **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative utvärderades över tre studier med arkiverade eller färska, prospektivt insamlade prover. I alla tre studierna jämfördes kombinerat prestandan för **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative på fyra externa testplatser (en plats i EU, tre i USA) med en vanlig högsensitiv CE-IVD SARS-CoV-2-analys som jämförande metod. Proverna i samtliga studier samlades upp i VTM.

Den första studien bestod av arkiverade nasofaryngeala pinnprover (NPS) från personer med tecken och symptom på en luftvägsinfektion som utvärderades på en extern plats. Den andra studien bestod av arkiverade prover från personer utan symptom på COVID-19 och utan andra anledningar att misstänka COVID-19 som utvärderades på en extern plats. Den sista studien var en stor multicenterstudie med tre externa testplatser där prospektivt insamlade färska kliniska prover från personer med tecken och symptom på en luftvägsinfektion utvärderades. Deltagare från 12 geografiskt skilda sjukvårdsinrättningar lämnade NPS- och NS-prover (nasala pinnprover) som en del av en dubbel insamlingsprocedur där (a) insamlingsordningen varierades så att det första insamlade provet var ~50 % NPS och ~50 % NS, och (b) insamlingsmetoden för NS-prover också varierades för att få ~50 % erhållna med självprovtagning och ~50 % insamlade av sjukvårdspersonal.

Totalt 1 500 SARS-CoV-2-resultat från nasofaryngeala pinnprover i de tre studierna var utvärderingsbara och inkluderades i dataanalysen. Precisionen (metodkorrelation) för **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative i jämförelse med en högsensitiv CE-IVD SARS-CoV-2-analys visas i Tabell 36. Totalt sett var den procentuella överensstämmelsen för positiva resultat (PPA) för **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative 97,2 % (140/144) och den procentuella överensstämmelsen för negativa resultat (NPA) var 99,9 % (1 354/1 356).

Tabell 36 Sammanfattning av klinisk NPS-prestanda för **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative

Provtyp	Target	Totalt (N)	PPA	PPA LCL 95 % CI (Score)	PPA UCL 95 % CI (Score)	NPA	NPA LCL 95 % CI (Score)	NPA UCL 95 % CI (Score)
Nasofaryngeal	SARS-CoV-2	1500	97,2 % (140/144)	93,1 %	98,9 %	99,9 % (1 354/1 356)	99,5 %	100 %

CI = konfidensintervall, LCL = nedre konfidensgräns, NPA = procentuell överensstämmelse för negativa resultat, PPA = procentuell överensstämmelse för positiva resultat, UCL = övre konfidensgräns.

Den ovan nämnda prospektiva multicenterstudien var även utformad för att utvärdera prestandan för **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative-testet med NPS- och NS-prover från personer med misstänkt luftvägsinfektion. I den här studien användes en metod med en sammansatt komparator där upp till 3 högsensitiva CE-IVD SARS-CoV-2-analyser användes på olika laboratorieplatser för att fastställa infektionsstatusen via majoritetsregeln. Resultatet för den sammansatta komparatorn definierades som de överensstämmande resultaten från 2 jämförande analyser (test A och test B). Vid avvikelser mellan de 2 första jämförande analyserna testades provet med en tredje analys (test C) och resultatet från det testet fastställde statusen för den sammansatta komparatorn.

Vid jämförelse med resultatet för den sammansatta komparatorn gav **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative en procentuell överensstämmelse för positiva resultat (PPA) på 98,7 % för NPS-prover och 97,4 % för NS-prover. Den procentuella överensstämmelsen för negativa resultat (NPA) var 99,7 % för NPS-prover och 99,3 % för NS-prover. **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative visade även liknande prestanda vid användning av nasala pinnprover erhållna med självprovtagning och tagna av sjukvårdspersonal, vilket visas i Tabell 37.

Tabell 37 Sammanfattning av klinisk NPS/NS-prestanda för **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative – prospektiv utvärdering jämfört med den sammansatta NPS-komparatorn

Provtyp	Target	Totalt (N)	PPA	PPA LCL 95 % CI (Score)	PPA UCL 95 % CI (Score)	NPA	NPA LCL 95 % CI (Score)	NPA UCL 95 % CI (Score)
Nasofaryngeal*	SARS-CoV-2	938	98,7 % (77/78)	93,1 %	99,8 %	99,7 % (857/860)	99,0 %	99,9 %
Nasalt pinnprov	SARS-CoV-2	934	97,4 % (76/78)	91,1 %	99,3 %	99,9 % (855/856)	99,3 %	100,0 %
Nasalt pinnprov – sjelvprovtagning	SARS-CoV-2	478	100,0 % (40/40)	91,2 %	100,0 %	100,0 % (438/438)	99,1 %	100,0 %
Nasalt pinnprov – provtagning av sjukvårdspersonal	SARS-CoV-2	456	94,7 % (36/38)	82,7 %	98,5 %	99,8 % (417/418)	98,7 %	100,0 %

CI = konfidensintervall, LCL = nedre konfidensgräns, NPA = procentuell överensstämmelse för negativa resultat, PPA = procentuell överensstämmelse för positiva resultat, UCL = övre konfidensgräns, HCW = sjukvårdspersonal.

* Data för nasofaryngeala prover från den prospektiva studien är inkluderade i både Tabell 36 och Tabell 37. Test A för den sammansatta SARS-CoV-2-komparatorn var samma metod som användes som enskild komparator i den sammanfattande analysen för alla tre studierna.

För att utvärdera analysens prestanda med orofaryngeala pinnprover (OPS) deltog totalt 549 personer från september till oktober 2021, av vilka prover från 511 personer inkluderades i analyspopulationen och 38 exkluderades (26 på grund av problem vid provleverans/märkning och 12 på grund av incidentrapporter/protokollavvikelser). Av de 511 inkluderade personerna var 329 ej möjliga att utvärdera på grund av ett kvalitetsmeddelande för den jämförande reagensloten, och för 1 person testades inte OPS-provet på grund av läckage från provröret. De återstående 181 personerna hade minst 1 prov med bedömbara OPS-testresultat. Två av de här proverna gav dock obestämda resultat med den sammansatta komparatorn på det parade NPS-provet, vilket resulterade i totalt 179 bedömbara NPS-prover parade med OPS-prover. Vid självrapporterad COVID-19-vaccinationsstatus var 92 (50,8 %) av de 181 deltagarna fullt vaccinerade.

Vid jämförelse med resultatet för den sammansatta NPS-komparatorn gav **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative en PPA på 100,0 % för NPS-prover och 98,7 % för OPS-prover (Tabell 38).

Tabell 38 Sammanfattning av klinisk prestanda för **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative för orofaryngeala pinnprover (OPS) jämfört med den sammansatta NPS-komparatorn

Target	Jämförande provtyp	Totalt (N)	PPA	PPA LCL 95 % CI (Score)	PPA UCL 95 % CI (Score)	NPA	NPA LCL 95 % CI (Score)	NPA UCL 95 % CI (Score)
SARS-CoV-2	NFP	179	100 % (21/21)	84,5 %	100 %	98,7 % (156/158)	95,5 %	99,7 %

Prestanda med kliniska prover – salivprov

Prestandan för cobas® SARS-CoV-2 Qualitative utvärderades med prospektivt insamlade prover. I studien jämfördes prestandan för cobas® SARS-CoV-2 Qualitative vid en extern testplats inom EU med tre parade resultat för nasofaryngeala pinnprover från cobas® SARS-CoV-2 Qualitative som komparator. Nasofaryngeala prover samlades upp i RT-UTM och salivprover samlades upp som ren saliv i en steril behållare.

I studien utvärderades prospektivt insamlade kliniska prover från personer med tecken och symptom på en luftvägsinfektion, samt från personer utan tecken och symptom på en luftvägsinfektion. Deltagarna lämnade nasofaryngeala pinnprover och salivprover som en del av en dubbel insamlingsprocedur.

Parade prover från totalt 652 personer var utvärderingsbara och inkluderades i dataanalysen, med 298 patienter (45,7 %) som hade symptom och 354 patienter (54,3 %) som var utan symptom vid tidpunkten för provtagningen. Precisionen (metod-korrelation) för cobas® SARS-CoV-2 Qualitative med saliv i jämförelse med cobas® SARS-CoV-2 Qualitative vid användning av nasofaryngeala pinnprover visas i Tabell 39. Totalt sett var den procentuella överensstämmelsen för positiva resultat (PPA) mellan provtyperna saliv och nasofaryngealt pinnprov 82,2 % (120/146) för cobas® SARS-CoV-2 Qualitative, och den procentuella överensstämmelsen för negativa resultat (NPA) var 97,2 % (492/506).

Tabell 39 Sammanfattning av klinisk prestanda för cobas® SARS-CoV-2 Qualitative med saliv i jämförelse med NPS

Provtyp	Target	Totalt (N)	PPA	PPA LCL 95 % CI (Score)	PPA UCL 95 % CI (Score)	NPA	NPA LCL 95 % CI (Score)	NPA UCL 95 % CI (Score)
Saliv	SARS-CoV-2	652	82,2 % (120/146)	75,2 %	87,5 %	97,2 % (492/506)	95,4 %	98,3 %

CI = konfidensintervall, LCL = nedre konfidensgräns, NPA = procentuell överensstämmelse för negativa resultat, PPA = procentuell överensstämmelse för positiva resultat, UCL = övre konfidensgräns.

Den procentuella överensstämmelsen för positiva resultat för cobas® SARS-CoV-2 Qualitative vid användning av salivprover i jämförelse med cobas® SARS-CoV-2 Qualitative vid användning av nasofaryngeala pinnprover visas i Tabell 40 slumpmässigt uppdelat i grupper efter virusnivå. Den procentuella överensstämmelsen för positiva resultat för cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Positive (PPA) mellan provtyperna saliv och nasofaryngealt pinnprov var 97,9 % (47/48) för NPS-prover med en hög virusnivå (Ct för target 1 (SARS-CoV-2) ≤ 23), 100,0 % (50/50) för NPS-prover med en måttligt hög virusnivå (Ct för target 1 (SARS-CoV-2) > 23 till 30), och 47,9 % (23/48) för NPS-prover med en låg virusnivå vid och under detektionsgränsen för provtypen NPS (Ct för target 1 (SARS-CoV-2) > 30).

Tabell 40 Procentuell överensstämmelse för positiva resultat för **cobas®** SARS-CoV-2 Qualitative med saliv i jämförelse med virusnivån som detekterats i det parade NPS-provet

Virusivå baserat på Ct* för parat NPS-prov	Target	Totalt (N)	PPA	PPA LCL 95 % CI (Score)	PPA UCL 95 % CI (Score)
Högt (NPS Ct ≤ 23)	SARS-CoV-2	48	97,9 % (47/48)	89,1 %	99,6 %
Måttligt högt (NPS Ct > 23 till Ct ≤ 30)	SARS-CoV-2	50	100,0 % (50/50)	92,9 %	100,0 %
Lågt (NPS Ct > 30, vid och under LoD för provtypen NPS)	SARS-CoV-2	48	47,9 % (23/48)	34,5 %	61,7 %

CI = konfidensintervall, LCL = nedre konfidensgräns, NPA = procentuell överensstämmelse för negativa resultat, PPA = procentuell överensstämmelse för positiva resultat, UCL = övre konfidensgräns.

* Ct för target 1 (SARS-CoV-2)

Testning av de 40 salivprover där resultaten var avvikande mellan det parade nasofaryngeala pinn- och salivprovet med ett alternativt högsensitivt CE-IVD NAT-test resulterade i en 100-procentig överensstämmelse med resultatet för salivprover med **cobas®** SARS-CoV-2 Qualitative. Alla 14 resultat som var negativa med NPS men positiva med saliv med **cobas®** SARS-CoV-2 Qualitative bekräftades som positiva med saliv av det alternativa testet, och alla 26 resultat som var positiva med NPS men negativa med saliv med **cobas®** SARS-CoV-2 Qualitative bekräftades som negativa med saliv av det alternativa testet. Detta indikerar att avvikande resultat vid användning av saliv som provtyp beror på skillnaderna mellan de två provtyperna snarare än analysens prestanda.

Dessutom utfördes en direkt jämförelse mellan salivprover som testats med **cobas®** SARS-CoV-2 Qualitative och Hologic Aptima™ SARS-CoV-2 (Tabell 41). De två testerna detekterade SARS-CoV-2-RNA jämförbart i salivprover med en total procentuell överensstämmelse för positiva resultat (PPA) på 97,8 % (131/134) och en procentuell överensstämmelse för negativa resultat (NPA) på 99,4 % (514/517). De 95-procentiga konfidensintervallen låg mellan 93,6 % och 99,2 % för PPA och mellan 98,3 % och 99,8 % för NPA. Alla cobas-/Aptima+ salivprover genererade negativa resultat för de parade NPS-proverna. För cobas+/Aptima- salivprover var två av tre resultat positiva för de parade NPS-proverna. Det tredje cobas+/Aptima- salivprovet testade endast positivt för target 2 (pan-sarbecovirus) med ett högt Ct-värde som indikerar en låg SARS-CoV-2-RNA-nivå nära detektionsgränsen.

Tabell 41 Korrelation mellan testerna **cobas®** SARS-CoV-2 Qualitative och Aptima™ SARS-CoV-2

Provtyp	SARS-CoV-2				PPA [95 % CI (Score)]	NPA [95 % CI (Score)]
	Con +	Con -	cobas + Aptima -	cobas - Aptima +		
Saliv	131	515	3	3	97,8 % (131/134) [93,6–99,2 %]	99,4 % (515/518) [98,3–99,8 %]

Con = överensstämmande; + = positivt; - = negativt, CI = konfidensintervall; NPA = procentuell överensstämmelse för negativa resultat; PPA = procentuell överensstämmelse för positiva resultat

Reproducerbarhet

Reproducerbarheten för cobas® SARS-CoV-2 Qualitative utvärderades med flera faktorer som teoretiskt sett kan påverka de rapporterade resultaten, till exempel: reagenslot, testplats/instrument, dag och körning. Utvärderingen gjordes på 3 testplatser med 3 reagensloter, med en panel med 4 positiva och negativa prover, vilket resulterade i totalt 216 tester per koncentration (kontroller ej inkluderade). De positiva panelproverna innehöll material från odlingar av SARS-CoV-2 [WHO:s internationella standard för SARS-CoV-2-RNA (NIBSC-kod: 20/146)] vid 3 olika koncentrationer i en UTM-baserad simulerad klinisk matris. Varje plats testade två reagensloter i 6 dagar. Två körningar utfördes varje dag och 3 replikat av varje panelprov utfördes för varje körning. Ett totalt sett positivt SARS-CoV-2-resultat fastställdes genom en positiv detektion i antingen SARS-CoV-2-kanalen eller pan-sarbecovirus-kanalen eller i båda kanalerna. Resultaten av utvärderingen sammanfattas i Tabell 42.

Testresultaten visade god variabilitet mellan loter, mellan instrument (platser), mellan dagar och mellan omgångar för panelproverna $\sim 0,3 \times \text{LoD}$, $\sim 1 \times \text{LoD}$ och $\sim 3 \times \text{LoD}$ (Tabell 42). Oavsett virustarget och viuskoncentration fanns den mesta variabiliteten inom omgångar, i området från 79,5 % till 100 %. Variabiliteten mellan platser var från 0,0 % till 10,1 %, och variabiliteten mellan omgångar var från 0,0 % till 16,0 %.

Tabell 42 Uppskattning av medelvärde, standardavvikelser och variationskoefficienter (%) för cykeltröskelvärden efter virustarget och förväntad viruskoncentration (positiva panelprover)

Virustarget	Koncentration hos panelprov	n*/N	Medel-Ct**	SD plats	CV (%) plats	SD lot	CV (%) lot	SD dag	CV (%) dag	SD omgång	CV (%) omgång	SD inom omgång	CV (%) inom omgång	Total SD**	Total CV(%)***
SARS-CoV-2	~0,3 × LoD	45/216	33,6	0,00	0,0	0,00	0,0	0,11	0,3	0,00	0,0	0,35	1,1	0,37	1,1
SARS-CoV-2	~1 × LoD	196/216	33,2	0,00	0,0	0,09	0,3	0,00	0,0	0,17	0,5	0,37	1,1	0,42	1,3
SARS-CoV-2	~3 × LoD	216/216	32,2	0,05	0,2	0,02	0,1	0,00	0,0	0,03	0,1	0,24	0,8	0,25	0,8
Pan-sarbecovirus	~0,3 × LoD	158/216	36,5	0,18	0,5	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,71	2,0	0,74	2,0
Pan-sarbecovirus	~1 × LoD	214/216	35,4	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,67	1,9	0,67	1,9
Pan-sarbecovirus	~3 × LoD	216/216	34,1	0,11	0,3	0,05	0,2	0,00	0,0	0,00	0,0	0,32	0,9	0,34	1,0

Ct = cykeltröskelvärde; LoD = detektionsgräns; SD = standardavvikelse; CV (%) = variationskoefficient; SARS-CoV-2 = allvarligt akut respiratoriskt syndrom-coronavirus 2.

Obs! SARS-CoV-2 är en analys med dubbel target. Inaktiverat virus från odling späddes till ~0,3/1/3 × LoD baserat på LoD för target 2 (SARS-CoV-2).

* n är antalet positiva tester som ger Ct-värdena för analysen. N är det totala antalet giltiga tester för panelprovet.

** Uppskattningarna av medelvärdet och den totala standardavvikelsen (SD) beräknades med proceduren PROC MIXED.

*** Total CV (%) = (SD ÷ medelvärdet) × 100.

Systemet visade 99,1 % procentuell överensstämmelse för negativa resultat med ett 95-procentigt CI på 96,7–99,9 %. Av de 216 giltiga testerna var 2 tester positiva (1 vardera för SARS-CoV-2 och pan-sarbecovirus). DNA-sekvenseringen efter amplifieringen bekräftade förekomst av en amplifieringsprodukt i 1 prov (positivt för pan-sarbecovirus, Ct 36,7) och detekterade ingen amplifieringsprodukt för någon target i de andra proverna (positivt för SARS-CoV-2, Ct 34,4). Ct-värdena och kurvanalysen av det reaktiva negativa panelprovet kan tyda på en låg nivå av kontaminering under provhanteringen.

Ytterligare information

Viktiga testegenskaper

Provtyp

Nasofaryngeala och orofaryngeala pinnprover som samlats upp i Copan UTM-RT System eller BD™ UVT System

Nasala pinnprover som samlats upp i Copan UTM-RT System, BD™ UVT System, **cobas®** PCR Media och fysiologisk saltlösning 0,9 %

Salivprover

Minsta mängd prov som krävs

Pinnprovstyper: 0,6 eller 1,0 ml* **

Saliv med vätsketillsats: 1,2 ml

Provbearbetningsvolym

Pinnprovstyper: 0,4 ml

Saliv med vätsketillsats: 0,85 ml

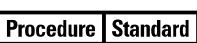
* En dödvolymer på 0,2 ml har identifierats för **cobas® omni**-sekundärrör. En dödvolymer på 0,6 ml har identifierats för **cobas®** PCR Media-primärrör. Andra rör som är kompatibla med systemen **cobas®** 5800/6800/8800 (se användarassistansen) kan ha olika dödvolymer och kräva större eller mindre minimivolymer.

** Extra volym behövs om pooling ska utföras.

Symboler

Följande symboler används vid märkning av Roche PCR diagnostiska produkter.

Tabell 43 Symboler som används vid märkning av Roche PCR diagnostiska produkter

	Ålder eller födelsedatum		Produkt ej avsedd för patientnära testning		QS IU per PCR-reaktion, använd antalet internationella enheter (IU) för QS per PCR-reaktion vid beräkning av resultaten.
	Stödprogramvara		Produkt ej avsedd för självtestning		Serienummer
	Tilldelat intervall (kopior/ml)		Distributör (Obs! Det tillämpliga landet/regionen kan vara betecknat nedanför symbolen.)		Plats
	Tilldelat intervall (IU/ml)		Får ej återanvändas		Standardprocedur
	Auktoriserad representant i Europeiska gemenskapen		Kvinna		Steriliserad med etylenoxid
	Streckkodsdatablad		Endast för IVD-prestandautvärdering		Förvaras mörkt
	Partikod		GTIN-nummer		Temperaturgräns
	Biologisk risk		Importör		Testdefinitionsfil
	Katalognummer		Medicinteknisk produkt för <i>in vitro</i> -diagnostik		Denna sida upp
	CE-märkning om överensstämmelse: den här enheten uppfyller alla tillämpliga krav för CE-märkning av en medicinteknisk produkt för <i>in vitro</i> -diagnostik		Lägre gräns för tilldelat intervall		Ultrasetitiv procedur
	Provtagningsdatum		Man		Unikt enhets-ID
	Se bruksanvisningen		Tillverkare		Övre gräns för tilldelat intervall
	Innehåller tillräckligt med reagens för <n> analyser		Negativ kontroll		Urinfyllnadsnivå
	Utrustningen innehåller		Ikke-steril		För USA: Försiktighet: Särskilda nationella regler kan gälla för försäljning av den här enheten.
	Kontroll		Patientens namn		Utgångsdatum
	Tillverkningsdatum		Patientnummer		
	Produkt för patientnära testning		Öppna här		
	Produkt för självtestning		Positiv kontroll		
			QS-kopior per PCR-reaktion, använd antalet QS-kopior per PCR-reaktion vid beräkning av resultaten.		

Teknisk support

Om du behöver teknisk support kontaktar du en representant från Roche via:

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

Tillverkare och importör

Tabell 44 Tillverkare och importör



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

Tillverkad i USA



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Varumärken och patent

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

Copyright

©2025 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Referenser

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

Revidering av dokumentet

Information om revidering av dokumentet	
Doc Rev. 2.1 12/2024	Information om systemprogramversion 2.0 för systemen cobas ® 6800/8800 har lagts till. Kontakta din representant från Roche vid eventuella frågor.
Doc Rev. 3.0 03/2025	Reviderad för att uppfylla IVDR-kraven. Id-numret för anmält organ under CE-märkningen har lagts till. Länken till sammanfattningen av säkerhets- och prestandarapporten har lagts till. Avsnittet Varumärken och patent har uppdaterats, inklusive länken. Korrigerig av stavfel i informationen om Avsedd användning. Data för matrisekvivalens har lagts till. Klinisk prestanda för orofaryngeala pinnprover (OPS) jämfört med den sammansatta NPS-komparatorn har lagts till. Artikelnummer för MPA- och RD5-rack har tagits bort. Text har lagts till för att förtydliga insamlingen av prover. Tabell 35 har uppdaterats. Tabell 36 har lagts till. Sidan med harmoniserade symboler har uppdaterats. Symbolen för Rx Only har tagits bort från första sidan. Information om systemprogramversion 2.0 för systemen cobas® 6800/8800 har lagts till. P/N för förbrukningsmaterial har tagits bort, hänvisning till mer information om förbrukningsmaterial i användarassistansen till systemen cobas® 5800 och cobas® 6800/8800. Kontakta din representant från Roche vid eventuella frågor.

Sammanfattningen av säkerhets- och prestandarapporten finns på följande länk: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>