Rx Only

cobas® HIV-1

Количественный тест для определения нуклеиновых кислот в системах cobas® 5800/6800/8800

Для диагностики *in vitro*

cobas® HIV-1	P/N: 09040803190
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	P/N: 09040773190
cobas® NHP Negative Control Kit	P/N: 09051554190

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Содержание

Назначение **5**

Описание теста **5**

Реагенты и материалы **8**

Реагенты и контроли **cobas**® HIV-1 8

Реагенты **cobas omni** для пробоподготовки 11

cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent 12

Требования к условиям хранения реагентов 13

Дополнительные необходимые материалы для системы **cobas**® 5800 15

Дополнительные необходимые материалы для систем **cobas**® 6800/8800 15

Необходимое оборудование и программное обеспечение 16

Меры предосторожности и правила работы **17**

Меры предосторожности 17

Обращение с реагентами 18

Надлежащая лабораторная практика 18

Сбор, транспортировка и хранение образцов плазмы **18**

Образцы плазмы с ЭДТА 19

Образцы в виде сухих капель плазмы на PSC 19

Инструкция по работе с набором **21**

Рекомендации по процедуре 21

Пробоподготовка и преаналитическая подготовка образцов в виде сухой капли плазмы на PSC 21

Постановка теста **cobas**® HIV-1 в системе **cobas**® 5800 26

Постановка теста **cobas**® HIV-1 в системах **cobas**® 6800/8800 28

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Результаты **29**

Контроль качества и валидность результатов в системе **cobas**® 5800 29

Результаты тестирования контролей в системе **cobas**® 5800 29

Контроль качества и валидность результатов в системах **cobas**® 6800/8800 29

Флаги контролей в системах **cobas**® 6800/8800 30

Интерпретация результатов 31

Интерпретация результатов в системе **cobas**® 5800 31

Интерпретация результатов в системах **cobas**® 6800/8800 32

Ограничения процедуры 32

Доклинические испытания теста **33**

Основные рабочие характеристики для образцов плазмы с ЭДТА, определяемые в системах **cobas**® 6800/8800 33

Предел обнаружения (LoD) 33

Линейный диапазон 34

Внутрилабораторная воспроизводимость 35

Верификация субтипов 36

Специфичность 38

Аналитическая специфичность 39

Аналитическая специфичность: интерферирующие вещества 39

Корреляция методов: сравнение с тестом COBAS® AmpliPrep/ COBAS® TaqMan® HIV-1 Test, v2.0 40

Системные ошибки 41

Перекрестная контаминация 41

Основные рабочие характеристики для сухих капель плазмы на PSC 42

Предел обнаружения (LoD) при использовании PSC 42

Линейный диапазон с применением PSC 43

Верификация субтипа при использовании PSC 45

Специфичность при использовании PSC 45

Системные нарушения при использовании PSC 45

Сравнение результатов между образцами сухой капли плазмы на PSC и образцами жидкой плазмы 46

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Клинические испытания теста 47

Воспроизводимость 47

Валидация количественного измерения вирусной нагрузки 48

Клиническая оценка 51

Заключение 53

Эквивалентность/сравнение систем 53

Дополнительная информация 54

Основные характеристики теста для анализа образцов плазмы с ЭДТА 54

Основные характеристики теста для анализа образцов сухих капель плазмы на PSC 54

Условные обозначения 55

Техническая поддержка 56

Производитель и импортёр 56

Товарные знаки и патенты 56

Авторское право 56

Литература 57

Редакция документа 59

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Назначение

Тест **cobas**® HIV-1 является тестом *in vitro* для амплификации нуклеиновых кислот с целью количественного определения вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) в полученных от инфицированных ВИЧ-1 лиц образцах плазмы с ЭДТА или сухих каплях плазмы на карточках для отделения плазмы **cobas**® Plasma Separation Card (PSC).

Тест предназначен для ведения пациентов с инфекцией ВИЧ-1 совместно с прочими клиническими и лабораторными маркерами инфекции. Тест может применяться для подтверждения инфекции ВИЧ-1 у лиц, реактивных по антителам к ВИЧ, а также для оценки прогноза с помощью определения исходных уровней вирусной нагрузки ВИЧ-1 и мониторинга эффективности антиретровирусной терапии на основании измерения изменений уровней РНК ВИЧ-1 в ходе курса терапии.

Описание теста

Введение

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) является этиологическим агентом, вызывающим синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). После сероконверсии инфекция обычно переходит в клинически стабильную, относительно бессимптомную фазу, которая может длиться годами. Для бессимптомного периода характерна персистирующая виремия в плазме в течение срока, определяемого генетическими особенностями хозяина, и постепенное уменьшение числа Т-лимфоцитов CD4+. Несмотря на относительно низкие уровни вируса в периферической крови во время бессимптомной фазы инфекции, репликация и разрушение вируса представляют собой динамические процессы: протекающим с большой скоростью процессам продуцирования вируса и инфицирования клеток CD4+ противостоят протекающие с большой скоростью разрушение вирусных частиц, гибель инфицированных клеток и возобновление популяции клеток CD4+, что приводит к относительно стабильным уровням виремии в плазме и числу клеток CD4+ на протяжении примерно 8 лет у лиц, инфицированных ВИЧ.

Количественное определение виремии ВИЧ в плазме показало, что высокие концентрации вируса могут коррелировать с более быстрым клиническим прогрессированием ВИЧ-инфекции [1, 2]. Кроме того, два десятилетия клинических наблюдений показали, что снижение концентрации вируса в плазме при проведении антиретровирусной терапии (АРТ) значительно уменьшает риск клинического прогрессирования, включая смерть, развитие СПИД, оппортунистических инфекций и ВИЧ-ассоциированной морбидности [3]. Определение вирусной нагрузки ВИЧ также позволяет прогнозировать риск передачи ВИЧ. Рандомизированные контролируемые клинические исследования показали, что раннее начало АРТ, приводящее к подавлению вирусной нагрузки, снижает риск передачи ВИЧ на 96 % [4].

Обоснование необходимости тестирования ВИЧ-1

В настоящее время существует большое число антиретровирусных препаратов, направленных против вирусной протеазы, интегразы, оболочечных белков и обратной транскриптазы. Генетический анализ вирусов, относящихся к разным субтипам, показал существование естественно возникших и вызванных терапией нуклеотидных замен, полиморфизмов и вторичных мутаций в участках гена pol ВИЧ-1, кодирующих обратную транскриптазу, интегразу и протеазу. Определение лекарственной резистентности является важным диагностическим инструментом ведения пациентов с ВИЧ-1 и проводится после того, как вирусная нагрузка у пациента повышается до уровней, позволяющих проводить анализ методом секвенирования. Показано, что мониторинг вирусной нагрузки позволяет снизить риск развития лекарственной резистентности, а вирусная нагрузка клинически считается чувствительным индикатором активной вирусной репликации, приводящей к эволюции вируса у пациента [5, 6]. Многочисленные национальные и международные руководства рекомендуют определение вирусной нагрузки ВИЧ-1 [3, 7–9].

На протяжении многих лет руководства указывали, что целью терапии является подавление вирусной нагрузки ВИЧ-1 до уровня ниже предела обнаружения теста (например, 50 копий/мл). В 2011 г. были опубликованы

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

рекомендации США, в которых указано, что вирусная нагрузка менее 200 копий/мл у пациентов на АРТ не является свидетельством неудачи терапии, поскольку у некоторых пациентов могут наблюдаться низкие уровни виремии без вирусологического прорыва [3]. Европейские рекомендации по-прежнему указывают на необходимость подавления вирусной нагрузки ниже 50 копий/мл [7]. Небольшие различия между результатами разных тестов для определения вирусной нагрузки могут значительно влиять на клиническую интерпретацию результатов определения вирусной нагрузки при мониторинге ответа на терапию [10, 11], поскольку целью терапии является подавление репликации вируса ниже уровня, при котором максимально снижается вероятность развития лекарственной резистентности, т. е. уровня, который в настоящее время точно не определен [12]. С июля 2013 г. ВОЗ рекомендует определять вирусную нагрузку, в том числе в странах с ограниченными ресурсами, принимая концентрацию 1000 копий/мл за пороговое значение неудачи противовирусной терапии, требующее изменения схемы лечения. В настоящее время ВОЗ также рекомендует использовать образцы в виде сухих капель, чтобы расширить применение методов оценки вирусной нагрузки в странах с ограниченными ресурсами и в условиях невозможности флеботомии на месте либо отсутствия надежных средств транспортировки образцов плазмы с ЭДТА [8]. Сухая капля плазмы на карточке PSC также стабилизирует РНК ВИЧ и позволяет расширить сферу применения методов оценки вирусной нагрузки в упомянутых условиях, так как образцы можно перевозить на большие расстояния и в менее благоприятных условиях окружающей среды, чем образцы плазмы с ЭДТА.

Помимо мониторинга ответа на терапию, руководства рекомендуют применять определение вирусной нагрузки для оценки необходимости начала АРТ у пациентов с уровнем CD4+ клеток > 500 клеток/мм^3 (вирусная нагрузка > 100 000 копий/мл), а также для определения возможности проведения анализа лекарственной резистентности методом секвенирования (пациенты с вирусной нагрузкой > 1000 копий/мл или с неоптимальным ответом на АРТ). Определение вирусной нагрузки должно проводиться в перинатальных центрах для оценки необходимости проведения кесарева сечения в целях предотвращения передачи ВИЧ от матери новорожденному (для беременных с вирусной нагрузкой > 1000 копий/мл).

Принципы теста

cobas® HIV-1 — это количественный тест, проводимый в системах **cobas**® 5800, **cobas**® 6800 или **cobas**® 8800, который позволяет осуществлять детекцию и количественное определение РНК ВИЧ-1 в образцах плазмы с ЭДТА или сухих каплях плазмы на карточках PSC от инфицированных пациентов. Два зонда применяются для детекции (обнаружения) и количественного определения, но не дифференциации, субтипов группы M ВИЧ-1, а также групп N и O ВИЧ-1. Определение вирусной нагрузки проводится относительно количественного стандарта — фрагмента не относящейся к геному ВИЧ-1 защищенной РНК (Armored RNA) (RNA-QS), вносимого в каждый образец во время пробоподготовки. RNA-QS также работает как внутренний контроль для мониторинга всего процесса пробоподготовки и амплификации в ПЦР. Также в тесте применяются три внешних контроля: положительный высокотитражный, положительный низкотитражный и отрицательный. Положительный высокотитражный и положительный низкотитражный контроли получены путем разведения исходных материалов с концентрацией, прослеживаемой до международного стандарта ВОЗ для ВИЧ-1. Каждый лот набора для амплификации и детекции откалиброван, калибровка прослеживается до международного стандарта ВОЗ для ВИЧ-1.

Процедуры, лежащие в основе теста

Тест **cobas**® HIV-1 основан на полностью автоматизированной пробоподготовке (выделении и очистке нуклеиновых кислот) с последующей амплификацией в ПЦР и детекцией. Система **cobas**® 5800 представляет собой один интегрированный прибор. Системы **cobas**® 6800/8800 состоят из модуля подачи образцов, модуля переноса, модуля обработки и аналитического модуля. Автоматизированное управление данными осуществляется в программе системы **cobas**® 5800 или **cobas**® 6800/8800, которая выдает результаты всех тестов как «мишень не выявлена», «< LLoQ (ниже предела количественного определения)», «> ULoQ (выше предела количественного определения)» или «РНК ВИЧ-1 выявлена, концентрация в линейном диапазоне LLoQ < x < ULoQ». Результаты можно просматривать непосредственно на экране системы, экспортировать и распечатывать в виде отчета.

Нуклеиновые кислоты образцов, взятых у пациентов, внешних контролей и вносимых в образцы молекул защищенной РНК (Armored RNA) (RNA-QS) выделяются одновременно. Вирусные нуклеиновые кислоты

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

освобождаются в результате внесения в образец протеазы и лизирующего реагента. Освободившаяся нуклеиновая кислота связывается с кремниевой поверхностью внесенных в образец магнитных стеклочастиц. Несвязавшиеся вещества и примеси, например денатурировавшие белки, клеточный дебрис, потенциальные ингибиторы ПЦР, удаляются на последующих этапах отмывки, и очищенная нуклеиновая кислота элюируется со стеклочастиц буфером для элюции при повышенных температурах.

Избирательная амплификация нуклеиновых кислот-мишеней из клинического образца достигается благодаря использованию прямого и обратного праймеров, подобранных к высококонсервативным участкам генома ВИЧ-1. В тесте **cobas**® HIV-1 амплифицируются фрагменты гена gag ВИЧ-1 и участка LTR ВИЧ-1 (двойная мишень). Избирательная амплификация RNA-QS достигается благодаря использованию специфичных прямого и обратного праймеров, не имеющих гомологии с геномом ВИЧ-1. Термостабильный фермент ДНК-полимераза используется для обратной транскрипции и ПЦР-амплификации. Последовательности-мишени и последовательности RNA-QS амплифицируются одновременно в ПЦР с единым профилем с заданными температурными этапами и числом циклов. В состав мастермикса входит трифосфат дезоксиуридина (dUTP) вместо трифосфата дезокситимидина (dTTP), который встраивается во вновь синтезируемые цепи ДНК (ампликон) [13–15]. Любые контаминирующие ампликоны из предыдущих постановок ПЦР разрушаются ферментом AmpErase, входящим в состав мастермикс для ПЦР, на первом этапе термоциклирования. Однако вновь синтезируемые ампликоны не элиминируются, поскольку фермент AmpErase инактивируется при нагревании выше 55 °C.

Мастермикс теста **cobas**® HIV-1 содержит два зонда для детекции последовательностей ВИЧ-1 и один зонд для детекции RNA-QS. Каждый зонд мечен мишень-специфичным флуоресцентным репортерным красителем, что позволяет проводить одновременную детекцию мишени ВИЧ-1 и RNA-QS по двум разным целевым каналам [16, 17]. При несвязывании с последовательностью-мишенью флуоресцентные сигналы интактных зондов подавляются гасителем. Во время ПЦР-амплификации зонды гибридизуются со специфичной матрицей одноцепочечной ДНК и разрушаются вследствие 5'–3' нуклеазной активности ДНК-полимеразы. Это приводит к разделению репортерного и гасящего красителей и, как следствие, генерированию флуоресцентного сигнала. На каждом цикле ПЦР увеличивается количество разрушенных зондов и происходит кумулятивный рост сигнала от репортерного красителя. Детекция в режиме реального времени и дифференциация продуктов ПЦР происходят благодаря измерению флуоресцентного сигнала от репортерных красителей вирусной мишени и RNA-QS.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Реагенты и материалы

Реагенты и контроли cobas® HIV-1

Все неоткрытые реагенты и контроли должны храниться как рекомендовано в Табл. 1 до Табл. 5.

Табл. 1 cobas® HIV-1

cobas® HIV-1 Хранить при температуре 2–8 °C Кассета на 192 теста (P/N 09040803190)		
Компоненты набора	**Состав реагента**	**Количество в наборе 192 тестов**
Раствор протеазы (PASE)	Трис буфер, < 0,05 % ЭДТА, хлорид кальция, ацетат кальция, 8 % (м/о) протеаза EUH210: Паспорт безопасности предоставляется по запросу. EUH208: Содержит субтилизин. Может вызывать аллергическую реакцию.	22,3 мл
Количественный стандарт РНК (RNA-QS)	Трис буфер, < 0,05 % ЭДТА, < 0,001 % не относящаяся к ВИЧ защищенная РНК (Armored RNA) внутреннего контроля, содержащая специфичные сайты посадки праймеров и зонда (неинфекционная РНК, заключенная в бактериофаг MS2), < 0,1 % азид натрия	21,2 мл
Буфер для элюции (EB)	Трис буфер, 0,2 % метил-4-гидроксибензоат	21,2 мл
Мастермикс реагент 1 (MMX-R1)	Ацетат марганца, гидроксид калия, < 0,1 % азид натрия	7,5 мл
ВИЧ-1 мастермикс реагент 2 (HIV-1 MMX-R2)	Трициновый буфер, ацетат калия, глицерин, 18 % диметилсульфоксид, < 0,1 % Tween 20, ЭДТА, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP, dUTP, < 0,01 % прямые и обратные праймеры для ВИЧ, < 0,01 % прямые и обратные праймеры для количественного стандарта, < 0,01 % меченные флуоресцентным красителем олигонуклеотидные зонды для ВИЧ и количественного стандарта ВИЧ, < 0,01 % олигонуклеотидный аптамер, < 0,1 % Z05D ДНК-полимераза, < 0,10 % фермент AmpErase (урацил-N-гликозилаза) (бактериальная), < 0,1 % азид натрия	9,7 мл

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 2 Набор контролей **cobas**® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit

cobas® **HBV/HCV/HIV-1 Control Kit** Хранить при 2–8 °C (P/N 09040773190)			
Компоненты набора	**Состав реагента**	**Количество в наборе**	**Маркировка безопасности и предупреждения ***
Низкотитражный положительный контроль HBV/HCV/HIV-1 (HBV/HCV/HIV-1 L(+)C)	< 0,001 % защищенная РНК (Armored RNA) ВИЧ-1 группы M в оболочечном белке бактериофага MS2, < 0,001 % синтетическая (плазмидная) ДНК ВГВ в оболочечном белке бактериофага Лямбда, < 0,001 % синтетическая (защищенная) РНК ВГС в оболочечном белке бактериофага MS2, нормальная плазма человека, нереактивная в лицензированных тестах на антитела к ВГС, антитела к ВИЧ-1/2, HBsAg, антитела к HBc; негативная по РНК ВИЧ-1, РНК ВИЧ-2, РНК ВГС и ДНК ВГВ при тестировании методом ПЦР 0,1 % консервант ProClin® 300 **	5,2 мл (8 × 0,65 мл)	 **ВНИМАНИЕ** H317: При контакте с кожей может вызывать аллергическую реакцию. H412: Вредно для водной флоры и фауны с долгосрочными последствиями. P261: Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/аэрозолей. P273: Избегать попадания в окружающую среду. P280: Использовать защитные перчатки. P333 + P313: При раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться за медицинской помощью. P362 + P364: Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием. P501: Утилизировать содержимое/контейнер в специализированном центре. 55965-84-9 Реакционная масса: 5-хлоро-2-метил-4-изотиазолин-3-он [EC № 247-500-7] и 2-метил-2H-изотиазол-3-он [EC № 220-239-6] (3:1).
Высокотитражный положительный контроль HBV/HCV/HIV-1 (HBV/HCV/HIV-1 H(+)C)	< 0,001 % высокотитражная синтетическая (защищенная) РНК ВИЧ-1 группы M в оболочечном белке бактериофага MS2, < 0,001 % синтетическая (плазмидная) ДНК ВГВ в оболочечном белке бактериофага Лямбда, < 0,001 % синтетическая (защищенная) РНК ВГС в оболочечном белке бактериофага MS2, нормальная плазма человека, нереактивная в лицензированных тестах на антитела к ВГС, антитела к ВИЧ-1/2, HBsAg, антитела к HBc; негативная по РНК ВИЧ-1, РНК ВИЧ-2, РНК ВГС и ДНК ВГВ при тестировании методом ПЦР 0,1 % консервант ProClin® 300 **	5,2 мл (8 × 0,65 мл)	 **ВНИМАНИЕ** H317: При контакте с кожей может вызывать аллергическую реакцию. P261: Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/аэрозолей. P272: Не выносить загрязненную одежду с рабочего места. P280: Использовать защитные перчатки. P333 + P313: При раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться за медицинской помощью. P362 + P364: Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием. P501: Утилизировать содержимое/контейнер в специализированном центре. 55965-84-9 Реакционная масса: 5-хлоро-2-метил-4-изотиазолин-3-он [EC № 247-500-7] и 2-метил-2H-изотиазол-3-он [EC № 220-239-6] (3:1).

* Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.
** Опасное для здоровья вещество.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 3 Набор отрицательной контроли **cobas**® NHP Negative Control Kit

cobas® NHP Negative Control Kit Хранить при 2–8 °C (P/N 09051554190)			
Компоненты набора	**Состав реагента**	**Количество в наборе**	**Маркировка безопасности и предупреждения ***
Нормальная плазма человека — отрицательный контроль (NHP-NC)	Нормальная человеческая плазма, нереактивная в лицензированных тестах на антитела к ВГС, антитела к ВИЧ-1/2, HBsAg, антитела к HBc; негативная по РНК ВИЧ-1, РНК ВИЧ-2, РНК ВГС и ДНК ВГВ при тестировании методом ПЦР < 0,1 % консервант ProClin® 300 **	16 мл (16 × 1 мл)	  **ВНИМАНИЕ** H317: При контакте с кожей может вызывать аллергическую реакцию. P261: Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/аэрозолей. P272: Не выносить загрязненную одежду с рабочего места. P280: Использовать защитные перчатки. P333 + P313: При раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться за медицинской помощью. P362 + P364: Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием. P501: Утилизировать содержимое/контейнер в специализированном центре. 55965-84-9 Реакционная масса: 5-хлоро-2-метил-4-изотиазолин-3-он [EC № 247-500-7] и 2-метил-2H-изотиазол-3-он [EC № 220-239-6] (3:1).

* Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

** Опасное для здоровья вещество.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Реагенты cobas omni для пробоподготовки

Табл. 4 Реагенты **cobas omni** для пробоподготовки *

Реагенты	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения **
Реагент cobas omni MGP Reagent (MGP) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997546190)	Магнитные стеклочастицы, трис буфер, 0,1 % метил-4-гидроксибензоат, < 0,1 % азид натрия	480 тестов	Неприменимо
Дилюент для образцов cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997511190)	Трис буфер, 0,1 % метил-4-гидроксибензоат, < 0,1 % азид натрия	4 × 875 мл	Неприменимо
Лизирующий реагент cobas omni Lysis Reagent (LYS) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997538190)	43 % (м/м) гуанидин тиоцианат ***, 5 % (м/о) полидоканол ***, 2 % (м/о) дитиотреитол, дигидрат цитрата натрия	4 × 875 мл	 **ОПАСНО** H302 + H332: Вредно при проглатывании или вдыхании. H314: Вызывает серьезные ожоги кожи и повреждения глаз. H412: Вредно для водной флоры и фауны с долгосрочными последствиями. EUH032: При контакте с кислотой выделяет особо токсичный газ. P261: Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/аэрозолей. P273: Избегать попадания в окружающую среду. P280: Использовать перчатки, спецодежду и средства для защиты глаз/лица. P303 + P361 + P353: ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ (или волосы): немедленно снять всю загрязненную одежду. Промыть кожу водой. P304 + P340 + P310: ПРИ ВДЫХАНИИ: вынести пострадавшего на свежий воздух и обеспечить ему полный покой в удобном для дыхания положении. Немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту. P305 + P351 + P338 + P310: ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: осторожно промыть глаза водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы пользуетесь ими и если это легко сделать. Продолжить промывание глаз. Немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту. 593-84-0 Гуанидин тиоцианат 9002-92-0 Полидоканол 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-димеркаптобутан-2,3-диол
Промывочный реагент cobas omni Wash Reagent (WASH) Хранить при 15–30 °C (P/N 06997503190)	Дигидрат цитрата натрия, 0,1 % метил-4-гидрокси-бензоат	4,2 л	Неприменимо

* Данные реагенты не входят в набор **cobas**® HIV-1. См. перечень необходимых дополнительных материалов (Табл. 11).

** Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

*** Опасное для здоровья вещество.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent

Примечание. Этот необязательный реагент используется только совместно с PSC для создания образцов в виде сухих капель плазмы. См. инструкцию к PSC ms_07963084190.

Табл. 5 Реагент для обработки образца перед выделением **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent

cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent Хранить при 2–8 °C (P/N 08064695190)			
Реагент	**Состав реагента**	**Количество в наборе**	**Маркировка безопасности и предупреждения ***
cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent (SPER)	28 % (м/м) гуанидин тиоцианат **, 6 % (м/о) полидоканол **, 1 % (м/о) дитиотреитол, дигидрат цитрата натрия	600 мл (15 × 40 мл)	  **ОПАСНО** H302: Вредно при проглатывании. H314: Вызывает серьезные ожоги кожи и повреждения глаз. H412: Вредно для водной флоры и фауны с долгосрочными последствиями. EUH032: При контакте с кислотой выделяет особо токсичный газ. P273: Избегать попадания в окружающую среду. P280: Использовать перчатки, спецодежду и средства для защиты глаз/лица. P301 + P330 + P331: ПРИ ПРОГЛАТЫВАНИИ: Прополоскать рот. НЕ вызывать рвоту. P303 + P361 + P353: ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ (или волосы): немедленно снять всю загрязненную одежду. Промыть кожу водой. P304 + P340 + P310: ПРИ ВДЫХАНИИ: вынести пострадавшего на свежий воздух и обеспечить ему полный покой в удобном для дыхания положении. Немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту. P305 + P351 + P338 + P310: ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: осторожно промыть глаза водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы пользуетесь ими и если это легко сделать. Продолжить промывание глаз. Немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту. 593-84-0 Гуанидин тиоцианат 9002-92-0 Полидоканол

* Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.
** Опасное для здоровья вещество.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Требования к условиям хранения реагентов

Условия хранения реагентов и работы с ними приведены в Табл. 6, Табл. 7 и Табл. 8. При хранении и использовании реагента для обработки образца перед выделением **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent, применяющегося в процессе изготовления образцов сухих капель плазмы на PSC, следует соблюдать условия, приведенные в Табл. 9. Требования к условиям хранения и использования PSC приведены в **инструкции к PSC ms_07963084190**.

Когда реагенты не загружены в систему **cobas**® 5800 или **cobas**® 6800/8800, они должны храниться при температурах, указанных в Табл. 6.

Табл. 6 Хранение реагентов (когда реагенты не загружены в систему)

Реагент	Температура хранения
cobas® HIV-1	2–8 °C
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	2–8 °C
cobas® NHP Negative Control Kit	2–8 °C
cobas omni Lysis Reagent	2–8 °C
cobas omni MGP Reagent	2–8 °C
cobas omni Specimen Diluent	2–8 °C
cobas omni Wash Reagent	15–30 °C

Требования к условиям использования реагентов для системы cobas® 5800

Когда реагенты загружены в систему **cobas**® 5800, они хранятся при необходимых температурах и их сроки годности отслеживаются системой. Система допускает использование реагентов, только если они соответствуют всем условиям, приведенным в Табл. 7. Система автоматически блокирует использование реагентов с истекшим сроком годности. Табл. 7 содержит сведения об условиях использования реагентов в соответствии с требованиями системы **cobas**® 5800.

Табл. 7 Требования системы **cobas**® 5800 к срокам хранения реагентов

Реагент	Срок годности набора	Стабильность открытого набора	Число постановок, для которых может использоваться набор	Стабильность на борту
cobas® HIV-1	Не истек	90 дней после первого использования	Максимум 40 постановок	Максимум 36 дней*
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	Не истек	Неприменимо [a]	Неприменимо	Максимум 36 дней*
cobas® NHP Negative Control Kit	Не истек	Неприменимо [a]	Неприменимо	Максимум 36 дней*
cobas omni Lysis Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni MGP Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni Specimen Diluent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni Wash Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо

[a] Реагенты для однократного применения.

* Время определяется после первой загрузки реагента в систему **cobas**® 5800.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Требования к условиям использования реагентов для систем cobas® 6800/8800

Когда реагенты загружены в системы **cobas**® 6800/8800, они хранятся при необходимых температурах и их сроки годности отслеживаются системой. Системы **cobas**® 6800/8800 допускают использование реагентов, только если они соответствуют всем условиям, приведенным в Табл. 8. Система автоматически блокирует использование реагентов с истекшим сроком годности. Табл. 8 содержит сведения об условиях использования реагентов в соответствии с требованиями систем **cobas**® 6800/8800.

Табл. 8 Требования систем **cobas**® 6800/8800 к срокам хранения реагентов

Реагент	Срок годности набора	Стабильность открытого набора	Число постановок, для которых может использоваться набор	Стабильность после загрузки (общее время в системе, вне холодильника)
cobas® HIV-1	Не истек	90 дней после первого использования	Максимум 40 постановок	Максимум 40 часов
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	Не истек	Неприменимо [a]	Неприменимо	Максимум 8 часов
cobas® NHP Negative Control Kit	Не истек	Неприменимо [a]	Неприменимо	Максимум 10 часов
cobas omni Lysis Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni MGP Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni Specimen Diluent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni Wash Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо

[a] Реагенты для однократного применения.

* Время определяется после первой загрузки реагента в системы **cobas**® 6800/8800.

Реагент для обработки образца перед выделением **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent сохраняет стабильность в течение всего заявленного срока годности. После вскрытия реагент стабилен 30 дней при температуре 2–8 °C (в том числе суммарно до 13 часов при 30 °C) или до истечения срока годности, если он наступит раньше, как указано в Табл. 9.

Табл. 9 Условия истечения срока годности реагента для обработки образца перед выделением **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent

Реагент	Срок годности набора	Стабильность открытого набора	Число постановок, для которых может использоваться набор	Стабильность при хранении вне холодильника при 30 °C (кумулятивное время хранения)
cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent	Не истек	30 дней после первого использования	Неприменимо	Максимум 13 часов

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Дополнительные необходимые материалы для системы cobas® 5800

Табл. 10 Реагенты и расходные материалы для работы с системой **cobas**® 5800

Материал	**P/N**
Планшет для обработки образцов **cobas omni** 24	08413975001
Планшет для амплификации **cobas omni** 24	08499853001
Планшет для жидких отходов **cobas omni** 24	08413983001
Наконечники CORE TIPS с фильтром, 1 мл	04639642001
Наконечники CORE TIPS с фильтром, 300 мкл	07345607001
Контейнер для жидких отходов **cobas omni**	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Пакет для твердых отходов или Пакет для твердых отходов с вставкой	07435967001 или 08030073001

Дополнительные необходимые материалы для систем cobas® 6800/8800

Табл. 11 Реагенты и расходные материалы для работы с системами **cobas**® 6800/8800

Материал	**P/N**
Планшет для обработки образцов **cobas omni**	05534917001
Планшет для амплификации **cobas omni**	05534941001
Наконечники **cobas omni**	05534925001
Контейнер для жидких отходов **cobas omni**	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Пакет для твердых отходов и контейнер для твердых отходов или Пакет для твердых отходов с вставкой и выдвижной контейнер	07435967001 и 07094361001 или 08030073001 и 08387281001

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 12 Прочие расходные материалы, необходимые исключительно для работы с сухими каплями плазмы на PSC

Материалы
Карточка для отделения плазмы **cobas**® Plasma Separation Card *
Стерильные или одноразовые щипцы или пинцет **
Капиллярная трубка объемом 140 мкл (например, пластиковая трубка Vitrex) с совместимым дозатором (например, держатель для пипеток Vitrex) *
Одноразовый скарификатор (например, Greiner Bio-one: MiniCollect® Safety Lancet с глубиной прокалывания 2,00 мм) *
Пакет для образца (прозрачный полиэтиленовый, закрываемый на молнии) и пакетики дессиканта силикагеля (общим весом 4 г). (Более подробную информацию о хранении и транспортировке PSC см. в **инструкции к PSC ms_07963084190**.)
Сумка для транспортировки (например, Wicoseal 180 × 60 × 240 мм)
Пипетка (например, многоканальная)
Термомиксер Eppendorf Thermomixer® (например, модель R 5355, C или эквивалентная) с термоблоком для 24 криопробирок
Пробирки объемом 5 мл со внутренней резьбой, диаметр 12,5 мм, полипропиленовые (например, Greiner Bio-one Cryo.s™), с крышками

* Более подробная информация о сборе образцов на PSC приведена в **инструкции к PSC ms_07963084190**.

** Для предотвращения перекрестной контаминации следует использовать отдельные щипцы для каждого пациента. Рекомендуется использовать металлические щипцы, которые после каждого применения проходят обработку в автоклаве.

Необходимое оборудование и программное обеспечение

Программное обеспечение системы **cobas**® 5800 и аналитический пакет **cobas**® HIV-1 для системы **cobas**® 5800 должны быть установлены на прибор **cobas**® 5800. Программное обеспечение для управления данными Data Manager и ПК для системы **cobas**® 5800 поставляется вместе с системой.

Программное обеспечение систем **cobas**® 6800/8800 и аналитический пакет **cobas**® HIV-1 для систем **cobas**® 6800/8800 должны быть установлены на прибор(ы). Для исследования сухой капли плазмы на PSC в системах **cobas**® 6800/8800 необходимо, чтобы на прибор(ы) был установлен аналитический пакет **cobas**® HIV-PSC ASAP (Assay Specific Analysis Package). Сервер Instrument Gateway (IG) поставляется вместе с системами.

Табл. 13 Приборы

Оборудование	**P/N**
Система **cobas**® 5800	08707464001
Система **cobas**® 6800 (опция — подвижная)	05524245001 и 06379672001
Система **cobas**® 6800 (фиксированная)	05524245001 и 06379664001
Система **cobas**® 8800	05412722001
Модуль подачи образцов	06301037001

См. дополнительную информацию в поддержке пользователя и (или) руководстве пользователя системы **cobas**® 5800 или систем **cobas**® 6800/8800.

Примечание. Обратитесь в ваше региональное представительство Roche за подробным списком штативов для образцов, штативов для засоренных наконечников и подставок для штативов, подходящих приборам.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Меры предосторожности и правила работы

Меры предосторожности

Как и при выполнении любых тестов, соблюдение правил надлежащей лабораторной практики является условием качественного выполнения данного теста. Вследствие высокой аналитической чувствительности теста необходимо тщательно оберегать от контаминации реагенты и амплификационные смеси.

- Только для диагностики *in vitro*.
- Тест **cobas**® HIV-1 не валидирован для использования в качестве скринингового теста на наличие ВИЧ-1 в крови и ее продуктах.
- Все образцы нужно рассматривать как потенциально инфекционные и соблюдать при работе с ними правила биологической безопасности, приведенные в документах Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories и CLSI Document M29-A4.[18, 19] Только персонал, обученный работе с инфекционными материалами, а также работе с тестом **cobas**® HIV-1 и системами **cobas**® 5800/6800/8800, может выполнять данную процедуру.
- Все материалы человеческого происхождения должны рассматриваться как потенциально инфекционные, работать с ними нужно с соблюдением стандартных мер предосторожности. При разливе материалов немедленно проведите дезинфекцию свежеприготовленным 0,5%-м раствором гипохлорита натрия в дистиллированной или деионизованной воде (соответствует разведению — 1:10 бытовой хлорки) или следуйте стандартным инструкциям, принятым в вашей лаборатории.
    - При разливе образцов сухих капель плазмы на PSC, растворенных в реагенте для обработки образца перед выделением **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent (содержит гуанидина тиоцианат), не допускайте обработки области разлива дезинфицирующими средствами, содержащими гипохлорит натрия (такими как отбеливатель). Данная смесь может выделять высокотоксичный газ.
- Набор контролей **cobas**® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit и набор отрицательных контролей **cobas**® NHP Negative Control Kit содержат плазму, полученную из человеческой крови. Источник был протестирован в лицензированных тест-системах для выявления антител и оказался нереактивным по антителам к ВГС, антителам к ВИЧ-1/2, HBsAg и антителам к HBc. Тестирование нормальной человеческой плазмы методом ПЦР также подтвердило отсутствие РНК ВИЧ-1 (групп M и O), РНК ВИЧ-2, РНК ВГС и ДНК ВГВ. Ни один из известных методов не может обеспечить полную гарантию отсутствия инфекционных агентов в продуктах крови человека.
- Дополнительные предупреждения и сведения о мерах предосторожности приведены в **инструкции к PSC ms_07963084190**.
- **Не замораживайте цельную кровь и другие образцы в первичных пробирках.**
- Реагент для обработки образца перед выделением **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent чувствителен к воздействию света и поставляется в светонепроницаемых бутылочках.
- Для оптимального выполнения теста используйте только входящие в состав системы или рекомендованные для нее производителем расходные материалы.
- Паспорта безопасности материалов (SDS) доступны по запросу в вашем региональном представительстве компании Roche.
- Внимательно следуйте рекомендациям и инструкциям для корректного проведения теста. Любое отклонение от инструкции может повлиять на результаты теста.
- Ложноположительные результаты могут быть получены при отсутствии адекватного контроля перекрестных контаминаций образцов на этапах пробоподготовки.
- О любых серьезных инцидентах, имевших место при работе с данным тестом, сообщайте в местный уполномоченный орган.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Обращение с реагентами

- Работайте со всеми реагентами, контролями и образцами в соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики для предотвращения перекрестной контаминации образцов и контролей.
- Перед началом работы осмотрите все кассеты реагентов, дилюент, лизирующий реагент и промывочный реагент и убедитесь в отсутствии протекания. При наличии протекания не используйте данный материал для постановки теста.
- Лизирующий реагент **cobas omni** Lysis Reagent содержит гуанидин тиоцианат — потенциально опасное вещество. Не допускайте попадания реагента на кожу, в глаза, на слизистые оболочки. В случае попадания немедленно смойте большим количеством воды; в противном случае может возникнуть ожог.
- Реагенты наборов **cobas**® HIV-1, реагент **cobas omni** MGP Reagent и дилюент для образцов **cobas omni** Specimen Diluent содержат в качестве консерванта азид натрия. Не допускайте попадания реагента на кожу, в глаза, на слизистые оболочки. В случае попадания немедленно смойте большим количеством воды; в противном случае может возникнуть ожог. При проливе этих реагентов промойте их водой и затем вытрите.
- Не допускайте контакта лизирующего реагента **cobas omni** Lysis Reagent или реагента для обработки образца перед выделением **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent, содержащих гуанидина тиоцианат, с раствором гипохлорита натрия (отбеливателя). Данная смесь может выделять высокотоксичный газ.
- Утилизируйте все материалы, контактировавшие с образцами и реагентами, в соответствии с государственными, федеральными и региональными правилами.

Надлежащая лабораторная практика

- Не пипетируйте ртом.
- Не ешьте, не пейте и не курите в рабочих лабораторных помещениях.
- Работайте со всеми реагентами и образцами в средствах для защиты глаз, лабораторном халате и одноразовых перчатках. Для предотвращения контаминаций меняйте перчатки после работы с образцами, прежде чем начать работу с реагентами наборов **cobas**® HIV-1 и **cobas omni**. Не допускайте контаминации перчаток при работе с образцами и контролями.
- Тщательно мойте руки после работы с образцами и компонентами набора и после снятия перчаток.
- Тщательно очищайте и дезинфицируйте все рабочие поверхности свежеприготовленным 0,5%-м раствором гипохлорита натрия в дистиллированной или деионизованной воде (разведите бытовую хлорку в соотношении 1:10), затем протирайте их 70%-м этанолом.
- При разлитии материала в приборе **cobas**® 5800 проведите очистку и дезинфекцию поверхности прибора(ов) в соответствии с инструкциями в поддержке пользователя и (или) руководстве пользователя системы **cobas**® 5800.
- При разлитии материала в приборе **cobas**® 6800/8800 проведите очистку и дезинфекцию поверхности прибора(ов) в соответствии с инструкциями в поддержке пользователя и (или) руководстве пользователя систем **cobas**® 6800/8800.

Сбор, транспортировка и хранение образцов плазмы

Примечание. Работайте со всеми образцами и контролями как с потенциально инфекционными материалами.
Храните все образцы при рекомендованных температурах.
Стабильность образцов снижается при повышенных температурах.
При работе с замороженными образцами во вторичных пробирках поместите образцы в условия комнатной температуры (15–30 °C) до полного оттаивания, затем быстро перемешайте (например, на вортексе в течение 3–5 секунд) и осадите в центрифуге весь объем образца на дно пробирки.

Примечание. Если есть подозрение, что клетки в плазме ресуспендировались после центрифугирования, повторите центрифугирование перед обработкой на приборе.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Образцы плазмы с ЭДТА

- Цельная кровь должна быть собрана в пробирки для отделения плазмы BD Vacutainer® PPT™ для молекулярной диагностики или в стерильные пробирки с ЭДТА в качестве антикоагулянта. Следуйте инструкциям производителя пробирок. См. Рис. 1.
- Образцы цельной крови, собранные в пробирки с ЭДТА в качестве антикоагулянта, могут храниться и транспортироваться до 24 часов при температуре от 2 до 25 °C до отделения плазмы. Центрифугирование необходимо проводить в соответствии с инструкциями производителя.
- После отделения плазмы с ЭДТА образцы могут храниться во вторичных пробирках до 6 дней при температуре от 2 до 8 °C или до 12 недель при температуре ≤ –18 °C. Для более длительного хранения рекомендуется температура ≤ –60 °C.
- Образцы плазмы стабильны до четырех циклов оттаивания/замораживания при хранении при температуре ≤ –18 °C.

Рис. 1 Условия хранения образцов плазмы с ЭДТА



Если необходимо транспортировать образцы, они должны быть упакованы и маркированы в соответствии с правилами транспортировки образцов и инфекционных агентов, действующими в вашей стране, и (или) международными правилами.

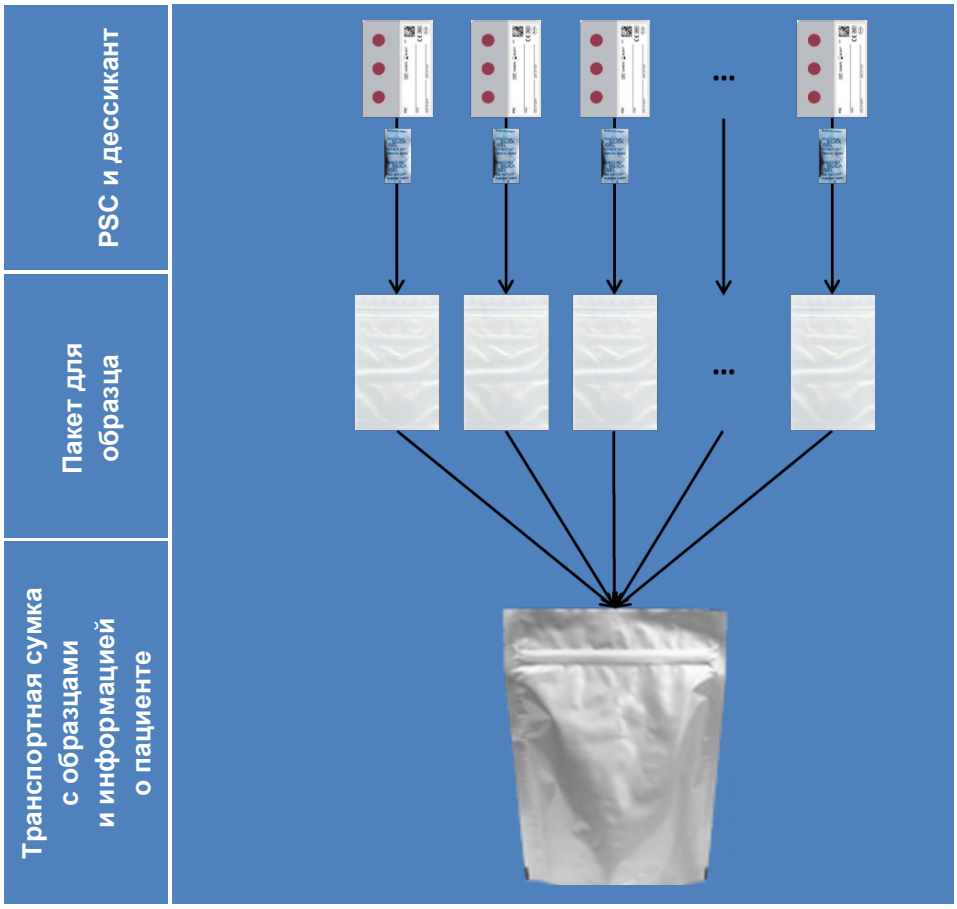
Образцы в виде сухих капель плазмы на PSC

- Собирайте образцы сухих капель плазмы на PSC с соблюдением соответствующих клинических процедур (см. **инструкцию к PSC ms_07963084190**).
- Проверьте срок годности PSC. Продолжайте только в том случае, если он не истек.
- Убедитесь в том, что пакет с PSC плотно запечатан и не поврежден.
- Нанесите на PSC имя пациента, дату его рождения, дату и время сбора образца.
- С помощью подходящей капиллярной трубки и дозатора нанесите по 140 мкл цельной крови на каждый из кружков мембраны PSC, обозначенных на впитывающем слое. Рекомендуется заполнять все три пятна на PSC, что позволит при необходимости повторить анализ.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Не наносите на одну PSC образцы нескольких пациентов.
- Во время этой процедуры не касайтесь мембран перчатками, инструментами или любыми другими потенциально загрязненными поверхностями.
- Убедитесь в том, что через 5 минут после нанесения образца PSC пропитана с ОБЕИХ сторон (лицевая сторона: мембрана с кровью, оборотная сторона: пятно плазмы). Проверьте состояние оборотной стороны, осмотрев ее через прозрачный слой на оборотной стороне.
- Оставьте PSC для высыхания при комнатной температуре не менее чем на 4 часа (не дольше чем на одну ночь), защитив ее от прямых солнечный лучей.
- Не удаляйте впитывающий слой: это будет сделано в лаборатории перед выделением образца.
- После высушивания поместите PSC в индивидуальный пакет для образца вместе с 4 г дессиканта и запечатайте пакет. Готовые пакеты с образцами необходимо упаковать в транспортную сумку вместе с соответствующим информационным листком пациента. Рекомендовано помещать в одну транспортную сумку не более 25 PSC (схему процесса см. на Рис. 2).

Рис. 2 Схема процесса упаковки PSC перед транспортировкой



- Если необходимо транспортировать образцы, они должны быть упакованы и маркированы в соответствии с правилами транспортировки образцов и инфекционных агентов, действующими в вашей стране, и (или) международными правилами. До проведения анализа PSC можно транспортировать в течение 28 дней при температуре 18–45 °C и влажности до 85 %. PSC в индивидуальных пакетах для образцов с 4 г дессиканта после транспортировки в транспортной сумке можно хранить при комнатной температуре (18–30 °C), при 2–8 °C или при ≤ –10 °C в течение 56 дней (с удалением или без удаления впитывающего слоя).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Инструкция по работе с набором

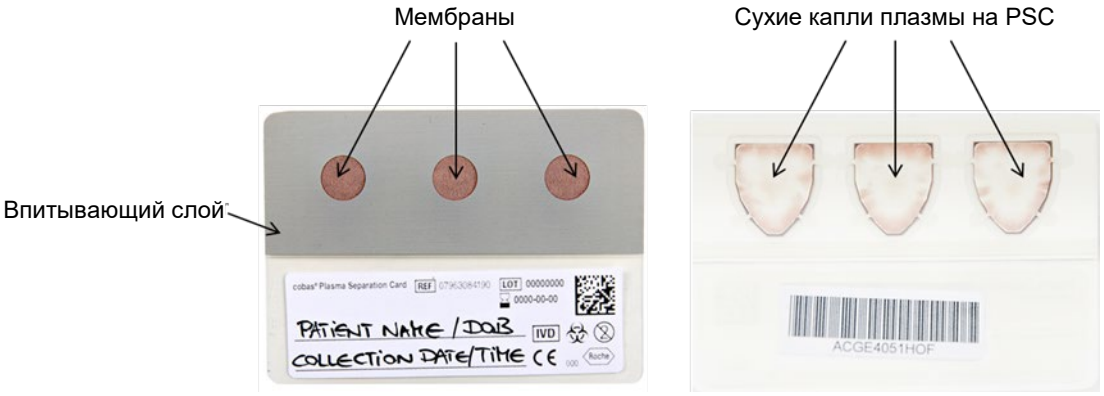
Рекомендации по процедуре

- Не используйте реагенты набора **cobas**® HIV-1, набор контролей **cobas**® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit, набор отрицательных контролей **cobas**® NHP Negative Control Kit и реагенты **cobas omni** после истечения их срока годности.
- Не используйте повторно расходные материалы. Они предназначены только для однократного применения.
- Инструкции по эксплуатации и обслуживанию приборов приведены в поддержке пользователя и (или) руководстве пользователя системы **cobas**® 5800 или систем **cobas**® 6800/8800.

Пробоподготовка и преаналитическая подготовка образцов в виде сухой капли плазмы на PSC

- Перед открытием транспортной сумки убедитесь в ее целостности. Открывайте сумку только в том случае, если она полностью закрыта и не повреждена.
- Откройте транспортную сумку и продолжайте работу с каждым пакетом для образца только при соблюдении указанных ниже условий.
    - Лабораторный бланк заявки полностью заполнен.
    - Штрихкоды на лабораторной заявке и PSC совпадают.
    - Пакет с образцом надежно запечатан и содержит PSC с 4 г дессиканта.
    - Дата сбора образцов указана, со времени взятия образца прошло не более 28 дня, а срок годности PSC на момент сбора образца не истек (см. Рис. 3).
    - Срок годности PSC не истек.
    - Сухая капля плазмы на PSC выглядит однородной с лицевой стороны и полностью покрытой плазмой с оборотной стороны (см. Рис. 3).

Рис. 3 Сухие капли плазмы на PSC перед обработкой (слева — лицевая сторона; справа — оборотная сторона)

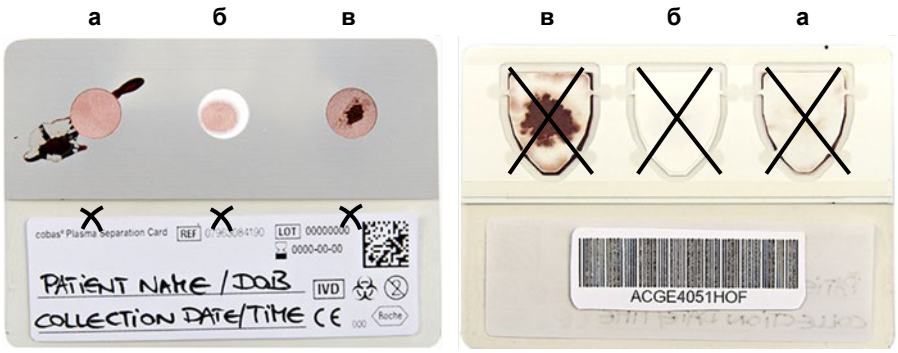


Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Сухие капли плазмы на PSC следует отметить как непригодные и не использовать для анализа в следующих случаях:
  - если видны проливы крови (Рис. 4а) или мембрана не полностью покрыта кровью (Рис. 4б) и, таким образом, капля на PSC содержит неравномерно заполненный участок на лицевой стороне и/или оборотная поверхность не полностью покрыта плазмой (это видно сквозь носитель);
  - если мембрана повреждена (Рис. 4в) и по этой причине капля на PSC содержит неравномерно заполненный участок на лицевой поверхности, а оборотная сторона окрашена в темный красно-коричневый цвет (это видно сквозь носитель).

Примечание. Три капли предназначены для возможного повторного проведения анализа. PSC с некачественной каплей может, тем не менее, содержать также и качественный образец, пригодный для анализа. Поставьте возле некачественных капель пометки для их быстрого узнавания. Не наносите потметки на впитывающий слой. Всегда сравнивайте три капли между собой, чтобы оценить их качество.

Рис. 4 Критерии отбраковки капель PSC (слева — лицевая сторона; справа — оборотная сторона) Капли с проливами (а), не полностью покрытой мембраной (б) или с видимыми повреждениями мембраны (в) не подлежат обработке. Непригодные для анализа капли необходимо отчетливо промаркировать.



- Возьмите по одной пробирке (объем 5 мл, внутренняя резьба, диаметр 12,5 мм, полипропилен, — например, Greiner Bio-one Cryo.s™) для каждой PSC, пометьте пробирки соответствующими штрихкодами с лабораторных заявок (Рис. 5) и поместите пробирки в штатив. Перенесите штатив с пробирками и пакеты с образцами на PSC в ламинарный шкаф. Инструкции по маркировке штрихкодами приведены в поддержке пользователя и/или руководстве пользователя системы **cobas**® 5800 или систем **cobas**® 6800/8800.

Рис. 5 Маркировка пробирки штрихкодом, соответствующим штрихкоду PSC



- Снимите с пробирок крышки внутри ламинарного шкафа.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Откройте пакет для образца с выбранной PSC и удалите впитывающий слой (Рис. 6).

Рис. 6 Удаление впитывающего слоя



- Слегка согните PSC и с помощью стерильных щипцов или пинцета снимите с карточки одну сухую каплю плазмы, потянув ее вверх. Согните сухую каплю плазмы, снятую с PSC, чтобы облегчить ее внесение в пробирку (Рис. 7). Для образцов каждого пациента используйте отдельные щипцы или пинцет.

Примечание. После хранения сухие капли плазмы могут приобрести хрупкость. См. требования к условиям хранения PSC. При помещении их в пробирку соблюдайте осторожность.

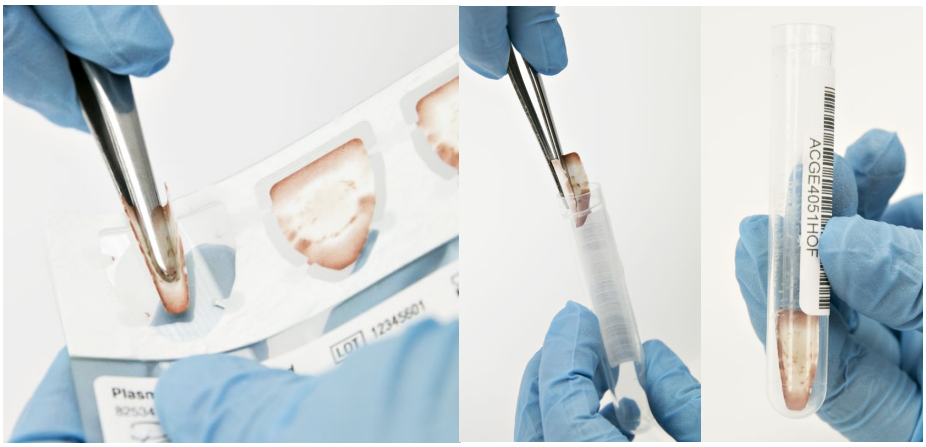
Рис. 7 Снятие сухой капли плазмы с PSC и сгибание образца



- Поместите согнутую сухую каплю плазмы в соответствующую пробирку так, чтобы нижний край сухой капли плазмы касался донышка пробирки, а сама капля прислонилась к стенке пробирки, во избежание ошибок пипетирования (Рис. 8). При необходимости поправьте сухую каплю плазмы в пробирке с помощью стерильного наконечника для пипетки. Убедитесь в том, что штрихкоды на пробирке и PSC, с которой перенесена сухая капля плазмы, идентичны.

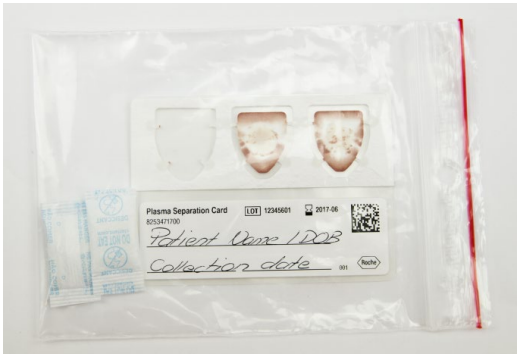
Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Рис. 8 Перенос сухой капли плазмы с PSC в пробирку



- Верните PSC с оставшимися сухими каплями плазмы в исходный пакет для образца с 4 г свежего дессиканта для проведения повторных анализов в случае необходимости (Рис. 9). PSC можно хранить в течение 56 дней после транспортировки с удалением и без удаления впитывающего слоя (при 18–30 °C, 2–8 °C или ≤ –10 °C).

Рис. 9 Хранение PSC в пакете для образцов на случай необходимости повторного анализа



- Перед использованием реагента для обработки образца перед выделением **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent (SPER) дайте ему нагреться до комнатной температуры. Внесите с помощью пипетки 1300 мкл раствора для обработки образца перед выделением в каждую пробирку, содержащую сухую каплю плазмы с PSC (Рис. 10), и закройте крышки пробирок. Убедитесь в том, что пробирки надежно закрыты, чтобы не допустить испарения.

Рис. 10 Внесение 1300 мкл реагента для обработки образца перед выделением (SPER)



Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Установите пробирки в каждое из гнезд с 1 по 24 предварительно разогретого термомиксера Eppendorf Thermomixer® (например, модели R 5355, C либо эквивалентной) с термоблоком, рассчитанным на 24 криопробирки, и инкубируйте в течение 10 минут при 56 °C и 1000 об/мин, чтобы выделить вирус из сухой плазмы (Рис. 11). Начинайте инкубацию сразу же после добавления раствора для обработки образца перед выделением.

Рис. 11 Инкубация



- Перенесите пробирки в штатив для образцов и снимите крышки одну за другой, чтобы свести к минимуму риск перекрестной контаминации (Рис. 12). После снятия крышек смените перчатки.

Рис. 12 Снятие крышек



- Убедитесь в том, что сухая капля плазмы, снятая с PSC, расположена вдоль стенки пробирки (Рис. 13). Это позволит избежать образования сгустков. При необходимости поправьте сухую каплю плазмы в пробирке с помощью стерильного наконечника для пипетки.
- Удалите любые возможные пленки выше уровня жидкости в пробирке с помощью стерильного наконечника для пипетки во избежание преждевременного срабатывания датчика уровня.
- Загрузите пробирки в систему **cobas**® 5800 или системы **cobas**® 6800/8800.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Рис. 13 Подготовка сухих капель плазмы с PSC до начала аналитической процедуры



Примечание. Обязательно устраните любые пленки жидкости, которые могли возникнуть в ходе подготовки.

Постановка теста cobas® HIV-1 в системе cobas® 5800

Тест **cobas**® HIV-1 можно проводить для двух минимально необходимых объемов образца — 350 мкл (объем обрабатываемого образца равен 200 мкл) и 650 мкл (объем обрабатываемого образца равен 500 мкл). Процедура теста подробно описана в поддержке пользователя и (или) руководстве пользователя системы **cobas**® 5800. Рис. 14 ниже отражает схему постановки теста.

Тест **cobas**® HIV-1 можно выполнить с использованием 1300 мкл раствора реагента для обработки образца перед выделением **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent (обрабатываемый объем для образцов PSC — 850 мкл). Обратите внимание, что аналитический процесс **cobas**® HIV-1 для образцов на PSC можно выполнить в режиме смешанной постановки с использованием образцов плазмы или сыворотки крови и с процедурой качественного определения **cobas**® HIV-1/HIV-2 в сухих каплях крови. Процедура теста подробно описана в поддержке пользователя и (или) руководстве пользователя системы **cobas**® 5800. На Рис. 14 обобщенная процедура для образцов в виде сухих капель плазмы на PSC также описана.

До начала аналитической процедуры убедитесь в том, что используются правильный тип образца (PSC) и тест-специфический аналитический пакет (**cobas**® HIV-PSC ASAP).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Рис. 14 Процедура теста **cobas**® HIV-1 в системе **cobas**® 5800

1	Войти в систему
2	Загрузка образцов в систему: • Загрузить штативы для образцов в систему • Система подготовится автоматически • Задать тесты
3	Пополнение реагентов и расходных материалов по запросу системы: • Загрузить тест-специфичную(ые) кассету(ы) реагентов • Загрузить мини-штативы для контролей • Загрузить наконечники для обработки • Загрузить наконечники для элюции • Загрузить планшеты для обработки • Загрузить планшеты для жидких отходов • Загрузить планшеты для амплификации • Загрузить кассету MGP • Пополнить дилюент для образцов • Пополнить лизирующий реагент • Пополнить промывочный реагент
4	Запуск постановки нажатием кнопки «Начать обработку» в пользовательском интерфейсе; все последующие постановки будут запускаться автоматически, если запуск не отложен вручную
5	Просмотр и экспорт результатов
6	Извлеките и закройте все пробирки с образцами, отвечающие требованиям к минимальному объему, если они необходимы для будущего использования Очистка прибора: • Выгрузить пустые мини-штативы для контролей • Выгрузить пустую(ые) тест-специфичную(ые) кассету(ы) реагентов • Освободить секцию амплификационных планшетов • Удалить жидкие отходы • Удалить твердые отходы

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Постановка теста cobas® HIV-1 в системах cobas® 6800/8800

Тест **cobas**® HIV-1 можно проводить для двух минимально необходимых объемов образца — 350 мкл (объем обрабатываемого образца равен 200 мкл) и 650 мкл (объем обрабатываемого образца равен 500 мкл). Процедура теста подробно описана в поддержке пользователя и (или) руководстве пользователя систем **cobas**® 6800/8800. Рис. 15 ниже отражает схему постановки теста.

Тест **cobas**® HIV-1 можно выполнить с использованием 1300 мкл раствора реагента для обработки образца перед выделением **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent (обрабатываемый объем для образцов на PSC — 850 мкл). Обратите внимание, что аналитический процесс **cobas**® HIV-1 для образцов на PSC проходил оценку в смешанной постановке только с процедурой качественного определения **cobas**® HIV-1/HIV-2 в сухих каплях крови. Процедура теста подробно описана в поддержке пользователя и (или) руководстве пользователя систем **cobas**® 6800/8800. На Рис. 15 обобщенная процедура для образцов в виде сухих капель плазмы на PSC также описана.

До начала аналитической процедуры убедитесь в том, что используются правильный тип образца (PSC) и тест-специфический аналитический пакет (**cobas**® HIV-PSC ASAP).

Рис. 15 Процедура теста **cobas**® HIV-1 в системах **cobas**® 6800/8800

1	Войти в систему Нажать кнопку «Старт», чтобы подготовить систему Задать тесты
2	Пополнить реагенты и расходные материалы по запросу системы • Загрузить тест-специфичную кассету реагентов • Загрузить кассеты с контролями • Загрузить наконечники для дозаторов • Загрузить планшеты для обработки • Загрузить реагент MGP • Загрузить планшеты для амплификации • Пополнить дилюент для образцов • Пополнить лизирующий реагент • Пополнить промывочный реагент
3	Загрузить образцы в систему • Загрузить штатив для образцов и штативы для засоренных наконечников в модуль подачи образцов • Подтвердить, что образцы были приняты в модуль переноса образцов
4	Начните постановку, нажав кнопку «Ручной старт» в пользовательском интерфейсе, в ином случае постановка начнется автоматически через 120 минут или если партия заполнена
5	Просмотр и экспорт результатов
6	Извлеките и закройте все пробирки с образцами, отвечающие требованиям к минимальному объему, если они необходимы для будущего использования Очистка прибора: • Выгрузить пустые кассеты для контролей • Освободить секцию амплификационных планшетов • Удалить жидкие отходы • Удалить твердые отходы

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Результаты

Система **cobas**® 5800 и системы **cobas**® 6800/8800 автоматически определяют концентрацию РНК ВИЧ-1 в образцах и контролях. Концентрация РНК ВИЧ-1 выражается в копиях в миллилитре (копии/мл) или в Международных единицах в миллилитре (МЕ/мл). Фактор пересчета для набора **cobas**® HIV-1 составляет 0,6 копий/МЕ.

Контроль качества и валидность результатов в системе cobas® 5800

- Один отрицательный контроль [(–) C] и два положительных контроля, низкотитражный положительный контроль [HIV-1 L(+)C] и высокотитражный положительный контроль [HIV-1 H(+)C], обрабатываются не реже, чем каждые 72 часа, или с каждым новым лотом набора. Положительные и (или) отрицательные контроли могут быть включены чаще на основе лабораторных правил и (или) местных нормативных требований.
- В программе системы **cobas**® 5800 и (или) отчете проверьте наличие флагов и соответствующих им результатов для проверки валидности постановки.
- Постановка признается валидной, если нет флагов ни для одного из трех контролей, включающих один отрицательный и два положительных: HIV-1 L(+)C, HIV-1 H(+)C. Результат отрицательного контроля отображается как (–) C, а результаты низкотитражного и высокотитражного положительных контролей отображаются как HxV L(+)C и HxV H(+)C.

Невалидность результатов определяется программой **cobas**® 5800 автоматически на основании невалидных результатов для отрицательного или положительных контролей.

ПРИМЕЧАНИЕ. Система **cobas**® 5800 поставляется со стандартными настройками включения набора контролей (положительных и отрицательных) в каждую постановку, но может быть настроена на менее частое его включение с периодичностью до 72 часов в зависимости от лабораторных правил и (или) местных нормативных требований. Обратитесь к инженеру по обслуживанию Roche и (или) в службу технической поддержки Roche за дополнительной информацией.

Результаты тестирования контролей в системе cobas® 5800

Результаты для контролей отображаются в программе **cobas**® 5800 в приложении «Контроли».

- Контроли отмечены как «Валидно» в колонке «Результат контроля», если все мишени контроля признаны валидными. Контроли отмечены как «Невалидно» в колонке «Результат контроля», если все или одна мишень контроля признаны невалидными.
- Контроли, отмеченные как «Невалидно», отображаются с флагом в колонке «Флаги». Дополнительные сведения о том, почему контроль отображается невалидным, включая информацию о флаге, доступны в подробном представлении.
- Если один из положительных контролей невалиден, повторите тестирование всех положительных контролей и всех связанных образцов. Если отрицательный контроль невалиден, повторите тестирование всех контролей и всех связанных образцов.

Контроль качества и валидность результатов в системах cobas® 6800/8800

- Один отрицательный контроль (–) C и два положительных контроля, низкотитражный положительный контроль HIV-1 L(+)C и высокотитражный положительный контроль HIV-1 H(+)C, присутствуют в каждой постановке.
- В программе **cobas**® 6800/8800 или отчете проверьте наличие флагов и соответствующих им результатов для проверки валидности постановки.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Постановка признается валидной, если нет флагов ни для одного из трех контролей, включающих один отрицательный и два положительных: HIV-1 L(+)C, HIV-1 H(+)C. Результат отрицательного контроля отображается как (–) C, а результаты низкотитражного и высокотитражного положительных контролей отображаются как HxV L(+)C и HxV H(+)C.

Невалидность результатов определяется программой **cobas**® 6800/8800 автоматически на основании невалидных результатов для отрицательного и положительных контролей.

Флаги контролей в системах cobas® 6800/8800

Табл. 14 Флаги отрицательного и положительных контролей

Отрицательный контроль	**Флаг**	**Результат**	**Интерпретация**
(–) C	Q02 (Невалидные результаты постановки для партии контролей)	Невалидно	Невалидный результат, или рассчитанный титр для отрицательного контроля не является негативным.
Положительный контроль	**Флаг**	**Результат**	**Интерпретация**
HxV L(+)C	Q02 (Невалидные результаты постановки для партии контролей)	Невалидно	Невалидный результат, или рассчитанный титр для низкотитражного положительного контроля находится вне заданного диапазона.
HxV H(+)C	Q02 (Невалидные результаты постановки для партии контролей)	Невалидно	Невалидный результат, или рассчитанный титр для высокотитражного положительного контроля находится вне заданного диапазона.

Если постановка невалидна, необходимо повторить всю процедуру постановки теста, включая образцы и контроли.

HxV L(+)C соответствует низкотитражному положительному контролю **cobas**® HBV/HCV/HIV-1, а HxV H(+)C соответствует высокотитражному положительному контролю **cobas**® HBV/HCV/HIV-1 в программе **cobas**® 6800/8800.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Интерпретация результатов

При получении валидных результатов постановки для партии контролей проверьте наличие флагов для каждого отдельного образца в программах системы **cobas**® 5800 и систем **cobas**® 6800/8800 и (или) отчетах. Интерпретация результатов должна быть следующей:

- Валидная постановка может содержать как валидные, так и невалидные результаты для образцов.

Табл. 15 Интерпретация результатов по отдельным мишеням

Результаты	Интерпретация
Target Not Detected	РНК ВИЧ не выявлена. Интерпретируйте результат как «ВИЧ не выявлен».
< Titer Min	Рассчитанная концентрация ниже нижнего предела количественного определения (LLoQ) теста. Интерпретируйте результат как «ВИЧ выявлен, менее (минимальная концентрация)». Минимальная концентрация = 20 копий/мл и 33 МЕ/мл (500 мкл плазмы) Минимальная концентрация = 50 копий/мл и 83 МЕ/мл (200 мкл плазмы) Минимальная концентрация = 790 копий/мл и 1317 МЕ/мл (PSC)
Titer	Рассчитанная концентрация находится в пределах линейного диапазона теста: выше или равна минимальной концентрации и меньше или равна максимальной концентрации. Интерпретируйте результат как «(Концентрация) ВИЧ-1 выявлена».
> Titer Max[a]	Рассчитанная концентрация выше верхнего предела количественного определения (ULoQ) теста. Интерпретируйте результат как «ВИЧ выявлен, более (максимальная концентрация)». Максимальная концентрация = 1,00E+07 копий/мл и 1,67E+07 МЕ/мл (500 мкл, 200 мкл и PSC)

[a] Результат образца «> Titer Max» указывает на выявление образца, положительного по ВИЧ-1, в концентрации, превышающей верхний предел количественного определения теста (ULoQ). Если нужно получить количественный результат, исходный образец следует развести негативной по ВИЧ-1 плазмой с ЭДТА и повторить тестирование. Затем умножьте полученный результат на коэффициент разведения.

Интерпретация результатов в системе cobas® 5800

Результаты образцов отображаются в программе **cobas**® 5800 в приложении «Результаты».

При получении валидных результатов постановки для партии контролей проверьте наличие флагов для каждого отдельного образца в программе системы **cobas**® 5800 и (или) отчете. Интерпретация результатов должна быть следующей:

- Образцы, связанные с валидной постановкой для партии контролей, отображаются как «Валидно» в колонке «Результат контроля», если все результаты для мишеней контроля признаны валидными. Образцы, связанные с невалидной постановкой для партии контролей, отображаются как «Невалидно» в колонке «Результат контроля», если все результаты для мишеней контроля признаны невалидными.
- Если связанные с результатом образца контроли невалидны, к результату будет добавлен соответствующий флаг из перечисленных ниже.
    - Q05D: валидность результата не подтверждена из-за наличия невалидного положительного контроля.
    - Q06D: валидность результата не подтверждена из-за наличия невалидного отрицательного контроля.
- Значения в колонке «Результаты» для результата отдельной мишени образца следует интерпретировать как показано в Табл. 15 выше.
- Если одна или несколько мишеней образца отмечены как «Невалидно», в программе **cobas**® 5800 отобразится флаг в колонке «Флаги». Дополнительные сведения о том, почему мишени образца отображаются невалидными, включая информацию о флаге, доступны в подробном представлении.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Интерпретация результатов в системах cobas® 6800/8800

Для валидной постановки проверьте наличие флагов для каждого образца в программе систем **cobas**® 6800/8800 или отчете. Интерпретация результатов должна быть следующей:

- Образцы получают отметку «Да» в колонке «Валидно», если все требуемые результаты для мишеней признаны валидными. Для образцов с отметкой «Нет» в колонке «Валидно» могут потребоваться дополнительные сведения и действия.
- Значения для результата отдельной мишени образца должны быть интерпретированы как показано в Табл. 15 выше.

Ограничения процедуры

- Аналитический процесс **cobas**® HIV-1 для образцов плазмы валидирован только для работы с набором контролей **cobas**® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit, набором отрицательных контролей **cobas**® NHP Negative Control Kit, реагентом **cobas omni** MGP Reagent, лизирующим реагентом **cobas omni** Lysis Reagent, дилюентом для образцов **cobas omni** Specimen Diluent и промывочным реагентом **cobas omni** Wash Reagent в системах **cobas**® 5800/6800/8800.
- Надежность результатов теста зависит от адекватности сбора, хранения и обработки образцов.
- Количественное определение РНК ВИЧ-1 зависит от количества вирусных частиц, содержащихся в образце, которое зависит от адекватности методов сбора образцов, факторов пациента (например, симптомов) и (или) стадии инфекции.
- Редкие мутации в высококонсервативных участках вирусного генома, являющихся мишенями теста **cobas**® HIV-1, могут препятствовать посадке праймеров или зондов и в результате приводить к определению заниженного количества вируса или неспособности обнаружить наличие вируса.
- Вследствие естественных различий между технологиями пользователю рекомендуется, прежде чем заменить одну технологию на другую, провести корреляционные испытания для двух методов, чтобы оценить возможные различия между технологиями. Пользователи должны следовать политике и процедурам, принятым в их учреждении.
- Тест **cobas**® HIV-1 не предназначен для применения в качестве скринингового теста на присутствие ВИЧ-1 в крови или ее продуктах.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Доклинические испытания теста

Основные рабочие характеристики для образцов плазмы с ЭДТА, определяемые в системах cobas® 6800/8800

Предел обнаружения (LoD)

Международный стандарт ВОЗ

Предел обнаружения теста **cobas**® HIV-1 определяли методом анализа серии разведений Международного стандарта ВОЗ для РНК ВИЧ-1 для диагностических тестов методом амплификации нуклеиновых кислот (2-й Международный стандарт ВОЗ) субтипа B группы M, полученного от Американского национального института биологических стандартов и контроля (NIBSC), в ВИЧ-негативной человеческой плазме с ЭДТА по протоколам постановки для образцов объемом 500 мкл и 200 мкл. Панели из пяти концентраций, а также негативный образец тестировали с использованием трех лотов наборов реагентов **cobas**® HIV-1 в нескольких постановках в течение нескольких дней несколькими операторами на нескольких приборах.

Результаты для образцов плазмы с ЭДТА для обоих объемов образцов приведены в Табл. 16 и Табл. 17. Полученные результаты продемонстрировали, что тест **cobas**® HIV-1 выявляет РНК ВИЧ-1 в концентрации 13,2 копий/мл (22,0 МЕ/мл) по результатам Пробит-анализа с частотой выявления 95 % при постановке с образцами объемом 500 мкл и в концентрации 35,5 копий/мл (59,2 МЕ/мл) и выше по данным Пробит-анализа с частотой 95 % при постановке с образцами объемом 200 мкл.

Табл. 16 Предел обнаружения для образцов плазмы с ЭДТА (500 мкл)

Номинальная концентрация (РНК ВИЧ-1, копии/мл)	Номинальная концентрация (РНК ВИЧ-1, МЕ/мл)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, %
40,0	66,7	189	189	100,0 %
20,0	33,3	189	186	98,4 %
10,0	16,7	189	171	90,5 %
5,0	8,3	189	125	66,1 %
2,5	4,2	189	67	35,4 %
0,0	0,0	189	0	0,0 %
Предел обнаружения по PROBIT при частоте выявления 95 %		13,2 копий/мл; доверительный интервал 95 %: 11,4–15,9 копий/мл 22,0 МЕ/мл; доверительный интервал 95 %: 19,0–26,5 МЕ/мл		

Табл. 17 Предел обнаружения для образцов плазмы с ЭДТА (200 мкл)

Номинальная концентрация (РНК ВИЧ-1, копии/мл)	Номинальная концентрация (РНК ВИЧ-1, МЕ/мл)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, %
200,0	333,3	189	189	100,0 %
100,0	166,7	188	188	100,0 %
50,0	83,3	189	186	98,4 %
25,0	41,7	189	164	86,8 %
12,5	20,8	189	112	59,3 %
0,0	0,0	188	0	0,0 %
Предел обнаружения по PROBIT при частоте выявления 95 %		35,5 копий/мл; доверительный интервал 95 %: 30,8–43,2 копий/мл 59,2 МЕ/мл; доверительный интервал 95 %: 51,3–72,0 МЕ/мл		

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

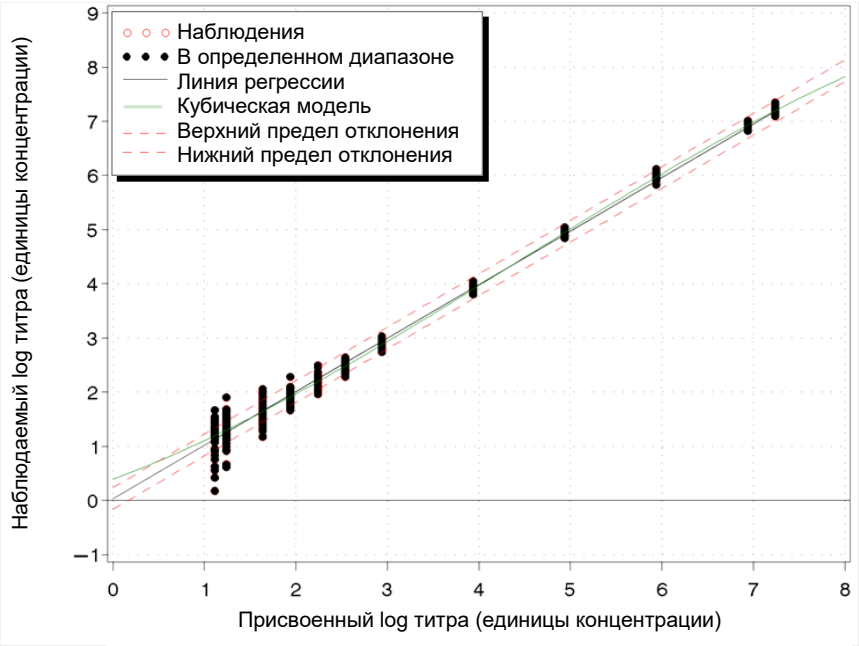
Линейный диапазон

Линейность теста **cobas**® HIV-1 определяли методом тестирования серий разведений, которые включали 12 (для образцов объемом 500 мкл) и 11 (для образцов объемом 200 мкл) образцов панели, перекрывающих предполагаемый линейный диапазон для преобладающего субтипа B группы M ВИЧ-1. Образцы панели были приготовлены на основе высокотитражного супернатанта клеточной культуры РНК ВИЧ-1. Исследования проводили в соответствии с рекомендациями Руководства CLSI Guideline EP06-A [20]. Тестирование проводили с тремя лотами набора реагентов в трех системах **cobas**® 6800/8800 с участием трех операторов, всего 16 повторов для каждой концентрации и каждого лота набора на протяжении четырех дней (четыре повтора на каждый лот и день).

Для образцов объемом 500 мкл линейный диапазон теста **cobas**® HIV-1 составляет от 20 копий/мл до 1,00E+07 копий/мл (от 33,3 МЕ/мл до 1,67E+07 МЕ/мл), при этом абсолютное отклонение от идеальной нелинейной регрессии составляет менее чем ±0,2 $\log_{10}$ для образцов человеческой плазмы с ЭДТА (см. Рис. 16). В пределах линейного диапазона точность теста составляет ±0,2 $\log_{10}$.

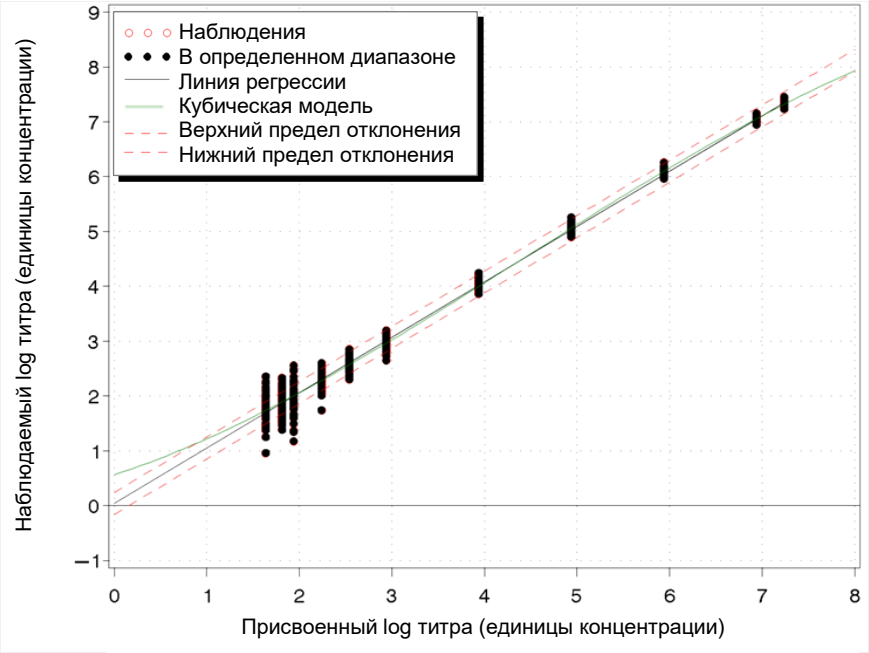
Для образцов объемом 200 мкл линейный диапазон теста **cobas**® HIV-1 составляет от 50 копий/мл до 1,00E+07 копий/мл (от 83,3 МЕ/мл до 1,67E+07 МЕ/мл), при этом абсолютное отклонение от идеальной нелинейной регрессии составляет менее чем ±0,2 $\log_{10}$ для образцов человеческой плазмы с ЭДТА (см. Рис. 17). В пределах линейного диапазона точность теста составляет ±0,2 $\log_{10}$.

Рис. 16 Линейный диапазон определения в плазме с ЭДТА (500 мкл)



Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Рис. 17 Линейный диапазон определения в плазме с ЭДТА (200 мкл)



Внутрилабораторная воспроизводимость

Воспроизводимость теста **cobas**® HIV-1 определяли методом анализа серии разведений высокотитражного позитивного по ВИЧ-1 образца (культуральный штамм, субтип B группы M) в ВИЧ-негативной плазме с ЭДТА. Всего тестировали 8 (для образцов объемом 500 мкл) и 7 (для образцов объемом 200 мкл) разведений в 48 повторах для каждого разведения и объема образца с тремя лотами набора реагентов **cobas**® HIV-1 на трех приборах с участием трех операторов на протяжении 12 дней. Каждый образец проходил полную постановку теста **cobas**® HIV-1 в полностью автоматизированных системах **cobas**® 6800/8800. Полученные результаты оценки воспроизводимости отражают все этапы постановки теста. Полученные результаты приведены в Табл. 18 и Табл. 19.

Тест **cobas**® HIV-1 продемонстрировал высокую степень воспроизводимости для трех лотов набора реагентов, тестировавшихся в диапазоне концентраций от 1,00E+02 копий/мл до 1,00E+07 копий/мл для образцов объемом 500 мкл и от 2,00E+02 копий/мл до 1,00E+07 копий/мл для образцов объемом 200 мкл.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 18 Внутрилабораторная воспроизводимость теста **cobas**® HIV-1 (образцы плазмы с ЭДТА объемом 500 мкл) *

Номинальная концентрация (копий/мл)	Определенная концентрация (копий/мл)	Тип материала	Плазма с ЭДТА			
			Лот 1	Лот 2	Лот 3	Все лоты
			CO	CO	CO	Общее CO
1,00E+07	8,67E+06	Культура клеток	0,04	0,06	0,03	0,05
1,00E+06	8,67E+05	Культура клеток	0,06	0,05	0,04	0,05
1,00E+05	8,67E+04	Культура клеток	0,05	0,07	0,04	0,05
1,00E+04	8,67E+03	Культура клеток	0,06	0,06	0,04	0,05
1,00E+03	8,67E+02	Культура клеток	0,07	0,06	0,07	0,07
4,00E+02	3,47E+02	Культура клеток	0,09	0,10	0,09	0,09
2,00E+02	1,73E+02	Культура клеток	0,11	0,08	0,14	0,11
1,00E+02	8,67E+01	Культура клеток	0,15	0,11	0,10	0,12

* Значения концентраций рассматривали как имеющие log-нормальное распределение и анализировали выраженными в log_{10}. Столбцы со значениями стандартного отклонения (CO) представляют значения концентрации в логарифмической шкале для каждого из трех лотов набора реагентов.

Табл. 19 Внутрилабораторная воспроизводимость теста **cobas**® HIV-1 (образцы плазмы с ЭДТА объемом 200 мкл) *

Номинальная концентрация (копий/мл)	Определенная концентрация (копий/мл)	Тип материала	Плазма с ЭДТА			
			Лот 1	Лот 2	Лот 3	Все лоты
			CO	CO	CO	Общее CO
1,00E+07	8,67E+06	Культивированный вирус	0,04	0,05	0,04	0,04
1,00E+06	8,67E+05	Культивированный вирус	0,07	0,05	0,05	0,06
1,00E+05	8,67E+04	Культивированный вирус	0,07	0,07	0,06	0,07
1,00E+04	8,67E+03	Культивированный вирус	0,08	0,08	0,06	0,08
1,00E+03	8,67E+02	Культивированный вирус	0,12	0,12	0,08	0,11
4,00E+02	3,47E+02	Культивированный вирус	0,11	0,13	0,09	0,11
2,00E+02	1,73E+02	Культивированный вирус	0,20	0,12	0,15	0,16

* Значения концентраций рассматривали как имеющие log-нормальное распределение и анализировали выраженными в log_{10}. Столбцы со значениями стандартного отклонения (CO) представляют значения концентрации в логарифмической шкале для каждого из трех лотов набора реагентов.

Верификация субтипов

Способность теста **cobas**® HIV-1 выявлять субтипы ВИЧ-1 группы M, а также ВИЧ-1 группы N и группы O определяли указанным ниже образом.

- Верификация предела обнаружения для субтипов группы M, а также группы N и группы O.
- Верификация линейности для субтипов группы M, а также группы N и группы O.
- Определение концентрации с помощью теста **cobas**® HIV-1.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Верификация предела обнаружения для субтипов группы M, а также группы N и группы O

Образцы культурального ВИЧ-1 вариантов ВИЧ-1M (A, C, D, F, G, H, CRF01_AE, CRF02_AG), ВИЧ-1O, ВИЧ-1N разводили до трех различных концентраций в плазме с ЭДТА. Частоту выявления определяли при тестировании в 63 повторах для каждой концентрации. Тестирование проводили с одним лотом набора реагентов **cobas**® HIV-1. Результаты, полученные для образцов плазмы с ЭДТА объемом 500 мкл, приведены в Табл. 20. Полученные результаты подтверждают, что тест **cobas**® HIV-1 позволяет выявлять ВИЧ для вариантов ВИЧ-1M (A, C, D, F, G, H, CRF01_AE, CRF02_AG), ВИЧ-1O и ВИЧ-1N в заявленной концентрации, равной 20 копий/мл или ниже при верхнем одностороннем доверительном интервале 95 % с частотой выявления, равной или превышающей 95 %.

Табл. 20 Верификация предела обнаружения для субтипов ВИЧ-1 группы M, а также ВИЧ-1 группы N и группы O в образцах плазмы с ЭДТА объемом 500 мкл

		10 копий/мл			20 копий/мл			40 копий/мл		
Группа	**Субтип**	**Число валидных повторов**	**Число позитивных повторов**	**Частота выявления, % (95 % ДИ *)**	**Число валидных повторов**	**Число позитивных повторов**	**Частота выявления, % (95 % ДИ *)**	**Число валидных повторов**	**Число позитивных повторов**	**Частота выявления, % (95 % ДИ *)**
M	A	63	59	93,7 % (97,8 %)	63	63	100 % (100 %)	63	63	100 % (100 %)
	C	63	51	81,0 % (88,6 %)	63	61	96,8 % (99,4 %)	63	63	100 % (100 %)
	D	63	48	76,2 % (84,7 %)	62	60	96,8 % (99,4 %)	63	63	100 % (100 %)
	F	63	59	93,7 % (97,8 %)	63	63	100 % (100 %)	63	63	100 % (100 %)
	G	63	54	85,7 % (92,3 %)	63	63	100 % (100 %)	63	63	100 % (100 %)
	H	63	52	82,5 % (89,9 %)	63	63	100 % (100 %)	63	63	100 % (100 %)
	CRF01_AE	63	52	82,5 % (89,9 %)	63	62	98,4 % (99,9 %)	63	63	100 % (100 %)
	CRF02_AG	63	56	88,9 % (94,7 %)	63	62	98,4 % (99,9 %)	63	63	100 % (100 %)
O		63	49	77,8 % (86,0 %)	63	57	90,5 % (95,8 %)	63	63	100 % (100 %)
N		63	57	90,5 % (95,8 %)	63	63	100 % (100 %)	63	63	100 % (100 %)

* Верхний односторонний доверительный интервал 95 %

Сходным образом была проведена верификация предела обнаружения для 10 субтипов, тестировавшихся в образцах объемом 200 мкл. Полученные данные представлены в Табл. 21. Полученные результаты подтверждают, что тест **cobas**® HIV-1 позволяет выявлять РНК ВИЧ для вариантов ВИЧ-1M (A, C, D, F, G, H, CRF01_AE, CRF02_AG) и ВИЧ-1N в заявленной концентрации, равной 50 копий/мл или ниже при верхнем одностороннем доверительном интервале 95 % с частотой выявления, равной или превышающей 95 %. Для ВИЧ-1O предел обнаружения составил 100 копий/мл.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 21 Верификация предела обнаружения для субтипов ВИЧ-1 группы M, а также ВИЧ-1 группы N и группы O в образцах плазмы с ЭДТА объемом 200 мкл

		25 копий/мл			50 копий/мл			100 копий/мл		
Группа	**Субтип**	**Число валидных повторов**	**Число позитивных повторов**	**Частота выявления, % (95 % ДИ *)**	**Число валидных повторов**	**Число позитивных повторов**	**Частота выявления, % (95 % ДИ *)**	**Число валидных повторов**	**Число позитивных повторов**	**Частота выявления, % (95 % ДИ *)**
M	A	63	54	85,7 % (92,3 %)	63	60	95,2 % (98,7 %)	63	63	100 % (100 %)
	C	63	50	79,4 % (87,3 %)	63	62	98,4 % (99,9 %)	63	63	100 % (100 %)
	D	63	51	81,0 % (88,6 %)	63	63	100 % (100 %)	63	63	100 % (100 %)
	F	63	56	88,9 % (94,7 %)	63	62	98,4 % (99,9 %)	63	63	100 % (100 %)
	G	63	52	82,5 % (89,9 %)	63	62	98,4 % (99,9 %)	63	63	100 % (100 %)
	H	63	61	96,8 % (99,4 %)	63	63	100 % (100 %)	63	63	100 % (100 %)
	CRF01_AE	63	53	84,1 % (91,1 %)	63	57	90,5 % (95,8 %)	63	63	100 % (100 %)
	CRF02_AG	63	49	77,8 % (86,0 %)	63	63	100 % (100 %)	63	63	100 % (100 %)
O		63	44	69,8 % (79,3 %)	63	56	88,9 % (94,7 %)	63	63	100 % (100 %)
N		63	55	87,3 % (93,5 %)	63	63	100 % (100 %)	63	63	100 % (100 %)

* Верхний односторонний доверительный интервал 95 %

Верификация линейного диапазона для субтипов группы M, а также группы O и группы N

Для верификации линейности теста **cobas**® HIV-1 для разных субтипов вируса использовали серии разведений, состоящие из семи (для образцов объемом 500 мкл) и шести (для образцов объемом 200 мкл) образцов, перекрывающих линейный диапазон теста. Образцы панелей готовили из высокотитражных супернатантов клеточных культур соответствующих субтипов РНК ВИЧ-1. Тестирование проводили с двумя лотами реагентов **cobas**® HIV-1; каждую концентрацию тестировали в образцах плазмы с ЭДТА в 14 повторах.
Линейный диапазон теста **cobas**® HIV-1 был подтвержден для субтипов группы M, группы O и группы N. Максимальное отклонение между линейной регрессией и оптимальной нелинейной регрессией не превышало 0,2 $\log_{10}$.

Специфичность

Специфичность теста **cobas**® HIV-1 определяли методом тестирования ВИЧ-негативных образцов плазмы с ЭДТА от индивидуальных доноров. Всего тестировали 600 образцов плазмы с ЭДТА с двумя лотами реагентов теста **cobas**® HIV-1. Все образцы оказались отрицательными по РНК ВИЧ-1. При тестировании данной панели образцов специфичность теста **cobas**® HIV-1 составила 100 % (доверительный интервал 95 %: ≥ 99,5 %).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Аналитическая специфичность

Аналитическую специфичность теста **cobas**® HIV-1 определяли методом тестирования панели разведений микроорганизмов в позитивной по РНК ВИЧ и негативной по РНК ВИЧ плазме с ЭДТА. Микроорганизмы вносили в нормальную, не содержащую вирус человеческую плазму с ЭДТА и тестировали в присутствии и в отсутствие РНК ВИЧ. Ни один из тестировавшихся микроорганизмов, не относящихся к ВИЧ, не оказывал интерферирующего влияния на результаты теста. Отрицательный результат в тесте **cobas**® HIV-1 получали для всех микроорганизмов в образцах без ВИЧ-1, положительный результат был получен для всех микроорганизмов, тестировавшихся в присутствии ВИЧ-1. Кроме того, средний $\log_{10}$ титра каждого ВИЧ-1-позитивного образца, содержащего потенциально кросс-реактивный микроорганизм, находился в пределах ±0,3 $\log_{10}$ среднего $\log_{10}$ титра соответствующего положительного внесенного контрольного образца.

Табл. 22 Микроорганизмы, тестировавшиеся для определения перекрестной реактивности

Вирусы		Бактерии	Дрожжи
Аденовирус типа 5	Вирус варицелла зостер	*Propionibacterium acnes*	*Candida albicans*
Цитомегаловирус	Вирус Западного Нила	*Staphylococcus aureus*	
Вирус Эпштейн-Барр	Вирус энцефалита Ст. Луис		
Вирус гепатита A	Вирус энцефалита долины Муррей		
Вирус гепатита B	Вирус Денге, типы 1, 2, 3 и 4		
Вирус гепатита C	Вирус FSME (штамм HYPR)		
Вирус гепатита D	Вирус гриппа A		
T-клеточный лимфотропный вирус человека 1 и 2 типа	Вирус Зика		
Вирус герпеса человека типа 6	Папилломавирус человека		
Вирус простого герпеса, типы 1 и 2	Вирус желтой лихорадки		

Аналитическая специфичность: интерферирующие вещества

Образцы с повышенными уровнями триглицеридов (до 34,5 г/л), прямого билирубина (0,25 г/л), непрямого билирубина (0,25 г/л), альбумина (58,7 г/л), гемоглобина (2,9 г/л) и человеческой ДНК (2 мг/л), а также наличие аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит (РА) и антиядерные антитела (АЯА), изучались в присутствии и в отсутствие РНК ВИЧ.

Кроме того, лекарственные препараты, приведенные в Табл. 23, тестировали в концентрациях, превышающих в три раза C_{max} в присутствии и в отсутствие РНК ВИЧ.

Все потенциально интерферирующие препараты не оказывали интерферирующего влияния на рабочие характеристики теста. Отрицательные результаты были получены в тесте **cobas**® HIV-1 для всех образцов, не содержащих ВИЧ, и положительные результаты — для всех образцов, содержащих ВИЧ-1. Кроме того, средний $\log_{10}$ титра каждого ВИЧ-1-позитивного образца, содержащего потенциально интерферирующие вещества, находился в пределах ±0,3 $\log_{10}$ среднего $\log_{10}$ титра соответствующего положительного образца.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 23 Лекарственные препараты, тестировавшиеся для определения интерферирующего влияния на количественное определение РНК ВИЧ в тесте **cobas**® HIV-1

Класс лекарственного препарата	Международное непатентованное название препарата	
Иммуномодуляторы	Пегинтерферон альфа-2a	Пегинтерферон альфа-2b
	Рибавирин	
Ингибитор проникновения ВИЧ	Маравирок	
Ингибиторы интегразы ВИЧ	Элвитегравир/Кобицистат	Ралтегравир
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ	Эфавиренз	Невирапин
	Этравирин	Рилпивирин
Ингибиторы протеазы ВИЧ	Атазанавир	Лопинавир
	Типранавир	Нелфинавир
	Дарунавир	Ритонавир
	Фозампренавир	Саквинавир
Ингибиторы протеазы ВГС	Боцепревир	Телапревир
	Симепревир	
Ингибиторы обратной транскриптазы или ДНК-полимеразы	Абакавир	Тенофовир
	Эмтрицитабин	Адефовир дипивоксил
	Энтекавир	Телбивудин
	Фоскарнет	Зидовудин
	Цидофовир	Ацикловир
	Ламивудин	Валганцикловир
	Ганцикловир	Софосбувир
Препараты для лечения оппортунистических инфекцией	Азитромицин Кларитромицин Этамбутол Флуконазол Изониазид	Пиразинамид Рифабутин Рифампицин Сульфометоксазол Триметоприм

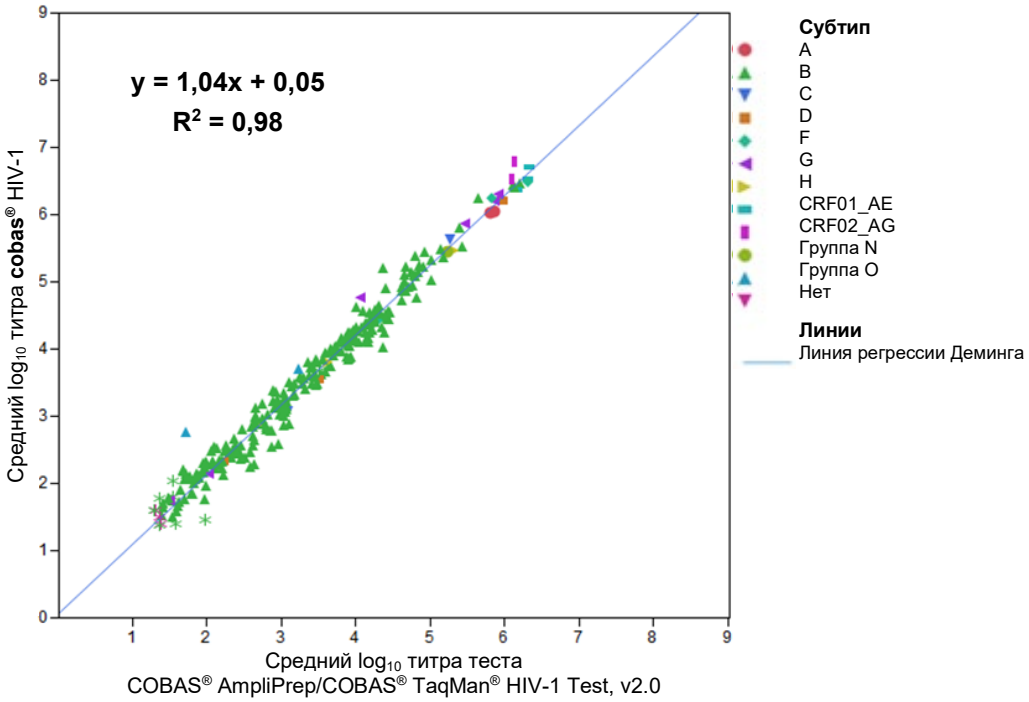
Корреляция методов: сравнение с тестом COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Test, v2.0

Сравнительные испытания тестов **cobas**® HIV-1 и COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Test v2.0 (TaqMan® HIV-1 Test, v2.0) проводили методом анализа 251 образца плазмы с ЭДТА, полученных от инфицированных ВИЧ-1 пациентов, а также анализа 16 разведенных супернатантов клеточных культур. Тестируемые образы относились к вариантам ВИЧ-1 M (A–D, F–H, CRF01_AE, CRF02_AG), ВИЧ-1 O и ВИЧ-1N и тестировались в двух повторах в независимом центре. Титры ниже диапазона количественного определения (< 20 копий/мл) были получены в одном из двух повторов для пяти образцов в обоих тестах, COBAS® AmpliPrep/ COBAS® TaqMan® System и **cobas**® 6800/8800 System, и для пяти образцов только в тесте COBAS® AmpliPrep/ COBAS® TaqMan® System. Один образец в тесте COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® дал валидный результат только для одной аликвоты. Концентрации ниже диапазона количественного определения были исключены из анализа. Для полученных результатов, выраженных в логарифмах, был проведен анализ методом регрессии Деминга. Для образцов, давших в обоих повторах результат в диапазоне количественного определения, для анализа использовали среднее значение $\log_{10}$ концентрации.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Результаты анализа методом регрессии Деминга приведены на Рис. 18. Значок ✳ на Рис. 18 обозначает однократное измерение.

Рис. 18 Регрессионный анализ результатов тестов **cobas**® HIV-1 и TaqMan® HIV-1 Test, v2.0 при тестировании образцов плазмы с ЭДТА



Системные ошибки

Частоту системных ошибок для теста **cobas**® HIV-1 определяли при тестировании в 100 повторах образцов плазмы с ЭДТА, в которую вносили ВИЧ-1 субтипа B группы M. Данные образцы тестировали в целевой концентрации примерно 3 × предел обнаружения.

Полученные результаты показали, что все повторы дали валидный результат, положительный по ВИЧ-1, при этом частота системных ошибок составила 0 %. Нижняя граница двустороннего 95 %-го доверительного интервала была равна 0 %, верхняя — 3,6 % [0 %: 3,6 %].

Перекрестная контаминация

Частоту перекрестной контаминации в тесте **cobas**® HIV-1 определяли при тестировании 240 повторов образцов нормальной ВИЧ-негативной человеческой плазмы с ЭДТА и 225 повторов образца ВИЧ-1 с высоким титром, равным 4,00E+06 копий/мл. Исследование проводили в системе **cobas**® 6800. Всего было проведено пять постановок, в которых положительные и отрицательные образцы были расставлены в шахматном порядке.

Все 240 повторов отрицательных образцов дали валидный и отрицательный результат, таким образом, частота перекрестной контаминации составила 0 %. Нижняя граница двустороннего 95 %-го доверительного интервала была равна 0 %, верхняя — 1,5 % [0 %: 1,5 %].

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Основные рабочие характеристики для сухих капель плазмы на PSC

Предел обнаружения (LoD) при использовании PSC

Предел обнаружения для набора **cobas**® HIV-1 в образцах плазмы на PSC был определен путем анализа титров плазмы, присвоенных серийным разведениям супернатантов клеточной культуры ВИЧ-1 группы М в ВИЧ-отрицательной цельной крови человека. Панели из пяти концентраций, а также отрицательный образец тестировали с использованием трех лотов PSC и трех лотов наборов реагентов **cobas**® HIV-1 в нескольких постановках в течение нескольких дней несколькими операторами на нескольких приборах. Образцы панели с наибольшей концентрацией центрифугировали, после чего плазме присваивали титр методом ограничивающих калибраторов с помощью теста **cobas**® HIV-1. Для приготовления калибраторов высокой и низкой концентрации использовали 3-й международный стандарт ВИЧ-1 ВОЗ (группа М, субтип В).

Объединенные результаты для трех лотов PSC, отрицательных доноров и серийных разведений с присвоенными индивидуальными титрами плазмы приведены в Табл. 24. Исследование показало, что тест **cobas**® HIV-1 при использовании с PSC позволяет обнаруживать РНК ВИЧ-1 в концентрации 790,2 копий/мл с частотой выявления 95 % по Probit.

Табл. 24 Предел обнаружения при использовании с PSC

Присвоенная концентрация в плазме (РНК ВИЧ-1, копии/мл)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, %
1971,1	62	62	100,00
1925,3	63	63	100,00
1358,1	62	62	100,00
985,5	63	62	98,41
962,6	63	62	98,41
679	63	59	93,65
657	63	59	93,65
641,8	63	57	90,48
452,7	63	52	82,54
328,5	63	47	74,60
320,9	63	46	73,02
226,3	62	49	79,03
164,3	63	36	57,14
160,4	63	35	55,56
113,2	63	38	60,32
0	189	0	0,00
Предел обнаружения по PROBIT при частоте выявления 95 %	790,2 копий/мл; доверительный интервал 95 %: 658,9–1003,6 копий/мл 1317 МЕ/мл; доверительный интервал 95 %: 1098,2–1672,7 МЕ/мл		

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Оценка предела обнаружения для цельной крови

Соответствующие титры в цельной крови для того же образца определить с точностью невозможно, так как цельная кровь не является подходящим типом образца для определения вирусной нагрузки. Титры для цельной крови, основанные на количестве внесенной в образцы цельной крови РНК ВИЧ-1, не применялись для определения предела обнаружения, так как количество внесенной РНК не всегда соответствует количеству РНК в плазме. Даже после центрифугирования часть РНК может оставаться в лейкоцитарной пленке либо связываться с клеточной фракцией цельной крови. В то же время в других технологиях (например, сухая капля крови) титры внесенной в цельную кровь РНК использовались для оценки предела обнаружения. Поэтому предел обнаружения для цельной крови на PSC можно оценитьс учетом эмпирического коэффициента, предположительно связанного со средним уровнем гематокрита (45 %) образцов (Табл. 25).

Значения предела обнаружения для цельной крови устанавливают исходя из следующего предположения:

приблизительный предел обнаружения для цельной крови = предел обнаружения плазмы на PSC ÷ 1,8.

Табл. 25 Приблизительный предел обнаружения для цельной крови

Предел обнаружения по PROBIT (частота выявления 95 %)	439,0 копий/мл
95 %-ый доверительный интервал	366,1–557,6 копий/мл

Линейный диапазон с применением PSC

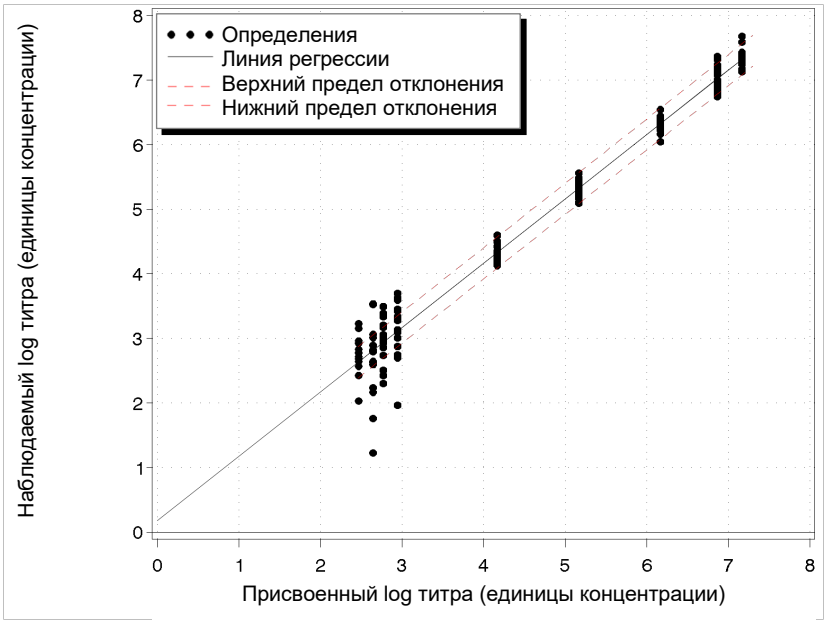
Линейность теста **cobas**® HIV-1 в сочетании с PSC определяли методом тестирования серий разведений, которые включали 9 образцов панели, перекрывающих линейный диапазон для преобладающего субтипа B группы M ВИЧ-1. Образцы панели были приготовлены на основе высокотитражного супернатанта клеточной культуры РНК ВИЧ-1. Исследования проводили в соответствии с рекомендациями Руководства CLSI Guideline EP06-A [20]. Тестирование проводили с двумя лотами PSC и двумя лотами реагентов в двух системах **cobas**® 6800/8800 с участием трех операторов, всего 20 повторов для каждого образца панели и каждого лота реагентов и PSC.

Аликвоты образца панели центрифугировали, после чего плазме присваивали титр методом ограничивающих калибраторов с помощью теста **cobas**® HIV-1. Для приготовления калибраторов высокой и низкой концентрации использовали 3-й международный стандарт ВИЧ-1 ВОЗ (группа M, субтип B).

При использовании с PSC линейный диапазон теста **cobas**® HIV-1 составляет от 790 копий/мл до 1,00E+07 копий/мл, при этом абсолютное отклонение от оптимальной нелинейной регрессии составляет менее чем ±0,24 $\log_{10}$ для образцов на PSC (см. Рис. 19). В пределах линейного диапазона точность теста составляет ±0,3 $\log_{10}$ отклонения от линейной регрессии.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Рис. 19 Линейный диапазон определения с применением PSC



Внутрилабораторная воспроизводимость с применением PSC

Воспроизводимость теста **cobas**® HIV-1 в сочетании с PSC оценивали с помощью анализа серии разведений высокотитражного положительного образца ВИЧ-1 (образец супернатанта клеточных культур с высоким титром РНК ВИЧ-1) в ВИЧ-отрицательной цельной крови с ЭДТА. Пять разведений тестировали в 48 повторах для каждой концентрации и каждого объема образца с двумя лотами PSC и двумя лотами набора реагентов **cobas**® HIV-1 с использованием двух приборов и с участием двух операторов в течение 12 дней. Каждый образец проходил полную процедуру получения образца на PSC и аналитическую процедуру теста **cobas**® HIV-1 в полностью автоматизированных системах **cobas**® 6800/8800. Полученные результаты оценки воспроизводимости отражают все этапы постановки теста. Полученные результаты приведены в Табл. 26.

Тесты **cobas**® HIV-1 в сочетании с PSC показали высокую воспроизводимость результатов при использовании двух лотов PSC и реагентов в диапазоне концентраций от 2,00E+03 копий/мл до 1,00E+07 копий/мл.

Табл. 26 Внутрилабораторная воспроизводимость тестов **cobas**® HIV-1 в сочетании с PSC

Измеренные значения концентрации (копий/мл в плазме с ЭДТА после центрифугирования)	Тип материала	Общее CO
1,02E+07	Культура клеток	0,08
9,12E+05	Культура клеток	0,08
8,32E+04	Культура клеток	0,09
7,94E+03	Культура клеток	0,13
2,00E+03	Культура клеток	0,23

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Верификация субтипа при использовании PSC

Несмотря на то, что эффективность PSC не зависит от субтипа ВИЧ, были приготовлены разведения в цельной крови одного уровня концентрации для полученных из культуры образцов ВИЧ-1 основных субтипов ВИЧ-1 группы M (субтипы A, C и D). Точность и воспроизводимость определяли при тестировании каждой концентрации в 12 повторах для каждого образца. Тестирование проводили с одним лотом PSC и одним набором реагентов **cobas**® HIV-1.

Каждый образец цельной крови центрифугировали, после чего определяли титр в плазме относительно калибратора с помощью теста **cobas**® HIV-1. Для приготовления калибраторов высокой и низкой концентрации использовали 3-й международный стандарт ВИЧ-1 ВОЗ (группа M, субтип B).

Полученные результаты приведены в Табл. 27. Эти результаты подтверждают способность теста **cobas**® HIV-1 в сочетании с PSC обнаруживать и с точностью определять вирусную нагрузку ВИЧ-1 группы M субтипов A, C и D.

Табл. 27 Верификация ВИЧ-1 группы M субтипов A, C и D

Субтип ВИЧ-1 группы M	Число валидных повторов	Точность	Воспроизводимость	Эквивалентность плазма/PSC-плазма
Субтип A	12	-0,13	0,14	-0,20
Субтип C	12	-0,08	0,12	-0,10
Субтип D	12	-0,04	0,11	-0,10

Специфичность при использовании PSC

Специфичность теста **cobas**® HIV-1 в сочетании с PSC определяли путем анализа образцов полученной от индивидуальных доноров ВИЧ-отрицательной цельной крови с ЭДТА. В общей совокупности 159 индивидуальных образцов цельной крови с ЭДТА анализировали с применением двух лотов PSC и двух лотов набора реагентов теста **cobas**® HIV-1. Все образцы оказались отрицательными по РНК ВИЧ-1. При тестировании данной панели образцов специфичность теста **cobas**® HIV-1 составила 100 % (доверительный интервал 95 %: ≥ 98,13 %).

Системные нарушения при использовании PSC

Частоту системных ошибок для теста **cobas**® HIV-1 при его использовании с PSC определяли путем тестирования в 100 повторах образцов цельной крови с ЭДТА, в которую вносили ВИЧ-1 субтипа B группы M. Данные образцы тестировали в целевой концентрации примерно 3 × предел обнаружения.

Полученные результаты показали, что все повторы дали валидный результат, положительный по ВИЧ-1, при этом частота системных ошибок составила 0 %.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Сравнение результатов между образцами сухой капли плазмы на PSC и образцами жидкой плазмы

Было проведено сравнение результатов в образцах сухой капли плазмы на PSC и в центрифугированных образцах плазмы с ЭДТА путем анализа 132 образцов от пациентов, инфицированных ВИЧ-1 (FP = проспективный отбор образцов, VL = определение вирусной нагрузки, CD = уровень CD4 в образцах). Образцы анализировались однократно (сухая капля плазмы на PSC и плазма с ЭДТА) во внешней лаборатории. Концентрации ниже диапазона количественного определения были исключены из анализа. Для полученных результатов, выраженных в логарифмах, был проведен анализ методом регрессии Деминга.

Результаты анализа методом регрессии Деминга приведены на Рис. 20. Значки ✳ и ● на Рис. 20 обозначают однократные измерения.

Рис. 20 Регрессия Деминга

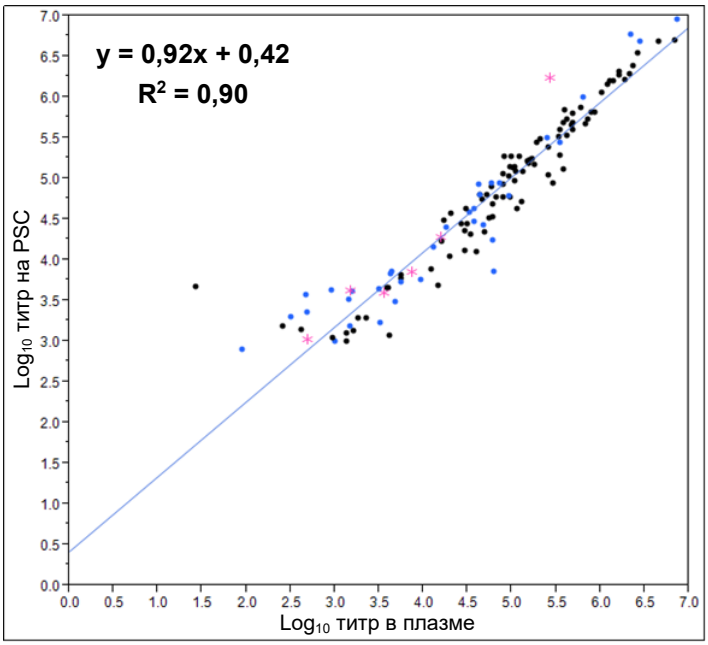


Табл. 28 Резюме статистических данных

Эквивалентность типов образца плазмы	Количество образцов с валидным титром	Анализ по методу Бленда-Альтмана		Анализ регрессии по методу Деминга		
		Разница среднего log_{10}	95 % ДИ [ниж./верх.]	Наклон	Точка пересечения	R^2
Сравнение PSC и жидкой плазмы	132	0,05	[–0,01; 0,11]	0,92	0,42	0,90

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Клинические испытания теста

Воспроизводимость

Воспроизводимость теста **cobas**® HIV-1 оценивалась на плазме с ЭДТА в системе **cobas**® 6800. Объем обрабатываемого образца был равен 500 мкл. Исследование проводилось с использованием панелей из хорошо изученного культивированного вируса ВИЧ-1 субтипа B группы M и плазмы с ЭДТА, в которой отсутствовали РНК ВИЧ-1 и антитела ВИЧ-1/2. Панель включала 8 образцов: один отрицательный образец панели и 7 положительных образцов панели, покрывающих линейный диапазон теста **cobas**® HIV-1, а также клинически важные значения, указанные в 2015 году в Руководстве Министерства здравоохранения и социального обеспечения США (Department of Health and Human Services) по использованию антиретровирусных препаратов у взрослых и подростков с ВИЧ-1[3] Тестирование проводилось в трех лабораториях с использованием трех лотов набора реагентов. В каждой лаборатории по два оператора проводили по две постановки в день. Каждый лот набора реагентов тестировался на протяжении 6 дней. В каждой постановке образцы тестировались в трех повторностях. Воспроизводимость оценивалась по модели со случайными эффектами, включая лот, лабораторию, оператора, день, постановку и различия в пределах постановки. Табл. 29 демонстрирует общую дисперсию, стандартное отклонение (СО) общей воспроизводимости и логнормальные коэффициенты вариации (КВ) для теста **cobas**® HIV-1 по результатам оценки дисперсии. Из всех переменных для большинства образцов панели наибольшее влияние на вариабельность оказали различия в пределах постановки.

Табл. 29 Процентные доли общей дисперсии, стандартные отклонения общей воспроизводимости и логнормальные КВ для количественного определения РНК ВИЧ по положительному образцу панели в системе **cobas**® 6800 (воспроизводимость)

Концентрация РНК ВИЧ (log_{10} копий/мл)			Процентная доля общей дисперсии (КВ (%))						
Ожидаемое значение	Среднее значение [а] (СО) [б]	Кол-во тестов [в]	Лот	Лаборатория	Оператор	День	Постановка	В ходе постановки	Общая дисперсия КВ (%) [г]
1,70	1,69 (0,191)	323	17 % (18,23)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	1 % (3,42)	5 % (9,66)	78 % (40,32)	46,25
2,30	2,22 (0,116)	321	32 % (15,15)	0 % (0,00)	1 % (2,26)	4 % (5,60)	0 % (0,00)	63 % (21,55)	27,27
2,60	2,48 (0,102)	323	34 % (13,84)	4 % (4,85)	3 % (3,75)	0 % (0,00)	1 % (2,74)	58 % (17,99)	23,86
3,00	2,84 (0,092)	324	39 % (13,30)	0 % (0,00)	1 % (2,01)	0 % (0,00)	7 % (5,67)	52 % (15,37)	21,33
4,00	3,86 (0,081)	324	43 % (12,33)	1 % (1,94)	3 % (3,34)	10 % (5,82)	6 % (4,54)	37 % (11,39)	18,85
5,00	4,92 (0,084)	324	43 % (12,64)	0 % (0,00)	3 % (3,56)	6 % (4,65)	6 % (4,52)	42 % (12,60)	19,44
6,70	6,63 (0,087)	324	45 % (13,60)	0 % (0,00)	2 % (3,00)	3 % (3,42)	0 % (0,00)	50 % (14,23)	20,32

Примечание. В этой таблице представлены только результаты с детектируемой вирусной нагрузкой.

[а] С использованием процедуры SAS MIXED на основе результатов измерений, выраженных в log_{10}.

[б] С учетом общей вариации, полученной в ходе процедуры SAS MIXED на основе результатов измерений, выраженных в log_{10}.

[в] Количество валидных тестов с детектируемой вирусной нагрузкой.

[г] Логнормальный КВ (%) = sqrt(10^[CO^2 × ln(10)] – 1) × 100.

КВ (%) — коэффициент вариации в процентном соотношении; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; Кол-во — количество; РНК — рибонуклеиновая кислота; СО — стандартное отклонение; sqrt — квадратный корень.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

В Табл. 30 ниже процент согласованности отрицательных результатов (ПСО) для системы **cobas**® 6800 для всех валидных тестов с отрицательными образцами панели составил 100 %.

Табл. 30 Процент согласованности отрицательных результатов для отрицательных образцов панели

Ожидаемая концентрация РНК ВИЧ	Кол-во тестов	Положительные результаты	Отрицательные результаты	Процент согласованности отрицательных результатов [а]	95 % ДИ [б]
Отрицательный	322	0	322	100,00	(98,86, 100,00)

[а] ПСО = (количество отрицательных результатов ÷ общее количество валидных тестов отрицательного образца панели) × 100.
[б] С использованием метода точного вычисления биномиальных доверительных интервалов Клоппера — Пирсона.
ДИ — доверительный интервал; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; Кол-во — количество; ПСО — процент согласованности отрицательных результатов; РНК — рибонуклеиновая кислота.

Валидация количественного измерения вирусной нагрузки

Эффективность теста **cobas**® HIV-1 в системе **cobas**® 6800 сравнивалась с эффективностью одобренного FDA теста COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Test v2.0 (TaqMan® HIV-1 Test, v2.0) путем анализа парных образцов плазмы с ЭДТА от 410 пациентов с вирусной нагрузкой ВИЧ-1, перекрывающей линейный диапазон обоих тестов. Демографические показатели пациентов приведены в Табл. 31.

Табл. 31 Сводные демографические показатели

Демографические показатели	Статистика
	(N = 410)
Возраст (лет)	
Среднее значение (СО)	41,8 (11)
Медиана	43
Диапазон	19–72
Пол, n (%)	
Мужской	321 (78,3 %)
Женский	89 (21,7 %)
Раса, n (%)	
Монголоидная	5 (1,2 %)
Негроидная	163 (39,8 %)
Латиноамериканцы	17 (4,1 %)
Европеоидная	94 (22,9 %)
Другая	91 (22,2 %)
Неизвестно	40 (9,8 %)
Национальность, n (%)	
Латиноамериканцы	101 (24,6 %)
Не латиноамериканцы	231 (56,3 %)
Неизвестно	78 (19,0 %)
Противовирусная терапия, n (%)	
Да	208 (50,7 %)
Нет	137 (33,4 %)
Неизвестно	65 (15,9 %)
Уровень клеток CD4 (клеток/мкл), n (%)	
N	391
Среднее значение (СО)	438,1 (267,7)
Медиана	401
Диапазон	0–1548

СО — стандартное отклонение.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

В 305 из 410 протестированных парных образцов была выявлена вирусная нагрузка в рамках линейного диапазона обоих тестов. Табл. 32 демонстрирует среднюю парную разницу вирусной нагрузки между тестами **cobas**® HIV-1 и TaqMan® HIV-1 Test, v2.0.

Табл. 32 Среднее значение парной разницы вирусной нагрузки между тестом **cobas**® HIV-1 и тестом TaqMan® HIV-1 Test, v2.0

Количество парных образцов	Среднее парной разницы (log_{10} копий/мл)	Стандартная ошибка для средней парной разницы	95 % ДИ для средней парной разницы
305	0,112	0,013	(0,086, 0,137)

ДИ — доверительный интервал.

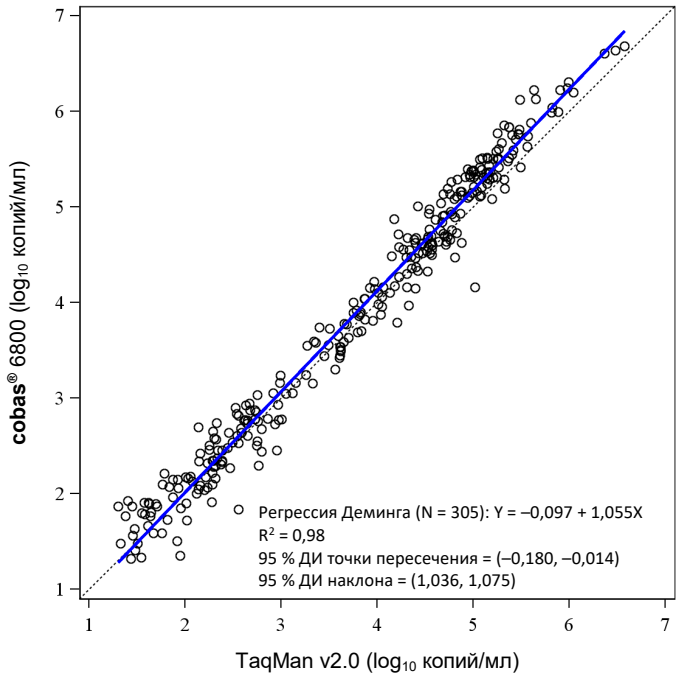
Результаты регрессионного анализа по методу Деминга для тестов **cobas**® HIV-1 и TaqMan® HIV-1 Test, v2.0 приведены в Табл. 33 и на Рис. 21. Пунктиром показано идеальное совпадение результатов двух методов тестирования.

Табл. 33 Оценки параметров регрессионного анализа по методу Деминга для теста **cobas**® HIV-1 в системе **cobas**® 6800 и теста TaqMan® HIV-1 Test, v2.0

Количество парных образцов = 305				
Параметр	**Оценка параметра (log_{10} копий/мл)**	**Стандартная ошибка**	**95 % ДИ**	**R^2**
Точка пересечения	-0,097	0,042	(–0,180, –0,014)	0,98
Наклон	1,055	0,010	(1,036, 1,075)	

ДИ — доверительный интервал.

Рис. 21 Регрессионный анализ по методу Деминга для теста **cobas**® HIV-1 в системе **cobas**® 6800 и теста TaqMan® HIV-1 Test, v2.0



Подгруппы парных образцов также тестировались для сравнения результатов теста **cobas**® HIV-1 при обработке образцов объемом 200 мкл и 500 мкл в системах **cobas**® 6800 и **cobas**® 8800. Среднее значение парной разницы во всех сравнительных анализах составило менее 0,095 log_{10} копий/мл.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Для сравнения между объемами образца см. Табл. 34, демонстрирующую среднюю парную разницу между результатами тестов **cobas®** HIV-1 в системе **cobas®** 6800 при обработке образцов объемом 200 мкл и 500 мкл.

Табл. 34 Среднее значение парной разницы вирусной нагрузки при обработке образцов объемом 200 мкл и 500 мкл в системе **cobas®** 6800

Количество парных образцов	Среднее парной разницы (log_{10} копий/мл)	Стандартная ошибка для средней парной разницы	95 % ДИ для средней парной разницы
111	0,094	0,014	(0,067, 0,121)

ДИ — доверительный интервал.

Табл. 35 демонстрирует среднюю парную разницу между результатами теста **cobas®** HIV-1 при обработке образцов объемом 200 мкл и 500 мкл в системе **cobas®** 8800.

Табл. 35 Среднее значение парной разницы вирусной нагрузки при обработке образцов объемом 200 мкл и 500 мкл в системе **cobas®** 8800

Количество парных образцов	Среднее парной разницы (log_{10} копий/мл)	Стандартная ошибка для средней парной разницы	95 % ДИ для средней парной разницы
111	0,080	0,012	(0,056, 0,105)

ДИ — доверительный интервал.

Для сравнения между системами см. Табл. 36, демонстрирующую среднюю парную разницу между результатами теста **cobas®** HIV-1 в системах **cobas®** 6800 и **cobas®** 8800 при обработке образца объемом 200 мкл.

Табл. 36 Среднее значение парной разницы вирусной нагрузки, полученное в системах **cobas®** 6800 и **cobas®** 8800 при обработке образца объемом 200 мкл

Количество парных образцов	Среднее парной разницы (log_{10} копий/мл)	Стандартная ошибка для средней парной разницы	95 % ДИ для средней парной разницы
109	0,011	0,013	(–0,014, 0,036)

ДИ — доверительный интервал.

Табл. 37 демонстрирует среднюю парную разницу между результатами теста **cobas®** HIV-1 в системах **cobas®** 6800 и **cobas®** 8800 при обработке образца объемом 500 мкл.

Табл. 37 Среднее значение парной разницы вирусной нагрузки, полученное в системах **cobas®** 6800 и **cobas®** 8800 при обработке образца объемом 500 мкл

Количество парных образцов	Среднее парной разницы (log_{10} копий/мл)	Стандартная ошибка для средней парной разницы	95 % ДИ для средней парной разницы
123	-0,001	0,012	(–0,024, 0,022)

ДИ — доверительный интервал.

Подгруппы парных образцов, перекрывающих линейный диапазон, также тестировали для сравнения результатов теста **cobas®** HIV-1 для образцов, собранных в пробирки для отделения плазмы BD Vacutainer® PPT™ для молекулярной диагностики и пробирки с плазмой с ЭДТА без разделяющего геля. Сравнение проводили в системе **cobas®** 6800. Полученные результаты приведены в Табл. 38.

Табл. 38 Среднее значение парной разницы вирусной нагрузки при использовании пробирок для отделения плазмы BD Vacutainer® PPT™ и пробирок для плазмы с ЭДТА

Количество парных образцов	Среднее парной разницы (log_{10} копий/мл)	Стандартная ошибка для средней парной разницы	95 % ДИ для средней парной разницы
42	0,026	0,027	(–0,029, 0,081)

ДИ — доверительный интервал.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Клиническая оценка

Целесообразность использования теста **cobas**® HIV-1 для ведения пациентов с ВИЧ-1, получающих антиретровирусную терапию, оценивалась путем тестирования в системе **cobas**® 6800 образцов объемом 500 мкл от участников фазы III клинического испытания BI 1100.1486 (VERxVE), проведенного компанией Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. (BI). Пациентов включали в исследование при наличии достаточного объема образцов для теста **cobas**® HIV-1, датируемых до 144 недели наблюдения после исследования включительно, а также если они не выбыли из исследования VERxVE в связи с нежелательными явлениями. Результаты определения вирусной нагрузки после 24 и 48 недель лечения с использованием пороговых концентраций 50 копий/мл и 200 копий/мл сопоставлялись с показателями вирусологической неудачи терапии. Вирусологическая неудача определялась как вирусная нагрузка, превосходящая или равная 50 копий/мл во время последнего визита участника испытания после прохождения не менее 48 недель терапии.

Табл. 39 демонстрирует демографические показатели 355 пациентов, включенных в это исследование.

Табл. 39 Демографические показатели

Демографические показатели	Статистика
	(N = 355)
Возраст (лет)	
Среднее значение (СО)	38 (9,3)
Медиана	38
Диапазон	19–68
Пол, n (%)	
Мужской	322 (90,7 %)
Женский	33 (9,3 %)
Раса/национальность, n (%)	
Монголоидная	5 (1,4 %)
Негроидная/афроамериканцы	45 (12,7 %)
Европеоидная	303 (85,4 %)
Другая	2 (0,6 %)
Уровень клеток CD4 во время скрининга (клеток/мкл), n (%)	
От 50 до < 200	117 (33,0 %)
От 200 до < 350	209 (58,9 %)
От 350 до < 400	17 (4,8 %)
≥ 400	9 (2,5 %)
Неизвестно	3 (0,8 %)

СО — стандартное отклонение.

Результаты сопоставления с пороговыми концентрациями 50 копий/мл и 200 копий/мл на 24 и 48 неделях вирусологически неудачного лечения показаны в Табл. 40 и Табл. 41.

Результаты анализа с пороговой концентрацией 50 копий/мл в случае вирусологической неудачи (на 24 и 48 неделях) показаны в Табл. 40. ППЗ составило 15,6 % (10/64, 95 % ДИ: от 7,8 до 26,9 %) на 24 неделе и 25,7 % (9/35, 95 % ДИ: от 12,5 до 43,3 %) на 48 неделе. ОПЗ составило 90,9% (251/276, 95 % ДИ: от 86,9 до 94,1 %) на 24 неделе и 91,1 % (285/313, 95 % ДИ: от 87,3 до 94 %) на 48 неделе. СР составило 1,86 (95 % ДИ: от 0,75 до 4,29) на 24 неделе, что не является статистически значимым показателем (p = 0,191). СР составило 3,51 (95 % ДИ: от 1,31 до 8,71) на 48 неделе, что является статистически значимым показателем (p = 0,012).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 40 Сопоставление вирусологического порога 50 копий/мл и вирусологической неудачи

		Вирусологическая неудача [a]		
Визит во время лечения	**Вирусологический порог**	**Да**	**Нет**	**Всего**
Неделя 24	≥ 50 копий/мл	10	54	64
	< 50 копий/мл	25	251	276
	Всего	35	305	340 [+]
Неделя 48	≥ 50 копий/мл	9	26	35
	< 50 копий/мл	28	285	313
	Всего	37	311	348 [+]

[+] Валидные результаты теста **cobas®** HIV-1.

[a] Вирусологическая неудача классифицируется как «Да» в случаях, когда вирусная нагрузка в образце равна или превышает 50 копий/мл на 144 неделе или на момент заключительного визита (если визита на 144 неделе не было). Заключительный визит должен быть совершен не ранее 48 недели.

При оценке вирусологической неудачи для пороговой концентрации 200 копий/мл (см. Табл. 41) ППЗ составило 22,2 % (2/9, 95 % ДИ: от 2,8 до 60 %) на 24 неделе и 100 % (2/2, 95 % ДИ: от 15,8 до 100 %) на 48 неделе. ОПЗ составило 90,0% (298/331, 95 % ДИ: от 86,3 до 93 %) на 24 неделе и 89,9 % (311/346, 95 % ДИ: от 86,2 до 92,9 %) на 48 неделе. СР составило 2,57 (95 % ДИ: от 0,25 до 14,27) на 24 неделе, что не является статистически значимым показателем (p = 0,469) и 20,76 (95 % ДИ: от 2,46 до не вычисляемого значения) на 48 неделе, что является статистически значимым показателем (p = 0,022).

Табл. 41 Сопоставление вирусологического порога 200 копий/мл и вирусологической неудачи

		Вирусологическая неудача [a]		
Визит во время лечения	**Вирусологический порог**	**Да**	**Нет**	**Всего**
Неделя 24	≥ 200 копий/мл	2	7	9
	< 200 копий/мл	33	298	331
	Всего	35	305	340 [+]
Неделя 48	≥ 200 копий/мл	2	0	2
	< 200 копий/мл	35	311	346
	Всего	37	311	348 [+]

[+] Валидные результаты теста **cobas®** HIV-1.

[a] Вирусологическая неудача классифицируется как «Да» в случаях, когда вирусная нагрузка в образце равна или превышает 50 копий/мл на 144 неделе или на момент заключительного визита (если визита на 144 неделе не было). Заключительный визит должен быть совершен не ранее 48 недели.

Значения всех соотношений рисков превышали 1 и возрастали между 24 и 48 неделями лечения. Статистически значимые соотношения рисков для обеих пороговых концентраций наблюдались на 48 неделе. Для обеих пороговых концентраций высокое ОПЗ отражало способность теста прогнозировать эффективность лечения на каждый момент времени.

Анализ соотношения рисков также показал, что у проходящих терапию пациентов показатели вирусной нагрузки, превосходящие данные пороговые значения, с большей вероятностью коррелируют с последующей вирусологической неудачей лечения (положительное прогностическое значение или ППЗ). Однако в связи с небольшим количеством случаев неудачи лечения статистический анализ ППЗ вирусологической неудачи был ограничен.

Кроме того, клиническая эффективность теста **cobas®** HIV-1 при использовании с карточками для отделения плазмы **cobas®** Plasma Separation Card (PSC) оценивалась в сторонних исследованиях, результаты которых также подтверждают, что использование PSC способствует точному, эффективному и достоверному отслеживанию вирусной нагрузки у пациентов с ВИЧ-1 [21].

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Заключение

Тест **cobas**® HIV-1 позволяет достоверно определять количественный уровень ВИЧ-1 и отслеживать ответ на антиретровирусную терапию. Результаты данных исследований подтверждают клиническую ценность данного теста при ведении пациентов с ВИЧ-1.

Эквивалентность/сравнение систем

Эквивалентность систем **cobas**® 5800, **cobas**® 6800 и **cobas**® 8800 была подтверждена исследованиями рабочих характеристик.

Результаты, приведенные в инструкции по применению, подтверждают одинаковые рабочие характеристики для всех систем.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Дополнительная информация

Основные характеристики теста для анализа образцов плазмы с ЭДТА

Тип образцов	Плазма с ЭДТА
Минимальный необходимый объем образца	650 мкл или 350 мкл
Обрабатываемый объем образца	500 мкл или 200 мкл
Аналитическая чувствительность	13,2 копий/мл (500 мкл) 35,5 копий/мл (200 мкл)
Линейный диапазон	500 мкл: 20 копий/мл – 1,0E+07 копий/мл
	200 мкл: 50 копий/мл – 1,0E+07 копий/мл
Специфичность	100 % (односторонний 95%-ный доверительный интервал: 99,5 %)
Выявляемые генотипы	ВИЧ-1M (A–D, F–H, CRF01_AE, CRF02_AG), ВИЧ-1O, ВИЧ-1N

Основные характеристики теста для анализа образцов сухих капель плазмы на PSC

Тип образцов	Сухая капля плазмы, подготовленная с помощью карточки для отделения плазмы (PSC)
Минимальный необходимый объем образца	140 мкл цельной крови
Обрабатываемый объем образца	850 мкл
Аналитическая чувствительность	790,2 копий/мл
Линейный диапазон	790 копий/мл – 1,0E+07 копий/мл
Специфичность	100 % (односторонний 95%-ный доверительный интервал: 98,3 %)

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Условные обозначения

Приведенные ниже символы применяются для маркировки продукции для ПЦР-диагностики компании Roche.

Табл. 42 Символы, применяемые для маркировки продукции для ПЦР-диагностики компании Roche

Age/DOB	Возраст или дата рождения
SW	Вспомогательное программное обеспечение
Assigned Range [copies/mL]	Заданный диапазон (копий/мл)
Assigned Range [IU/mL]	Заданный диапазон (МЕ/мл)
EC REP	Авторизованный представитель в Европейском сообществе
BARCODE	Список штрихкодов
LOT	Номер лота
	Биологическая опасность
REF	Номер по каталогу
CE	CE маркировка соответствия требованиям ЕС — это изделие соответствует применимым требованиям для выдачи сертификата в ЕС на медицинское изделие для диагностики *in vitro*
Collect Date	Дата сбора
	Обратитесь к инструкции
Σ	Рассчитано на <*n*> тестов
CONTENT	Состав набора
CONTROL	Контроль
	Дата производства
	Устройство для исследования по месту лечения
	Устройство для самостоятельного тестирования
	Устройство не для исследования по месту лечения
	Устройство не предназначено для самостоятельного тестирования
	Дистрибьютер *(Примечание. Соответствующая страна/регион могут быть указаны под символом.)*
	Не использовать повторно
	Женский
	Только для испытаний IVD
GTIN	Глобальный номер товара
	Импортёр
IVD	Медицинское устройство для диагностики *in vitro*
LLR	Нижний предел заданного диапазона
	Мужской
	Производитель
CONTROL −	Отрицательный контроль
NON STERILE	Нестерильно
	Ф. И. О. пациента
#	Номер пациента
	Оторвите здесь
CONTROL +	Положительный контроль
QS copies / PCR	Копии количественного стандарта (КС) на ПЦР-реакцию; при подсчете результатов значения представляйте в виде копий КС на ПЦР-реакцию.
QS IU/PCR	МЕ КС на ПЦР-реакцию; при подсчете результатов значения представляйте в виде Международных единиц (МЕ) КС на ПЦР-реакцию.
SN	Серийный номер
Site	Лаборатория
Procedure Standard	Стандартная процедура
STERILE EO	Стерилизовано этиленоксидом
	Хранить в темноте
	Температурный диапазон
TDF	Файл с описанием теста
	Этой стороной вверх
Procedure UltraSensitive	Сверхчувствительная процедура
UDI	Уникальный идентификатор устройства
ULR	Верхний предел заданного диапазона
Urine Fill Line	Линия заполнения мочой
Rx Only	Только для США. Федеральное законодательство ограничивает право продажи данного устройства терапевтом или по его рецепту.
	Использовать до

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Техническая поддержка

Для получения технической поддержки (помощи) обратитесь в местный филиал в вашем регионе: https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Производитель и импортёр

Табл. 43 Производитель и импортёр



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

Сделано в США



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Уполномоченный представитель
в Республике Беларусь:
ООО "Алмазмед"
220062, г.Минск
Пр-т Победителей, 141, помещение 9

Товарные знаки и патенты

Этот продукт защищен одним или несколькими патентами США № 8962293, 9102924, 8609340, 9234250, 8097717, 8192958, 10059993, 10358675, 8129118 и 6727067, а также их эквивалентными зарубежными патентами.

COBAS, COBAS OMNI, AMPERASE, AMPLIPREP и TAQMAN являются товарными знаками компании Roche.

Armored RNA® является товарным знаком компаний Asuragen, Inc. и Cenetron Diagnostics, Ltd.

ProClin® является зарегистрированным товарным знаком компании Rohm and Haas Company.

Все остальные торговые наименования и товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

Технология защиты от перекрестной контаминации в составе фермента AmpErase® охраняется патентом США 7,687,247, который принадлежит компании Life Technologies и передан компании Roche Molecular Systems, Inc. на основании лицензии.

Определенные компоненты в составе данного продукта охраняются одним или несколькими патентами США и эквивалентными зарубежными патентами, выданными компании Novartis Vaccines and Diagnostics, Inc. и переданными компаниям Roche Molecular Systems, Inc. и F. Hoffman-La Roche Ltd. на основании лицензии.

См. http://www.roche-diagnostics.us/patents

Авторское право

© Roche Molecular Systems, Inc., 2021.

EC REP

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany

CE
2797

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Литература

1. Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med*. 1997;126:946-54. PMID: 9182471.

2. Mellors JW, Margolick JB, Phair JP, et al. Prognostic value of HIV-1 RNA, CD4 cell count, and CD4 Cell count slope for progression to AIDS and death in untreated HIV-1 infection. *JAMA*. 2007;297:2349-50. PMID: 17551128.

3. Department of Health and Human Services. Panel on Antiretroviral Guidlines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf. Accessed December 3, 2020.

4. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:493-505. PMID: 21767103.

5. Phillips AN, Pillay D, Garnett G, et al. Effect on transmission of HIV-1 resistance of timing of implementation of viral load monitoring to determine switches from first to second-line antiretroviral regimens in resource-limited settings. *AIDS*. 2011;25:843-50. PMID: 21192233.

6. Sigaloff KC, Hamers RL, Wallis CL, et al. Unnecessary antiretroviral treatment switches and accumulation of HIV resistance mutations; two arguments for viral load monitoring in Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;58:23-31. PMID: 21694603.

7. European AIDS Clinical Society. European AIDS Clinical Society 2017 Guidelines. https://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf. Accessed December 3, 2020.

8. World Health Organization. Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection – Recommendations for a Public Health Approach. https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/. Accessed December 3, 2020.

9. Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2014;312:410-25. PMID: 25038359.

10. Do T, Duncan J, Butcher A, Liegler T. Comparative frequencies of HIV low-level viremia between real-time viral load assays at clinically relevant thresholds. *J Clin Virol*. 2011;52 Suppl 1:S83-9. PMID: 21995930.

11. Paba P, Fabeni L, Ciccozzi M, Perno CF, Ciotti M. Performance evaluation of the COBAS/TaqMan HIV-1 v2.0 in HIV-1 positive patients with low viral load: a comparative study. *J Virol Methods*. 2011;173:399-402. PMID: 21419171.

12. Deeks SG. Durable HIV treatment benefit despite low-level viremia: reassessing definitions of success or failure. *JAMA*. 2001;286:224-6. PMID: 11448286.

13. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990;93:125-8. PMID: 2227421.

14. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature*. 1995;373:487-93. PMID: 7845459.

15. Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: structural basis for specificity and catalysis. *Cell*. 1995;80:869-78. PMID: 7697717.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

16. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (N Y)*. 1992;10:413-7. PMID: 1368485.

17. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94. PMID: 8908518.

18. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. https://www.cdc.gov/labs/pdf/CDC-BiosafetyMicrobiologicalBiomedicalLaboratories-2009-P.PDF. Accessed December 2, 2020.

19. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. https://clsi.org/media/1459/m29a4_sample.pdf. Accessed December 2, 2020.

20. Clinical and Laboratory Standards Institute. EP06-A. Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. https://clsi.org/media/1437/ep06a_sample.pdf. Accessed October 3, 2020.

21. Vubil A, Zicai AF, Sitoe N, et al. Accurate HIV viral load measurement in primary health care settings using the **cobas**® plasma separation card. *PLoS One*. 2020;15:e0232122. PMID: 32374748.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Редакция документа

Сведения о редакции документа	
Doc Rev. 1.0 12/2020	Первая публикация.
Doc Rev. 2.0 07/2021	Добавлены сведения, относящиеся к системе **cobas**® 5800 Добавлен адрес импортёра. Удалены адреса дистрибьютеров. Обновлена страница символов. В случае возникновения вопросов свяжитесь с местным представительством компании Roche.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Rx Only

cobas® HCV

Количественный тест для определения нуклеиновых кислот в системах cobas® 5800/6800/8800

Для диагностики *in vitro*

cobas® HCV	P/N: 09040765190
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	P/N: 09040773190
cobas® NHP Negative Control Kit	P/N: 09051554190

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Содержание

Назначение **5**

Описание теста **5**

Реагенты и материалы **7**

Реагенты и контроли теста **cobas®** HCV 7

Реагенты **cobas omni** для пробоподготовки 10

Требования к условиям хранения реагентов 11

Требования к условиям использования реагентов для системы **cobas®** 5800 11

Требования к условиям использования реагентов для систем **cobas®** 6800/8800 12

Дополнительные необходимые материалы для системы **cobas®** 5800 12

Дополнительные необходимые материалы для систем **cobas®** 6800/8800 13

Необходимое оборудование и программное обеспечение 13

Меры предосторожности и правила работы **14**

Меры предосторожности 14

Обращение с реагентами 14

Надлежащая лабораторная практика 15

Сбор, транспортировка и хранение образцов **15**

Образцы 15

Инструкция по работе с набором **16**

Рекомендации по процедуре 16

Постановка теста **cobas®** HCV в системе **cobas®** 5800 17

Постановка теста **cobas®** HCV в системах **cobas®** 6800/8800 18

Результаты **19**

Контроль качества и валидность результатов в системе **cobas®** 5800 19

Результаты тестирования контролей в системе **cobas®** 5800 19

Контроль качества и валидность результатов в системах **cobas®** 6800/8800 20

Флаги контролей в системах **cobas®** 6800/8800 20

Интерпретация результатов 21

Интерпретация результатов в системе **cobas®** 5800 21

Интерпретация результатов в системах **cobas®** 6800/8800 22

Ограничения процедуры 22

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Доклинические испытания теста 23

Основные рабочие характеристики, определяемые в системах **cobas®** 6800/8800 23

Предел обнаружения (LoD) 23

Линейный диапазон 25

Внутрилабораторная воспроизводимость 27

Верификация генотипов 30

Специфичность 32

Аналитическая специфичность 32

Аналитическая специфичность: интерферирующие вещества 32

Корреляция методов 34

Эквивалентность типов образца — плазма с ЭДТА и сыворотка крови 35

Системные ошибки 35

Перекрестная контаминация 35

Клинические испытания теста 36

Воспроизводимость и вариабельность между лотами 36

Вариабельность между лотами 36

Воспроизводимость 38

Сравнительное исследование систем **cobas®** 6800 и **cobas®** 8800 — воспроизводимость и вариабельность между лотами 40

Клиническая значимость 40

Прогнозирование ответа на противовирусную терапию 42

Сравнительное исследование систем **cobas®** 6800 и **cobas®** 8800 — клиническая значимость 44

Диагностическая значимость 45

Перекрестная реактивность у пациентов с заболеваниями печени, не связанными с ВГС 46

Сравнительное исследование диагностической эффективности систем **cobas®** 6800 и **cobas®** 8800 49

Заключение 49

Эквивалентность/сравнение систем 49

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Дополнительная информация 50

Основные характеристики теста 50

Условные обозначения 51

Техническая поддержка 52

Производитель и импортёр 52

Товарные знаки и патенты 52

Авторское право 52

Литература 53

Редакция документа 55

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Назначение

Тест **cobas®** HCV является тестом *in vitro*, основанным на амплификации нуклеиновых кислот, для выявления и количественного анализа РНК вируса гепатита С (ВГС) генотипов с 1 по 6 в образцах человеческой плазмы с ЭДТА или сыворотки крови, полученных от инфицированных ВГС лиц.

cobas® HCV предназначен для диагностики ВГС-инфекции у следующих групп: лица с наличием антител к ВГС и признаков заболевания печени, лица с подозрением на активную инфекцию и наличием антител к ВГС, а также лица с риском инфицирования ВГС и наличием антител к ВГС. Выявление РНК ВГС указывает на репликацию вируса и, следовательно, служит признаком активной инфекции.

Данный тест предназначен для ведения пациентов с хронической ВГС-инфекцией и должен применяться в сочетании с прочими клиническими и лабораторными маркерами инфекции. Тест может использоваться для прогнозирования вероятности раннего устойчивого вирусологического ответа (УВО) во время курса противовирусной терапии и для оценки вирусологического ответа на противовирусное лечение (управляемая ответом терапия) в соответствии с изменениями уровня РНК ВГС в сыворотке или плазме с ЭДТА. Результаты данного теста необходимо интерпретировать в контексте всех клинических и лабораторных данных.

Описание теста

Введение

Вирус гепатита С (ВГС) считается основным этиологическим агентом в 90–95 % случаев посттрансфузионного гепатита [1–4]. Геном ВГС представлен одноцепочечной позитивной цепью вирусной РНК длиной примерно 9500 нуклеотидов, кодирующей 3000 аминокислот. Являясь гемоконтактным вирусом, ВГС может передаваться с кровью и ее компонентами. Широкое внедрение скрининга донорской крови на ВГС привело к значительному снижению риска посттрансфузионного гепатита. Чаще всего инфицирование ВГС связано с внутривенным употреблением наркотиков, в меньшей степени — с другими чрескожными манипуляциями [4].

Количественное определение уровня РНК ВГС для оценки исходной вирусной нагрузки и мониторинга во время терапии является важнейшим методом оценки эффективности противовирусного ответа на комбинированную терапию пегилированным интерфероном в сочетании с рибавирином (пегИФН/РБВ) [5-9]. В руководствах по ведению и лечению ВГС [10, 11] рекомендуется проводить количественный анализ уровня РНК ВГС до начала противовирусной терапии, в определенные временные интервалы во время терапии (управляемая ответом терапия) и через 12 недель или позже после окончания терапии.

Отсутствие выявления РНК ВГС в чувствительном тесте через 12 недель после терапии является целью терапии и свидетельствует о достижении устойчивого вирусологического ответа (УВО) [10].

Определение вирусной кинетики во время терапии используется для персонализации продолжительности лечения с применением новых противовирусных препаратов прямого действия (ППДП) — ингибиторов вирусной протеазы телапревира и боцепревира [12–15].

Обоснование необходимости тестирования ВГС

Учитывая высокий темп разработки и обширный спектр перспективных лекарственных препаратов для лечения ВГС-инфекции, мониторинг вирусной нагрузки остается основным лабораторным тестом для подтверждения достижения УВО в результате терапии с применением ППДП, таких как ингибиторы протеазы второго поколения, нуклеозидные ингибиторы полимеразы ВГС и препараты с другими механизмами противовирусного действия [16–19].

Таким образом, тест **cobas®** HCV для применения в системах **cobas®** 5800/6800/8800 является количественным методом определения РНК ВГС и мониторинга вирусной кинетики, предназначенным для использования как

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

в лабораториях, участвующих в клинических исследованиях, так и в лабораториях, проводящих рутинное обследование пациентов с ВГС.

Принципы теста

cobas® HCV — это количественный тест, проводимый в системе **cobas®** 5800, **cobas®** 6800 или **cobas®** 8800. **cobas®** HCV позволяет осуществлять детекцию и количественное определение РНК ВГС в образцах плазмы с ЭДТА или сыворотке крови от инфицированных пациентов. Два зонда применяются для детекции и количественного определения, но не дифференциации генотипов 1–6. Определение вирусной нагрузки проводится относительно количественного стандарта — фрагмента не относящейся к геному ВГС защищенной РНК (Armored RNA) (RNA-QS), вносимого в каждый образец во время пробоподготовки. RNA-QS также работает как внутренний контроль для мониторинга всего процесса пробоподготовки и амплификации в ПЦР. Также в тесте применяются три внешних контроля: положительный высокотитражный, положительный низкотитражный и отрицательный. Положительный высокотитражный и положительный низкотитражный контроли получены путем разведения исходных материалов с концентрацией, прослеживаемой до международного стандарта ВОЗ для ВГС. Каждый лот набора для амплификации/детекции калибруется относительно международного стандарта ВОЗ для ВГС.

Процедуры, лежащие в основе теста

Тест **cobas®** HCV основан на полностью автоматизированной пробоподготовке (выделении и очистке нуклеиновых кислот) с последующей амплификацией в ПЦР и детекцией. Система **cobas®** 5800 представляет собой один интегрированный прибор. Системы **cobas®** 6800/8800 состоят из модуля подачи образцов, модуля переноса, модуля обработки и аналитического модуля. Автоматизированное управление данными осуществляется в программе системы **cobas®** 5800 или **cobas®** 6800/8800, которая выдает результаты всех тестов как «мишень не выявлена», «< LLoQ (ниже предела количественного определения)», «> ULoQ (выше предела количественного определения)» или «РНК ВГС выявлена, концентрация в линейном диапазоне LLoQ < x < ULoQ». Результаты можно просматривать непосредственно на экране системы, экспортировать и распечатывать в виде отчета в формате PDF.

Нуклеиновые кислоты образцов, взятых у пациентов, внешних контролей и вносимых в образцы молекул защищенной РНК (Armored RNA) (RNA-QS) выделяются одновременно. Вирусные нуклеиновые кислоты освобождаются в результате внесения в образец протеазы и лизирующего реагента. Освободившаяся нуклеиновая кислота связывается с кремниевой поверхностью внесенных в образец магнитных стеклочастиц. Несвязавшиеся вещества и примеси, например денатурировавшие белки, клеточный дебрис, потенциальные ингибиторы ПЦР, удаляются на последующих этапах отмывки от реагентов, и очищенная нуклеиновая кислота элюируется со стеклочастиц буфером для элюции при повышенной температуре.

Избирательная амплификация нуклеиновой кислоты-мишени из клинического образца достигается благодаря использованию прямого и обратного праймеров, подобранных к высококонсервативным участкам генома ВГС. Избирательная амплификация RNA-QS достигается благодаря использованию специфичных прямого и обратного праймеров, не имеющих гомологии с геномом ВГС. Термостабильный фермент ДНК-полимераза используется для обратной транскрипции и ПЦР-амплификации. Последовательности-мишени и последовательности RNA-QS амплифицируются одновременно в ПЦР с единым профилем с заданными температурными этапами и числом циклов. В состав мастермикса входит трифосфат дезоксиуридина (dUTP) вместо трифосфата дезокситимидина (dTTP), который встраивается во вновь синтезируемые цепи ДНК (ампликон) [20–22]. Любые контаминирующие ампликоны из предыдущих постановок ПЦР разрушаются ферментом AmpErase, входящим в состав ПЦР-смеси, на первом этапе термоциклирования. Однако вновь синтезируемые ампликоны не элиминируются, поскольку фермент AmpErase инактивируется при нагревании выше 55 °C.

Мастермикс теста **cobas®** HCV содержит два зонда для детекции последовательностей ВГС и один зонд для детекции RNA-QS. Каждый зонд мечен мишень-специфичным флуоресцентным репортерным красителем, что позволяет проводить одновременную детекцию мишени ВГС и RNA-QS по двум разным целевым каналам [23, 24].

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

При несвязывании с последовательностью-мишенью флуоресцентный сигнал интактного зонда подавляется гасителем. Во время ПЦР-амплификации зонды гибридизуются со специфичными одноцепочечными молекулами ДНК и разрушаются вследствие 5'–3' нуклеазной активности ДНК-полимеразы. Это приводит к разделению репортерного и гасящего красителей и, как следствие, генерированию флуоресцентного сигнала. На каждом цикле ПЦР увеличивается количество разрушенных зондов и происходит кумулятивный рост сигнала от репортерного красителя. Детекция в режиме реального времени и дифференциация продуктов ПЦР происходят благодаря измерению флуоресцентного сигнала от репортерных красителей вирусной мишени и RNA-QS.

Реагенты и материалы

Реагенты и контроли теста cobas® HCV

Все неоткрытые реагенты и контроли должны храниться как рекомендовано в Табл. 1 до Табл. 4.

Табл. 1 cobas® HCV

cobas® HCV Хранить при температуре 2–8 °C Кассета на 192 теста (P/N 09040765190)		
Компоненты набора	**Состав реагента**	**Количество в наборе 192 тестов**
Раствор протеазы (PASE)	Трис буфер, < 0,05 % ЭДТА, хлорид кальция, ацетат кальция, 8 % (м/о) протеаза EUH210: Паспорт безопасности предоставляется по запросу. EUH208: Может вызывать аллергическую реакцию. Содержит: субтилизин, 9014-01-1	22,3 мл
Количественный стандарт РНК (RNA-QS)	Трис буфер, < 0,05 % ЭДТА, < 0,001 % не относящаяся к ВГС защищенная РНК (Armored RNA) внутреннего контроля, содержащая специфичные сайты посадки праймеров и зонда (неинфекционная РНК, заключенная в бактериофаг MS2), < 0,1 % азид натрия	21,2 мл
Буфер для элюции (EB)	Трис буфер, 0,2 % метил-4-гидроксибензоат	21,2 мл
Мастермикс реагент 1 (MMX-R1)	Ацетат марганца, гидроксид калия, < 0,1 % азид натрия	7,5 мл
ВГС мастермикс реагент 2 (HCV MMX-R2)	Трициновый буфер, ацетат калия, 18 % диметилсульфоксид, глицерин, < 0,1 % Tween 20, ЭДТА, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP и dUTP, < 0,01 % прямые и обратные праймеры для ВГС, < 0,01 % прямые и обратные праймеры для количественного стандарта, < 0,01 % меченые флуоресцентным красителем зонды для ВГС и количественного стандарта ВГС, < 0,01 % олигонуклеотидный аптамер, < 0,01 % Z05D ДНК-полимераза, < 0,1 % фермент AmpErase (урацил-N-гликозилаза) (бактериальная), < 0,1 % азид натрия	9,7 мл

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 2 Набор контролей **cobas®** HBV/HCV/HIV-1 Control Kit

cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit Хранить при 2–8 °C (P/N 09040773190)			
Компоненты набора	**Состав реагента**	**Количество в наборе**	**Маркировка безопасности и предупреждения ***
Низкотитражный положительный контроль HBV/HCV/HIV-1 (HBV/HCV/HIV-1 L(+)C)	< 0,001 % защищенная РНК (Armored RNA) ВИЧ-1 группы M в оболочечном белке бактериофага MS2, < 0,001 % синтетическая (плазмидная) ДНК ВГВ в оболочечном белке бактериофага Лямбда, < 0,001 % синтетическая (защищенная) РНК ВГС в оболочечном белке бактериофага MS2, нормальная плазма человека, нереактивная в лицензированных тестах на антитела к ВГС, антитела к ВИЧ-1/2, HBsAg, антитела к HBc; негативная по РНК ВИЧ-1, РНК ВИЧ-2, РНК ВГС и ДНК ВГВ при тестировании методом ПЦР 0,1 % консервант ProClin® 300 **	5,2 мл (8 × 0,65 мл)	 **ВНИМАНИЕ** H317: При контакте с кожей может вызывать аллергическую реакцию. H412 Вредно для водной флоры и фауны с долгосрочными последствиями. P261: Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/аэрозолей. P273: Избегать попадания в окружающую среду. P280: Использовать защитные перчатки. P333 + P313: При раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться за медицинской помощью. P362 + P364: Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием. P501: Утилизировать содержимое/контейнер в специализированном центре. 55965-84-9 Реакционная масса: 5-хлоро-2-метил-4-изотиазолин-3-он [EC № 247-500-7] и 2-метил-2H-изотиазол-3-он [EC № 220-239-6] (3:1).
Высокотитражный положительный контроль HBV/HCV/HIV-1 (HBV/HCV/HIV-1 H(+)C)	< 0,001 % высокотитражная синтетическая (защищенная) РНК ВИЧ-1 группы M в оболочечном белке бактериофага MS2, < 0,001 % синтетическая (плазмидная) ДНК ВГВ в оболочечном белке бактериофага Лямбда, < 0,001 % синтетическая (защищенная) РНК ВГС в оболочечном белке бактериофага MS2, нормальная плазма человека, нереактивная в лицензированных тестах на антитела к ВГС, антитела к ВИЧ-1/2, HBsAg, антитела к HBc; негативная по РНК ВИЧ-1, РНК ВИЧ-2, РНК ВГС и ДНК ВГВ при тестировании методом ПЦР 0,1 % консервант ProClin® 300 **	5,2 мл (8 × 0,65 мл)	 **ВНИМАНИЕ** H317: При контакте с кожей может вызывать аллергическую реакцию. P261: Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/аэрозолей. P272: Не выносить загрязненную одежду с рабочего места. P280: Использовать защитные перчатки. P333 + P313: При раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться за медицинской помощью. P362 + P364: Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием. P501: Утилизировать содержимое/контейнер в специализированном центре. 55965-84-9 Реакционная масса: 5-хлоро-2-метил-4-изотиазолин-3-он [EC № 247-500-7] и 2-метил-2H-изотиазол-3-он [EC № 220-239-6] (3:1).

* Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

** Опасное для здоровья вещество.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 3 Набор отрицательной контроли **cobas®** NHP Negative Control Kit

cobas® NHP Negative Control Kit Хранить при 2–8 °C (P/N 09051554190)			
Компоненты набора	**Состав реагента**	**Количество в наборе**	**Маркировка безопасности и предупреждения ***
Нормальная плазма человека — отрицательный контроль (NHP-NC)	Нормальная человеческая плазма, нереактивная в лицензированных тестах на антитела к ВГС, антитела к ВИЧ-1/2, HBsAg, антитела к HBc; негативная по РНК ВИЧ-1, РНК ВИЧ-2, РНК ВГС и ДНК ВГВ при тестировании методом ПЦР < 0,1 % консервант ProClin® 300 **	16 мл (16 × 1 мл)	  **ВНИМАНИЕ** H317: При контакте с кожей может вызывать аллергическую реакцию. P261: Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/аэрозолей. P272: Не выносить загрязненную одежду с рабочего места. P280: Использовать защитные перчатки. P333 + P313: При раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться за медицинской помощью. P362 + P364: Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием. P501: Утилизировать содержимое/контейнер в специализированном центре. 55965-84-9 Реакционная масса: 5-хлоро-2-метил-4-изотиазолин-3-он [EC № 247-500-7] и 2-метил-2H-изотиазол-3-он [EC № 220-239-6] (3:1).

* Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

** Опасное для здоровья вещество.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Реагенты cobas omni для пробоподготовки

Табл. 4 Реагенты **cobas omni** для пробоподготовки *

Реагенты	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения **
Реагент cobas omni MGP Reagent (MGP) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997546190)	Магнитные стеклочастицы, трис буфер, 0,1 % метил-4-гидроксибензоат, < 0,1 % азид натрия	480 тестов	Неприменимо
Дилюент для образцов cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997511190)	Трис буфер, 0,1 % метил-4-гидроксибензоат, < 0,1 % азид натрия	4 × 875 мл	Неприменимо
Лизирующий реагент cobas omni Lysis Reagent (LYS) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997538190)	43 % (м/м) гуанидин тиоцианат ***, 5 % (м/о) полидоканол ***, 2 % (м/о) дитиотреитол ***, дигидрат цитрата натрия	4 × 875 мл	 **ОПАСНО** H302 + H332: Вредно при проглатывании или вдыхании. H314: Вызывает серьезные ожоги кожи и повреждения глаз. H412: Вредно для водной флоры и фауны с долгосрочными последствиями. EUH032: При контакте с кислотой выделяет особо токсичный газ. P261: Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/аэрозолей. P273: Избегать попадания в окружающую среду. P280: Использовать средства для защиты глаз/лица. P303 + P361 + P353: ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ (или волосы): немедленно снять всю загрязненную одежду. Промыть кожу водой. P304 + P340 + P310: ПРИ ВДЫХАНИИ: вынести пострадавшего на свежий воздух и обеспечить ему полный покой в удобном для дыхания положении. Немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту. P305 + P351 + P338 + P310: ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: осторожно промыть глаза водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы пользуетесь ими и если это легко сделать. Продолжить промывание глаз. Немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту. 593-84-0 Гуанидин тиоцианат 9002-92-0 Полидоканол 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-димеркаптобутан-2,3-диол
Промывочный реагент cobas omni Wash Reagent (WASH) Хранить при 15–30 °C (P/N 06997503190)	Дигидрат цитрата натрия, 0,1 % метил-4-гидрокси-бензоат	4,2 л	Неприменимо

* Данные реагенты не входят в набор **cobas®** HCV. См. перечень необходимых дополнительных материалов (Табл. 9).

** Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

*** Опасное для здоровья вещество.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Требования к условиям хранения реагентов

Условия хранения реагентов и работы с ними приведены в Табл. 5, Табл. 6 и Табл. 7.

Когда реагенты не загружены в систему **cobas®** 5800 или **cobas®** 6800/8800, они должны храниться при температурах, указанных в Табл. 5.

Табл. 5 Хранение реагентов (когда реагенты не загружены в систему)

Реагент	Температура хранения
cobas® HCV	2–8 °C
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	2–8 °C
cobas® NHP Negative Control Kit	2–8 °C
cobas omni Lysis Reagent	2–8 °C
cobas omni MGP Reagent	2–8 °C
cobas omni Specimen Diluent	2–8 °C
cobas omni Wash Reagent	15–30 °C

Требования к условиям использования реагентов для системы cobas® 5800

Когда реагенты загружены в систему **cobas®** 5800, они хранятся при необходимых температурах и их сроки годности отслеживаются системой. Система допускает использование реагентов, только если они соответствуют всем условиям, приведенным в Табл. 6. Система автоматически блокирует использование реагентов с истекшим сроком годности. Табл. 6 содержит сведения об условиях использования реагентов в соответствии с требованиями системы **cobas®** 5800.

Табл. 6 Требования системы **cobas®** 5800 к срокам хранения реагентов

Реагент	Срок годности набора	Стабильность открытого набора	Число постановок, для которых может использоваться набор	Стабильность на борту
cobas® HCV – 192	Не истек	90 дней после первого использования	Максимум 40 постановок	Максимум 36 дней*
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	Не истек	Неприменимо [a]	Неприменимо	Максимум 36 дней*
cobas® NHP Negative Control Kit	Не истек	Неприменимо [a]	Неприменимо	Максимум 36 дней*
cobas omni Lysis Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni MGP Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni Specimen Diluent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni Wash Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо

[a] Реагенты для однократного применения.

***** Время определяется после первой загрузки реагента в систему **cobas®** 5800.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Требования к условиям использования реагентов для систем cobas® 6800/8800

Когда реагенты загружены в системы **cobas**® 6800/8800, они хранятся при необходимых температурах и их сроки годности отслеживаются системой. Системы **cobas**® 6800/8800 допускают использование реагентов, только если они соответствуют всем условиям, приведенным в Табл. 7. Система автоматически блокирует использование реагентов с истекшим сроком годности. Табл. 7 содержит сведения об условиях использования реагентов в соответствии с требованиями систем **cobas**® 6800/8800.

Табл. 7 Требования систем **cobas**® 6800/8800 к срокам хранения реагентов

Реагент	Срок годности набора	Стабильность открытого набора	Число постановок, для которых может использоваться набор	Стабильность после загрузки (общее время в системе, вне холодильника)
cobas® HCV	Не истек	90 дней после первого использования	Максимум 40 постановок	Максимум 40 часов
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	Не истек	Неприменимо [a]	Неприменимо	Максимум 8 часов
cobas® NHP Negative Control Kit	Не истек	Неприменимо [a]	Неприменимо	Максимум 10 часов
cobas omni Lysis Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni MGP Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni Specimen Diluent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni Wash Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо

[a] Реагенты для однократного применения.

* Время определяется после первой загрузки реагента в системы **cobas**® 6800/8800.

Дополнительные необходимые материалы для системы cobas® 5800

Табл. 8 Реагенты и расходные материалы для работы с системой **cobas**® 5800

Материал	P/N
Планшет для обработки образцов **cobas omni** 24	08413975001
Планшет для амплификации **cobas omni** 24	08499853001
Планшет для жидких отходов **cobas omni** 24	08413983001
Наконечники CORE TIPS с фильтром, 1 мл	04639642001
Наконечники CORE TIPS с фильтром, 300 мкл	07345607001
Контейнер для жидких отходов **cobas omni**	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Пакет для твердых отходов или Пакет для твердых отходов с вставкой	07435967001 или 08030073001

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Дополнительные необходимые материалы для систем cobas® 6800/8800

Табл. 9 Реагенты и расходные материалы для работы с системами **cobas**® 6800/8800

Материал	**P/N**
Планшет для обработки образцов **cobas omni**	05534917001
Планшет для амплификации **cobas omni**	05534941001
Наконечники **cobas omni**	05534925001
Контейнер для жидких отходов **cobas omni**	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Пакет для твердых отходов и контейнер для твердых отходов или Пакет для твердых отходов с вставкой и выдвижной контейнер	07435967001 и 07094361001 или 08030073001 и 08387281001

Необходимое оборудование и программное обеспечение

Программное обеспечение системы **cobas**® 5800 и аналитический пакет **cobas**® HCV для системы **cobas**® 5800 должны быть установлены на прибор **cobas**® 5800. Программное обеспечение для управления данными Data Manager и ПК для системы **cobas**® 5800 поставляется вместе с системой.

Программное обеспечение систем **cobas**® 6800/8800 и аналитический пакет **cobas**® HCV для систем **cobas**® 6800/8800 должны быть установлены на прибор(ы). Сервер Instrument Gateway (IG) поставляется вместе с системой.

Табл. 10 Приборы

Оборудование	**P/N**
Система **cobas**® 5800	08707464001
Система **cobas**® 6800 (опция — подвижная)	05524245001 и 06379672001
Система **cobas**® 6800 (фиксированная)	05524245001 и 06379664001
Система **cobas**® 8800	05412722001
Модуль подачи образцов	06301037001

См. дополнительную информацию в поддержке пользователя и (или) руководстве пользователя системы **cobas**® 5800 или систем **cobas**® 6800/8800.

Примечание. Обратитесь в ваше региональное представительство Roche за подробным списком штативов для образцов, штативов для засоренных наконечников и подставок для штативов, подходящих приборам.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Меры предосторожности и правила работы

Меры предосторожности

Как и при выполнении любых тестов, соблюдение правил надлежащей лабораторной практики является условием качественного выполнения данного теста. Вследствие высокой аналитической чувствительности теста необходимо тщательно оберегать от контаминации реагенты и амплификационные смеси.

- Только для диагностики *in vitro*.
- Тест **cobas**® HCV не валидирован для использования в качестве скринингового теста на наличие ВГС в крови и ее продуктах.
- Все образцы нужно рассматривать как потенциально инфекционные и соблюдать при работе с ними правила биологической безопасности, приведенные в документах Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories и CLSI Document M29-A4 [25, 26]. Только персонал, обученный работе с инфекционными материалами, а также работе с тестом **cobas**® HCV и системами **cobas**® 5800/6800/8800, может выполнять данную процедуру.
- Все материалы человеческого происхождения должны рассматриваться как потенциально инфекционные, работать с ними нужно с соблюдением стандартных мер предосторожности. При разливе материалов немедленно проведите дезинфекцию свежеприготовленным 0,5%-м раствором гипохлорита натрия в дистиллированной или деионизованной воде (соответствует разведению — 1:10 бытовой хлорки) или следуйте стандартным инструкциям, принятым в вашей лаборатории.
- Набор контролей **cobas**® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit и набор отрицательных контролей **cobas**® NHP Negative Control Kit содержат плазму, полученную из человеческой крови. Источник был протестирован в лицензированных тест-системах для выявления антител и оказался нереактивным по антителам к ВГС, антителам к ВИЧ-1/2, HBsAg и антителам к HBc. Тестирование нормальной человеческой плазмы методом ПЦР также подтвердило отсутствие РНК ВИЧ-1 (групп M и O), РНК ВИЧ-2, РНК ВГС и ДНК ВГВ. Ни один из известных методов не может обеспечить полную гарантию отсутствия инфекционных агентов в продуктах крови человека.
- **Не замораживайте цельную кровь и другие образцы в первичных пробирках.**
- Для оптимального выполнения теста используйте только входящие в состав системы или рекомендованные для нее производителем расходные материалы.
- Паспорта безопасности материалов (SDS) доступны по запросу в вашем региональном представительстве компании Roche.
- Внимательно следуйте рекомендациям и инструкциям для корректного проведения теста. Любое отклонение от инструкции может повлиять на результаты теста.
- Ложноположительные результаты могут быть получены при отсутствии адекватного контроля перекрестных контаминаций образцов на этапах пробоподготовки.
- Не используйте образцы объемом 200 мкл, если ожидается, что вирусная нагрузка составит < 100 МЕ/мл.
- О любых серьезных инцидентах, имевших место при работе с данным тестом, сообщайте в местный уполномоченный орган.

Обращение с реагентами

- Работайте со всеми реагентами, контролями и образцами в соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики для предотвращения перекрестной контаминации образцов и контролей.
- Перед началом работы осмотрите все кассеты реагентов, дилюент, лизирующий реагент и промывочный реагент и убедитесь в отсутствии протекания. При наличии протекания не используйте данный материал для постановки теста.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Лизирующий реагент **cobas omni** Lysis Reagent содержит гуанидин тиоцианат — потенциально опасное вещество. Не допускайте попадания реагента на кожу, в глаза, на слизистые оболочки. В случае попадания немедленно смойте большим количеством воды; в противном случае может возникнуть ожог.
- Реагенты наборов **cobas**® HCV, реагент **cobas omni** MGP Reagent и дилюент для образцов **cobas omni** Specimen Diluent содержат в качестве консерванта азид натрия. Не допускайте попадания реагента на кожу, в глаза, на слизистые оболочки. В случае попадания немедленно смойте большим количеством воды; в противном случае может возникнуть ожог. При проливе этих реагентов промойте их водой и затем вытрите.
- Не допускайте контакта лизирующего реагента **cobas omni** Lysis Reagent, содержащего гуанидин тиоцианат, с раствором гипохлорита натрия (хлорки). Данная смесь может выделять высокотоксичный газ.
- Утилизируйте все материалы, контактировавшие с образцами и реагентами, в соответствии с государственными, федеральными и региональными правилами.

Надлежащая лабораторная практика

- Не пипетируйте ртом.
- Не ешьте, не пейте и не курите в рабочих лабораторных помещениях.
- Работайте со всеми реагентами и образцами в средствах для защиты глаз, лабораторном халате и одноразовых перчатках. Для предотвращения контаминаций меняйте перчатки после работы с образцами, прежде чем начать работу с реагентами наборов **cobas**® HCV и **cobas omni**. Не допускайте контаминации перчаток при работе с образцами и контролями.
- Тщательно мойте руки после работы с образцами и компонентами набора и после снятия перчаток.
- Тщательно очищайте и дезинфицируйте все рабочие поверхности свежеприготовленным 0,5%-м раствором гипохлорита натрия в дистиллированной или деионизованной воде (разведите бытовую хлорку в соотношении 1:10), затем протирайте их 70%-м этанолом.
- При разлитии материала в приборе **cobas**® 5800 проведите очистку и дезинфекцию поверхности прибора(ов) в соответствии с инструкциями в поддержке пользователя и (или) руководстве пользователя системы **cobas**® 5800.
- При разлитии материала в приборе **cobas**® 6800/8800 проведите очистку и дезинфекцию поверхности прибора(ов) в соответствии с инструкциями в поддержке пользователя и (или) руководстве пользователя систем **cobas**® 6800/8800.

Сбор, транспортировка и хранение образцов

Примечание. Работайте со всеми образцами и контролями как с потенциально инфекционными материалами.
Храните все образцы при рекомендованных температурах.
Стабильность образцов снижается при повышенных температурах.
При работе с замороженными образцами во вторичных пробирках поместите образцы в условия комнатной температуры (15–30 °C) до полного оттаивания, затем быстро перемешайте (например, на вортексе в течение 3–5 секунд) и осадите в центрифуге весь объем образца на дно пробирки.

Образцы

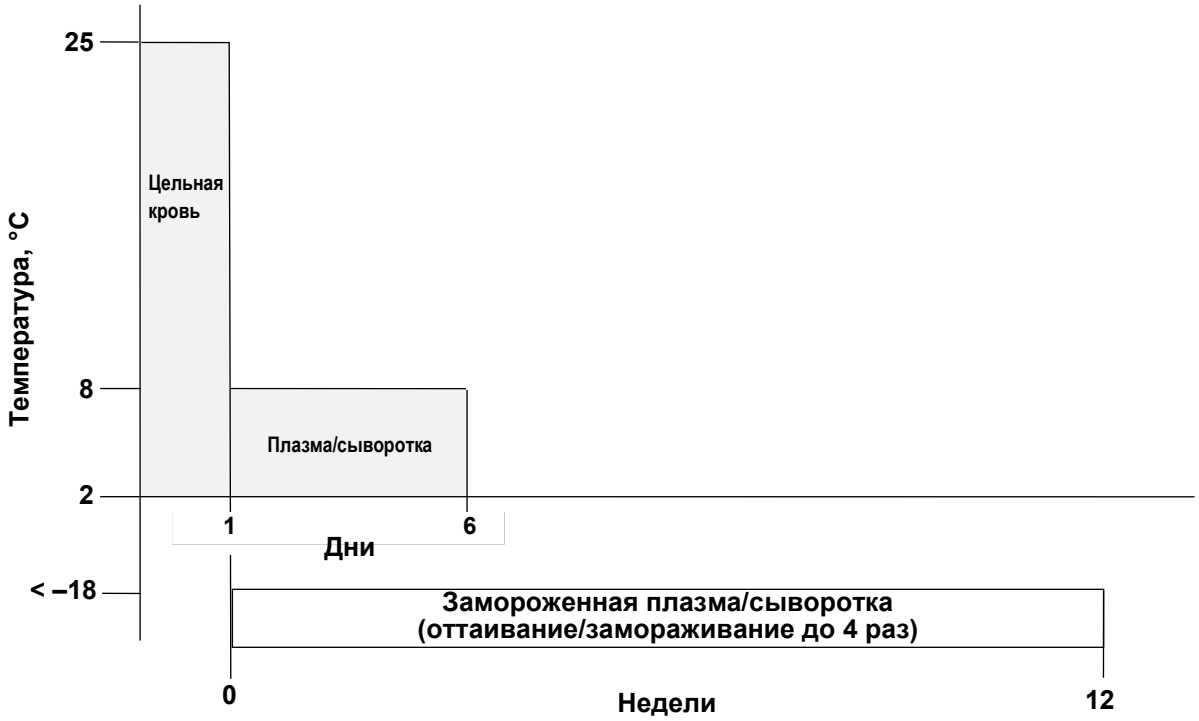
Кровь должна быть собрана в пробирки для отделения сыворотки SST™, пробирки для отделения плазмы BD Vacutainer® PPT™ для молекулярной диагностики или в стерильные пробирки с ЭДТА в качестве антикоагулянта. Следуйте инструкциям производителя пробирок.

- Образцы цельной крови, собранные в пробирки для отделения сыворотки SST™, пробирки для отделения плазмы BD Vacutainer® PPT™ для молекулярной диагностики или в стерильные пробирки с ЭДТА в качестве антикоагулянта, перед отделением плазмы или сыворотки могут храниться и транспортироваться в течение 24 часов при температуре от 2 °C до 25 °C. Центрифугирование необходимо проводить в соответствии с инструкциями производителя.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- После отделения плазмы с ЭДТА или сыворотки образцы могут храниться во вторичных пробирках до 6 дней при температуре от 2 до 8 °C или до 12 недель при температуре ≤ –18 °C. Для более длительного хранения рекомендуется температура ≤ –60 °C.
- Образцы плазмы/сыворотки стабильны до четырех циклов оттаивания/замораживания при хранении при температуре ≤ –18 °C.
- Необходимо обеспечить достаточный объем образцов цельной крови, позволяющий получить оптимальный для обработки объем плазмы с ЭДТА или сыворотки, который составляет 500 мкл (минимально необходимый объем образца составляет 650 мкл), если это возможно.
- Если необходимо транспортировать образцы, они должны быть упакованы и маркированы в соответствии с правилами транспортировки образцов и инфекционных агентов, действующими в вашей стране, и (или) международными правилами.

Рис. 1 Условия хранения образцов



Инструкция по работе с набором

Рекомендации по процедуре

- Не используйте реагенты набора **cobas**® HCV, набор контролей **cobas**® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit, набор отрицательных контролей **cobas**® NHP Negative Control Kit и реагенты **cobas omni** после истечения их срока годности.
- Не используйте повторно расходные материалы. Они предназначены только для однократного применения.
- Инструкции по эксплуатации и обслуживанию приборов приведены в поддержке пользователя и (или) руководстве пользователя системы **cobas**® 5800 или систем **cobas**® 6800/8800.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Постановка теста cobas® HCV в системе cobas® 5800

Тест **cobas**® HCV можно проводить для двух объемов образца — 350 мкл (обрабатываемый объем — 200 мкл) и 650 мкл (обрабатываемый объем — 500 мкл). Процедура теста подробно описана в поддержке пользователя и (или) руководстве пользователя системы **cobas**® 5800. Рис. 2 ниже отражает схему постановки теста.

- **Примечание. Не используйте обрабатываемый объем 200 мкл, если ожидается, что вирусная нагрузка составит ≤ 100 МЕ/мл. Необходимо обеспечить достаточный объем образцов крови, чтобы получить оптимальный для обработки объем плазмы с ЭДТА или сыворотки, который составляет 500 мкл (минимально необходимый объем образца составляет 650 мкл).**

Рис. 2 Процедура теста **cobas**® HCV в системе **cobas**® 5800

1 Войти в систему

2 Загрузка образцов в систему:
- Загрузить штативы с образцами в систему
- Система подготовится автоматически
- Задать тесты

3 Пополнение реагентов и расходных материалов по запросу системы:
- Загрузить тест-специфичную(ые) кассету(ы) реагентов
- Загрузить мини-штативы контролей
- Загрузить наконечники обработки
- Загрузить наконечники для элюции
- Загрузить планшеты для обработки
- Загрузить планшеты для жидких отходов
- Загрузить планшеты для амплификации
- Загрузить кассету MGP
- Пополнить дилюент для образцов
- Пополнить лизирующий реагент
- Пополнить промывочный реагент

4 Запуск постановки нажатием кнопки «Начать обработку» в пользовательском интерфейсе; все последующие постановки будут запускаться автоматически, если запуск не отложен вручную

5 Просмотр и экспорт результатов

6 Извлеките и закройте все пробирки с образцами, отвечающие требованиям к минимальному объему, если они необходимы для будущего использования

Очистка прибора:
- Выгрузить пустые мини-штативы для контролей
- Выгрузить пустые тест-специфичную(ые) кассету(ы) реагентов
- Освободить секцию амплификационных планшетов
- Удалить жидкие отходы
- Удалить твердые отходы

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Постановка теста cobas® HCV в системах cobas® 6800/8800

Тест **cobas**® HCV можно проводить для двух объемов образца — 350 мкл (обрабатываемый объем — 200 мкл) и 650 мкл (обрабатываемый объем — 500 мкл). Процедура теста подробно описана в поддержке пользователя и (или) руководстве пользователя систем **cobas**® 6800/8800. Рис. 3 ниже отражает схему постановки теста.

- **Примечание. Не используйте обрабатываемый объем 200 мкл, если ожидается, что вирусная нагрузка составит ≤ 100 МЕ/мл. Необходимо обеспечить достаточный объем образцов крови, чтобы получить оптимальный для обработки объем плазмы с ЭДТА или сыворотки, который составляет 500 мкл (минимально необходимый объем образца составляет 650 мкл).**

Рис. 3 Процедура теста **cobas**® HCV в системах **cobas**® 6800/8800

1	Войти в систему Нажать кнопку «Старт», чтобы подготовить систему Задать тесты
2	Пополнить реагенты и расходные материалы по запросу системы • Загрузить тест-специфичную кассету реагентов • Загрузить кассеты с контролями • Загрузить наконечники для дозаторов • Загрузить планшеты для обработки • Загрузить реагент MGP • Загрузить планшеты для амплификации • Пополнить дилюент для образцов • Пополнить лизирующий реагент • Пополнить промывочный реагент
3	Загрузить образцы в систему • Загрузить штатив для образцов и штативы для засоренных наконечников в модуль подачи образцов • Подтвердить, что образцы были приняты в модуль переноса образцов
4	Начните постановку, нажав кнопку «Ручной старт» в пользовательском интерфейсе, в ином случае постановка начнется автоматически через 120 минут или если партия заполнена
5	Просмотр и экспорт результатов
6	Извлеките и закройте все пробирки с образцами, отвечающие требованиям к минимальному объему, если они необходимы для будущего использования Очистка прибора: • Выгрузить пустые кассеты для контролей • Освободить секцию амплификационных планшетов • Удалить жидкие отходы • Удалить твердые отходы

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Результаты

Система **cobas®** 5800 и системы **cobas®** 6800/8800 автоматически определяют концентрацию РНК ВГС в образцах и контролях. Концентрация РНК ВГС выражается в Международных единицах в миллилитре (МЕ/мл).

Контроль качества и валидность результатов в системе cobas® 5800

- Один отрицательный контроль [(–) C] и два положительных контроля, низкотитражный положительный контроль [HCV L(+)C] и высокотитражный положительный контроль [HCV H(+)C], обрабатываются не реже, чем каждые 72 часа, или с каждым новым лотом набора. Положительные и (или) отрицательные контроли могут быть включены чаще на основе лабораторных правил и (или) местных нормативных требований.
- В программе системы **cobas®** 5800 или отчете проверьте наличие флагов и соответствующих им результатов для проверки валидности постановки.
- Постановка признается валидной, если нет флагов ни для одного из трех контролей, включающих один отрицательный и два положительных: HCV L(+)C, HCV H(+)C. Результат отрицательного контроля отображается как (–) C, а результаты низкотитражного и высокотитражного положительных контролей отображаются как HxV L(+)C и HxV H(+)C.

Невалидность результатов определяется программой **cobas®** 5800 автоматически на основании невалидных результатов для отрицательного и положительных контролей.

ПРИМЕЧАНИЕ. Система **cobas®** 5800 поставляется со стандартными настройками включения набора контролей (положительных и отрицательных) в каждую постановку, но может быть настроена на менее частое его включение с периодичностью до 72 часов в зависимости от лабораторных правил и (или) местных нормативных требований. Обратитесь к инженеру по обслуживанию Roche и (или) в службу технической поддержки Roche за дополнительной информацией.

Результаты тестирования контролей в системе cobas® 5800

Результаты для контролей отображаются в программе **cobas®** 5800 в приложении «Контроли».

- Контроли отмечены как «Валидно» в колонке «Результат контроля», если все мишени контроля признаны валидными. Контроли отмечены как «Невалидно» в колонке «Результат контроля», если все или одна мишень контроля признаны невалидными.
- Контроли, отмеченные как «Невалидно», отображаются с флагом в колонке «Флаги». Дополнительные сведения о том, почему контроль отображается невалидным, включая информацию о флаге, доступны в подробном представлении.
- Если один из положительных контролей невалиден, повторите тестирование всех положительных контролей и всех связанных образцов. Если отрицательный контроль невалиден, повторите тестирование всех контролей и всех связанных образцов.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Контроль качества и валидность результатов в системах cobas® 6800/8800

- Один отрицательный контроль [(–) C] и два положительных контроля, низкотитражный положительный контроль [HCV L(+)C] и высокотитражный положительный контроль [HCV H(+)C], присутствуют в каждой постановке в системах **cobas®** 6800/8800.
- В программах систем **cobas®** 6800/8800 и (или) отчетах проверьте наличие флагов и соответствующих им результатов для проверки валидности постановки.
- Постановка признается валидной, если нет флагов ни для одного из трех контролей, включающих один отрицательный и два положительных: HCV L(+)C, HCV H(+)C. Результат отрицательного контроля отображается как (–) C, а результаты низкотитражного и высокотитражного положительных контролей отображаются как HxV L(+)C и HxV H(+)C.

Невалидность результатов определяется программами **cobas®** 6800/8800 автоматически на основании невалидных результатов для отрицательного и положительных контролей.

Флаги контролей в системах cobas® 6800/8800

Табл. 11 Флаги отрицательного и положительных контролей

Отрицательный контроль	**Флаг**	**Результат**	**Интерпретация**
(-) C	Q02 (Невалидные результаты постановки для партии контролей)	Невалидно	Невалидный результат, или рассчитанный титр для отрицательного контроля не является негативным.
Положительный контроль	**Флаг**	**Результат**	**Интерпретация**
HxV L(+)C	Q02 (Невалидные результаты постановки для партии контролей)	Невалидно	Невалидный результат, или рассчитанный титр для низкотитражного положительного контроля находится вне заданного диапазона.
HxV H(+)C	Q02 (Невалидные результаты постановки для партии контролей)	Невалидно	Невалидный результат, или рассчитанный титр для высокотитражного положительного контроля находится вне заданного диапазона.

Если постановка невалидна, необходимо повторить всю процедуру постановки теста, включая образцы и контроли.

HxV L(+)C соответствует низкотитражному положительному контролю **cobas®** HBV/HCV/HIV-1, а HxV H(+)C соответствует высокотитражному положительному контролю **cobas®** HBV/HCV/HIV-1 в программе систем **cobas®** 6800/8800.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Интерпретация результатов

При получении валидных результатов постановки для партии контролей проверьте наличие флагов для каждого отдельного образца в программах системы **cobas®** 5800 и систем **cobas®** 6800/8800 и (или) отчетах. Интерпретация результатов должна быть следующей:

- Валидная постановка может содержать как валидные, так и невалидные результаты для образцов.

Табл. 12 Интерпретация результатов по отдельным мишеням

Результаты	Интерпретация
Target Not Detected	РНК ВГС не выявлена. Интерпретируйте результат как «ВГС не выявлен».
< Titer Min	Рассчитанная концентрация ниже нижнего предела количественного определения (LLoQ) теста. Интерпретируйте результат как «ВГС выявлен, менее (минимальная концентрация)». Минимальная концентрация = 15 МЕ/мл (500 мкл) Минимальная концентрация = 40 МЕ/мл (200 мкл)
Titer	Рассчитанная концентрация находится в пределах линейного диапазона теста: выше или равна минимальной концентрации и меньше или равна максимальной концентрации. Интерпретируйте результат как «(Концентрация) ВГС выявлена».
> Titer Max [a]	Рассчитанная концентрация выше верхнего предела количественного определения (ULoQ) теста. Интерпретируйте результат как «ВГС выявлен, более (максимальная концентрация)». Максимальная концентрация = 1,00E+08 МЕ/мл (500 мкл и 200 мкл)

[a] Результат образца > Titer Max указывает на выявление образца, положительного по ВГС в концентрации, превышающей верхний предел количественного определения теста (ULoQ). Если нужно получить количественный результат, исходный образец следует развести ВГС-негативной плазмой с ЭДТА или сывороткой, в зависимости от типа исходного образца, и повторить тестирование. Затем умножьте полученный результат на коэффициент разведения.

Интерпретация результатов в системе cobas® 5800

Результаты образцов отображаются в программе **cobas®** 5800 в приложении «Результаты».

При получении валидных результатов постановки для партии контролей проверьте наличие флагов для каждого отдельного образца в программе системы **cobas®** 5800 и (или) отчете. Интерпретация результатов должна быть следующей:

- Образцы, связанные с валидной постановкой для партии контролей, отображаются как «Валидно» в колонке «Результат контроля», если все результаты для мишеней контроля признаны валидными. Образцы, связанные с невалидной постановкой для партии контролей, отображаются как «Невалидно» в колонке «Результат контроля», если все результаты для мишеней контроля признаны невалидными.
- Если связанные с результатом образца контроли невалидны, к результату будет добавлен соответствующий флаг из перечисленных ниже.
  - Q05D: валидность результата не подтверждена из-за наличия невалидного положительного контроля.
  - Q06D: валидность результата не подтверждена из-за наличия невалидного отрицательного контроля.
- Значения в колонке «Результаты» для результата отдельной мишени образца следует интерпретировать как показано в Табл. 12 выше.
- Если одна или несколько мишеней образца отмечены как «Невалидно», в программе **cobas®** 5800 отобразится флаг в колонке «Флаги». Дополнительные сведения о том, почему мишени образца отображаются невалидными, включая информацию о флаге, доступны в подробном представлении.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Интерпретация результатов в системах cobas® 6800/8800

Для валидной постановки проверьте наличие флагов для каждого образца в программе систем **cobas®** 6800/8800 или отчете. Интерпретация результатов должна быть следующей:

- Образцы получают отметку «Да» в колонке «Валидно», если все требуемые результаты для мишеней признаны валидными. Для образцов с отметкой «Нет» в колонке «Валидно» могут потребоваться дополнительные сведения и действия.
- Значения для результата отдельной мишени образца должны быть интерпретированы как показано в Табл. 12 выше.

Ограничения процедуры

- Тест **cobas®** HCV валидирован только для работы с набором контролей **cobas®** HBV/HCV/HIV-1 Control Kit, набором отрицательных контролей **cobas®** NHP Negative Control Kit, реагентом **cobas omni** MGP Reagent, лизирующим реагентом **cobas omni** Lysis Reagent, дилюентом для образцов **cobas omni** Specimen Diluent и промывочным реагентом **cobas omni** Wash Reagent в системах **cobas®** 5800/6800/8800.
- Надежность результатов теста зависит от адекватности сбора, хранения и обработки образцов.
- Данный тест валидирован только для работы с образцами плазмы с ЭДТА и сыворотки. Тестирование образцов другого типа может привести к получению неточных результатов.
- Количественное определение РНК ВГС зависит от количества вирусных частиц, содержащихся в образце, которое зависит от адекватности методов сбора образцов, факторов пациента (например, симптомов) и (или) стадии инфекции.
- Редкие мутации в высококонсервативных участках вирусного генома, являющихся мишенями теста **cobas®** HCV, могут препятствовать посадке праймеров или зондов и в результате приводить к заниженной оценке вирусной концентрации или неспособности обнаружить вирус.
- Вследствие естественных различий между технологиями пользователю рекомендуется, прежде чем заменить одну технологию на другую, провести корреляционные испытания для двух методов, чтобы оценить возможные различия между технологиями. Пользователи должны следовать политике и процедурам, принятым в их учреждении.
- Тест **cobas®** HCV не предназначен для применения в качестве скринингового теста на присутствие ВГС в крови или ее продуктах.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Доклинические испытания теста

Основные рабочие характеристики, определяемые в системах cobas® 6800/8800

Предел обнаружения (LoD)

Международный стандарт ВОЗ

Предел обнаружения для теста **cobas®** HCV определяли методом анализа разведений Международного стандарта ВОЗ для РНК вируса гепатита С для диагностических тестов методом амплификации нуклеиновых кислот (4-й Международный стандарт ВОЗ) генотипа 1a, полученного от Американского национального института биологических стандартов и контроля (NIBSC), в ВГС-негативной человеческой плазме с ЭДТА и сыворотке крови по протоколам постановки для образцов объемом 500 мкл и 200 мкл. Для обработки в системах **cobas®** 6800/8800 минимально необходимый объем образца составил 650 мкл и 350 мкл соответственно. Панели из шести концентраций с негативным образцом тестировали для объема образцов 500 мкл и из семи концентраций — для объема образцов 200 мкл с использованием трех лотов наборов реагентов теста **cobas®** HCV в нескольких постановках в течение нескольких дней несколькими операторами на нескольких приборах.

Результаты для образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови для обоих объемов образцов приведены в Табл. 13 до Табл. 16 соответственно. Полученные результаты продемонстрировали, что тест **cobas®** HCV выявляет РНК ВГС в концентрации 8,46 МЕ/мл с 95%-м доверительным интервалом 7,50–9,79 МЕ/мл в образцах плазмы с ЭДТА объемом 500 мкл и в концентрации 9,61 МЕ/мл с 95%-м доверительным интервалом 8,70–10,95 МЕ/мл в образцах сыворотки объемом 500 мкл. Полученные результаты продемонстрировали, что тест **cobas®** HCV выявляет РНК ВГС в концентрации 24,93 МЕ/мл с 95%-м доверительным интервалом 22,51–28,35 МЕ/мл в образцах плазмы с ЭДТА объемом 200 мкл и в концентрации 33,25 МЕ/мл с 95%-м доверительным интервалом 29,94–37,94 МЕ/мл в образцах сыворотки объемом 200 мкл. Различие между показателями для плазмы с ЭДТА и сыворотки при использовании объема образцов как 500 мкл, так и 200 мкл не было статистически значимым.

Табл. 13 Предел обнаружения для образцов плазмы с ЭДТА (500 мкл)

Номинальная концентрация (РНК ВГС, МЕ/мл)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, %
30	189	189	100,00
20	188	186	98,94
15	189	187	98,94
10	189	183	96,83
8	188	182	96,81
5	188	155	82,45
0	189	1*	0,53
Предел обнаружения по PROBIT при частоте выявления 95 %	8,46 МЕ/мл Доверительный интервал 95 %: 7,50–9,79 МЕ/мл		

* Негативность образцов была подтверждена альтернативными методами анализа.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 14 Предел обнаружения для образцов сыворотки крови (500 мкл)

Номинальная концентрация (РНК ВГС, МЕ/мл)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, %
30	188	187	99,47
20	189	189	100,00
15	189	187	98,94
10	189	184	97,35
8	189	171	90,48
5	189	141	74,60
0	189	0	0,00
Предел обнаружения по PROBIT при частоте выявления 95 %	9,61 МЕ/мл Доверительный интервал 95 %: 8,70–10,95 МЕ/мл		

Табл. 15 Предел обнаружения для образцов плазмы с ЭДТА (200 мкл)

Номинальная концентрация (РНК ВГС, МЕ/мл)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, %
80	189	189	100,00
60	189	189	100,00
50	188	187	99,47
40	189	185	97,88
25	189	179	94,71
20	189	177	93,65
12	188	136	72,34
0	189	1*	0,53
Предел обнаружения по PROBIT при частоте выявления 95 %	24,93 МЕ/мл Доверительный интервал 95 %: 22,51–28,35 МЕ/мл		

* Негативность образцов была подтверждена альтернативными методами анализа.

Табл. 16 Предел обнаружения для образцов сыворотки крови (200 мкл)

Номинальная концентрация (РНК ВГС, МЕ/мл)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, %
80	189	189	100,00
60	189	188	99,47
50	189	186	98,41
40	189	184	97,35
25	189	167	88,36
20	189	156	82,54
12	189	125	66,14
0	189	0	0,00
Предел обнаружения по PROBIT при частоте выявления 95 %	33,25 МЕ/мл Доверительный интервал 95 %: 29,94–37,94 МЕ/мл		

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Линейный диапазон

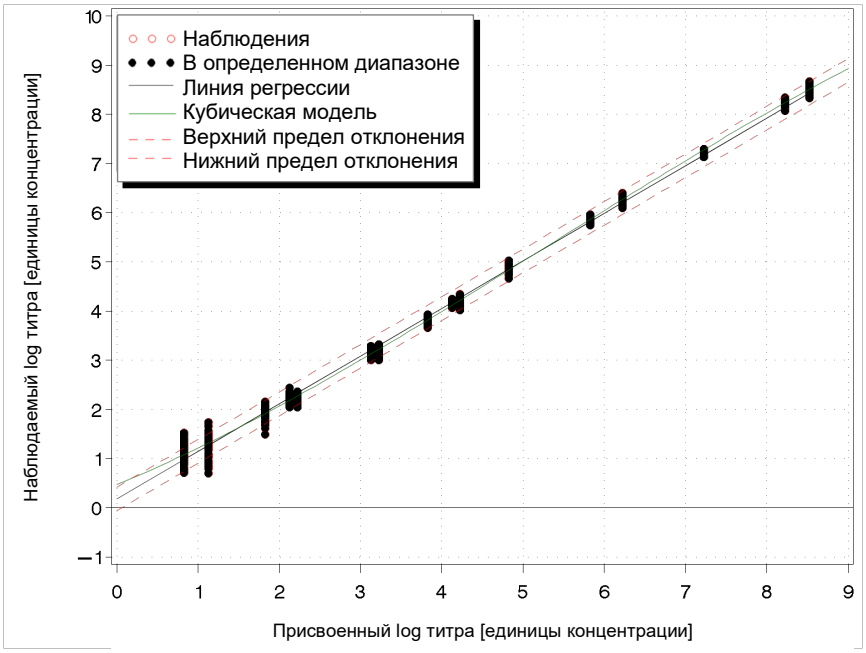
Линейность теста **cobas**® HCV определяли методом тестирования серии разведений, которая включала 16 образцов панели, перекрывающих предполагаемый диапазон для преобладающего генотипа (генотип 1). Высокотитражные образцы панели готовили из стоковой концентрации защищенной РНК (Armored RNA, arRNA), образцы панели с меньшим титром готовили из клинических образцов (КО). Линейная панель была подготовлена таким образом, чтобы давать перекрывание величиной примерно 2 $\log_{10}$ между образцами двух разных типов. Ожидаемый линейный диапазон теста **cobas**® HCV составляет от LLoQ (нижний предел количественного определения; 15 МЕ/мл для образцов объемом 500 мкл и 40 МЕ/мл для образцов объемом 200 мкл) до ULoQ (верхний предел количественного определения; 1,00E+08 МЕ/мл для образцов обоих объемов). Линейная панель была подготовлена для диапазона от одной концентрации ниже LLoQ (например, 7,5 МЕ/мл) до одной концентрации выше ULoQ (например, 2,0E+08 МЕ/мл), с включением клинически важных значений. Кроме того, она в большинстве случаев имела шаг, равный 1,0 $\log_{10}$ на протяжении линейного диапазона. Для каждого образца панели указывалась номинальная концентрация в МЕ/мл и источник РНК ВГС.

Для образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови объемом 500 мкл тест **cobas**® HCV является линейным в диапазоне от 10 МЕ/мл до 1,00E+08 МЕ/мл и демонстрирует абсолютное отклонение от оптимальной нелинейной регрессии менее чем ±0,24 $\log_{10}$. В пределах линейного диапазона точность теста составляет ±0,24 $\log_{10}$.

Для образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови объемом 200 мкл тест **cobas**® HCV является линейным в диапазоне от 40 МЕ/мл до 1,00E+08 МЕ/мл и демонстрирует абсолютное отклонение от оптимальной нелинейной регрессии менее чем ±0,24 $\log_{10}$. В пределах линейного диапазона точность теста составляет ±0,24 $\log_{10}$ для плазмы и ±0,27 $\log_{10}$ для сыворотки.

Соответствующие результаты приведены на Рис. 4 до Рис. 7.

Рис. 4 Линейность при тестировании образцов плазмы с ЭДТА (500 мкл)



Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Рис. 5 Линейность при тестировании образцов сыворотки крови (500 мкл)

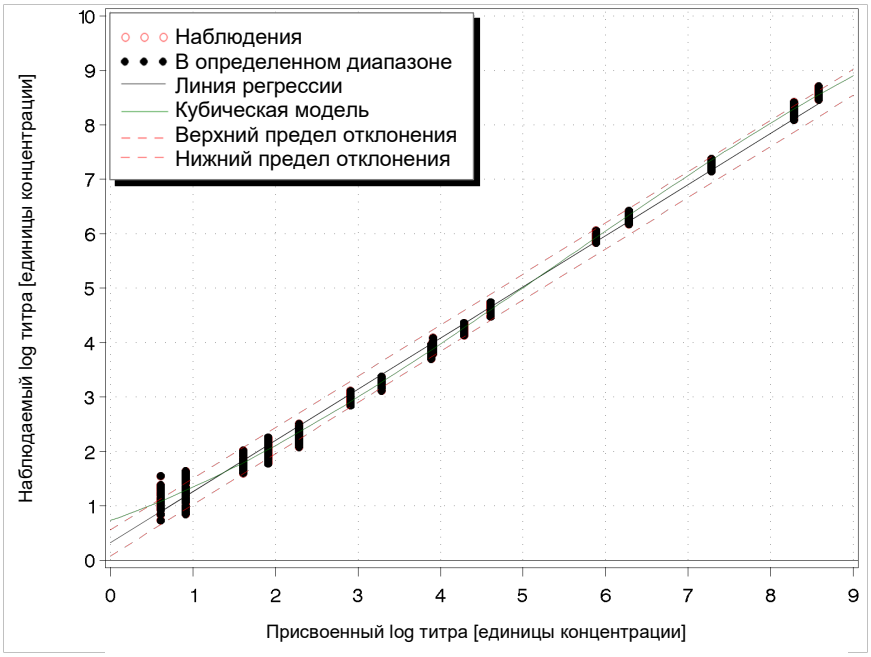
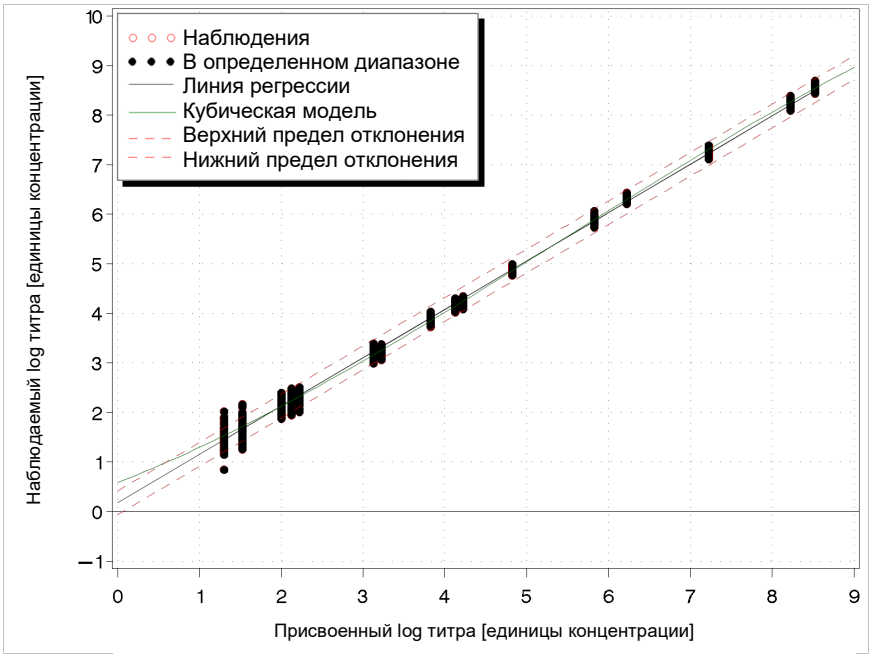
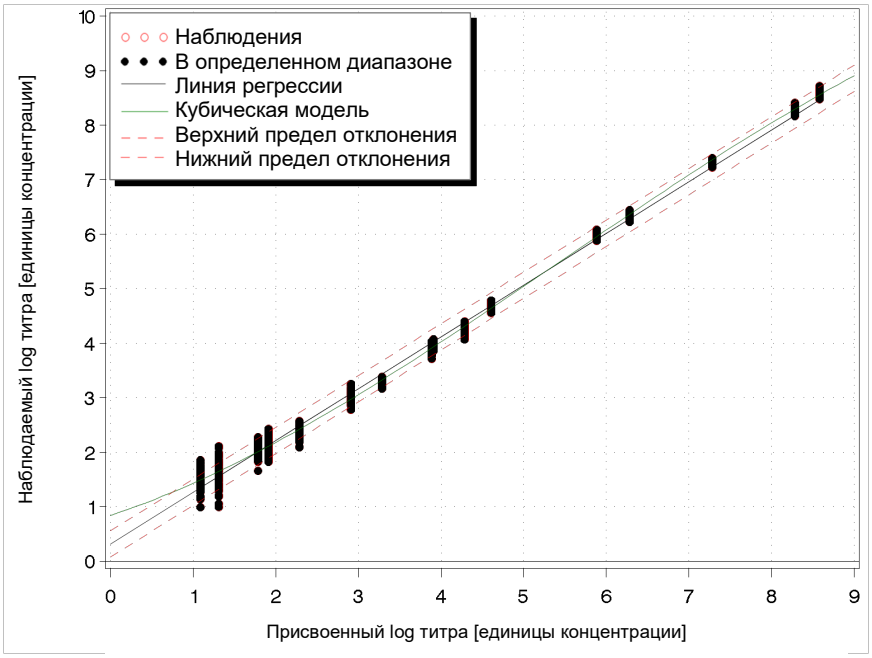


Рис. 6 Линейность при тестировании образцов плазмы с ЭДТА (200 мкл)



Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Рис. 7 Линейность при тестировании образцов сыворотки крови (200 мкл)



Внутрилабораторная воспроизводимость

Воспроизводимость теста **cobas**® HCV определяли методом анализа серии разведений клинических образцов (КО), содержащих ВГС (генотип 1), или синтетической защищенной РНК ВГС (Armored RNA) в ВГС-негативной плазме с ЭДТА или сыворотке крови. Тринадцать концентраций тестировали в плазме и 12 концентраций — в сыворотке крови в двух повторах для каждой концентрации в двух постановках в течение 12 дней, в общей сложности до 48 повторов для каждой концентрации. Каждый образец проходил полную постановку теста **cobas**® HCV в полностью автоматизированных системах **cobas**® 6800/8800. Таким образом, данные по воспроизводимости отражают все аспекты тестирования. Исследование проводилось с тремя лотами реагентов для теста **cobas**® HCV. Полученные результаты приведены в Табл. 17 до Табл. 20.

Тест **cobas**® HCV продемонстрировал высокую степень воспроизводимости для трех лотов реагентов, тестировавшихся в диапазоне концентраций от 1,00E+01 МЕ/мл до 1,0E+07 МЕ/мл для образцов объемом 500 мкл и от 2,50E+01 МЕ/мл до 1,0E+07 МЕ/мл для образцов объемом 200 мкл.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 17 Внутрилабораторная воспроизводимость теста **cobas®** HCV (образцы плазмы с ЭДТА объемом 500 мкл) *

Номинальная концентрация (МЕ/мл)	Определенная концентрация (МЕ/мл)	Тип материала	Плазма с ЭДТА			
			Лот 1	Лот 2	Лот 3	Все лоты
			СО	СО	СО	Общее СО
1,00E+07	1,67E+07	arRNA	0,04	0,05	0,03	0,04
1,00E+06	1,67E+06	arRNA	0,05	0,05	0,06	0,05
4,00E+05	6,69E+05	arRNA	0,03	0,04	0,05	0,04
5,00E+04	6,69E+04	КО	0,08	0,06	0,06	0,06
1,00E+04	1,67E+04	arRNA	0,05	0,05	0,04	0,05
1,00E+04	1,34E+04	КО	0,03	0,06	0,05	0,05
4,00E+03	6,69E+03	arRNA	0,05	0,06	0,06	0,06
1,00E+03	1,34E+03	КО	0,05	0,06	0,05	0,05
1,00E+03	1,67E+03	arRNA	0,05	0,07	0,05	0,06
1,00E+02	1,34E+02	КО	0,06	0,09	0,05	0,07
1,00E+02	1,67E+02	arRNA	0,10	0,06	0,06	0,08
5,00E+01	6,69E+01	КО	0,09	0,17	0,10	0,13
1,00E+01	1,34E+01	КО	0,26	0,21	0,13	0,21

* Значения концентраций рассматривали как имеющие log-нормальное распределение и анализировали выраженными в $\log_{10}$. Столбцы со значениями стандартного отклонения (СО) представляют значения концентрации в логарифмической шкале для каждого из трех лотов набора реагентов.

Табл. 18 Внутрилабораторная воспроизводимость теста **cobas®** HCV (образцы сыворотки объемом 500 мкл) *

Номинальная концентрация (МЕ/мл)	Определенная концентрация (МЕ/мл)	Тип материала	Сыворотка крови			
			Лот 1	Лот 2	Лот 3	Все лоты
			СО	СО	СО	Общее СО
1,00E+07	1,92E+07	arRNA	0,03	0,07	0,04	0,05
1,00E+06	1,92E+06	arRNA	0,05	0,06	0,04	0,05
4,00E+05	7,69E+05	arRNA	0,03	0,07	0,03	0,05
5,00E+04	4,05E+04	КО	0,07	0,06	0,04	0,06
1,00E+04	1,92E+04	arRNA	0,06	0,06	0,04	0,05
1,00E+04	8,11E+03	КО	0,05	0,06	0,04	0,05
4,00E+03	7,69E+03	arRNA	0,04	0,08	0,04	0,06
1,00E+03	8,11E+02	КО	0,05	0,06	0,06	0,05
1,00E+03	1,92E+03	arRNA	0,06	0,05	0,05	0,05
1,00E+02	8,11E+01	КО	0,10	0,18	0,10	0,13
1,00E+02	1,92E+02	arRNA	0,07	0,08	0,09	0,08
5,00E+01	4,05E+01	КО	0,09	0,14	0,18	0,14

* Значения концентраций рассматривали как имеющие log-нормальное распределение и анализировали выраженными в $\log_{10}$. Столбцы со значениями стандартного отклонения (СО) представляют значения концентрации в логарифмической шкале для каждого из трех лотов набора реагентов.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 19 Внутрилабораторная воспроизводимость теста **cobas®** HCV (образцы плазмы с ЭДТА объемом 200 мкл) *

Номинальная концентрация (МЕ/мл)	Определенная концентрация (МЕ/мл)	Тип материала	Плазма с ЭДТА			
			Лот 1	Лот 2	Лот 3	Все лоты
			СО	СО	СО	Общее СО
1,00E+07	1,67E+07	arRNA	0,04	0,06	0,05	0,05
1,00E+06	1,67E+06	arRNA	0,04	0,03	0,05	0,04
4,00E+05	6,69E+05	arRNA	0,04	0,06	0,03	0,04
5,00E+04	6,69E+04	КО	0,05	0,06	0,05	0,06
1,00E+04	1,67E+04	arRNA	0,05	0,05	0,05	0,05
1,00E+04	1,34E+04	КО	0,07	0,06	0,05	0,06
4,00E+03	6,69E+03	arRNA	0,05	0,06	0,05	0,05
1,00E+03	1,34E+03	КО	0,08	0,08	0,06	0,07
1,00E+03	1,67E+03	arRNA	0,04	0,07	0,05	0,05
1,00E+02	1,34E+02	КО	0,11	0,15	0,13	0,13
1,00E+02	1,67E+02	arRNA	0,10	0,10	0,13	0,11
7,50E+01	1,00E+02	КО	0,15	0,12	0,11	0,13
2,50E+01	3,34E+01	КО	0,19	0,20	0,22	0,21

* Значения концентраций рассматривали как имеющие log-нормальное распределение и анализировали выраженными в $\log_{10}$. Столбцы со значениями стандартного отклонения (СО) представляют значения концентрации в логарифмической шкале для каждого из трех лотов набора реагентов.

Табл. 20 Внутрилабораторная воспроизводимость теста **cobas®** HCV (образцы сыворотки объемом 200 мкл) *

Номинальная концентрация (МЕ/мл)	Определенная концентрация (МЕ/мл)	Тип материала	Сыворотка крови			
			Лот 1	Лот 2	Лот 3	Все лоты
			СО	СО	СО	Общее СО
1,00E+07	1,92E+07	arRNA	0,02	0,06	0,03	0,04
1,00E+06	1,92E+06	arRNA	0,03	0,06	0,04	0,04
4,00E+05	7,69E+05	arRNA	0,04	0,09	0,04	0,06
5,00E+04	4,05E+04	КО	0,05	0,06	0,06	0,06
1,00E+04	1,92E+04	arRNA	0,05	0,07	0,04	0,06
1,00E+04	8,11E+03	КО	0,04	0,05	0,05	0,05
4,00E+03	7,69E+03	arRNA	0,04	0,07	0,04	0,05
1,00E+03	8,11E+02	КО	0,10	0,09	0,08	0,09
1,00E+03	1,92E+03	arRNA	0,05	0,07	0,04	0,05
1,00E+02	8,11E+01	КО	0,17	0,30	0,17	0,22
1,00E+02	1,92E+02	arRNA	0,13	0,13	0,09	0,12
7,50E+01	6,08E+01	КО	0,11	0,16	0,12	0,13

* Значения концентраций рассматривали как имеющие log-нормальное распределение и анализировали выраженными в $\log_{10}$. Столбцы со значениями стандартного отклонения (СО) представляют значения концентрации в логарифмической шкале для каждого из трех лотов набора реагентов.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Верификация генотипов

Способность теста **cobas**® HCV выявлять генотипы ВГС определяли следующим образом.

- Определение предела обнаружения для генотипов с 1b по 6 проводилось для образцов объемом 500 мкл.
- Верификация предела обнаружения для генотипов с 1b по 6 проводилось для образцов объемом 200 мкл.
- Верификация линейности для генотипов с 2 по 6.

Предел обнаружения для генотипов с 1b по 6

Предел обнаружения теста **cobas**® HCV для генотипов с 1b по 6 определяли методом анализа серии разведений для каждого генотипа в ВГС-негативных человеческих образцах плазмы с ЭДТА и сыворотки крови по протоколам постановки для объема 500 мкл. Панели из шести концентраций, а также негативный образец тестировали с использованием трех лотов наборов реагентов **cobas**® HCV в нескольких постановках в течение нескольких дней несколькими операторами на нескольких приборах.

Результаты для образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови объемом 500 мкл приведены в Табл. 21 и Табл. 22 соответственно. Полученные результаты продемонстрировали, что тест **cobas**® HCV выявляет все генотипы ВГС с пределом обнаружения (LoD), аналогичным генотипу 1a вируса ВГС.

Табл. 21 Предел обнаружения для генотипов РНК ВГС в плазме с ЭДТА (500 мкл)

Генотип	LoD по Probit при частоте выявления 95 %	95 %-ый доверительный интервал
Генотип 1b	11,32 МЕ/мл	9,72–14,52 МЕ/мл
Генотип 2	9,10 МЕ/мл	7,83–11,80 МЕ/мл
Генотип 3	8,68 МЕ/мл	7,30–11,51 МЕ/мл
Генотип 4	12,78 МЕ/мл	10,69–17,20 МЕ/мл
Генотип 5	11,63 МЕ/мл	9,66–15,98 МЕ/мл
Генотип 6	12,58 МЕ/мл	9,78–20,10 МЕ/мл

Табл. 22 Предел обнаружения для генотипов РНК ВГС в сыворотке крови (500 мкл)

Генотип	LoD по Probit при частоте выявления 95 %	95 %-ый доверительный интервал
Генотип 1b	15,24 МЕ/мл	12,40–21,58 МЕ/мл
Генотип 2	12,51 МЕ/мл	10,25–17,63 МЕ/мл
Генотип 3	7,21 МЕ/мл	6,10–9,50 МЕ/мл
Генотип 4	11,62 МЕ/мл	9,92–15,02 МЕ/мл
Генотип 5	13,06 МЕ/мл	10,64–18,68 МЕ/мл
Генотип 6	11,15 МЕ/мл	9,54–14,40 МЕ/мл

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Верификация предела обнаружения для генотипов с 1b по 6

Клинические образцы, содержащие РНК ВГС шести разных генотипов (1b, 2, 3, 4, 5, 6), разводили до трех разных концентраций в плазме с ЭДТА и сыворотке крови. Частоту выявления определяли при тестировании в 63 повторах для каждой концентрации. Тестирование проводили с тремя лотами набора реагентов **cobas®** HCV. Результаты для образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови объемом 200 мкл приведены в Табл. 23 и Табл. 24. Полученные результаты подтвердили способность теста **cobas®** HCV выявлять РНК ВГС шести разных генотипов в концентрации 33 МЕ/мл с частотой выявления ≥ 90,5 % с верхним односторонним 95%-м доверительным интервалом ≥ 95,8 %.

Табл. 23 Верификация предела обнаружения для генотипов РНК ВГС в плазме с ЭДТА (200 мкл)

Генотип	17,5 МЕ/мл			33 МЕ/мл			50 МЕ/мл		
	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, % (95 % ДИ *)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, % (95 % ДИ *)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, % (95 % ДИ *)
1b	63	50	79,4	63	61	96,8	63	63	100,0
2	63	51	81,0	63	62	98,4	63	62	98,4
3	63	56	89,0	63	58	92,1	63	63	100,0
4	63	54	85,7	63	57	90,5	63	63	100,0
5	63	57	90,5	63	61	96,8	63	63	100,0
6	63	47	74,6	63	57	90,5	63	62	98,4

* Верхний односторонний доверительный интервал 95 %

Табл. 24 Верификация предела обнаружения для генотипов РНК ВГС в сыворотке крови (200 мкл)

Генотип	17,5 МЕ/мл			33 МЕ/мл			50 МЕ/мл		
	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, % (95 % ДИ *)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, % (95 % ДИ *)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, % (95 % ДИ *)
1b	63	52	82,5	63	61	96,8	63	63	100,0
2	63	46	73,0	63	62	98,4	63	59	93,7
3	63	58	92,1	63	63	100,0	63	63	100,0
4	63	49	77,8	63	59	93,7	63	63	100,0
5	63	46	73,0	63	59	93,7	63	62	98,4
6	63	44	69,8	63	61	96,8	63	61	96,8

* Верхний односторонний доверительный интервал 95 %

Линейность для генотипов с 2 по 6

Серия разведений, которая использовалась для верификации линейности теста **cobas®** HCV для разных генотипов, состояла из девяти образцов, перекрывающих весь ожидаемый линейный диапазон. Высокотитражные образцы панели готовили из стоковой концентрации синтетической защищенной РНК (Armored RNA, arRNA), образцы панели с меньшим титром готовили путем разведения высокотитражных клинических образцов (КО). Линейная панель была подготовлена таким образом, чтобы давать перекрывание величиной примерно 2 $\log_{10}$ между образцами двух разных типов. Линейный диапазон теста **cobas®** HCV составлял от LLoQ (15 МЕ/мл для образцов объемом 500 мкл, 40 МЕ/мл для образцов объемом 200 мкл) до ULoQ (1,00E+08 МЕ/мл для обоих объемов) и содержал как минимум одно клинически важное значение. Тестирование проводили с тремя лотами набора реагентов **cobas®** HCV; каждую концентрацию тестировали в образцах плазмы с ЭДТА в 15 повторах.

Линейность в линейном диапазоне теста **cobas®** HCV была подтверждена для всех пяти генотипов (2, 3, 4, 5 и 6). Максимальное отклонение между линейной регрессией и оптимальной нелинейной регрессией не превышало 0,24 $\log_{10}$.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Специфичность

Специфичность теста **cobas®** HCV определяли методом тестирования ВГС-негативных образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови от индивидуальных доноров. В общей сложности тестировали 300 образцов плазмы с ЭДТА и 300 образцов сыворотки крови (всего 600 образцов) с двумя лотами набора реагентов теста **cobas®** HCV. Все образцы оказались отрицательными по РНК ВГС. При тестировании данной панели образцов специфичность теста **cobas®** HCV составила 100 % (доверительный интервал 95 %: ≥ 99,5 %).

Аналитическая специфичность

Аналитическую специфичность теста **cobas®** HCV определяли методом тестирования панели разведений микроорганизмов в позитивной по РНК ВГС и негативной по РНК ВГС плазме с ЭДТА. Микроорганизмы вносили в нормальную, не содержащую вирус человеческую плазму с ЭДТА и тестировали в присутствии и в отсутствие РНК ВГС. Отрицательный результат в тесте **cobas®** HCV был получен для всех микроорганизмов в образцах без ВГС, положительный результат был получен для всех микроорганизмов, тестировавшихся в присутствии ВГС. Кроме того, средний $\log_{10}$ титра каждого ВГС-позитивного образца, содержащего потенциально кросс-реактивные микроорганизмы, находился в пределах ±0,3 $\log_{10}$ от среднего $\log_{10}$ титра соответствующего положительного контроля.

Табл. 25 Микроорганизмы, тестировавшиеся для определения перекрестной реактивности

Вирусы		**Бактерии**	**Дрожжи**
Аденовирус типа 5	Вирус Западного Нила	*Propionibacterium acnes*	*Candida albicans*
Цитомегаловирус	Вирус энцефалита Ст. Луис	*Staphylococcus aureus*	
Вирус Эпштейн-Барр	Вирус энцефалита долины Муррей		
Вирус гепатита A	Вирус Денге, типы 1, 2, 3 и 4		
Вирус гепатита B	Вирус FSME (штамм HYPR)		
Вирус гепатита D	Вирус желтой лихорадки		
Вирус иммунодефицита человека 1	Вирус герпеса человека, тип 6		
Т-клеточный лимфотропный вирус человека 1 и 2 типа	Вирус простого герпеса, типы 1 и 2		
Папилломавирус человека	Вирус гриппа A		
Вирус варицелла зостер	Вирус Зика		

Аналитическая специфичность: интерферирующие вещества

Образцы с повышенными уровнями триглицеридов (34,5 г/л), прямого билирубина (0,25 г/л), непрямого билирубина (0,25 г/л), альбумина (58,7 г/л), гемоглобина (2,9 г/л) и человеческой ДНК (2 мг/л) тестировали в присутствии и в отсутствие РНК ВГС. Было показано, что протестированные эндогенные вещества не оказывали интерферирующего влияния на тест **cobas®** HCV.

Также определялось потенциальное влияние аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка (СКВ), наличие ревматоидного фактора (РФ) и антиядерных антител (АЯА).

В отношении чувствительности интерференция с тестом **cobas®** HCV наблюдалась в образцах, полученных от двух доноров с СКВ, одного донора с РФ и четырех доноров с АЯА. Расследование показало, что тест преодолевает интерферирующее действие СКВ и РА при тестировании в присутствии 75 МЕ/мл РНК ВГС.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Четыре донора с АЯА, у которых определялась интерференция с тестом **cobas®** HCV при исследовании с 50 МЕ/мл РНК ВГС, также демонстрировали интерференцию в присутствии 75 МЕ/мл РНК ВГС. Для оценки того, являлась ли наблюдаемая интерференция АЯА-специфичной или донор-специфичной, дополнительно исследовались 15 доноров АЯА в присутствии 50 МЕ/мл и 75 МЕ/мл РНК ВГС. Ни у одного из дополнительных доноров не наблюдалось интерференции с тестом **cobas®** HCV в отношении как чувствительности, так и количественного определения для обеих тестируемых концентраций.

Кроме того, лекарственные препараты, приведенные в Табл. 26, тестировали в концентрациях, превышающих в три раза C_{max}. Все тестируемые лекарственные препараты не влияли на специфичность и количественное определение РНК ВГС с помощью теста **cobas®** HCV.

Все потенциально интерферирующие препараты не оказывали интерферирующего влияния на результаты теста. Отрицательный результат в тесте **cobas®** HCV был получен для всех образцов без ВГС, положительный результат был получен для всех образцов, тестировавшихся в присутствии ВГС. Кроме того, средний $\log_{10}$ титра каждого ВГС-позитивного образца, содержащего потенциально интерферирующие вещества, находился в пределах $\pm 0{,}3$ $\log_{10}$ среднего $\log_{10}$ титра соответствующего положительного контроля.

Табл. 26 Лекарственные препараты, тестировавшиеся для определения интерферирующего влияния на количественное определение РНК ВГС в тесте **cobas®** HCV

Класс лекарственного препарата	**Международное непатентованное название препарата**	
Иммуномодулятор	Пегинтерферон альфа-2a Пегинтерферон альфа-2b Рибавирин	
Ингибитор проникновения ВИЧ	Маравирок	
Ингибитор интегразы ВИЧ	Элвитегравир/Кобицистат	Ралтегравир
Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ	Эфавиренз	Невирапин
	Этравирин	Рилпивирин
Ингибитор протеазы ВИЧ	Атазанавир	Лопинавир
	Типранавир	Нелфинавир
	Дарунавир	Ритонавир
	Фозампренавир	Саквинавир
Ингибитор протеазы ВГС	Боцепревир	Телапревир
	Симепревир	
Ингибиторы обратной транскриптазы или ДНК-полимеразы	Абакавир	Тенофовир
	Эмтрицитабин	Адефовир дипивоксил
	Энтекавир	Зидовудин
	Фоскарнет	Ацикловир
	Цидофовир	Валганцикловир
	Ламивудин	Ганцикловир
	Телбивудин	Софосбувир
Препараты для лечения оппортунистических инфекцией	Азитромицин	Пиразинамид
	Кларитромицин	Рифабутин
	Этамбутол	Рифампицин
	Флуконазол	Сульфометоксазол
	Изониазид	Триметоприм

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

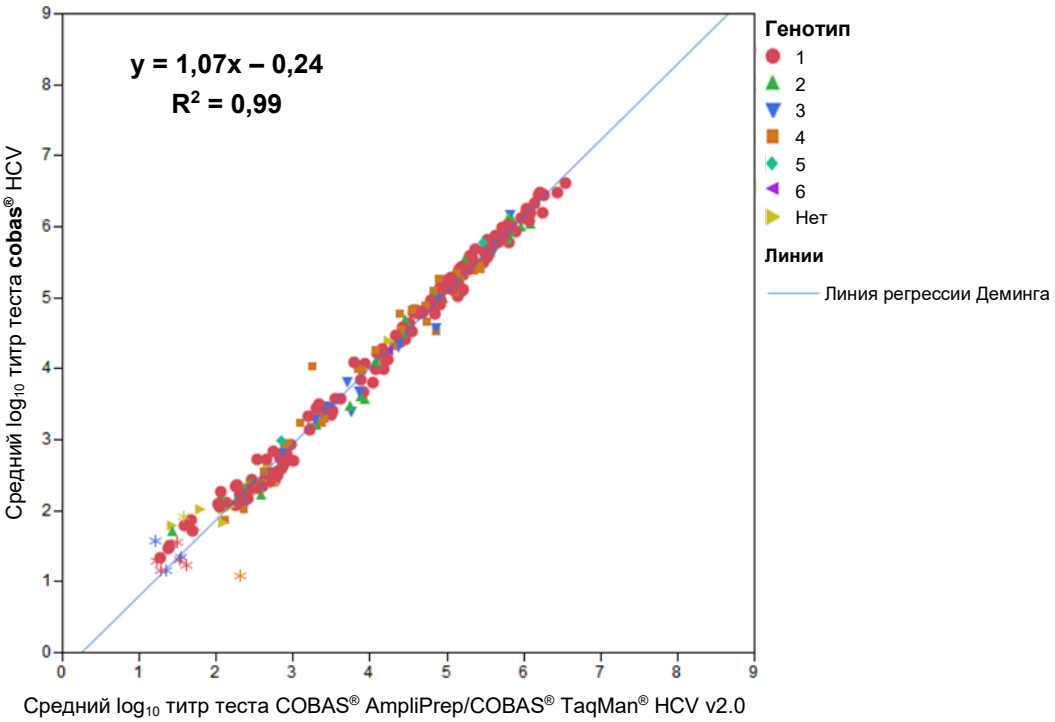
Корреляция методов

Сравнительные испытания теста cobas® HCV и теста COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0

Сравнительные испытания тестов **cobas®** HCV и COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 (TaqMan® HCV, v2.0) проводили методом анализа образцов сыворотки крови и плазмы с ЭДТА, полученных от пациентов с ВГС-инфекцией. Всего 149 образцов плазмы с ЭДТА и 122 образца сыворотки крови, содержащих разные генотипы ВГС, анализировались в двух повторах и дали валидные результаты, укладывающиеся в диапазон количественного определения обоих тестов. Для полученных результатов был проведен регрессионный анализ методом Деминга. Среднее отклонение значений концентраций для тестировавшихся образцов в двух тестах составило 0,02 $\log_{10}$ (95%-й доверительный интервал: 0,00; 0,04).

Результаты анализа методом регрессии Деминга приведены на Рис. 8. Значок ✳ на Рис. 8 обозначает однократное измерение.

Рис. 8 Регрессионный анализ результатов тестов **cobas®** HCV и TaqMan® HCV Test, v2.0 при тестировании образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови



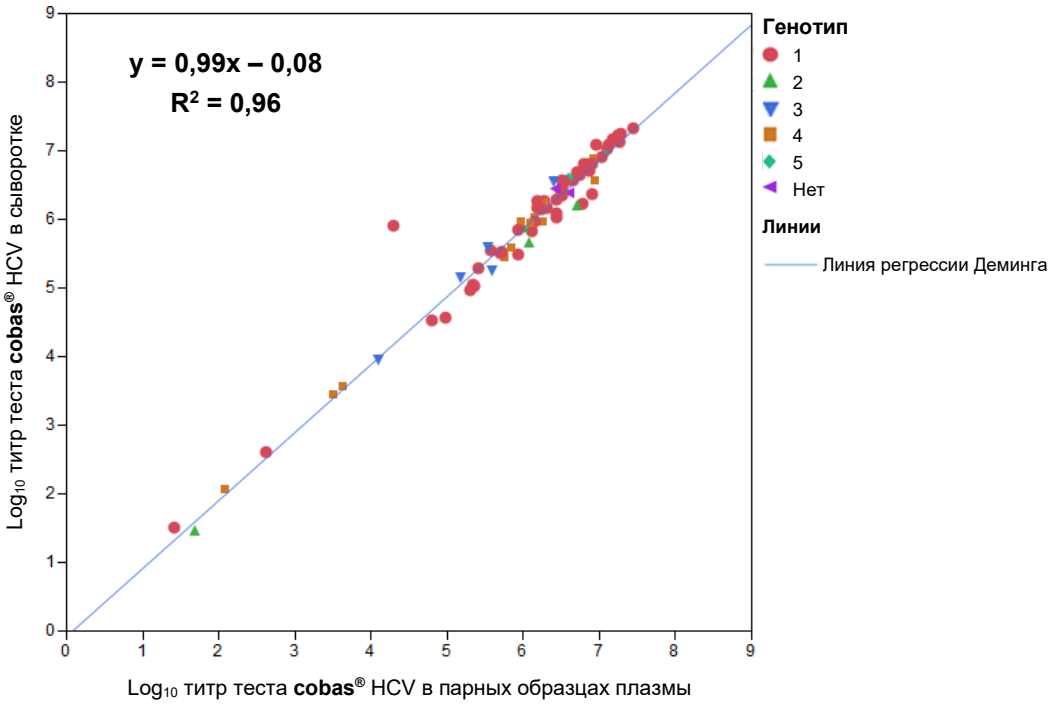
Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Эквивалентность типов образца — плазма с ЭДТА и сыворотка крови

Для оценки эквивалентности типов образца анализировали 190 парных образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови. Из них 73 парных образца были положительными по ВГС. Положительные по ВГС образцы содержали генотипы с 1 по 4 в концентрациях, перекрывающих весь линейный диапазон теста.

Среднее отклонение значений концентраций для парных образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови составило |–0,13 $\log_{10}$ (95%-й доверительный интервал: –0,19; –0,07) (Рис. 9).

Рис. 9 Эквивалентность результатов при тестировании образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови



Системные ошибки

Частоту системной ошибки для теста **cobas**® HCV определяли при тестировании в 100 повторах образцов плазмы с ЭДТА и 100 повторах образцов сыворотки крови, в которые вносили мишень ВГС. Данные образцы тестировали при концентрации мишени, равной примерно 3 × LoD.

Полученные результаты показали, что все повторы дали валидный результат, позитивный по ВГС, при этом частота системной ошибки составила 0 %. Нижняя граница двустороннего 95%-го доверительного интервала для каждого типа образца была равна 0 %, верхняя — 3,62 % [0 %: 3,62 %].

Перекрестная контаминация

Частоту перекрестной контаминации в тесте **cobas**® HCV определяли при тестировании 240 повторов образцов нормальной вирус-негативной (ВИЧ, ВГС и ВГВ) человеческой плазмы с ЭДТА и 225 повторов образца ВГС с высоким титром, равным 4,0E+07 МЕ/мл. Всего было проведено пять постановок, в которых положительные и отрицательные образцы были расставлены в шахматном порядке.

239 из 240 повторов отрицательных образцов дали отрицательный результат, таким образом, частота перекрестной контаминации составила 0,42 %. Нижняя граница двустороннего 95 %-го доверительного интервала была равна 0,01 %, верхняя — 2,3 % [0 %: 2,3 %].

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Клинические испытания теста

Воспроизводимость и вариабельность между лотами

Воспроизводимость и вариабельность между лотами **cobas®** HCV оценивались при помощи плазмы с ЭДТА в системе **cobas®** 6800. Для оценки общей дисперсии использовалась смешанная модель.

Полученные результаты приведены в Табл. 27 – Табл. 30 далее.

Вариабельность между лотами

Исследование вариабельности между лотами проводилось для генотипов 1–6 в одной лаборатории с использованием трех лотов набора реагентов. Два оператора в лаборатории тестировали каждый лот на протяжении 6 дней. Каждый день проводилось по две постановки.

Табл. 27 ниже демонстрирует процентные доли общей дисперсии, стандартные отклонения (СО) общей воспроизводимости и логнормальные коэффициенты вариации (КВ) по генотипам, а также ожидаемые log_{10} концентрации РНК ВГС для системы **cobas®** 6800.

Табл. 27 Процентные доли общей дисперсии, стандартные отклонения общей воспроизводимости и логнормальные КВ (%) для концентрации РНК ВГС (log_{10} МЕ/мл) по генотипам и по положительному образцу панели в системе **cobas®** 6800 (между лотами)

Генотип	Концентрация РНК ВГС			Кол-во тестов [б]	Процентный вклад в общую дисперсию (логнормальный КВ (%))					Общая воспроизводимость	
	Ожидаемая, МЕ/мл	Ожидаемая, log_{10} МЕ/мл	Средняя [а], log_{10} МЕ/мл		Лот	Оператор	День	Постановка	В ходе постановки	СО [в]	Логнормальный КВ (%) [г]
1	30	1,477	1,482	68	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	25 % (22,14)	75 % (39,26)	0,1899	45,91
	100	2,000	1,890	72	8 % (10,98)	1 % (3,68)	0 % (0,00)	10 % (12,12)	81 % (35,75)	0,1672	39,97
	5000	3,699	3,457	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	82 % (32,85)	18 % (14,84)	0,1531	36,38
	50000	4,699	4,443	72	3 % (7,26)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	86 % (37,29)	11 % (12,88)	0,1693	40,51
	500000	5,699	5,552	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	83 % (33,86)	17 % (14,96)	0,1570	37,36
	5000000	6,699	6,453	71	47 % (17,58)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	25 % (12,71)	28 % (13,35)	0,1100	25,74
	50000000	7,699	7,103	72	54 % (28,85)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	24 % (19,14)	22 % (18,00)	0,1670	39,92
2	30	1,477	1,611	72	5 % (9,52)	0 % (0,00)	8 % (11,25)	0 % (0,00)	87 % (39,60)	0,1776	42,67
	100	2,000	2,125	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	25 % (12,12)	75 % (21,10)	0,1047	24,47
	5000	3,699	3,714	72	9 % (5,63)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	47 % (12,66)	44 % (12,17)	0,0798	18,53
	50000	4,699	4,743	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	54 % (16,10)	46 % (14,97)	0,0949	22,12
	500000	5,699	5,806	72	7 % (4,24)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	22 % (7,39)	71 % (13,32)	0,0684	15,85
	5000000	6,699	6,187	72	41 % (20,03)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	17 % (12,73)	42 % (20,44)	0,1348	31,80
	50000000	7,699	7,080	72	40 % (17,99)	1 % (2,73)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	59 % (21,87)	0,1223	28,73

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Генотип	Концентрация РНК ВГС			Кол-во тестов [б]	Процентный вклад в общую дисперсию (логнормальный КВ (%))					Общая воспроизводимость	
	Ожидаемая, МЕ/мл	Ожидаемая, log_{10} МЕ/мл	Средняя [а], log_{10} МЕ/мл		Лот	Оператор	День	Постановка	В ходе постановки	СО [в]	Логнормальный КВ (%) [г]
3	30	1,477	1,474	72	0 % (0,00)	3 % (8,35)	0 % (0,00)	43 % (32,35)	54 % (36,31)	0,2084	50,89
	100	2,000	1,946	72	13 % (13,11)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	49 % (25,49)	38 % (22,49)	0,1562	37,16
	5000	3,699	3,636	72	14 % (6,76)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	27 % (9,30)	59 % (13,76)	0,0776	18,01
	50000	4,699	4,597	72	0 % (1,38)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	52 % (14,95)	47 % (14,24)	0,0894	20,80
	500000	5,699	5,504	72	0 % (0,00)	1 % (1,62)	0 % (0,00)	43 % (13,51)	57 % (15,54)	0,0893	20,77
	5000000	6,699	6,451	72	28 % (14,47)	0 % (0,00)	3 % (5,08)	0 % (0,00)	69 % (23,03)	0,1189	27,91
	50000000	7,699	7,149	71	21 % (18,47)	0 % (0,00)	8 % (11,62)	0 % (0,00)	71 % (34,88)	0,1747	41,90
4	30	1,477	1,358	69	7 % (14,37)	0 % (0,00)	1 % (5,44)	0 % (0,00)	91 % (53,25)	0,2269	56,03
	100	2,000	1,827	72	10 % (9,40)	0 % (0,00)	1 % (2,80)	8 % (8,35)	81 % (27,09)	0,1283	30,21
	5000	3,699	3,416	72	20 % (7,82)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	42 % (11,23)	38 % (10,61)	0,0750	17,40
	50000	4,699	4,405	72	22 % (8,06)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	13 % (6,30)	65 % (14,06)	0,0752	17,46
	500000	5,699	5,069	71	5 % (8,88)	0 % (0,00)	24 % (19,47)	13 % (14,23)	57 % (30,31)	0,1699	40,66
	5000000	6,699	6,070	72	27 % (23,68)	0 % (0,00)	12 % (15,28)	34 % (26,55)	27 % (23,52)	0,1940	47,00
	50000000	7,699	6,930	72	37 % (30,60)	0 % (0,00)	22 % (23,53)	11 % (16,70)	30 % (27,73)	0,2149	52,68
5	30	1,477	1,575	72	5 % (8,30)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	10 % (11,53)	85 % (35,32)	0,1611	38,42
	100	2,000	2,049	72	9 % (7,51)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	91 % (24,38)	0,1093	25,57
	5000	3,699	3,606	72	4 % (3,63)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	59 % (14,11)	38 % (11,28)	0,0797	18,51
	50000	4,699	4,616	72	20 % (8,86)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	37 % (12,19)	43 % (13,21)	0,0867	20,17
	500000	5,699	5,678	72	7 % (4,63)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	33 % (10,36)	60 % (13,93)	0,0777	18,04
	5000000	6,699	6,505	71	54 % (19,49)	0 % (0,00)	19 % (11,53)	0 % (0,00)	27 % (13,77)	0,1143	26,79
	50000000	7,699	7,592	72	35 % (11,59)	1 % (2,25)	12 % (6,72)	4 % (3,94)	47 % (13,37)	0,0842	19,58

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Генотип	Концентрация РНК ВГС			Кол-во тестов [б]	Процентный вклад в общую дисперсию (логнормальный КВ (%))					Общая воспроизводимость	
	Ожидаемая, МЕ/мл	Ожидаемая, log_{10} МЕ/мл	Средняя [а], log_{10} МЕ/мл		Лот	Оператор	День	Постановка	В ходе постановки	СО [в]	Логнормальный КВ (%) [г]
6	30	1,477	1,494	70	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	3 % (7,34)	97 % (47,65)	0,1990	48,33
	100	2,000	1,940	72	9 % (9,29)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	2 % (4,14)	90 % (30,32)	0,1361	32,13
	5000	3,699	3,417	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	81 % (37,28)	19 % (17,38)	0,1737	41,64
	50000	4,699	4,541	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	70 % (26,40)	30 % (17,27)	0,1351	31,88
	500000	5,699	5,611	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	74 % (22,82)	26 % (13,36)	0,1136	26,62
	5000000	6,699	6,414	72	49 % (22,99)	0 % (0,00)	9 % (10,03)	16 % (12,88)	26 % (16,83)	0,1413	33,42
	50000000	7,699	7,529	71	48 % (19,63)	1 % (2,67)	2 % (4,25)	22 % (13,15)	28 % (14,96)	0,1225	28,78

Примечание. В таблице представлены только результаты с детектируемой вирусной нагрузкой.
[а] С использованием процедуры SAS MIXED.
[б] Количество валидных тестов с детектируемой вирусной нагрузкой.
[в] С учетом общей вариации, полученной в ходе процедуры SAS MIXED.
[г] Логнормальный КВ (%) = sqrt(10^[CO^2 × ln(10)] – 1) × 100.
КВ (%) — коэффициент вариации в процентном соотношении; ВГС — вирус гепатита С; Кол-во — количество; РНК — рибонуклеиновая кислота; СО — стандартное отклонение; sqrt — квадратный корень.

В Табл. 28 ниже процент согласованности отрицательных результатов (ПСО) для системы **cobas®** 6800 для тестов с отрицательными образцами панели составил 99,54 %.

Табл. 28 Процент согласованности отрицательных результатов при тестировании с отрицательным образцом панели в системе **cobas®** 6800 (между лотами)

Ожидаемая концентрация РНК ВГС	Кол-во тестов	Положительные результаты	Отрицательные результаты	Процент согласованности отрицательных результатов [а]	95 % ДИ [б]
Отрицательный	216	1	215	99,54	(97,45, 99,99)

[а] Процент согласованности отрицательных результатов = (количество отрицательных результатов ÷ общее количество валидных тестов отрицательного образца панели) × 100.
[б] С использованием метода точного вычисления биномиальных доверительных интервалов Клоппера — Пирсона.
ДИ — доверительный интервал; ВГС — вирус гепатита С; Кол-во — количество; РНК — рибонуклеиновая кислота.

Воспроизводимость

Исследование воспроизводимости проводилось для генотипов с 1 по 3 в трех лабораториях с использованием одного лота набора реагентов. Два оператора в каждой лаборатории проводили тесты на протяжении 6 дней. Каждый день проводилось по две постановки.

Табл. 29 ниже демонстрирует процентные доли общей дисперсии, СО общей воспроизводимости и логнормальные КВ по генотипам, а также ожидаемые log_{10} концентрации РНК ВГС для системы **cobas®** 6800.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 29 Процентные доли общей дисперсии, стандартные отклонения общей воспроизводимости и логнормальные КВ (%) для концентрации РНК ВГС (log_{10} МЕ/мл) по генотипам и по положительному образцу панели в системе **cobas®** 6800 (воспроизводимость)

Генотип	Концентрация РНК ВГС			Кол-во тестов [б]	Процентный вклад в общую дисперсию (логнормальный КВ (%))					Общая воспроизводимость	
	Ожидаемая, МЕ/мл	Ожидаемая, log_{10} МЕ/мл	Средняя [а], log_{10} МЕ/мл		Лаборатория	Оператор	День	Постановка	В ходе постановки	СО [в]	Логнормальный КВ (%) [г]
1	30	1,477	1,373	68	1 % (6,43)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	20 % (25,63)	78 % (52,96)	0,2437	60,84
	100	2,000	1,866	72	4 % (7,25)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	17 % (15,81)	79 % (34,64)	0,1644	39,24
	5000	3,699	3,466	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	83 % (29,77)	17 % (13,35)	0,1391	32,87
	50000	4,699	4,444	72	7 % (10,74)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	83 % (37,40)	9 % (12,16)	0,1721	41,24
	500000	5,699	5,579	72	4 % (6,84)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	74 % (30,53)	22 % (16,27)	0,1504	35,70
	5000000	6,699	6,439	72	52 % (16,35)	9 % (6,91)	0 % (0,00)	9 % (6,74)	30 % (12,36)	0,0979	22,84
	50000000	7,699	7,091	72	76 % (45,80)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	7 % (12,87)	17 % (20,92)	0,2170	53,25
2	30	1,477	1,631	72	10 % (11,41)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	90 % (35,77)	0,1586	37,77
	100	2,000	2,096	72	2 % (3,71)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	35 % (14,49)	63 % (19,44)	0,1057	24,70
	5000	3,699	3,699	72	4 % (3,47)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	49 % (11,99)	47 % (11,76)	0,0742	17,22
	50000	4,699	4,745	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	59 % (17,39)	41 % (14,45)	0,0975	22,75
	500000	5,699	5,824	72	19 % (7,91)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	24 % (8,99)	57 % (13,89)	0,0794	18,43
	5000000	6,699	6,177	72	51 % (20,74)	0 % (1,59)	0 % (0,00)	9 % (8,47)	40 % (18,27)	0,1246	29,30
	50000000	7,699	7,069	72	17 % (13,08)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	83 % (29,26)	0,1367	32,28
3	30	1,477	1,457	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	34 % (24,33)	66 % (34,06)	0,1776	42,67
	100	2,000	1,911	72	16 % (13,76)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	27 % (18,01)	58 % (26,79)	0,1504	35,70
	5000	3,699	3,628	72	10 % (6,12)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	18 % (8,09)	71 % (16,06)	0,0821	19,07
	50000	4,699	4,587	72	2 % (2,23)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	55 % (13,21)	44 % (11,85)	0,0774	17,96
	500000	5,699	5,524	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	44 % (12,53)	56 % (14,30)	0,0822	19,10
	5000000	6,699	6,442	71	22 % (11,89)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	78 % (22,66)	0,1100	25,73
	50000000	7,699	7,109	71	10 % (13,36)	0 % (0,00)	21 % (19,65)	0 % (0,00)	69 % (35,94)	0,1827	44,01

Примечание. В таблице представлены только результаты с детектируемой вирусной нагрузкой.

[а] С использованием процедуры SAS MIXED.

[б] Количество валидных тестов с детектируемой вирусной нагрузкой.

[в] С учетом общей вариации, полученной в ходе процедуры SAS MIXED.

[г] Логнормальный КВ (%) = sqrt(10^[CO^2 × ln(10)] – 1) × 100.

КВ (%) — коэффициент вариации в процентном соотношении; ВГС — вирус гепатита С; Кол-во — количество; РНК — рибонуклеиновая кислота; СО — стандартное отклонение; sqrt — квадратный корень.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

При тестировании с отрицательным образцом панели в системе **cobas®** 6800 ПСО составил 100 % (см. Табл. 30 ниже).

Табл. 30 Процент согласованности отрицательных результатов при тестировании с отрицательным образцом панели (воспроизводимость) в системе **cobas®** 6800

Ожидаемая концентрация РНК ВГС	Кол-во тестов	Положительные результаты	Отрицательные результаты	Процент согласованности отрицательных результатов [а]	95 % ДИ [б]
Отрицательный	108	0	108	100,00	(96,64, 100,00)

[а] Процент согласованности отрицательных результатов = (количество отрицательных результатов ÷ общее количество валидных тестов отрицательного образца панели) × 100.
[б] С использованием метода точного вычисления биномиальных доверительных интервалов Клоппера — Пирсона.
ДИ — доверительный интервал; ВГС — вирус гепатита С; Кол-во — количество; РНК — рибонуклеиновая кислота.

Сравнительное исследование систем cobas® 6800 и cobas® 8800 — воспроизводимость и вариабельность между лотами

Для исследования воспроизводимости и вариабельности между лотами теста **cobas®** HCV при работе в системе **cobas®** 8800 был протестирован комплект идентичных образцов. Характеристики двух систем являются сопоставимыми. Табл. 31 содержит результаты оценки воспроизводимости для систем **cobas®** 6800 и **cobas®** 8800 в линейном диапазоне теста **cobas®** HCV.

Табл. 31 Сравнение стандартных отклонений воспроизводимости концентрации РНК ВГС (log_{10} МЕ/мл) для гентотипов 1–3 в системах **cobas®** 6800 и **cobas®** 8800 (**воспроизводимость)**

Концентрация (МЕ/мл)	Стандартное отклонение воспроизводимости [а] (кол-во тестов [б])					
	Система cobas® 6800			Система cobas® 8800		
	Генотип 1	Генотип 2	Генотип 3	Генотип 1	Генотип 2	Генотип 3
1,0E+01 ≤ X < 1,0E+02	0,24 (68) 0,16 (72)	0,16 (72)	0,18 (72) 0,15 (72)	0,23 (47) 0,15 (47)	0,14 (48)	0,17 (47) 0,17 (48)
1,0E+02 ≤ X < 1,0E+03	-	0,11 (72)	-	-	0,12 (48)	-
1,0E+03 ≤ X < 1,0E+04	0,14 (72)	0,07 (72)	0,08 (72)	0,13 (48)	0,07 (48)	0,08 (48)
1,0E+04 ≤ X < 1,0E+05	0,17 (72)	0,10 (72)	0,08 (72)	0,11 (48)	0,06 (48)	0,08 (48)
1,0E+05 ≤ X < 1,0E+06	0,15 (72)	0,08 (72)	0,08 (72)	0,11 (48)	0,07 (47)	0,10 (48)
1,0E+06 ≤ X < 1,0E+07	0,10 (72)	0,12 (72)	0,11 (71)	0,09 (48)	0,13 (48)	0,11 (48)
1,0E+07 ≤ X < 1,0E+08	0,22 (72)	0,14 (72)	0,18 (71)	0,16 (48)	0,10 (48)	0,19 (48)

Примечание. Группировка наблюдаемых значений воспроизводимости по уровням концентрации проводилась на основе медианных результатов тестирования по непреобразованной шкале (МЕ/мл). В таблице представлены только результаты с детектируемой вирусной нагрузкой. СО — стандартное отклонение.
Пометка «-» обозначает отсутствие результатов, применимых к данному уровню концентрации.
[а] Стандартное отклонение воспроизводимости в log_{10}.
[б] Количество валидных тестов с детектируемой вирусной нагрузкой.

Клиническая значимость

Целью данного исследования была оценка способности теста прогнозировать клинический результат.

План лечения 1 включал четыре схемы лечения с применением ПППД в сочетании с пегИФН/РБВ или в виде монотерапии. Пациентами были носители ВГС-инфекции генотипа 1, которые демонстрировали частичный или нулевой ответ на лечение во время предыдущего курса комбинированной терапии пегИФН/РБВ.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

План лечения 2 использовался для пациентов, инфицированных ВГС генотипов 2 или 3 и ранее не получавших лечение. Они получали курс комбинированной терапии пегИФН/РБВ.

Тестирование с применением теста **cobas®** HCV проводили в четырех лабораториях. Три лаборатории были оснащены системой **cobas®** 6800. Две лаборатории были оснащены системой **cobas®** 8800. В одной лаборатории тесты проводились с использованием обеих систем: **cobas®** 6800 и **cobas®** 8800. В исследовании было использовано три лота набора реагентов; каждый образец тестировался с помощью одного из лотов набора.

Табл. 32 ниже демонстрирует демографические и исходные показатели пациентов, чьи образцы тестировались с использованием систем **cobas®** 6800 и **cobas®** 8800. Большинство пациентов были мужского пола, старше 40 лет и были инфицированы ВГС генотипа 1. В исследование были включены пациенты с ВГС генотипов 1, 2 и 3. Инфекция ВГС генотипов 4, 5 и 6 в США встречается редко.

Табл. 32 Демографические и исходные показатели пациентов для систем **cobas®** 6800 и **cobas®** 8800

Характеристики	**Система cobas® 6800**		**Система cobas® 8800**	
	Статистика	**Пациенты**	**Статистика**	**Пациенты**
Всего	N	401	N	353
План лечения				
1	n (%)	307 (76,6 %)	n (%)	287 (81,3 %)
2	n (%)	94 (23,4 %)	n (%)	66 (18,7 %)
Возрастная группа (лет)				
< 40	n (%)	90 (22,4 %)	n (%)	81 (22,9 %)
≥ 40	n (%)	311 (77,6 %)	n (%)	272 (77,1 %)
Возраст (лет)				
	Среднее значение ± СО	49 ± 11,1	Среднее значение ± СО	49 ± 11,2
	Медиана	52	Медиана	52
	Диапазон	20–76	Диапазон	20–71
Пол				
Мужской	n (%)	276 (68,8 %)	n (%)	245 (69,4 %)
Женский	n (%)	125 (31,2 %)	n (%)	108 (30,6 %)
Раса/этническая принадлежность				
Монголоидная	n (%)	3 (0,7 %)	n (%)	2 (0,6 %)
Афроамериканцы	n (%)	13 (3,2 %)	n (%)	12 (3,4 %)
Европеоидная	n (%)	357 (89,0 %)	n (%)	318 (90,1 %)
Другая	n (%)	28 (7,0 %)	n (%)	21 (5,9 %)
Генотип				
1A	n (%)	174 (43,4 %)	n (%)	159 (45,0 %)
1B	n (%)	133 (33,2 %)	n (%)	128 (36,3 %)
Всего 1	**n (%)**	307 (76,6 %)	n (%)	287 (81,3 %)
2	n (%)	31 (7,7 %)	n (%)	22 (6,2 %)
3	n (%)	63 (15,7 %)	n (%)	44 (12,5 %)
Всего не 1	**n (%)**	94 (23,4 %)	n (%)	66 (18,7 %)
Исходный уровень РНК ВГС (log_{10} МЕ/мл)				
	Среднее значение ± СО	6,32 ± 0,58	Среднее значение ± СО	6,33 ± 0,56
	Медиана	6,41	Медиана	6,41
	Диапазон	2,57–7,52	Диапазон	2,77–7,52
Группа РНК ВГС на исходном уровне				
< 400 000 МЕ/мл	n (%)	36 (9,0 %)	n (%)	32 (9,1 %)
≥ 400 000 МЕ/мл	n (%)	363 (90,5 %)	n (%)	304 (86,1 %)
Отсутствует	n (%)	2 (0,5 %)	n (%)	17 (4,8 %)

ВГС — вирус гепатита С; РНК — рибонуклеиновая кислота; СО — стандартное отклонение.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Прогнозирование ответа на противовирусную терапию

Рабочие характеристики теста были установлены для пациентов, получавших терапию по определенным схемам лечения ПППД. Информация о прогностической значимости теста для других схем лечения с использованием ПППД отсутствует.

Определения:

- Вирусная нагрузка на неделе 2 (неделя 2, ВН) — РНК ВГС < LLoQ = LoD = 15 МЕ/мл на 2 неделе противовирусной терапии;
- Неделя 2, ВН: РНК ВГС < LoD = LLoQ = 15 МЕ/мл;
- Неделя 4, ВН: РНК ВГС < LLoQ на 4 неделе противовирусной терапии;
- Неделя 8, ВН: РНК ВГС < LLoQ на 8 неделе противовирусной терапии;
- Неделя 12, ВН: снижение уровня РНК ВГС минимум на 2 $\log_{10}$ от исходного уровня или РНК ВГС < LLoQ на 12 неделе противовирусной терапии;
- Неделя 24, ВН (окончание лечения, ОЛ): РНК ВГС < LLoQ на 24 неделе противовирусной терапии;
- Устойчивый вирусологический ответ (УВО12): РНК ВГС < LLoQ по результатам независимого теста на уровень РНК ВГС на 12 неделе после окончания противовирусной терапии.

Предиктивное значение вирусологического ответа для прогнозирования успеха противовирусной терапии

В данном исследовании положительное предиктивное значение (ППЗ) для ВН на 4 неделе для прогнозирования УВО12 составило 78,1 % (95 % ДИ: от 72,7 до 82,8 %) у пациентов с генотипом 1 и 84,7 % (95 % ДИ: от 73,5 до 91,8 %) у пациентов с другими генотипами (см. Табл. 33). Таким образом, показатели ВН на 4 неделе, полученные с помощью теста **cobas®** HCV, являются достоверным предиктором УВО12.

Для плана лечения 1, представляющего собой схему, включающую ПППД, показатели ВН на 12 неделе и ВН на 24 неделе по тесту **cobas®** HCV у пациентов с генотипом 1 коррелируют с УВО12 с ППЗ 77,0 % и 78,6 % соответственно. Отсутствие ВН на 12 неделе или на 24 неделе коррелирует с отсутствием ответа с негативным предсказательным значением (ОПЗ) 87,5 % и 100 % соответственно (см. Табл. 33). Дополнительный анализ ВН на 2 неделе для прогнозирования УВО12 демонстрирует ППЗ 79,4 %, но низкий ОПЗ в 29,9 %.

Для плана лечения 2 ВН на 12 неделе по тесту **cobas®** HCV у пациентов с генотипами 2 или 3 коррелирует с УВО12 с ППЗ 75,3 %. Так как ответ достигается в большинстве случаев, отсутствие ВН на 12 неделе не является достоверным показателем результата лечения у данной популяции. ОПЗ составило 50 %. Количество пациентов, у которых не был достигнут ответ на терапию, в данном исследовании было небольшим (см. Табл. 33).

Таким образом, исследование продемонстрировало клиническую значимость теста **cobas®** HCV, а также подтвердило ценность оценки ответа к РНК ВГС у пациентов, проходящих лечение хронической инфекции ВГС, на 4, 12 и 24 неделях.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 33 Вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО12) при наличии вирусологического ответа (< 15 МЕ/мл) на указанном визите для системы **cobas®** 6800

				ПВС (%)		**ОПЗ (%)**		**СР**
План лечения	**Генотип**	**Визит во время лечения**	**Пациенты, соответствующие критериям участия**	**Оценка (95 % ДИ)**	**n/N**	**Оценка (95 % ДИ)**	**n/N**	**Оценка (95 % ДИ)**
1	1	Неделя 2	290	79,4 (71,5; 85,5)	100/126	29,9 (23,4; 37,3)	49/164	1,64 (0,95; 2,83)
		Неделя 4	290	78,1 (72,7; 82,8)	200/256	50,0 (34,1; 65,9)	17/34	3,57 **(1,71, 7,45)**
		Неделя 8	285	76,8 (71,5; 81,4)	212/276	66,7 (35,4; 87,9)	6/9	6,63 **(1,61, 27,24)**
		Неделя 12	286	77,0 (71,7; 81,5)	214/278	87,5 (52,9; 97,8)	7/8	23,41 **(2,83, 193,80)**
		Неделя 24	282	78,6 (73,4; 83,0)	217/276	100,0 (61,0; 100,0)	6/6	47,52 **(2,64, 855,66)**
2	Не 1	Неделя 4	82	84,7 (73,5; 91,8)	50/59	47,8 (29,2; 67,0)	11/23	5,09 **(1,72, 15,04)**
		Неделя 12	83	75,3 (64,9; 83,4)	61/81	50,0 (9,5; 90,5)	1/2	3,05 (0,18; 51,04)

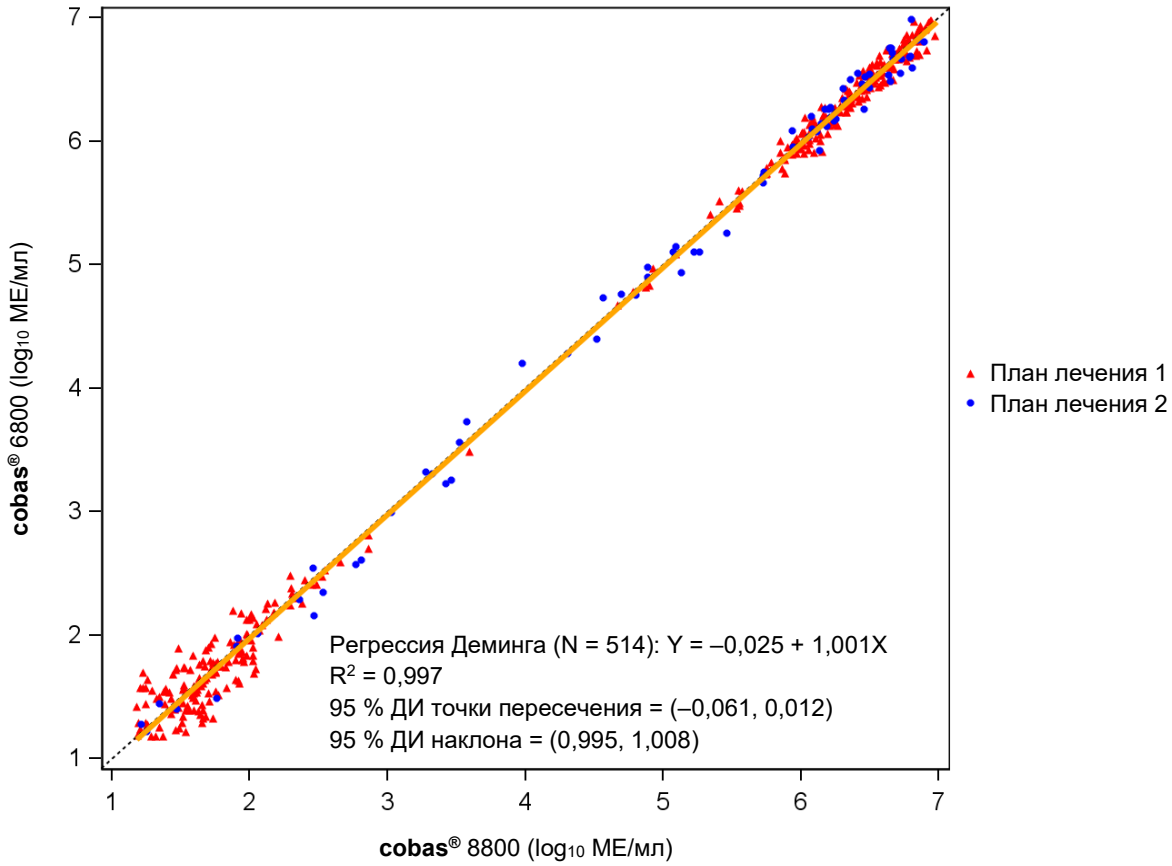
Примечание. Положительное предиктивное значение (ППЗ) рассчитывается как ИП ÷ (ИП + ЛП) и означает вероятность достижения УВО12 при наличии вирусологического ответа у пациента на указанном визите. УВО12 считается достигнутым, если к 12 неделе после получения последней дозы у пациента выявляется уровень РНК ВГС < 15 МЕ/мл.
Отрицательное предиктивное значение (ОПЗ) рассчитывается как ИО ÷ (ЛО + ИО) и означает вероятность отсутствия УВО12 при отсутствии вирусологического ответа у пациента на указанном визите.
Соотношение рисков (СР) = (ИП × ИО) ÷ (ЛП × ЛО).
ДИ — доверительный интервал; ЛО — ложноотрицательный; ЛП — ложноположительный; ВГС — вирус гепатита С;
УВО12 — устойчивый вирусологический ответ через 12 недель после получения последней дозы; ИО — истинно отрицательный;
ИП — истинно положительный.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Сравнительное исследование систем cobas® 6800 и cobas® 8800 — клиническая значимость

Для исследования клинической значимости теста **cobas**® HCV при работе в системе **cobas**® 8800 был протестирован комплект идентичных образцов. Системы продемонстрировали высококоррелирующие характеристики без значительных расхождений. На Рис. 10 показан график регрессии Деминга при ВН (log_{10} МЕ/мл) больше 15 МЕ/мл во всех применимых контрольных точках лечения.

Рис. 10 График линейной регрессии Деминга для вирусной нагрузки (log_{10} МЕ/мл) на исходном уровне, на 2 неделе и 4 неделе (сравнение систем **cobas**® 6800 и **cobas**® 8800)



ДИ — доверительный интервал.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Диагностическая значимость

Целью данного исследования была оценка способности теста корректно выявлять пациентов с активной ВГС-инфекцией, положительных по антителам к ВГС.

Табл. 34 ниже демонстрируют демографические и клинические показатели пациентов, чьи образцы тестировались с использованием систем **cobas®** 6800 и **cobas®** 8800.

Табл. 34 Демографические и клинические показатели по системам (пациенты с антителами к ВГС)

Характеристики	**Система cobas® 6800**	**Система cobas® 8800**
Всего, N	235	230
Клиническое состояние		
Наличие антител ВГС [a], n (%)		
ВГС-положительный результат	154 (65,5 %)	150 (65,2 %)
ВГС-отрицательный результат	81 (34,5 %)	80 (34,8 %)
Возраст (лет)		
Среднее значение ± СО	48 ± 11,9	49 ± 11,9
Медиана	50	50
Диапазон	20–88	20–88
Пол, n (%)		
Мужской	132 (56,2 %)	127 (55,2 %)
Женский	103 (43,8 %)	103 (44,8 %)
Раса, n (%)		
Негроидная/афроамериканцы	49 (20,9 %)	48 (20,9 %)
Европеоидная	183 (77,9 %)	179 (77,8 %)
Другая	3 (1,3 %)	3 (1,3 %)
Факторы риска, n (%)		
Только беби-бумеры (годы рождения: 1945–1965)	114 (48,5 %)	112 (48,7 %)
Потребители инъекционных наркотиков	22 (9,4 %)	22 (9,6 %)
Беби-бумеры, потребляющие инъекционные наркотики	23 (9,8 %)	22 (9,6 %)
Не указано, присутствуют антитела к ВГС *	76 (32,3 %)	74 (32,2 %)

[a] Для определения статуса РНК ВГС использовались результаты теста VERSANT HCV Test. При недоступности теста VERSANT HCV Test использовались результаты теста APTIMA HCV Test. При недоступности результатов тестов Versant и Aptima использовались результаты теста COBAS® AMPLICOR® HCV Test, 2.0.

***** Значение «не указано» включает пациентов, у которых оба фактора риска не обозначены либо отсутствуют, а также тех, у кого не обозначен один из факторов, в то время как другой отсутствует.

APTIMA — качественный тест Aptima HCV RNA Qualitative Assay; ВГС — вирус гепатита С.

СО — стандартное отклонение; VERSANT — качественный тест VERSANT HCV RNA Qualitative Assay.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Чувствительность теста **cobas®** HCV оценивалась у ранее контактировавших с ВГС пациентов, которые по результатам тестов на обеих системах **cobas®** 6800/8800 были положительными по антителам к ВГС (см. Табл. 35). Соответствие результатов теста **cobas®** HCV фактическому инфекционному статусу пациента определялось с отсекающим значением < 25 МЕ/мл для обозначения отсутствия активной ВГС-инфекции (см. Табл. 35).

Табл. 35 Соответствие результатов теста **cobas®** HCV в системах **cobas®** 6800 и **cobas®** 8800 фактическому инфекционному статусу пациента с отсекающим значением 25 МЕ/мл

cobas® HCV	**Инфекционный статус пациента**					
	Система cobas® 6800			**Система cobas® 8800**		
	ВГС-положительные	**ВГС-отрицательные**	**Всего**	**ВГС-положительные**	**ВГС-отрицательные**	**Всего**
Уровень РНК ВГС выше 25 МЕ/мл	152	0	152	149	1	150
РНК ВГС не обнаружена, или уровень ниже 25 МЕ/мл	0	81	81	0	79	79
Всего	152	81	233	149	80	229
Процент согласованности положительных результатов (95 % ДИ)	100,0 % (97,5, 100,0)	НП	НП	100,0 % (97,5, 100,0)	НП	НП
Процент согласованности отрицательных результатов (95 % ДИ)	НП	100,0 % (95,5, 100,0)	НП	НП	98,8 % (93,3, 99,8)	НП

Примечание. В данную таблицу включены только валидные результаты тестов **cobas®** HCV для ВГС-положительных образцов.

ДИ — доверительный интервал; **cobas®** HCV — тест **cobas®** HCV для использования в системах **cobas®** 6800/8800; ВГС — вирус гепатита С; НП — не применимо.

Данное исследование продемонстрировало клиническую значимость теста **cobas®** HCV для корректного выявления у пациентов активной инфекции РНК ВГС и для различения пациентов с активной и неактивной инфекцией в популяции, ранее контактировавшей с ВГС (с положительным результатом серологического анализа на антитела к ВГС).

Перекрестная реактивность у пациентов с заболеваниями печени, не связанными с ВГС

Перекрестная реактивность теста **cobas®** HCV оценивалась с использованием образцов с различными заболеваниями печени, причиной которых не являлась активная ВГС-инфекция. Тест **cobas®** HCV продемонстрировал способность определять отсутствие активной ВГС-инфекции у пациентов с различными заболеваниями печени, не связанными с ВГС (см. Табл. 36, Табл. 37 и Табл. 38).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 36 Демографические и клинические показатели пациентов по системам

Характеристики	**Система cobas® 6800**	**Система cobas® 8800**
Всего, N	247	181
Клиническое состояние		
ВГС-отрицательный результат, n (%)		
Алкогольная болезнь печени	33 (13,4 %)	20 (11,0 %)
Аутоиммунный гепатит	37 (15,0 %)	32 (17,7 %)
Хроническая ВГВ-инфекция	30 (12,1 %)	30 (16,6 %)
Жировая болезнь печени	66 (26,7 %)	38 (21,0 %)
Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)	41 (16,6 %)	30 (16,6 %)
Неспецифический цирроз	6 (2,4 %)	3 (1,7 %)
Первичный билиарный цирроз	33 (13,4 %)	28 (15,5 %)
Неизвестно [a]	1 (0,4 %)	
Возраст (лет)		
Среднее значение ± СО	54 ± 13,1	54 ± 13,5
Медиана	56	56
Диапазон	20–81	20–81
Пол, n (%)		
Мужской	71 (28,7 %)	44 (24,3 %)
Женский	104 (42,1 %)	74 (40,9 %)
Неизвестно	72 (29,1 %)	63 (34,8 %)
Раса, n (%)		
Монголоидная	11 (4,5 %)	1 (0,6 %)
Негроидная/афроамериканцы	13 (5,3 %)	11 (6,1 %)
Европеоидная	70 (28,3 %)	48 (26,5 %)
Другая	7 (2,8 %)	1 (0,6 %)
Неизвестно	146 (59,1 %)	120 (66,3 %)
Беби-бумеры (годы рождения: 1945–1965), n (%)		
Да	80 (32,4 %)	63 (34,8 %)
Нет	64 (25,9 %)	53 (29,3 %)
Не указано	103 (41,7 %)	65 (35,9 %)

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 37 Количество РНК ВГС-отрицательных образцов в системе **cobas®** 6800 с заболеваниями печени, не связанными с ВГС, среди результатов тестирования; по клиническому состоянию

	Количество валидных тестов						
Клиническое состояние	**Target Not Detected**	**< 1,50E+01 МЕ/мл**	**1,50E+01 ≤ x < 2,50E+01 МЕ/мл**	**2,50E+01 ≤ x ≤ 1,00E+08 МЕ/мл**	**> 1,00E+08 МЕ/мл**	**Всего**	**Специфичность [а] % (95 % ДИ) [б]**
Алкогольная болезнь печени	33	0	0	0	0	33	100,0 (89,4; 100,0)
Аутоиммунный гепатит	37	0	0	0	0	37	100,0 (90,5; 100,0)
Хроническая ВГВ-инфекция	30	0	0	0	0	30	100,0 (88,4; 100,0)
Жировая болезнь печени	66	0	0	0	0	66	100,0 (94,6; 100,0)
НАСГ	40	1 *	0	0	0	41	97,6 (87,1; 99,9)
Неспецифический цирроз	6	0	0	0	0	6	100,0 (54,1; 100,0)
Первичный билиарный цирроз	33	0	0	0	0	33	100,0 (89,4; 100,0)
Всего	245	1 *	0	0	0	246	99,6 (97,8; 100,0)

Примечание. В данную таблицу включены только валидные результаты тестирования ВГС-отрицательных образцов (не связанные с ВГС заболевания печени), полученные с помощью теста **cobas®** HCV. Единственный пациент со стеатозом печени был исключен из исследования.

[а] Клиническая специфичность: процентное отношение РНК-отрицательных результатов к общему количеству образцов, в которых не обнаружены антитела к ВГС, среди валидных результатов исследования.

[б] 95 % ДИ — точный 95%-й доверительный интервал.

* Описанный образец < LLoQ, установленный уровень РНК ВГС ~1,5 МЕ/мл.

ДИ — доверительный интервал; ВГВ — вирус гепатита B; ВГС — вирус гепатита C; НАСГ — неалкогольный стеатогепатит.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 38 Количество РНК ВГС-отрицательных образцов в системе **cobas®** 8800 с заболеваниями печени, не связанными с ВГС, среди результатов тестирования; по клиническому состоянию

	Количество валидных тестов						
Клиническое состояние	**Target Not Detected**	**< 1,50E+01 МЕ/мл**	**1,50E+01 ≤ x < 2,50E+01 МЕ/мл**	**2,50E+01 ≤ x ≤ 1,00E+08 МЕ/мл**	**> 1,00E+08 МЕ/мл**	**Всего**	**Специфичность [а] % (95 % ДИ) [б]**
Алкогольная болезнь печени	20	0	0	0	0	20	100,0 (83,2; 100,0)
Аутоиммунный гепатит	32	0	0	0	0	32	100,0 (89,1; 100,0)
Хроническая ВГВ-инфекция	30	0	0	0	0	30	100,0 (88,4; 100,0)
Жировая болезнь печени	38	0	0	0	0	38	100,0 (90,7; 100,0)
НАСГ	30	0	0	0	0	30	100,0 (88,4; 100,0)
Неспецифический цирроз	3	0	0	0	0	3	100,0 (29,2; 100,0)
Первичный билиарный цирроз	28	0	0	0	0	28	100,0 (87,7; 100,0)
Всего	181	0	0	0	0	181	100,0 (98,0; 100,0)

Примечание. В данную таблицу включены только валидные результаты тестирования ВГС-отрицательных образцов (не связанные с ВГС заболевания печени), полученные с помощью теста **cobas®** HCV.

[а] Клиническая специфичность: процентное отношение РНК-отрицательных результатов к общему количеству образцов, в которых не обнаружены антитела к ВГС, среди валидных результатов исследования.

[б] 95 % ДИ — точный 95%-й доверительный интервал.

ДИ — доверительный интервал; ВГВ — вирус гепатита B; ВГС — вирус гепатита C; НАСГ — неалкогольный стеатогепатит.

Сравнительное исследование диагностической эффективности систем cobas® 6800 и cobas® 8800

Подгруппу образцов тестировали для подтверждения активной ВГС-инфекции с использованием теста **cobas®** HCV в системе **cobas®** 8800. Специфичность теста **cobas®** HCV для образцов с заболеваниями печени, не связанными с ВГС-инфекцией, также составила 100 %. Соответствие результатов теста **cobas®** HCV в системе **cobas®** 8800 фактическому инфекционному статусу пациента с отсекающим значением < 25 МЕ/мл для обозначения отсутствия активной ВГС-инфекции составило 99,6 %. Таким образом, системы **cobas®** 6800 и **cobas®** 8800 при использовании теста **cobas®** HCV обладают сопоставимой эффективностью диагностики активной ВГС-инфекции.

Заключение

Тест **cobas®** HCV позволяет количественно определить уровень РНК ВГС для оценки эффективности лечения и прогнозирования ответа на противовирусную терапию. Результаты исследования показывают, что данный тест обладает клинической значимостью, так как позволяет фиксировать ранний ответ на терапию у пациентов с хронической ВГС-инфекцией.

Кроме того, тест **cobas®** HCV может использоваться в качестве вспомогательного средства диагностики активной ВГС-инфекции у пациентов с антителами к ВГС.

Эквивалентность/сравнение систем

Эквивалентность систем **cobas®** 5800, **cobas®** 6800 и **cobas®** 8800 была подтверждена исследованиями рабочих характеристик. Результаты, приведенные в инструкции по применению, подтверждают одинаковые рабочие характеристики для всех систем.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Дополнительная информация

Основные характеристики теста

Тип образцов	Плазма с ЭДТА, сыворотка крови
Минимальный необходимый объем образца	650 мкл или 350 мкл
Обрабатываемый объем образца	500 мкл или 200 мкл
Аналитическая чувствительность	15 МЕ/мл (500 мкл) 40 МЕ/мл (200 мкл)
Линейный диапазон	500 мкл: от 15 МЕ/мл до 1,0E+08 МЕ/мл
	200 мкл: от 40 МЕ/мл до 1,0E+08 МЕ/мл
Специфичность	100 % (односторонний 95%-ный доверительный интервал: 99,5 %)
Выявляемые генотипы	Генотипы 1–6 ВГС

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Условные обозначения

Приведенные ниже символы применяются для маркировки продукции для ПЦР-диагностики компании Roche.

Табл. 39 Символы, применяемые для маркировки продукции для ПЦР-диагностики компании Roche

Age/DOB	Возраст или дата рождения
SW	Вспомогательное программное обеспечение
Assigned Range [copies/mL]	Заданный диапазон (копий/мл)
Assigned Range [IU/mL]	Заданный диапазон (МЕ/мл)
EC REP	Авторизованный представитель в Европейском сообществе
BARCODE	Список штрихкодов
LOT	Номер лота
	Биологическая опасность
REF	Номер по каталогу
CE	CE маркировка соответствия требованиям ЕС — это изделие соответствует применимым требованиям для выдачи сертификата в ЕС на медицинское изделие для диагностики *in vitro*
Collect Date	Дата сбора
	Обратитесь к инструкции
Σ	Рассчитано на <*n*> тестов
CONTENT	Состав набора
CONTROL	Контроль
	Дата производства
	Устройство для исследования по месту лечения
	Устройство для самостоятельного тестирования
	Устройство не для исследования по месту лечения
	Устройство не предназначено для самостоятельного тестирования
	Дистрибьютер *(Примечание. Соответствующая страна/регион могут быть указаны под символом.)*
	Не использовать повторно
	Женский
	Только для испытаний IVD
GTIN	Глобальный номер товара
	Импортёр
IVD	Медицинское устройство для диагностики *in vitro*
LLR	Нижний предел заданного диапазона
	Мужской
	Производитель
CONTROL −	Отрицательный контроль
NON STERILE	Нестерильно
	Ф. И. О. пациента
#	Номер пациента
	Оторвите здесь
CONTROL +	Положительный контроль
QS copies / PCR	Копии количественного стандарта (КС) на ПЦР-реакцию; при подсчете результатов значения представляйте в виде копий КС на ПЦР-реакцию.
QS IU/PCR	МЕ КС на ПЦР-реакцию; при подсчете результатов значения представляйте в виде Международных единиц (МЕ) КС на ПЦР-реакцию.
SN	Серийный номер
Site	Лаборатория
Procedure Standard	Стандартная процедура
STERILE EO	Стерилизовано этиленоксидом
	Хранить в темноте
	Температурный диапазон
TDF	Файл с описанием теста
	Этой стороной вверх
Procedure UltraSensitive	Сверхчувствительная процедура
UDI	Уникальный идентификатор устройства
ULR	Верхний предел заданного диапазона
Urine Fill Line	Линия заполнения мочой
Rx Only	Только для США. Федеральное законодательство ограничивает право продажи данного устройства терапевтом или по его рецепту.
	Использовать до

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Техническая поддержка

Для получения технической поддержки (помощи) обратитесь в местный филиал в вашем регионе:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Производитель и импортёр

Табл. 40 Производитель и импортёр



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

Сделано в США



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Уполномоченный представитель
в Республике Беларусь:
ООО "Алмазмед"
220062, г.Минск
Пр-т Победителей, 141, помещение 9

Товарные знаки и патенты

Этот продукт защищен одним или несколькими патентами США № 8962293, 9102924, 8609340, 9234250, 8097717, 8192958, 10059993, 10358675, 8129118, 9963737, 9512494, 10041134 и 6727067, а также их эквивалентными зарубежными патентами.

COBAS, COBAS OMNI и AMPERASE являются товарными знаками компании Roche.

Armored RNA® является товарным знаком компаний Asuragen, Inc. и Cenetron Diagnostics, Ltd.

ProClin® является зарегистрированным товарным знаком компании Rohm and Haas Company.

Vacutainer® является зарегистрированным товарным знаком компании Becton Dickinson & Company.

Все остальные торговые наименования и товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

Технология защиты от перекрестной контаминации в составе фермента AmpErase® охраняется патентом США 7,687,247, который принадлежит компании Life Technologies и передан компании Roche Molecular Systems, Inc. на основании лицензии.

Определенные компоненты в составе данного продукта охраняются одним или несколькими патентами США и эквивалентными зарубежными патентами, выданными компании Novartis Vaccines and Diagnostics, Inc. и переданными компаниям Roche Molecular Systems, Inc. и F. Hoffman-La Roche Ltd. на основании лицензии.

См. http://www.roche-diagnostics.us/patents

Авторское право

© Roche Molecular Systems, Inc., 2021.

EC REP

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany

CE
2797

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Литература

1. Farci P. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome [Science 1989;244:359-362]. *J Hepatol*. 2002;36:582-5. PMID: 11983439.
2. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med*. 2006;144:705-14. PMID: 16702586.
3. Rustgi VK. The epidemiology of hepatitis C infection in the United States. *J Gastroenterol*. 2007;42:513-21. PMID: 17653645.
4. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2001;345:41-52. PMID: 11439948.
5. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*. 1998;339:1485-92. PMID: 9819446.
6. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*. 1998;339:1493-9. PMID: 9819447.
7. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358:958-65. PMID: 11583749.
8. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:975-82. PMID: 12324553.
9. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004;140:346-55. PMID: 14996676.
10. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009;49:1335-74. PMID: 19330875.
11. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011;54:1433-44. PMID: 21898493.
12. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364:1195-206. PMID: 21449783.
13. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;364:2405-16. PMID: 21696307.
14. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364:1207-17. PMID: 21449784.
15. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011;364:2417-28. PMID: 21696308.
16. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368:1878-87. PMID: 23607594.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

17. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013;368:1867-77. PMID: 23607593.

18. Liang TJ, Ghany MG. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2013;368:1907-17. PMID: 23675659.

19. Rutter K, Hofer H, Beinhardt S, et al. Durability of SVR in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon-α2a/ribavirin in combination with a direct-acting anti-viral. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:118-23. PMID: 23710895.

20. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990;93:125-8. PMID: 2227421.

21. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature*. 1995;373:487-93. PMID: 7845459.

22. Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: structural basis for specificity and catalysis. *Cell*. 1995;80:869-78. PMID: 7697717.

23. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (N Y)*. 1992;10:413-7. PMID: 1368485.

24. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94. PMID: 8908518.

25. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. https://www.cdc.gov/labs/pdf/CDC-BiosafetyMicrobiologicalBiomedicalLaboratories-2009-P.PDF. Accessed December 2, 2020.

26. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. https://clsi.org/media/1459/m29a4_sample.pdf. Accessed December 2, 2020.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Редакция документа

Сведения о редакции документа	
Doc Rev. 1.0 02/2021	Первая публикация.
Doc Rev. 2.0 07/2021	Добавлены сведения, относящиеся к системе **cobas®** 5800 Добавлен адрес импортёра. Удалены адреса дистрибьютеров. Обновлена страница символов. В случае возникновения вопросов свяжитесь с местным представительством компании Roche.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Rx Only

cobas® HBV

Количественный тест для определения нуклеиновых кислот в системах cobas® 5800/6800/8800

Для диагностики *in vitro*

cobas® HBV	P/N: 09040820190
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	P/N: 09040773190
cobas® NHP Negative Control Kit	P/N: 09051554190

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Содержание

Назначение **4**

Описание теста **4**

Реагенты и материалы **6**

Реагенты и контроли теста **cobas**® HBV 6

Реагенты **cobas omni** для пробоподготовки 9

Требования к условиям хранения реагентов 10

Дополнительные необходимые материалы для системы **cobas**® 5800 11

Дополнительные необходимые материалы для систем **cobas**® 6800/8800 12

Необходимое оборудование и программное обеспечение 12

Меры предосторожности и правила работы **13**

Меры предосторожности 13

Обращение с реагентами 13

Надлежащая лабораторная практика 14

Сбор, транспортировка и хранение образцов **14**

Образцы 14

Инструкция по работе с набором **15**

Рекомендации по процедуре 15

Постановка теста **cobas**® HBV в системе **cobas**® 5800 16

Постановка теста **cobas**® HBV в системах **cobas**® 6800/8800 17

Результаты **18**

Контроль качества и валидность результатов в системе **cobas**® 5800 18

Результаты тестирования контролей в системе **cobas**® 5800 18

Контроль качества и валидность результатов в системах **cobas**® 6800/8800 19

Флаги контролей в системах **cobas**® 6800/8800 19

Интерпретация результатов 20

Интерпретация результатов в системе **cobas**® 5800 20

Интерпретация результатов в системах **cobas**® 6800/8800 21

Ограничения процедуры 21

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Доклинические испытания теста 22
Основные рабочие характеристики, определяемые в системах **cobas®** 6800/8800 22
Предел обнаружения (LoD) 22
Линейный диапазон 24
Внутрилабораторная воспроизводимость 26
Определение и верификация генотипов 29
Специфичность 32
Аналитическая специфичность 32
Аналитическая специфичность: интерферирующие вещества 33
Корреляция методов 34
Эквивалентность типов образца — плазма с ЭДТА и сыворотка крови 35
Системные ошибки 35
Перекрестная контаминация 36
Клинические испытания теста 37
Исследование воспроизводимости 37
Вариабельность между лотами 37
Воспроизводимость 39
Клиническая значимость 41
Прогнозирование ответа на противовирусную терапию 43
Заключение 47
Эквивалентность/сравнение систем 47
Дополнительная информация 48
Основные характеристики теста 48
Условные обозначения 49
Техническая поддержка 50
Производитель и импортёр 50
Товарные знаки и патенты 50
Авторское право 50
Литература 51
Редакция документа 53

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Назначение

Тест **cobas**® HBV является тестом *in vitro*, основанным на амплификации нуклеиновых кислот, для количественного определения ДНК вируса гепатита B (ВГВ) в образцах человеческой плазмы с ЭДТА или сыворотки крови, полученных от инфицированных ВГВ лиц.

Данный тест предназначен для помощи при наблюдении пациентов с хронической ВГВ-инфекцией, получающих противовирусную терапию. Тест может использоваться для определения исходных уровней ДНК ВГВ, а также уровней во время лечения для оценки ответа на лечение. Результаты теста **cobas**® HBV необходимо интерпретировать в контексте всех клинических и лабораторных данных.

Описание теста

Введение

ВГВ является одним из нескольких вирусов, вызывающих вирусный гепатит. Свыше 2 миллиардов людей в мире инфицированы ВГВ и более 350 миллионов человек являются хроническими носителями данного вируса. [1] ВГВ является ведущей причиной заболеваний печени в Соединенных Штатах Америки (США), несмотря на снижение частоты острой инфекции в результате вакцинации и внедрения универсальных мер предосторожности при использовании игл. [2] В США инфицировано ВГВ в среднем от 0,3 % до 0,5 % населения, при этом от 47 % до 70 % случаев определяются у людей, родившихся вне США. [2] Кроме того, целевые скрининговые исследования показали, что в определенных группах иммигрантов, имеющих повышенный риск, распространенность инфекции превышает 15 %. [3] Пациенты с хронической ВГВ-инфекцией характеризуются высоким риском развития осложнений, включая хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному. [4–7] Серологические маркеры часто используются в качестве диагностических и прогностических индикаторов острой или хронической ВГВ-инфекции. [8] В настоящее время Центр по контролю и профилактике заболеваний США расширил рекомендации по стандартному скринингу у лиц с высоким риском инфицирования, включив в них скрининг групп населения, в которых поверхностный антиген ВГВ (HBsAg) встречается с частотой выше 2 %, таких как люди из эндемичных регионов мира (например, Азии и Африки), мужчины, имеющие секс с мужчинами, и потребители инъекционных наркотиков. [2]

Наиболее распространенным маркером ВГВ-инфекции является наличие HBsAg. [8] Несмотря на то что у носителей возможно исчезновение HBsAg и появление антител к HBsAg, у них сохраняется риск серьезных осложнений со стороны печени в дальнейшем. [9, 10] HBe-антиген (HBeAg) обычно используется в качестве дополнительного маркера, который указывает на активную репликацию ВГВ, связанную с прогрессирующим заболеванием печени. Сохранение HBeAg свидетельствует о повышенном риске развития конечной стадии заболевания печени. [9, 10] Различные штаммы ВГВ, возникшие в результате precore-мутаций, могут утрачивать способность продуцировать HBeAg даже при острой инфекции, что ограничивает использование данного маркера для мониторинга прогрессирования заболевания. [7]

Обоснование необходимости тестирования ВГВ

Количество ДНК ВГВ в плазме с ЭДТА и сыворотке крови может определяться с помощью методов, основанных на амплификации нуклеиновых кислот, например ПЦР. [11–14] Несколько ключевых руководств рекомендуют для количественного определения ДНК ВГВ использовать метод ПЦР в режиме реального времени, главным образом вследствие повышенной чувствительности и более широкого линейного диапазона. [15, 16]

Принципы теста

Тест **cobas**® HBV является количественным тестом, выполняемым в системе **cobas**® 5800, **cobas**® 6800 или **cobas**® 8800. Тест **cobas**® HBV позволяет выявить и количественно определить ДНК ВГВ в плазме с ЭДТА или сыворотке крови от инфицированных пациентов при применении как в лабораториях, участвующих в клинических испытаниях, так и в лабораториях, проводящих рутинное обследование пациентов с ВГВ.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Один зонд применяется в тесте для детекции и количественного определения (но не дифференциации) генотипов A–H. Определение вирусной нагрузки проводится относительно количественного стандарта DNA-QS — фрагмента ДНК, не относящейся к геному ВГВ, который вносится в каждый образец во время пробоподготовки. DNA-QS также используется как внутренний контроль для мониторинга всего процесса пробоподготовки и амплификации в ПЦР. Также в тесте применяются три внешних контроля: положительный высокотитражный, положительный низкотитражный и отрицательный. Положительный высокотитражный и положительный низкотитражный контроли получены путем разведения исходных материалов с концентрацией, прослеживаемой до международного стандарта ВОЗ для ВГВ. Каждый лот набора для амплификации/детекции калибруется относительно международного стандарта ВОЗ для ВГВ.

Процедуры, лежащие в основе теста

Тест **cobas**® HBV основан на полностью автоматизированной пробоподготовке (выделении и очистке нуклеиновых кислот) с последующей амплификацией в ПЦР и детекцией. Система **cobas**® 5800 представляет собой один интегрированный прибор. Системы **cobas**® 6800/8800 состоят из модуля подачи образцов, модуля переноса, модуля обработки и аналитического модуля. Автоматизированное управление данными осуществляется в программах **cobas**® 5800 или **cobas**® 6800/8800, которые выдают результаты всех тестов как «мишень не выявлена», «< LLoQ (ниже предела количественного определения)», «> ULoQ (выше предела количественного определения)» или «ДНК ВГВ выявлена, концентрация в линейном диапазоне LLoQ < x < ULoQ». Результаты можно просматривать непосредственно на экране системы, экспортировать и распечатывать в виде отчета.

Нуклеиновые кислоты полученного от пациента образца, внешних контролей и вносимых молекул защищенной ДНК (DNA-QS) выделяются одновременно.

Вирусные нуклеиновые кислоты освобождаются в результате внесения в образец протеазы и лизирующего реагента. Освободившаяся нуклеиновая кислота связывается с кремниевой поверхностью внесенных в образец магнитных стеклочастиц. Несвязавшиеся вещества и примеси, например денатурировавшие белки, клеточный дебрис, потенциальные ингибиторы ПЦР, удаляются на последующих этапах отмывки, и очищенная нуклеиновая кислота элюируется со стеклочастиц буфером для элюции при повышенных температурах.

Избирательная амплификация нуклеиновой кислоты-мишени из образца достигается благодаря использованию прямого и обратного праймеров, подобранных к высококонсервативным участкам генома ВГВ. Избирательная амплификация DNA-QS достигается благодаря использованию специфичных прямого и обратного праймеров, не имеющих гомологии с геномом ВГВ. Термостабильный фермент ДНК-полимераза используется для амплификации. В состав мастермикса входит трифосфат дезоксиуридина (dUTP) вместо трифосфата дезокситимидина (dTTP), который встраивается во вновь синтезируемые цепи ДНК (ампликон). [14, 17, 18] Любые контаминирующие ампликоны из предыдущих постановок ПЦР разрушаются ферментом AmpErase, входящим в состав ПЦР-смеси, на первом этапе термоциклирования. Однако вновь синтезируемые ампликоны не элиминируются, поскольку фермент AmpErase инактивируется при нагревании выше 55 °C.

Мастермикс теста **cobas**® HBV содержит зонды для детекции последовательностей-мишеней ВГВ и нуклеиновой кислоты КС, соответственно. Каждый зонд, специфичный для ВГВ и DNA-QS, мечен одним из двух флуоресцентных красителей, действующих как репортерный краситель. Каждый зонд также несет второй краситель, который является гасителем. Сигналы от двух репортерных красителей измеряются при специфичной для каждого красителя длине волны, что обеспечивает одновременную детекцию и дифференциацию амплифицированных мишеней ВГВ и DNA-QS. [12, 13] При несвязывании с последовательностью-мишенью флуоресцентный сигнал интактного зонда подавляется гасителем. Во время ПЦР-амплификации зонды гибридизуются со специфичной матрицей одноцепочечной ДНК и разрушаются вследствие 5'–3' нуклеазной активности ДНК-полимеразы. Это приводит к разделению репортерного и гасящего красителей и, как следствие, генерированию флуоресцентного сигнала. На каждом цикле ПЦР увеличивается количество разрушенных зондов и происходит кумулятивный рост сигнала от репортерного красителя. Поскольку сигналы от двух специфичных репортерных красителей измеряются при разных длинах волн, происходит одновременная детекция и дифференциация амплифицированных мишеней ВГВ и DNA-QS.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Реагенты и материалы

Реагенты и контроли теста cobas® HBV

Все неоткрытые реагенты и контроли должны храниться как рекомендовано в Табл. 1 до Табл. 4.

Табл. 1 cobas® HBV

cobas® HBV Хранить при температуре 2–8 °C Кассета на 192 теста (P/N 09040820190)		
Компоненты набора	**Состав реагента**	**Количество в наборе 192 тестов**
Раствор протеазы (PASE)	Трис буфер, < 0,05 % ЭДТА, хлорид кальция, ацетат кальция, 8 % протеаза EUH210: Паспорт безопасности предоставляется по запросу. EUH208: Может вызывать аллергическую реакцию. Содержит: субтилизин, 9014-01-1	22,3 мл
Количественный стандарт ДНК (DNA-QS)	Трис буфер, < 0,05 % ЭДТА, < 0,001 % не относящийся к ВГВ конструкт ДНК, содержащий не относящиеся к ВГВ специфичные сайты посадки праймеров и зонда (неинфекционная ДНК), 0,002 % поли-rA РНК (синтетическая), < 0,1 % азид натрия	21,2 мл
Буфер для элюции (EB)	Трис буфер, 0,2 % метил-4-гидроксибензоат	21,2 мл
Мастермикс реагент 1 (MMX-R1)	Ацетат марганца, гидроксид калия, < 0,1 % азид натрия	7,5 мл
HBV мастермикс реагент 2 (HBV MMX-R2)	Трициновый буфер, ацетат калия, 18 % диметилсульфоксид, глицерин, < 0,1 % Tween 20, ЭДТА, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP и dUTP, < 0,01 % прямые и обратные праймеры для ВГВ, < 0,01 % прямые и обратные праймеры для количественного стандарта, < 0,01 % меченые флуоресцентным красителем зонды для ВГВ и количественного стандарта ВГВ, < 0,01 % олигонуклеотидный аптамер, < 0,01 % Z05D ДНК-полимераза, < 0,1 % фермент AmpErase (урацил-N-гликозилаза) (бактериальная), < 0,10 % азид натрия	9,7 мл

* Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

** Опасное для здоровья вещество.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 2 Набор контролей **cobas®** HBV/HCV/HIV-1 Control Kit

cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit Хранить при 2–8 °C (P/N 09040773190)			
Компоненты набора	**Состав реагента**	**Количество в наборе**	**Маркировка безопасности и предупреждения ***
Низкотитражный положительный контроль HBV/HCV/HIV-1 (HBV/HCV/HIV-1 L(+)C)	< 0,001 % защищенная РНК (Armored RNA) ВИЧ-1 группы M в оболочечном белке бактериофага MS2, < 0,001 % синтетическая (плазмидная) ДНК ВГВ в оболочечном белке бактериофага Лямбда, < 0,001 % синтетическая (защищенная) РНК ВГС в оболочечном белке бактериофага MS2, нормальная плазма человека, нереактивная в лицензированных тестах на антитела к ВГС, антитела к ВИЧ-1/2, HBsAg, антитела к HBc; негативная по РНК ВИЧ-1, РНК ВИЧ-2, РНК ВГС и ДНК ВГВ при тестировании методом ПЦР 0,1 % консервант ProClin® 300 **	5,2 мл (8 × 0,65 мл)	  **ВНИМАНИЕ** H317: При контакте с кожей может вызывать аллергическую реакцию. H412: Вредно для водной флоры и фауны с долгосрочными последствиями. P261: Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/аэрозолей. P273: Избегать попадания в окружающую среду. P280: Использовать защитные перчатки. P333 + P313: При раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться за медицинской помощью. P362 + P364: Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием. P501: Утилизировать содержимое/контейнер в специализированном центре. 55965-84-9 Реакционная масса: 5-хлоро-2-метил-4-изотиазолин-3-он [EC № 247-500-7] и 2-метил-2H-изотиазол-3-он [EC № 220-239-6] (3:1).
Высокотитражный положительный контроль HBV/HCV/HIV-1 (HBV/HCV/HIV-1 H(+)C)	< 0,001 % высокотитражная синтетическая (защищенная) РНК ВИЧ-1 группы M в оболочечном белке бактериофага MS2, < 0,001 % синтетическая (плазмидная) ДНК ВГВ в оболочечном белке бактериофага Лямбда, < 0,001 % синтетическая (защищенная) РНК ВГС в оболочечном белке бактериофага MS2, нормальная плазма человека, нереактивная в лицензированных тестах на антитела к ВГС, антитела к ВИЧ-1/2, HBsAg, антитела к HBc; негативная по РНК ВИЧ-1, РНК ВИЧ-2, РНК ВГС и ДНК ВГВ при тестировании методом ПЦР 0,1 % консервант ProClin® 300 **	5,2 мл (8 × 0,65 мл)	  **ВНИМАНИЕ** H317: При контакте с кожей может вызывать аллергическую реакцию. P261: Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/аэрозолей. P272: Не выносить загрязненную одежду с рабочего места. P280: Использовать защитные перчатки. P333 + P313: При раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться за медицинской помощью. P362 + P364: Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием. P501: Утилизировать содержимое/контейнер в специализированном центре. 55965-84-9 Реакционная масса: 5-хлоро-2-метил-4-изотиазолин-3-он [EC № 247-500-7] и 2-метил-2H-изотиазол-3-он [EC № 220-239-6] (3:1).

* Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

** Опасное для здоровья вещество.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 3 Набор отрицательной контроли **cobas**® NHP Negative Control Kit

cobas® NHP Negative Control Kit Хранить при 2–8 °C (P/N 09051554190)			
Компоненты набора	**Состав реагента**	**Количество в наборе**	**Маркировка безопасности и предупреждения ***
Нормальная плазма человека — отрицательный контроль (NHP-NC)	Нормальная человеческая плазма, нереактивная в лицензированных тестах на антитела к ВГС, антитела к ВИЧ-1/2, HBsAg, антитела к HBc; негативная по РНК ВИЧ-1, РНК ВИЧ-2, РНК ВГС и ДНК ВГВ при тестировании методом ПЦР < 0,1 % консервант ProClin® 300 **	16 мл (16 × 1 мл)	  **ВНИМАНИЕ** H317: При контакте с кожей может вызывать аллергическую реакцию. P261: Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/аэрозолей. P272: Не выносить загрязненную одежду с рабочего места. P280: Использовать защитные перчатки. P333 + P313: При раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться за медицинской помощью. P362 + P364: Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием. P501: Утилизировать содержимое/контейнер в специализированном центре. 55965-84-9 Реакционная масса: 5-хлоро-2-метил-4-изотиазолин-3-он [EC № 247-500-7] и 2-метил-2H-изотиазол-3-он [EC № 220-239-6] (3:1).

* Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

** Опасное для здоровья вещество.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Реагенты cobas omni для пробоподготовки

Табл. 4 Реагенты **cobas omni** для пробоподготовки *

Реагенты	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения **
Реагент cobas omni MGP Reagent (MGP) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997546190)	Магнитные стеклочастицы, трис буфер, 0,1 % метил-4-гидроксибензоат, < 0,1 % азид натрия	480 тестов	Неприменимо
Дилюент для образцов cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997511190)	Трис буфер, 0,1 % метил-4-гидроксибензоат, < 0,1 % азид натрия	4 × 875 мл	Неприменимо
Лизирующий реагент cobas omni Lysis Reagent (LYS) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997538190)	43 % (м/м) гуанидин тиоцианат ***, 5 % (м/о) полидоканол ***, 2 % (м/о) дитиотреитол, дигидрат цитрата натрия	4 × 875 мл	 **ОПАСНО** H302 + H332: Вредно при проглатывании или вдыхании. H314: Вызывает серьезные ожоги кожи и повреждения глаз. H412: Вредно для водной флоры и фауны с долгосрочными последствиями. EUH032: При контакте с кислотой выделяет особо токсичный газ. P261: Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/аэрозолей. P273: Избегать попадания в окружающую среду. P280: Использовать перчатки, спецодежду и средства для защиты глаз/лица. P303 + P361 + P353: ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ (или волосы): немедленно снять всю загрязненную одежду. Промыть кожу водой. P304 + P340 + P310: ПРИ ВДЫХАНИИ: вынести пострадавшего на свежий воздух и обеспечить ему полный покой в удобном для дыхания положении. Немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту. P305 + P351 + P338 + P310: ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: осторожно промыть глаза водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы пользуетесь ими и если это легко сделать. Продолжить промывание глаз. Немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту. 593-84-0 Гуанидин тиоцианат 9002-92-0 Полидоканол 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-димеркаптобутан-2,3-диол
Промывочный реагент cobas omni Wash Reagent (WASH) Хранить при 15–30 °C (P/N 06997503190)	Дигидрат цитрата натрия, 0,1 % метил-4-гидрокси-бензоат	4,2 л	Неприменимо

* Данные реагенты не входят в набор **cobas**® HBV. См. перечень необходимых дополнительных материалов (Табл. 9).

** Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

*** Опасное для здоровья вещество.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Требования к условиям хранения реагентов

Условия хранения реагентов и работы с ними приведены в Табл. 5, Табл. 6 и Табл. 7.

Когда реагенты не загружены в системы **cobas**® 5800/6800/8800, они должны храниться при температурах, указанных в Табл. 5.

Табл. 5 Хранение реагентов (когда реагенты не загружены в систему)

Реагент	Температура хранения
cobas® HBV	2–8 °C
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	2–8 °C
cobas® NHP Negative Control Kit	2–8 °C
cobas omni Lysis Reagent	2–8 °C
cobas omni MGP Reagent	2–8 °C
cobas omni Specimen Diluent	2–8 °C
cobas omni Wash Reagent	15–30 °C

Требования к условиям использования реагентов для системы cobas® 5800

Когда реагенты загружены в систему **cobas**® 5800, они хранятся при необходимых температурах и их сроки годности отслеживаются системой. Система допускает использование реагентов, только если они соответствуют всем условиям, приведенным в Табл. 7. Система автоматически блокирует использование реагентов с истекшим сроком годности. Табл. 6 содержит сведения об условиях использования реагентов в соответствии с требованиями системы **cobas**® 5800.

Табл. 6 Требования системы **cobas**® 5800 к срокам хранения реагентов

Реагент	Срок годности набора	Стабильность открытого набора	Число постановок, для которых может использоваться набор	Стабильность на борту
cobas® HBV	Не истек	90 дней после первого использования	Максимум 40 постановок	Максимум 36 дней*
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	Не истек	Неприменимо [1]	Неприменимо	Максимум 36 дней*
cobas® NHP Negative Control Kit	Не истек	Неприменимо [1]	Неприменимо	Максимум 36 дней*
cobas omni Lysis Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni MGP Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni Specimen Diluent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni Wash Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо

[1] Реагенты для однократного применения.

* Время определяется после первой загрузки реагента в систему **cobas**® 5800.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Требования к условиям использования реагентов для систем cobas® 6800/8800

Когда реагенты загружены в системы **cobas**® 6800/8800, они хранятся при необходимых температурах и их сроки годности отслеживаются системой. Системы **cobas**® 6800/8800 допускают использование реагентов, только если они соответствуют всем условиям, приведенным в Табл. 7. Система автоматически блокирует использование реагентов с истекшим сроком годности. Табл. 7 содержит сведения об условиях использования реагентов в соответствии с требованиями систем **cobas**® 6800/8800.

Табл. 7 Требования систем **cobas**® 6800/8800 к срокам хранения реагентов

Реагент	Срок годности набора	Стабильность открытого набора	Число постановок, для которых может использоваться набор	Стабильность после загрузки (общее время в системе, вне холодильника)
cobas® HBV	Не истек	90 дней после первого использования	Максимум 40 постановок	Максимум 40 часов
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	Не истек	Неприменимо [a]	Неприменимо	Максимум 8 часов
cobas® NHP Negative Control Kit	Не истек	Неприменимо [a]	Неприменимо	Максимум 10 часов
cobas omni Lysis Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni MGP Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni Specimen Diluent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni Wash Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо

[a] Реагенты для однократного применения.

* Время определяется после первой загрузки реагента в системы **cobas**® 6800/8800.

Дополнительные необходимые материалы для системы cobas® 5800

Табл. 8 Реагенты и расходные материалы для работы с системой **cobas**® 5800

Материал	P/N
Планшет для обработки образцов **cobas omni** 24	08413975001
Планшет для амплификации **cobas omni** 24	08499853001
Планшет для жидких отходов **cobas omni** 24	08413983001
Наконечник CORE TIPS с фильтром, 1 мл	04639642001
Наконечник CORE TIPS с фильтром, 300 мкл	07345607001
Контейнер для жидких отходов **cobas omni**	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Пакет для твердых отходов или Пакет для твердых отходов с вставкой	07435967001 или 08030073001

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Дополнительные необходимые материалы для систем cobas® 6800/8800

Табл. 9 Реагенты и расходные материалы для работы с системами **cobas**® 6800/8800

Материал	**P/N**
Планшет для обработки образцов **cobas omni**	05534917001
Планшет для амплификации **cobas omni**	05534941001
Наконечники **cobas omni**	05534925001
Контейнер для жидких отходов **cobas omni**	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Пакет для твердых отходов и контейнер для твердых отходов или Пакет для твердых отходов с вставкой и выдвижной контейнер	07435967001 и 07094361001 или 08030073001 и 08387281001

Необходимое оборудование и программное обеспечение

Программное обеспечение системы **cobas**® 5800 и аналитический пакет **cobas**® HBV для системы **cobas**® 5800 должны быть установлены на прибор **cobas**® 5800. Программное обеспечение для управления данными x800 Data Manager и ПК для системы **cobas**® 5800 поставляется вместе с системой.

Программное обеспечение систем **cobas**® 6800/8800 и аналитический пакет **cobas**® HBV для систем **cobas**® 6800/8800 должны быть установлены на прибор(ы). Сервер Instrument Gateway (IG) поставляется вместе с системой.

Табл. 10 Приборы

Оборудование	**P/N**
Система **cobas**® 5800	08707464001
Система **cobas**® 6800 (опция — подвижная)	05524245001 и 06379672001
Система **cobas**® 6800 (фиксированная)	05524245001 и 06379664001
Система **cobas**® 8800	05412722001
Модуль подачи образцов	06301037001

См. дополнительную информацию в поддержке пользователя и (или) руководстве пользователя системы **cobas**® 5800 или систем **cobas**® 6800/8800.

Примечание. Обратитесь в ваше региональное представительство Roche за подробным списком штативов для образцов, штативов для засоренных наконечников и подставок для штативов, подходящих приборам.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Меры предосторожности и правила работы

Меры предосторожности

Как и при выполнении любых тестов, соблюдение правил надлежащей лабораторной практики является условием качественного выполнения данного теста. Вследствие высокой аналитической чувствительности теста необходимо тщательно оберегать от контаминации реагенты и амплификационные смеси.

- Только для диагностики *in vitro*.
- Тест **cobas**® HBV не был валидирован для применения в качестве скринингового теста на присутствие ВГВ в крови или ее продуктах или диагностического теста для подтверждения ВГВ-инфекции.
- Все образцы нужно рассматривать как потенциально инфекционные и соблюдать при работе с ними правила биологической безопасности, приведенные в документах Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories и CLSI Document M29-A4. [19, 20] Только персонал, обученный работе с инфекционными материалами, а также работе с тестом **cobas**® HBV и системой **cobas**® 5800 или системами **cobas**® 6800/8800, может выполнять данную процедуру.
- Все материалы человеческого происхождения должны рассматриваться как потенциально инфекционные, работать с ними нужно с соблюдением стандартных мер предосторожности. При разливе материалов немедленно проведите дезинфекцию свежеприготовленным 0,5%-м раствором гипохлорита натрия в дистиллированной или деионизованной воде (соответствует разведению — 1:10 бытовой хлорки) или следуйте стандартным инструкциям, принятым в вашей лаборатории.
- Набор контролей **cobas**® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit и набор отрицательных контролей **cobas**® NHP Negative Control Kit содержат плазму, полученную из человеческой крови. Источник был протестирован в лицензированных тест-системах для выявления антител и оказался нереактивным по антителам к ВГС, антителам к ВИЧ-1/2, HBsAg и антителам к HBc. Тестирование нормальной человеческой плазмы методом ПЦР также подтвердило отсутствие РНК ВИЧ-1 (групп M и O), РНК ВИЧ-2, РНК ВГС и ДНК ВГВ. Ни один из известных методов не может обеспечить полную гарантию отсутствия инфекционных агентов в продуктах крови человека.
- **Не замораживайте цельную кровь и другие образцы в первичных пробирках.**
- Для оптимального выполнения теста используйте только входящие в состав системы или рекомендованные для нее производителем расходные материалы.
- Паспорта безопасности материалов (SDS) доступны по запросу в вашем региональном представительстве компании Roche.
- Внимательно следуйте рекомендациям и инструкциям для корректного проведения теста. Любое отклонение от инструкции может повлиять на результаты теста.
- Ложноположительные результаты могут быть получены при отсутствии адекватного контроля перекрестных контаминаций образцов на этапах пробоподготовки.
- О любых серьезных инцидентах, имевших место при работе с данным тестом, сообщайте в местный уполномоченный орган.

Обращение с реагентами

- Работайте со всеми реагентами, контролями и образцами в соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики для предотвращения перекрестной контаминации образцов и контролей.
- Перед началом работы осмотрите все кассеты реагентов, дилюент, лизирующий реагент и промывочный реагент и убедитесь в отсутствии протекания. При наличии протекания не используйте данный материал для постановки теста.
- Лизирующий реагент **cobas omni** Lysis Reagent содержит гуанидин тиоцианат — потенциально опасное вещество. Не допускайте попадания реагента на кожу, в глаза, на слизистые оболочки. В случае попадания немедленно смойте большим количеством воды; в противном случае может возникнуть ожог.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Реагенты набора **cobas**® HBV, реагент **cobas omni** MGP Reagent и дилюент для образцов **cobas omni** Specimen Diluent содержат в качестве консерванта азид натрия. Не допускайте попадания реагента на кожу, в глаза, на слизистые оболочки. В случае попадания немедленно смойте большим количеством воды; в противном случае может возникнуть ожог. При проливе этих реагентов промойте их водой и затем вытрите.
- Не допускайте контакта лизирующего реагента **cobas omni** Lysis Reagent, содержащего гуанидин тиоцианат, с раствором гипохлорита натрия (хлорки). Данная смесь может выделять высокотоксичный газ.
- Утилизируйте все материалы, контактировавшие с образцами и реагентами, в соответствии с государственными, федеральными и региональными правилами.

Надлежащая лабораторная практика

- Не пипетируйте ртом.
- Не ешьте, не пейте и не курите в рабочих лабораторных помещениях.
- Работайте со всеми реагентами и образцами в средствах для защиты глаз, лабораторном халате и одноразовых перчатках. Для предотвращения контаминаций меняйте перчатки после работы с образцами, прежде чем начать работу с реагентами наборов **cobas**® HBV и **cobas omni**. Не допускайте контаминации перчаток при работе с образцами и контролями.
- Тщательно мойте руки после работы с образцами и компонентами набора и после снятия перчаток.
- Тщательно очищайте и дезинфицируйте все рабочие поверхности свежеприготовленным 0,5%-м раствором гипохлорита натрия в дистиллированной или деионизованной воде (разведите бытовую хлорку в соотношении 1:10), затем протирайте их 70%-м этанолом.
- При разлитии материала в приборе **cobas**® 5800 проведите очистку и дезинфекцию поверхности прибора(ов) в соответствии с инструкциями в поддержке пользователя и (или) руководстве пользователя системы **cobas**® 5800.
- При разлитии материала в приборе **cobas**® 6800/8800 проведите очистку и дезинфекцию поверхности прибора(ов) в соответствии с инструкциями в поддержке пользователя и (или) руководстве пользователя систем **cobas**® 6800/8800.

Сбор, транспортировка и хранение образцов

Примечание. Работайте со всеми образцами и контролями как с потенциально инфекционными материалами.
Храните все образцы при рекомендованных температурах.
Стабильность образцов снижается при повышенных температурах.
При работе с замороженными образцами во вторичных пробирках поместите образцы в условия комнатной температуры (15–30 °C) до полного оттаивания, затем недолго перемешайте (например, на вортексе в течение 3–5 секунд) и осадите в центрифуге весь объем образца на дне пробирки.

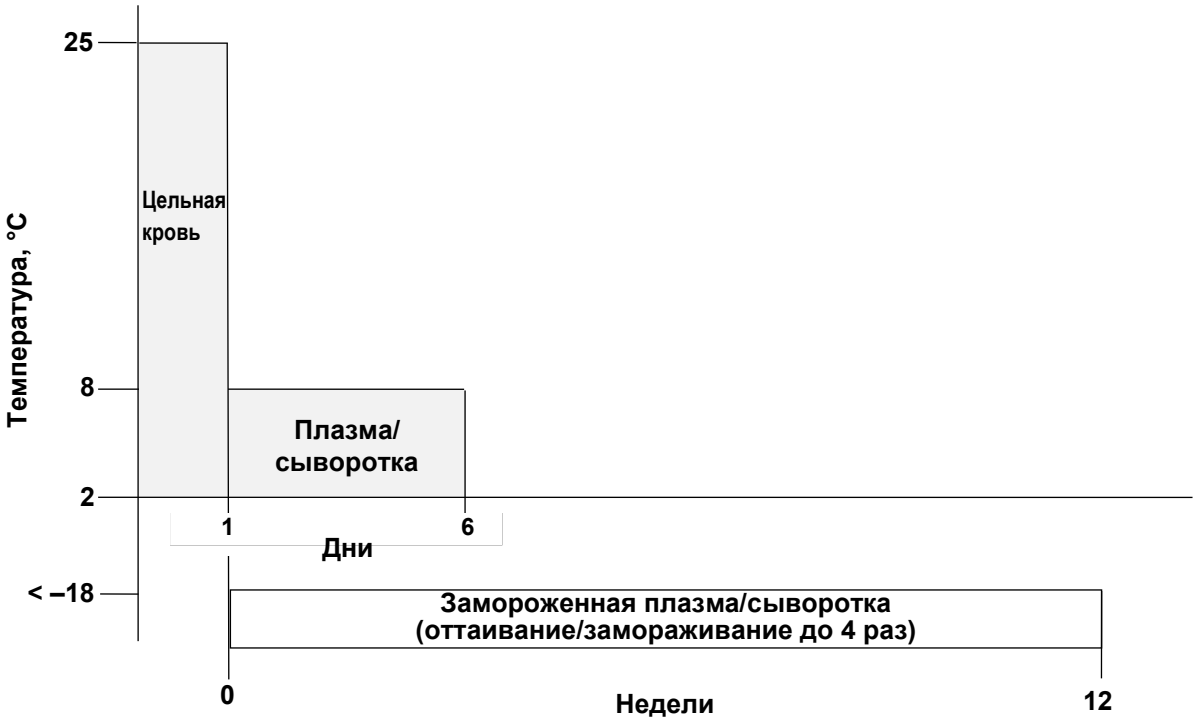
Образцы

- Цельная кровь должна быть собрана в пробирки для отделения сыворотки SST™, пробирки для отделения плазмы BD Vacutainer® PPT™ для молекулярной диагностики или в стерильные пробирки с ЭДТА в качестве антикоагулянта. Следуйте инструкциям производителя пробирок. См. Рис. 1.
- Образцы цельной крови, собранные в пробирки для отделения сыворотки SST™, пробирки для отделения плазмы BD Vacutainer® PPT™ для молекулярной диагностики или в стерильные пробирки с ЭДТА в качестве антикоагулянта, перед отделением плазмы или сыворотки могут храниться и транспортироваться в течение 24 часов при температуре от 2 °C до 25 °C. Центрифугирование необходимо проводить в соответствии с инструкциями производителя.
- После отделения плазмы или сыворотки образцы могут храниться во вторичных пробирках до 6 дней при температуре от 2 °C до 8 °C или до 12 недель при температуре ≤ –18 °C.
- Для более длительного хранения (до 6 месяцев) рекомендуется температура ≤ –60 °C.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Образцы плазмы/сыворотки стабильны до четырех циклов оттаивания/замораживания при хранении при температуре ≤ –18 °C.

Рис. 1 Условия хранения образцов



- Если необходимо транспортировать образцы, они должны быть упакованы и маркированы в соответствии с правилами транспортировки образцов и инфекционных агентов, действующими в вашей стране, и (или) международными правилами.

Инструкция по работе с набором

Рекомендации по процедуре

- Не используйте реагенты набора **cobas**® HBV, набор контролей **cobas**® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit, набор отрицательных контролей **cobas**® NHP Negative Control Kit и реагенты **cobas omni** после истечения их срока годности.
- Не используйте повторно расходные материалы. Они предназначены только для однократного применения.
- Инструкции по эксплуатации и обслуживанию приборов приведены в поддержке пользователя и (или) руководстве пользователя системы **cobas**® 5800 или систем **cobas**® 6800/8800.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Постановка теста cobas® HBV в системе cobas® 5800

Тест **cobas**® HBV можно проводить с использованием необходимых объемов образца — 350 мкл (обрабатываемый объем — 200 мкл) и 650 мкл (обрабатываемый объем — 500 мкл). Процедура теста подробно описана в поддержке пользователя и (или) руководстве пользователя системы **cobas**® 5800. Рис. 2 ниже отражает схему постановки теста.

Рис. 2 Процедура теста **cobas**® HBV в системе **cobas**® 5800

1 Войти в систему

2 Загрузка образцов в систему:
- Загрузить образцы в систему
- Система автоматически подготавливается
- Задать тесты

3 Пополнение реагентов и расходных материалов по запросу системы:
- Загрузить тест-специфичную(ые) кассету(ы) реагентов
- Загрузить мини-штативы с контролями
- Загрузить наконечники для обработки
- Загрузить наконечники для элюции
- Загрузить планшеты для обработки
- Загрузить планшеты для жидких отходов
- Загрузить планшеты для амплификации
- Загрузить кассету MGP
- Пополнить дилюент для образцов
- Пополнить лизирующий реагент
- Пополнить промывочный реагент

4 Запуск постановки нажатием кнопки «Начать обработку» в пользовательском интерфейсе; все последующие постановки будут запускаться автоматически, если запуск не отложен вручную

5 Просмотр и экспорт результатов

6 Извлеките и закройте все пробирки с образцами, отвечающие требованиям к минимальному объему, если они необходимы для будущего использования

Очистка прибора:
- Выгрузить пустые мини-штативы для контролей
- Выгрузить пустую(ые) тест-специфичную(ые) кассету(ы) реагентов
- Освободить секцию амплификационных планшетов
- Удалить жидкие отходы
- Удалить твердые отходы

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Постановка теста cobas® HBV в системах cobas® 6800/8800

Тест **cobas**® HBV можно проводить для двух минимально объемов образца — 350 мкл (объем обрабатываемого образца равен 200 мкл) и 650 мкл (объем обрабатываемого образца равен 500 мкл). Процедура теста подробно описана в поддержке пользователя и (или) руководстве пользователя **cobas**® 6800/8800. Рис. 3 ниже отражает схему постановки теста.

Рис. 3 Процедура теста **cobas**® HBV в системах **cobas**® 6800/8800

1	Войти в систему Нажать кнопку «Старт», чтобы подготовить систему Назначить тесты
2	Пополнение реагентов и расходных материалов по запросу системы: • Загрузить тест-специфичную кассету реагентов • Загрузить кассеты с контролями • Загрузить наконечники для дозаторов • Загрузить планшеты для обработки • Загрузить реагент MGP • Загрузить планшеты для амплификации • Пополнить дилюент для образцов • Пополнить лизирующий реагент • Пополнить промывочный реагент
3	Загрузка образцов в систему: • Загрузить штатив для образцов и штативы для засоренных наконечников в модуль подачи образцов • Подтвердить, что образцы были приняты в модуль переноса образцов
4	Начните постановку, нажав кнопку «Ручной старт» в пользовательском интерфейсе, в ином случае постановка начнется автоматически через 120 минут или если партия заполнена
5	Просмотр и экспорт результатов
6	Извлеките и закройте все пробирки с образцами, отвечающие требованиям к минимальному объему, если они необходимы для будущего использования Очистка прибора: • Выгрузить пустые кассеты для контролей • Освободить секцию амплификационных планшетов • Удалить жидкие отходы • Удалить твердые отходы

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Результаты

Система **cobas**® 5800 и системы **cobas**® 6800/8800 автоматически определяют концентрацию ДНК ВГВ в образцах и контролях. Концентрация ДНК ВГВ выражается в Международных единицах в миллилитре (МЕ/мл).

Контроль качества и валидность результатов в системе cobas® 5800

- Один отрицательный контроль [(–) C] и два положительных контроля, низкотитражный положительный контроль [HBV L(+)C] и высокотитражный положительный контроль [HBV H(+)C], обрабатываются не реже, чем каждые 72 часа, или с каждым новым лотом набора. Положительные и (или) отрицательные контроли могут быть включены чаще на основе лабораторных правил и (или) местных нормативных требований.
- В программе системы **cobas**® 5800 и (или) отчете проверьте наличие флагов и соответствующих им результатов для проверки валидности постановки.
- Постановка признается валидной, если нет флагов ни для одного из трех контролей, включающих один отрицательный и два положительных: HBV L(+)C, HBV H(+)C. Результат отрицательного контроля отображается как (–) C, а результаты низкотитражного и высокотитражного положительных контролей отображаются как HxV L(+)C и HxV H(+)C.

Невалидность результатов определяется программой **cobas**® 5800 автоматически на основании невалидных результатов для отрицательного или положительных контролей.

ПРИМЕЧАНИЕ. Система **cobas**® 5800 поставляется со стандартными настройками включения набора контролей (положительных и отрицательных) в каждую постановку, но может быть настроена на менее частое его включение с периодичностью до 72 часов в зависимости от лабораторных правил и (или) местных нормативных требований. Обратитесь к инженеру по обслуживанию Roche и (или) в службу технической поддержки Roche за дополнительной информацией.

Результаты тестирования контролей в системе cobas® 5800

Результаты для контролей отображаются в программе **cobas**® 5800 в приложении «Контроли».

- Контроли отмечены как «Валидно» в колонке «Результат контроля», если все мишени контроля признаны валидными. Контроли отмечены как «Невалидно» в колонке «Результат контроля», если все или одна мишень контроля признаны невалидными.
- Контроли, отмеченные как «Невалидно», отображаются с флагом в колонке «Флаги». Дополнительные сведения о том, почему контроль отображается невалидным, включая информацию о флаге, доступны в подробном представлении.
- Если один из положительных контролей невалиден, повторите тестирование всех положительных контролей и всех связанных образцов. Если отрицательный контроль невалиден, повторите тестирование всех контролей и всех связанных образцов.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Контроль качества и валидность результатов в системах cobas® 6800/8800

- Один отрицательный контроль [(–) C] и два положительных контроля, низкотитражный положительный контроль [HBV L(+)C] и высокотитражный положительный контроль [HBV H(+)C], присутствуют в каждой постановке.
- В программах систем **cobas**® 6800/8800 и (или) отчетах проверьте наличие флагов и соответствующих им результатов для проверки валидности постановки.
- Постановка признается валидной, если нет флагов ни для одного из трех контролей, включающих один отрицательный и два положительных: HBV L(+)C, HBV H(+)C. Результат отрицательного контроля отображается как (–) C, а результаты низкотитражного и высокотитражного положительных контролей отображаются как HxV L(+)C и HxV H(+)C.

Невалидность результатов определяется программами **cobas**® 6800/8800 автоматически на основании невалидных результатов для отрицательного и положительных контролей.

Флаги контролей в системах cobas® 6800/8800

Табл. 11 Флаги отрицательного и положительных контролей

Отрицательный контроль	**Флаг**	**Результат**	**Интерпретация**
(–) C	Q02 (Невалидные результаты постановки для партии контролей)	Невалидно	Невалидный результат, или рассчитанный титр для отрицательного контроля не является негативным.
Положительный контроль	**Флаг**	**Результат**	**Интерпретация**
HxV L(+)C	Q02 (Невалидные результаты постановки для партии контролей)	Невалидно	Невалидный результат, или рассчитанный титр для низкотитражного положительного контроля находится вне заданного диапазона.
HxV H(+)C	Q02 (Невалидные результаты постановки для партии контролей)	Невалидно	Невалидный результат, или рассчитанный титр для высокотитражного положительного контроля находится вне заданного диапазона.

Если постановка невалидна, необходимо повторить всю процедуру постановки теста, включая образцы и контроли.

HxV L(+)C соответствует низкотитражному положительному контролю **cobas**® HBV/HCV/HIV-1, а HxV H(+)C соответствует высокотитражному положительному контролю **cobas**® HBV/HCV/HIV-1 в программе **cobas**® 6800/8800.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Интерпретация результатов

При получении валидных результатов постановки для партии контролей проверьте наличие флагов для каждого отдельного образца в программах системы **cobas®** 5800 и систем **cobas®** 6800/8800 и (или) отчетах. Интерпретация результатов должна быть следующей:

- Валидная постановка может содержать как валидные, так и невалидные результаты для образцов.

Табл. 12 Интерпретация результатов по отдельным мишеням

Результаты	Интерпретация
Target Not Detected	ДНК ВГВ не выявлена. Интерпретируйте результат как «ВГВ не выявлен».
< Titer Min	Рассчитанная концентрация ниже нижнего предела количественного определения (LLoQ) теста. Интерпретируйте результат как «ВГВ выявлен, менее (минимальная концентрация)». Минимальная концентрация = 10 МЕ/мл (500 мкл) Минимальная концентрация = 25 МЕ/мл (200 мкл)
Titer	Рассчитанная концентрация находится в пределах линейного диапазона теста: выше или равна минимальной концентрации и меньше или равна максимальной концентрации. Интерпретируйте результат как «(Концентрация) ВГВ выявлена».
> Titer Max[a]	Рассчитанная концентрация выше верхнего предела количественного определения (ULoQ) теста. Интерпретируйте результат как «ВГВ выявлен, более (максимальная концентрация)». Максимальная концентрация = 1,00E+09 МЕ/мл (500 мкл и 200 мкл)

[a] Результат образца > Titer Max указывает на выявление образца, положительного по ВГВ в концентрации, превышающей верхний предел количественного определения теста (ULoQ). Если нужно получить количественный результат, исходный образец следует развести ВГВ-негативной плазмой с ЭДТА или сывороткой, в зависимости от типа исходного образца, и повторить тестирование. Затем умножьте полученный результат на коэффициент разведения.

Интерпретация результатов в системе cobas® 5800

Результаты образцов отображаются в программе **cobas®** 5800 в приложении «Результаты».

При получении валидных результатов постановки для партии контролей проверьте наличие флагов для каждого отдельного образца в программе системы **cobas®** 5800 и (или) отчете. Интерпретация результатов должна быть следующей:

- Образцы, связанные с валидной постановкой для партии контролей, отображаются как «Валидно» в колонке «Результат контроля», если все результаты для мишеней контроля признаны валидными. Образцы, связанные с невалидной постановкой для партии контролей, отображаются как «Невалидно» в колонке «Результат контроля», если все результаты для мишеней контроля признаны невалидными.
- Если связанные с результатом образца контроли невалидны, к результату будет добавлен соответствующий флаг из перечисленных ниже.
    - Q05D: валидность результата не подтверждена из-за наличия невалидного положительного контроля.
    - Q06D: валидность результата не подтверждена из-за наличия невалидного отрицательного контроля.
- Значения в колонке «Результаты» для результата отдельной мишени образца следует интерпретировать как показано в Табл. 12 выше.
- Если одна или несколько мишеней образца отмечены как «Невалидно», в программе **cobas®** 5800 отобразится флаг в колонке «Флаги». Дополнительные сведения о том, почему мишени образца отображаются невалидными, включая информацию о флаге, доступны в подробном представлении.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Интерпретация результатов в системах cobas® 6800/8800

При получении валидных результатов постановки для партии проверьте наличие флагов для каждого отдельного образца в программе систем **cobas**® 6800/8800 и (или) отчете. Интерпретация результатов должна быть следующей:

- Образцы получают отметку «Да» в колонке «Валидно», если все требуемые результаты для мишеней признаны валидными. Для образцов с отметкой «Нет» в колонке «Валидно» могут потребоваться дополнительные сведения и действия.
- Значения для результата отдельной мишени образца должны быть интерпретированы как показано в Табл. 12 выше.

Ограничения процедуры

- Тест **cobas**® HBV валидирован только для работы с набором контролей **cobas**® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit, набором отрицательных контролей **cobas**® NHP Negative Control Kit, реагентом **cobas omni** MGP Reagent, лизирующим реагентом **cobas omni** Lysis Reagent, дилюентом для образцов **cobas omni** Specimen Diluent и промывочным реагентом **cobas omni** Wash Reagent в системах **cobas**® 5800/6800/8800.
- Надежность результатов теста зависит от адекватности сбора, хранения и обработки образцов.
- Данный тест валидирован только для работы с образцами плазмы с ЭДТА и сыворотки. Тестирование образцов другого типа может привести к получению неточных результатов.
- Количественное определение ДНК ВГВ зависит от количества вирусных частиц, содержащихся в образце, которое зависит от адекватности методов сбора образцов, факторов пациента (например, симптомов) и (или) стадии инфекции.
- Редкие мутации в высококонсервативных участках вирусного генома, являющихся мишенями теста **cobas**® HBV, могут препятствовать посадке праймеров или зондов и в результате приводить к определению заниженного количества вируса или получению ложноотрицательного результата.
- Вследствие естественных различий между технологиями пользователю рекомендуется, прежде чем заменить одну технологию на другую, провести корреляционные испытания для двух методов, чтобы оценить возможные различия между технологиями. Пользователи должны следовать политике и процедурам, принятым в их учреждении.
- Тест **cobas**® HBV не предназначен для применения в качестве скринингового теста на присутствие ВГВ в крови или ее продуктах или диагностического теста для подтверждения ВГВ-инфекции.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Доклинические испытания теста

Основные рабочие характеристики, определяемые в системах cobas® 6800/8800

Предел обнаружения (LoD)

Международный стандарт ВОЗ

Предел обнаружения для теста **cobas®** HBV определяли методом анализа разведений Международного стандарта ВОЗ для ДНК вируса гепатита B для диагностических тестов методом амплификации нуклеиновых кислот (2-й Международный стандарт ВОЗ) генотипа A, полученного от Американского национального института биологических стандартов и контроля (NIBSC), в ВГВ-негативной человеческой плазме с ЭДТА и сыворотке крови по протоколам постановки для образцов объемом 500 мкл и 200 мкл. Панели из восьми концентраций с негативным образцом тестировали для объема образцов 500 мкл и из девяти концентраций — для объема образцов 200 мкл с использованием трех лотов наборов реагентов теста **cobas®** HBV в нескольких постановках в течение нескольких дней несколькими операторами на нескольких приборах.

Результаты для образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови для обоих объемов образцов приведены в Табл. 13 до Табл. 16 соответственно. Полученные результаты продемонстрировали, что тест **cobas®** HBV выявляет ДНК ВГВ в концентрации 3 МЕ/мл с частотой выявления ≥ 95 % для объема 500 мкл и в концентрации 17,5 МЕ/мл с частотой выявления ≥ 95 % для объема 200 мкл в образцах плазмы с ЭДТА. Для сыворотки крови полученные результаты продемонстрировали, что тест **cobas®** HBV выявляет ДНК ВГВ в концентрации 3 МЕ/мл с частотой выявления ≥ 95 % для объема 500 мкл и в концентрации 15 МЕ/мл с частотой выявления ≥ 95 % для объема 200 мкл.

Табл. 13 Предел обнаружения для образцов плазмы с ЭДТА (500 мкл)

Номинальная концентрация (ДНК ВГВ, МЕ/мл)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, %
20,0	189	189	100,00
10,0	189	189	100,00
8,0	189	189	100,00
6,0	189	189	100,00
5,0	189	188	99,47
4,0	189	185	97,88
3,0	189	183	96,83
2,0	189	166	87,83
Предел обнаружения по PROBIT при частоте выявления 95 %	2,7 МЕ/мл Доверительный интервал 95 %: 2,4–3,1 МЕ/мл		

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 14 Предел обнаружения для образцов сыворотки крови (500 мкл)

Номинальная концентрация (ДНК ВГВ, МЕ/мл)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, %
20,0	189	189	100,00
10,0	189	189	100,00
8,0	189	189	100,00
6,0	189	189	100,00
5,0	189	188	99,47
4,0	189	186	98,41
3,0	189	187	98,94
2,0	189	172	91,01
Предел обнаружения по PROBIT при частоте выявления 95 %	2,4 МЕ/мл Доверительный интервал 95 %: 2,0–2,7 МЕ/мл		

Табл. 15 Предел обнаружения для образцов плазмы с ЭДТА (200 мкл)

Номинальная концентрация (ДНК ВГВ, МЕ/мл)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, %
50,0	189	189	100,00
30,0	189	189	100,00
25,0	189	188	99,47
20,0	189	189	100,00
17,5	189	182	96,30
15,0	189	179	94,71
12,5	189	170	89,95
10,0	189	142	75,13
5,0	189	87	46,03
Предел обнаружения по PROBIT при частоте выявления 95 %	15,5 МЕ/мл Доверительный интервал 95 %: 14,4–16,9 МЕ/мл		

Табл. 16 Предел обнаружения для образцов сыворотки крови (200 мкл)

Номинальная концентрация (ДНК ВГВ, МЕ/мл)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, %
50,0	189	189	100,00
30,0	189	189	100,00
25,0	189	189	100,00
20,0	189	187	98,94
17,5	189	189	100,00
15,0	189	184	97,35
12,5	189	174	92,06
10,0	189	170	89,95
5,0	189	107	56,61
Предел обнаружения по PROBIT при частоте выявления 95 %	12,5 МЕ/мл Доверительный интервал 95 %: 11,6–13,8 МЕ/мл		

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Линейный диапазон

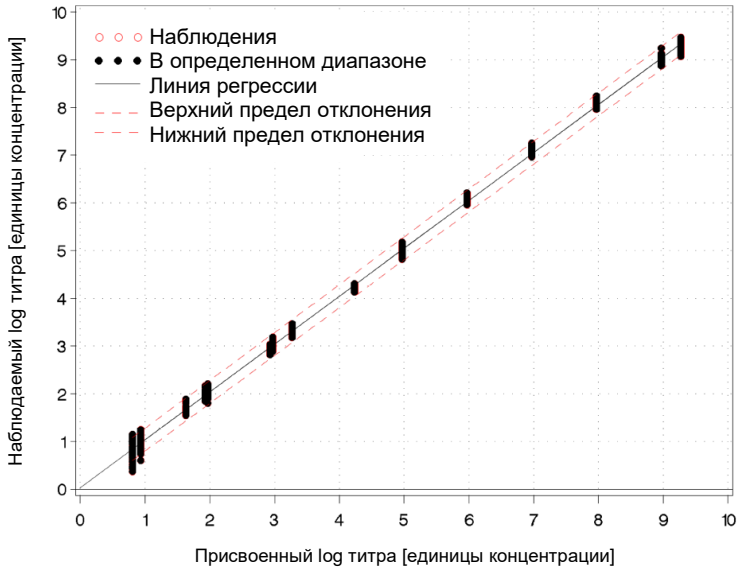
Линейность теста **cobas**® HBV определяли методом тестирования серий разведений, которая включала 15 образцов панели, перекрывающих предполагаемый линейный диапазон для преобладающего генотипа (генотип A). Высокотитражные образцы панели готовили из стоковой концентрации плазмидной ДНК ВГВ, образцы панели с меньшим титром готовили из клинических образцов. Линейная панель была подготовлена таким образом, чтобы давать перекрывание величиной примерно 2 $\log_{10}$ между образцами двух разных типов. Ожидаемый линейный диапазон теста **cobas**® HBV составляет от LLoQ (нижний предел количественного определения; 10 МЕ/мл для образцов объемом 500 мкл и 25 МЕ/мл для образцов объемом 200 мкл) до ULoQ (верхний предел количественного определения; 1,00E+09 МЕ/мл). Линейная панель была подготовлена для диапазона от одной концентрации ниже LLoQ (например, 7,5 МЕ/мл) до одной концентрации выше ULoQ (например, 2,0E+09 МЕ/мл), с включением клинически важных значений. Кроме того, она в большинстве случаев имела шаг, равный 1,0 $\log_{10}$ на протяжении линейного диапазона. Для каждого образца панели указывалась номинальная концентрация в МЕ/мл и источник ДНК ВГВ.

Для образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови объемом 500 мкл тест **cobas**® HBV является линейным в диапазоне от 10 МЕ/мл до 1,00E+09 МЕ/мл и демонстрирует абсолютное отклонение от оптимальной нелинейной регрессии менее чем ±0,2 $\log_{10}$. В пределах линейного диапазона точность теста составляет ±0,24 $\log_{10}$.

Для образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови объемом 200 мкл тест **cobas**® HBV является линейным в диапазоне от 25 МЕ/мл до 1,00E+09 МЕ/мл и демонстрирует абсолютное отклонение от оптимальной нелинейной регрессии менее чем ±0,2 $\log_{10}$. В пределах линейного диапазона точность теста составляет ±0,24 $\log_{10}$.

Соответствующие результаты приведены на Рис. 4 до Рис. 7.

Рис. 4 Линейный диапазон определения в плазме с ЭДТА (500 мкл)



Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Рис. 5 Линейный диапазон определения в плазме с ЭДТА (200 мкл)

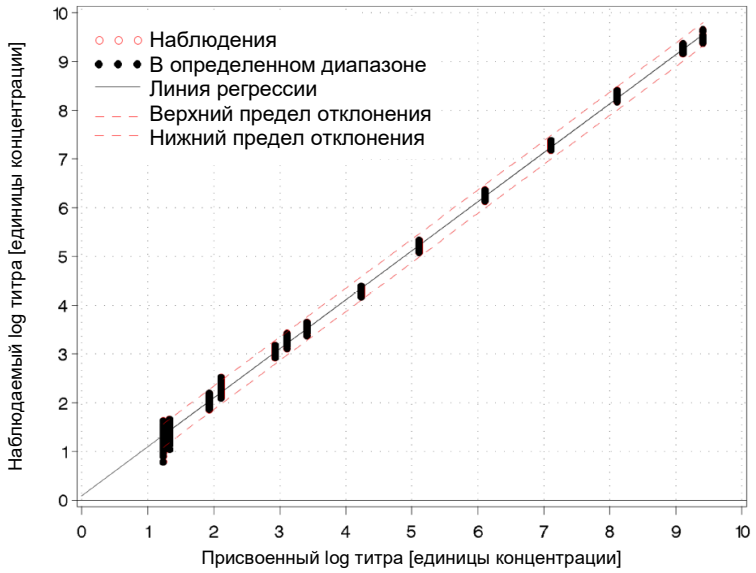
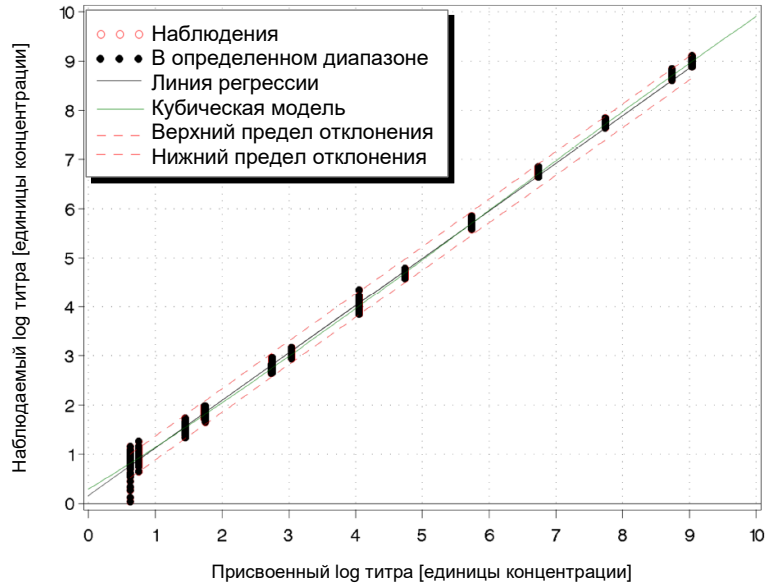
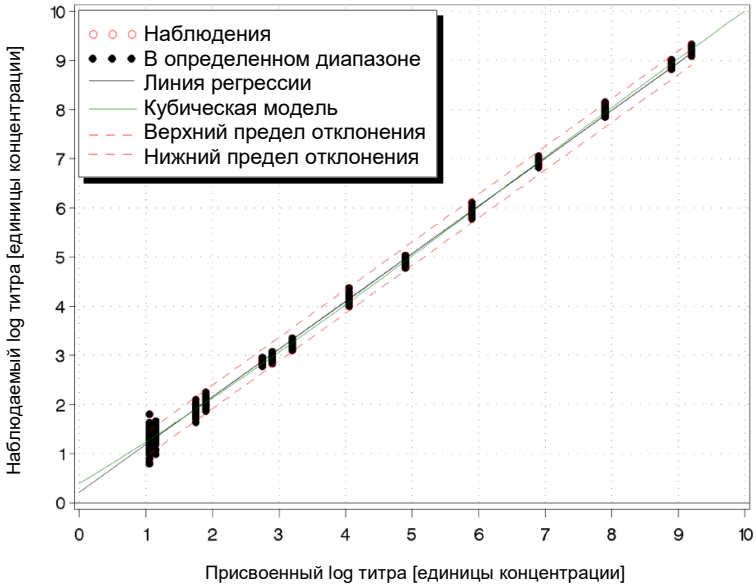


Рис. 6 Линейный диапазон определения в сыворотке (500 мкл)



Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Рис. 7 Линейный диапазон определения в сыворотке (200 мкл)



Внутрилабораторная воспроизводимость

Воспроизводимость теста **cobas**® HBV определяли методом анализа серии разведений клинических образцов (КО), содержащих ВГВ (генотип А), или плазмидной ДНК ВГВ в ВГВ-негативной плазме с ЭДТА или сыворотке крови. Всего тестировали 10–12 разведений в 48 повторах для каждого разведения и объема образца с тремя лотами набора реагентов теста **cobas**® HBV в трех приборах с участием трех операторов на протяжении 12 дней. Каждый образец проходил полную постановку теста **cobas**® HBV в полностью автоматизированных системах **cobas**® 6800/8800. Таким образом, данные по воспроизводимости отражают все аспекты тестирования. Полученные результаты приведены в Табл. 17 до Табл. 20.

Тест **cobas**® HBV продемонстрировал высокую степень воспроизводимости для трех лотов набора реагентов, тестировавшихся в диапазоне концентраций от 5,00E+01 МЕ/мл до 1,0E+09 МЕ/мл для образцов объемом 500 мкл и от 1,00E+02 МЕ/мл до 1,0E+08 МЕ/мл (плазма с ЭДТА) и 1,0E+09 МЕ/мл (сыворотка крови) для образцов объемом 200 мкл.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 17 Внутрилабораторная воспроизводимость теста **cobas®** HBV (образцы плазмы с ЭДТА объемом 500 мкл) *

Номинальная концентрация (МЕ/мл)	Определенная концентрация (МЕ/мл)	Тип материала	Плазма с ЭДТА			
			Лот 1	Лот 2	Лот 3	Все лоты
			CO	CO	CO	Общее CO
1,00E+09	9,32E+08	Плазмидная ДНК	0,04	0,07	0,09	0,07
1,00E+08	9,32E+07	Плазмидная ДНК	0,04	0,08	0,05	0,06
1,00E+07	9,32E+06	Плазмидная ДНК	0,06	0,05	0,04	0,05
1,00E+06	9,32E+05	Плазмидная ДНК	0,06	0,07	0,04	0,06
1,00E+05	9,32E+04	Плазмидная ДНК	0,06	0,06	0,07	0,06
2,00E+04	1,71E+04	Клинический образец	0,05	0,03	0,03	0,04
2,00E+03	1,86E+03	Плазмидная ДНК	0,05	0,04	0,07	0,05
1,00E+03	8,54E+02	Клинический образец	0,04	0,05	0,04	0,04
1,00E+03	9,32E+02	Плазмидная ДНК	0,06	0,06	0,05	0,06
1,00E+02	8,54E+01	Клинический образец	0,07	0,08	0,07	0,07
1,00E+02	9,32E+01	Плазмидная ДНК	0,10	0,08	0,09	0,09
5,00E+01	4,27E+01	Клинический образец	0,09	0,04	0,08	0,08

* Значения концентраций рассматривали как имеющие log-нормальное распределение и анализировали выраженными в $\log_{10}$. Столбцы со значениями стандартного отклонения (CO) представляют значения концентрации в логарифмической шкале для каждого из трех лотов набора реагентов.

Табл. 18 Внутрилабораторная воспроизводимость теста **cobas®** HBV (образцы сыворотки объемом 500 мкл) *

Номинальная концентрация (МЕ/мл)	Определенная концентрация (МЕ/мл)	Тип материала	Сыворотка крови			
			Лот 1	Лот 2	Лот 3	Все лоты
			CO	CO	CO	Общее CO
1,00E+09	5,47E+08	Плазмидная ДНК	0,05	0,06	0,03	0,05
1,00E+08	5,47E+07	Плазмидная ДНК	0,03	0,04	0,03	0,04
1,00E+07	5,47E+06	Плазмидная ДНК	0,05	0,05	0,03	0,05
1,00E+06	5,47E+05	Плазмидная ДНК	0,04	0,06	0,06	0,05
1,00E+05	5,47E+04	Плазмидная ДНК	0,04	0,03	0,03	0,04
2,00E+04	1,12E+04	Клинический образец	0,10	0,07	0,08	0,08
2,00E+03	1,09E+03	Плазмидная ДНК	0,05	0,05	0,03	0,05
1,00E+03	5,62E+02	Клинический образец	0,03	0,14	0,03	0,09
1,00E+03	5,47E+02	Плазмидная ДНК	0,04	0,05	0,04	0,04
1,00E+02	5,62E+01	Клинический образец	0,09	0,06	0,07	0,07
1,00E+02	5,47E+01	Плазмидная ДНК	0,05	0,07	0,04	0,06
5,00E+01	2,81E+01	Клинический образец	0,07	0,06	0,10	0,08

* Значения концентраций рассматривали как имеющие log-нормальное распределение и анализировали выраженными в $\log_{10}$. Столбцы со значениями стандартного отклонения (CO) представляют значения концентрации в логарифмической шкале для каждого из трех лотов набора реагентов.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 19 Внутрилабораторная воспроизводимость теста **cobas®** HBV (образцы плазмы с ЭДТА объемом 200 мкл) *

Номинальная концентрация (МЕ/мл)	Определенная концентрация (МЕ/мл)	Тип материала	Плазма с ЭДТА			
			Лот 1	Лот 2	Лот 3	Все лоты
			CO	CO	CO	Общее CO
1,00E+08	1,28E+08	Плазмидная ДНК	0,04	0,05	0,03	0,04
1,00E+07	1,28E+07	Плазмидная ДНК	0,06	0,04	0,02	0,04
1,00E+06	1,28E+06	Плазмидная ДНК	0,03	0,04	0,04	0,03
1,00E+05	1,28E+05	Плазмидная ДНК	0,02	0,06	0,05	0,05
2,00E+04	1,71E+04	Клинический образец	0,03	0,05	0,03	0,04
2,00E+03	2,57E+03	Плазмидная ДНК	0,05	0,06	0,05	0,05
1,00E+03	8,54E+02	Клинический образец	0,07	0,05	0,03	0,05
1,00E+03	1,28E+03	Плазмидная ДНК	0,06	0,07	0,03	0,05
1,00E+02	8,54E+01	Клинический образец	0,09	0,09	0,07	0,09
1,00E+02	1,28E+02	Плазмидная ДНК	0,06	0,09	0,11	0,09

* Значения концентраций рассматривали как имеющие log-нормальное распределение и анализировали выраженными в $\log_{10}$. Столбцы со значениями стандартного отклонения (CO) представляют значения концентрации в логарифмической шкале для каждого из трех лотов набора реагентов.

Табл. 20 Внутрилабораторная воспроизводимость теста **cobas®** HBV (образцы сыворотки объемом 200 мкл) *

Номинальная концентрация (МЕ/мл)	Определенная концентрация (МЕ/мл)	Тип материала	Сыворотка крови			
			Лот 1	Лот 2	Лот 3	Все лоты
			CO	CO	CO	Общее CO
1,00E+09	7,92E+08	Плазмидная ДНК	0,04	0,03	0,03	0,04
1,00E+08	7,92E+07	Плазмидная ДНК	0,07	0,05	0,06	0,06
1,00E+07	7,92E+06	Плазмидная ДНК	0,04	0,03	0,04	0,04
1,00E+06	7,92E+05	Плазмидная ДНК	0,03	0,05	0,04	0,04
1,00E+05	7,92E+04	Плазмидная ДНК	0,06	0,07	0,03	0,06
2,00E+04	1,12E+04	Клинический образец	0,16	0,08	0,03	0,11
2,00E+03	1,58E+03	Плазмидная ДНК	0,05	0,04	0,05	0,05
1,00E+03	5,62E+02	Клинический образец	0,07	0,04	0,04	0,05
1,00E+03	7,92E+02	Плазмидная ДНК	0,07	0,05	0,06	0,06
1,00E+02	5,62E+01	Клинический образец	0,09	0,10	0,07	0,09
1,00E+02	7,92E+01	Плазмидная ДНК	0,08	0,09	0,09	0,08

* Значения концентраций рассматривали как имеющие log-нормальное распределение и анализировали выраженными в $\log_{10}$. Столбцы со значениями стандартного отклонения (CO) представляют значения концентрации в логарифмической шкале для каждого из трех лотов набора реагентов.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Определение и верификация генотипов

Способность теста **cobas**® HBV выявлять генотипы ВГВ определяли следующим образом.

- Определение предела обнаружения для генотипов от B до H и распространенного мутанта precore в образцах плазмы с ЭДТА и сыворотки крови по протоколам постановки для объема 500 мкл.
- Верификация предела обнаружения для генотипов от B до H и распространенного мутанта precore в образцах плазмы с ЭДТА и сыворотки крови по протоколам постановки для объема 200 мкл.
- Верификация линейности для генотипов от B до H и распространенного мутанта precore.

Предел обнаружения для генотипов от B до H и распространенного мутанта precore

Предел обнаружения для теста **cobas**® HBV определяли методом анализа серии разведений для семи разных генотипов (B, C, D, E, F, G, H) и распространенного мутанта precore (G1896A; C1858T) в ВГВ-негативной человеческой плазме с ЭДТА и сыворотке крови по протоколам постановки для объема 500 мкл. Панели из восьми концентраций, а также негативный образец тестировали с использованием трех лотов наборов реагентов **cobas**® HBV в нескольких постановках в течение нескольких дней несколькими операторами на нескольких приборах.

Результаты для образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови объемом 500 мкл приведены в Табл. 21 и Табл. 22 соответственно. Полученные результаты продемонстрировали, что тест **cobas**® HBV выявляет все генотипы ВГВ с пределом обнаружения (LoD), аналогичным генотипу A ВГВ.

Табл. 21 Предел обнаружения для генотипов ДНК ВГВ в плазме с ЭДТА (500 мкл)

Генотип	LoD по PROBIT при частоте выявления 95 %	95 %-ый доверительный интервал
Генотип B	3,45 МЕ/мл	От 2,95 МЕ/мл до 4,32 МЕ/мл
Генотип C	4,13 МЕ/мл	От 3,32 МЕ/мл до 5,82 МЕ/мл
Генотип D	4,52 МЕ/мл	От 3,59 МЕ/мл до 6,49 МЕ/мл
Генотип E	3,21 МЕ/мл	От 2,76 МЕ/мл до 3,98 МЕ/мл
Генотип F	1,87 МЕ/мл	От 1,66 МЕ/мл до 2,24 МЕ/мл
Генотип G	2,49 МЕ/мл	От 2,17 МЕ/мл до 3,02 МЕ/мл
Генотип H	6,55 МЕ/мл	От 5,33 МЕ/мл до 8,77 МЕ/мл
Мутант precore	2,38 МЕ/мл	От 2,08 МЕ/мл до 2,90 МЕ/мл

Табл. 22 Предел обнаружения для генотипа ДНК ВГВ в сыворотке крови (500 мкл)

Генотип	LoD по PROBIT при частоте выявления 95 %	95 %-ый доверительный интервал
Генотип B	3,30 МЕ/мл	От 2,76 МЕ/мл до 4,30 МЕ/мл
Генотип C	3,34 МЕ/мл	От 2,83 МЕ/мл до 4,23 МЕ/мл
Генотип D	2,59 МЕ/мл	От 2,17 МЕ/мл до 3,42 МЕ/мл
Генотип E	2,67 МЕ/мл	От 2,25 МЕ/мл до 3,49 МЕ/мл
Генотип F	1,98 МЕ/мл	От 1,72 МЕ/мл до 2,45 МЕ/мл
Генотип G	2,07 МЕ/мл	От 1,75 МЕ/мл до 2,66 МЕ/мл
Генотип H	3,48 МЕ/мл	От 2,89 МЕ/мл до 4,60 МЕ/мл
Мутант precore	1,65 МЕ/мл	От 1,43 МЕ/мл до 2,03 МЕ/мл

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Верификация предела обнаружения для генотипов от B до H и распространенного мутанта precore

Клинические образцы с ДНК ВГВ всех генотипов (B, C, D, E, F, G, H) и распространенного мутанта precore (G1896A; C1858T) разводили до трех разных концентраций в плазме с ЭДТА и сыворотке крови. Частоту выявления определяли при тестировании в 63 повторах для каждой концентрации. Тестирование проводили с тремя лотами набора реагентов **cobas**® HBV. Результаты для образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови объемом 200 мкл приведены в Табл. 23 и Табл. 24. Полученные результаты подтвердили способность теста **cobas**® HBV выявлять ДНК ВГВ семи разных генотипов и распространенного мутанта precore в концентрации 12,50 МЕ/мл с частотой выявления ≥ 93,65 % с верхним односторонним 95%-м доверительным интервалом 97,80 %.

Табл. 23 Верификация предела обнаружения для генотипов ДНК ВГВ в плазме с ЭДТА (200 мкл)

Генотип	6,25 МЕ/мл			12,50 МЕ/мл			18,75 МЕ/мл		
	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, % (95 % ДИ *)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, % (95 % ДИ *)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, % (95 % ДИ *)
B	63	51	80,95 (88,63)	63	63	100,00 (100,00)	63	63	100,00 (100,00)
C	63	45	71,43 (80,65)	63	62	98,41 (99,92)	62	62	100,00 (100,00)
D	61	49	80,33 (88,63)	63	63	100,00 (100,00)	62	61	98,39 (99,92)
E	63	51	80,95 (88,63)	63	63	100,00 (100,00)	63	63	100,00 (100,00)
F	63	54	85,71 (92,34)	63	63	100,00 (100,00)	63	63	100,00 (100,00)
G	63	46	73,02 (82,02)	63	63	100,00 (100,00)	63	63	100,00 (100,00)
H	63	33	52,38 (63,26)	63	59	93,65 (97,80)	63	59	93,65 (97,80)
Мутант precore	63	54	85,71 (92,34)	63	62	98,41 (99,92)	63	63	100,00 (100,00)

* Верхний односторонний доверительный интервал 95 %

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 24 Верификация предела обнаружения для генотипов ДНК ВГВ в сыворотке крови (200 мкл)

Генотип	6,25 МЕ/мл			12,50 МЕ/мл			18,75 МЕ/мл		
	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, % (95 % ДИ *)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, % (95 % ДИ *)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, % (95 % ДИ *)
B	63	51	80,95 (88,63)	63	62	98,41 (99,92)	63	63	100,00 (100,00)
C	63	54	85,71 (92,34)	63	62	98,41 (99,92)	63	63	100,00 (100,00)
D	63	53	84,13 (91,13)	63	62	98,41 (99,92)	63	63	100,00 (100,00)
E	63	54	85,71 (92,34)	62	62	100,00 (100,00)	63	63	100,00 (100,00)
F	63	59	93,65 (97,80)	63	63	100,00 (100,00)	62	62	100,00 (100,00)
G	63	59	93,65 (97,80)	62	62	100,00 (100,00)	63	63	100,00 (100,00)
H	63	47	74,60 (83,37)	63	61	96,83 (99,43)	63	62	98,41 (99,92)
Мутант precore	63	60	95,24 (98,66)	63	62	98,41 (99,92)	63	63	100,00 (100,00)

* Верхний односторонний доверительный интервал 95 %

Линейность для генотипов от B до H и распространенного мутанта precore

Серия разведений, которая использовалась для верификации линейности теста **cobas®** HBV для разных генотипов, состояла из 10 образцов, перекрывающих весь ожидаемый линейный диапазон. Высокотитражные образцы панели готовили из стоковой концентрации плазмидной ДНК, образцы панели с меньшим титром готовили путем разведения высокотитражных клинических образцов. Линейная панель была подготовлена таким образом, чтобы давать перекрывание величиной примерно 2 $\log_{10}$ между образцами двух разных типов. Ожидаемый линейный диапазон теста **cobas®** HBV составлял от LLoQ (10 МЕ/мл для образцов объемом 500 мкл, 25 МЕ/мл для образцов объемом 200 мкл) до ULoQ (1,00E+09 МЕ/мл) и содержал как минимум одно клинически важное значение. Двадцать один повтор для каждой концентрации в плазме с ЭДТА и сыворотке крови тестировали в трех лотах реагентов теста **cobas®** HBV.

Линейность в линейном диапазоне теста **cobas®** HBV была подтверждена для всех семи генотипов (B, C, D, E, F, G, H) и распространенного мутанта precore (G1896A; C1858T). Максимальное отклонение между линейной регрессией и оптимальной нелинейной регрессией не превышало ±0,2 $\log_{10}$.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Специфичность

Специфичность теста **cobas**® HBV определяли методом тестирования ВГВ-негативных образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови от индивидуальных доноров. В общей сложности тестировали 300 образцов плазмы с ЭДТА и 300 образцов сыворотки крови (всего 600 образцов) с двумя лотами набора реагентов теста **cobas**® HBV. Все образцы оказались отрицательными по ДНК ВГВ. При тестировании данной панели образцов специфичность теста **cobas**® HBV составила 100 % (при одностороннем 95%-м доверительном интервале 99,5 %).

Аналитическая специфичность

Аналитическую специфичность теста **cobas**® HBV определяли методом тестирования панели разведений микроорганизмов в позитивной по ДНК ВГВ и негативной по ДНК ВГВ плазме с ЭДТА. Микроорганизмы вносили в нормальную, не содержащую вирус человеческую плазму с ЭДТА и тестировали в присутствии и в отсутствие ДНК ВГВ. Ни один из тестировавшихся микроорганизмов, не относящихся к ВГВ, не оказывал интерферирующего влияния на результаты теста. Отрицательный результат в тесте **cobas**® HBV был получен для всех микроорганизмов в образцах без ВГВ, положительный результат был получен для всех микроорганизмов, тестировавшихся в присутствии ВГВ. Кроме того, средний $\log_{10}$ титра каждого ВГВ-позитивного образца, содержащего потенциально кросс-реактивные микроорганизмы, находился в пределах ±0,3 $\log_{10}$ от среднего $\log_{10}$ титра соответствующего положительного образца.

Табл. 25 Микроорганизмы, тестировавшиеся для определения перекрестной реактивности

Вирусы		**Бактерии**	**Дрожжи**
Аденовирус типа 5	Вирус Западного Нила	*Propionibacterium acnes*	*Candida albicans*
Цитомегаловирус	Вирус энцефалита Ст. Луис	*Staphylococcus aureus*	-
Вирус гепатита A	Вирус Денге, типы 1, 2, 3 и 4	-	-
Вирус гепатита C	Вирус FSME (штамм HYPR)	-	-
Вирус гепатита D	Вирус желтой лихорадки	-	-
Вирус иммунодефицита человека 1	Папилломавирус человека	-	-
Т-клеточный лимфотропный вирус человека 1 и 2 типа	Вирус варицелла зостер	-	-
Вирус герпеса человека типа 6	Вирус гриппа A	-	-
Вирус простого герпеса, типы 1 и 2	Вирус Зика	-	-

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Аналитическая специфичность: интерферирующие вещества

Образцы с повышенными уровнями триглицеридов (34,5 г/л), прямого билирубина (0,25 г/л), непрямого билирубина (0,25 г/л), альбумина (58,7 г/л), гемоглобина (2,9 г/л) и человеческой ДНК (2 мг/л) тестировали в присутствии и в отсутствие ДНК ВГВ. Было показано, что протестированные эндогенные вещества не оказывали интерферирующего влияния на тест **cobas®** HBV.

Также определялось потенциальное влияние аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит (РА) и антиядерных антител (АЯА).

Кроме того, лекарственные препараты, приведенные в Табл. 26, тестировали в концентрациях, превышающих в 3 раза C_{max} в присутствии и в отсутствие ДНК ВГВ.

Все потенциально интерферирующие препараты не оказывали интерферирующего влияния на результаты теста. Отрицательный результат в тесте **cobas®** HBV был получен для всех образцов без ВГВ, положительный результат был получен для всех образцов, тестировавшихся в присутствии ВГВ. Кроме того, средний $\log_{10}$ титра каждого ВГВ-позитивного образца, содержащего потенциально интерферирующие вещества, находился в пределах $\pm 0{,}5$ $\log_{10}$ среднего $\log_{10}$ титра соответствующего положительного образца.

Табл. 26 Лекарственные препараты, тестировавшиеся для определения интерферирующего влияния на количественное определение ДНК ВГВ в тесте **cobas®** HBV

Класс лекарственного препарата	**Международное непатентованное название препарата**	
Иммуномодулятор	Пегинтерферон альфа-2a	Пегинтерферон альфа-2b
	Рибавирин	-
Ингибитор проникновения ВИЧ	Маравирок	
Ингибитор интегразы ВИЧ	Элвитегравир/Кобицистат	Ралтегравир
Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ	Эфавиренз	Невирапин
	Этравирин	Рилпивирин
Ингибитор протеазы ВИЧ	Атазанавир	Лопинавир
	Типранавир	Нелфинавир
	Дарунавир	Ритонавир
	Фозампренавир	Саквинавир
Ингибитор протеазы ВГС	Боцепревир	Телапревир
	Симепревир	-
Ингибиторы обратной транскриптазы или ДНК-полимеразы	Абакавир	Тенофовир
	Эмтрицитабин	Адефовир дипивоксил
	Энтекавир	Телбивудин
	Фоскарнет	Зидовудин
	Цидофовир	Ацикловир
	Ламивудин	Валганцикловир
	Ганцикловир	Софосбувир
Препараты для лечения оппортунистических инфекцией	Азитромицин	Пиразинамид
	Кларитромицин	Рифабутин
	Этамбутол	Рифампицин
	Флуконазол	Сульфометоксазол
	Изониазид	Триметоприм

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

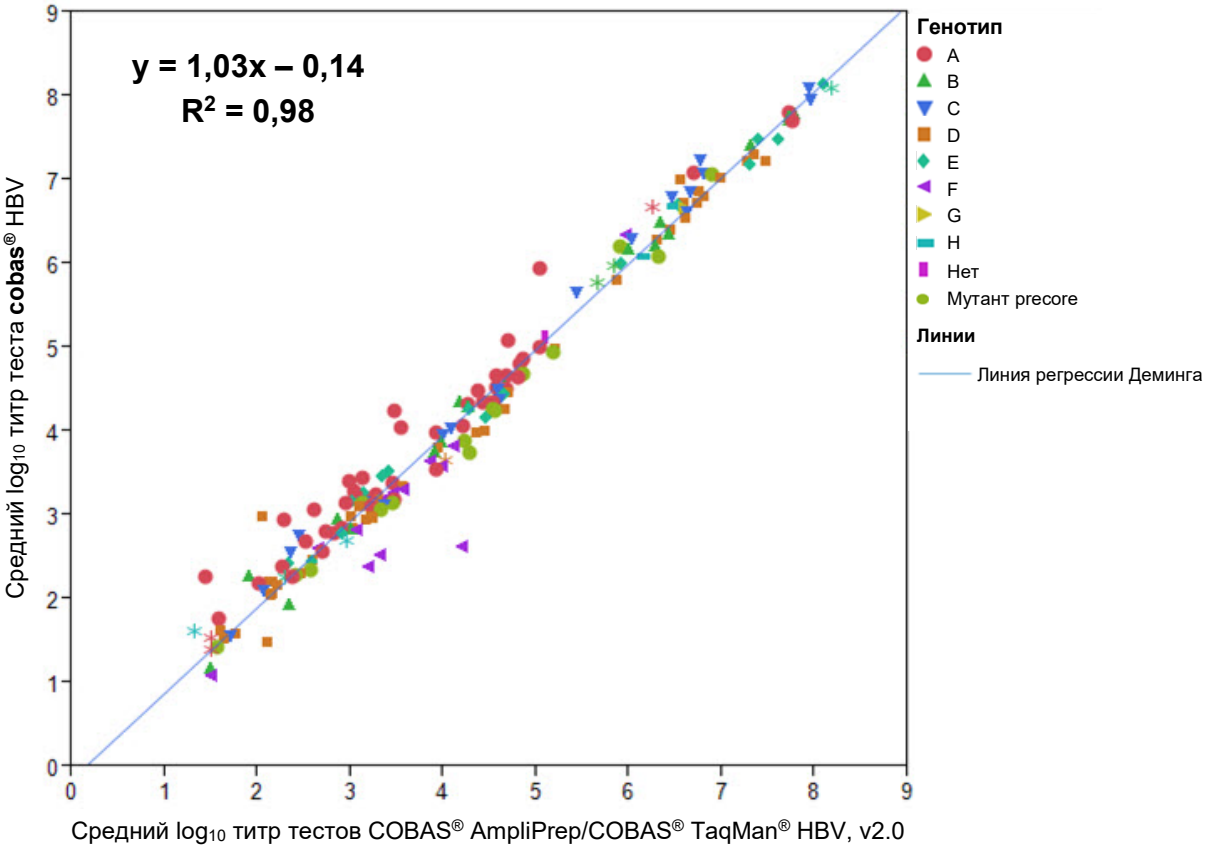
Корреляция методов

Сравнительные испытания теста cobas® HBV и теста COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HBV Test, v2.0

Сравнительные испытания тестов **cobas**® HBV и COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HBV Test, v2.0 (TaqMan® HBV Test, v2.0) проводили методом анализа образцов сыворотки крови и плазмы с ЭДТА, полученных от пациентов с ВГВ-инфекцией. Всего 103 образца плазмы с ЭДТА и 85 образцов сыворотки крови, содержащих разные генотипы ВГВ, анализировались в двух повторах и дали валидные результаты, укладывающиеся в диапазон количественного определения обоих тестов. Для полученных результатов был проведен регрессионный анализ методом Деминга. Среднее отклонение значений концентраций для тестировавшихся образцов в двух тестах составило –0,03 $\log_{10}$.

Результаты анализа методом регрессии Деминга приведены на Рис. 8.

Рис. 8 Регрессионный анализ результатов тестов **cobas**® HBV и TaqMan® HBV Test, v2.0 при тестировании образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови



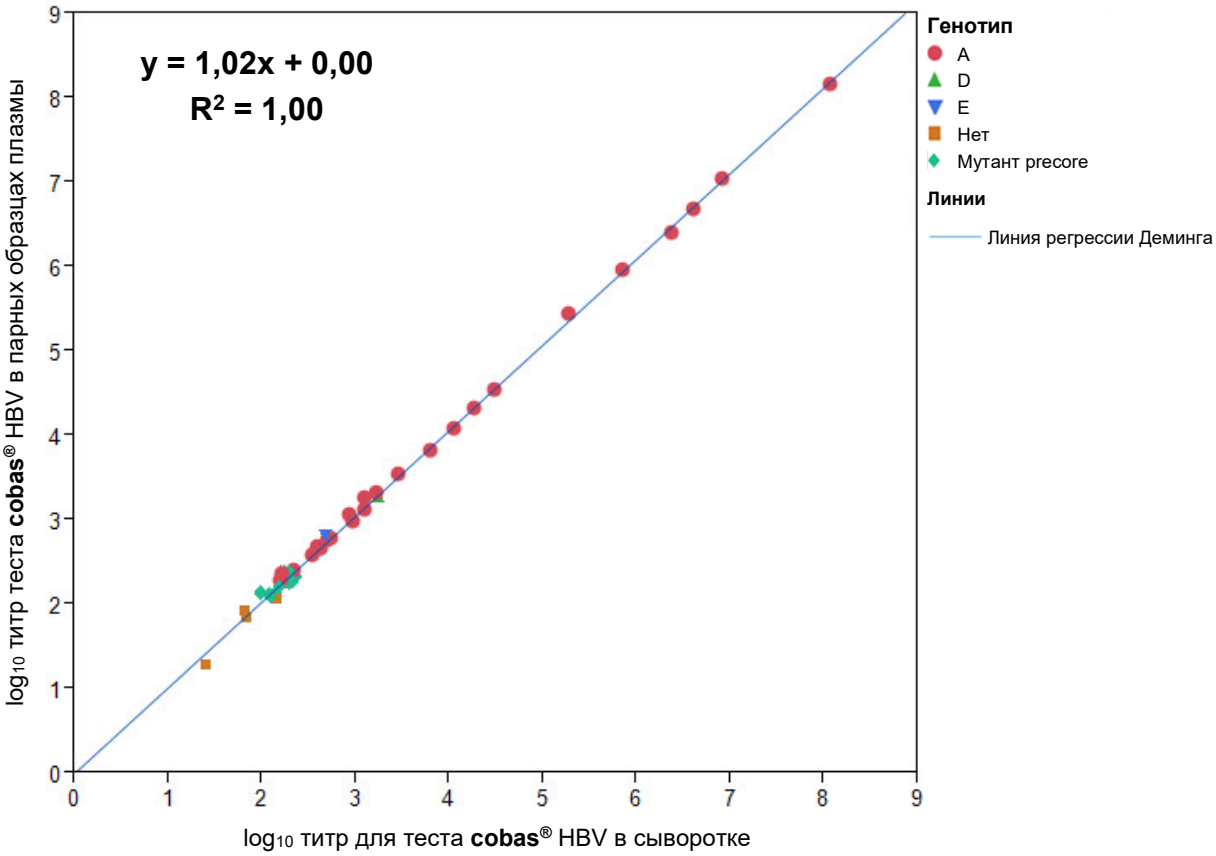
Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Эквивалентность типов образца — плазма с ЭДТА и сыворотка крови

Для оценки эквивалентности типов образца анализировали пятьдесят парных образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови. Положительные по ВГВ образцы содержали большинство генотипов в концентрациях, перекрывающих весь линейный диапазон теста.

В исследованных образцах была продемонстрирована эквивалентность результатов со средним отклонением значений концентрации 0,05 $\log_{10}$ (Рис. 9).

Рис. 9 Эквивалентность результатов при тестировании образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови



Системные ошибки

Частоту системной ошибки для теста **cobas**® HBV определяли при тестировании в 100 повторах образцов плазмы с ЭДТА и 100 повторах образцов сыворотки крови, в которые вносили мишень ВГВ (всего 200 повторов). Данные образцы тестировали при концентрации мишени, равной примерно 3 × LoD. Исследование проводили в системе **cobas**® 6800.

Полученные результаты показали, что все повторы дали положительный результат для каждой мишени, при этом частота системной ошибки составила 0 %. Нижняя граница двустороннего 95%-го доверительного интервала для каждого типа образца была равна 0 %, верхняя — 3,62 % [0 %: 3,62 %].

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Перекрестная контаминация

Частоту перекрестной контаминации в тесте **cobas**® HBV определяли при тестировании 240 повторов образцов нормальной вирус-негативной (ВИЧ, ВГС и ВГВ) человеческой плазмы с ЭДТА и 225 повторов образца ВГВ с высоким титром, равным 1,00E+09 МЕ/мл. Всего было проведено пять постановок, в которых положительные и отрицательные образцы были расставлены в шахматном порядке.

Все 240 повторов отрицательных образцов дали отрицательный результат. Таким образом, частота перекрестной контаминации составила 0 %. Нижняя граница двустороннего 95 %-го доверительного интервала была равна 0 %, верхняя — 1,53 % [0 %: 1,53 %].

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Клинические испытания теста

Исследование воспроизводимости

Воспроизводимость и вариабельность между лотами теста **cobas**® HBV оценивались с использованием плазмы с ЭДТА в системе **cobas**® 6800. Для оценки общей дисперсии использовалась смешанная модель.

Полученные результаты приведены в Табл. 27 – Табл. 30 далее.

Вариабельность между лотами

Исследование вариабельности между лотами проводилось для генотипов A и C в одной лаборатории с использованием трех лотов набора реагентов. Два оператора в лаборатории тестировали каждый лот на протяжении шести дней. Каждый день проводилось по две постановки.

Табл. 27 ниже демонстрирует процентные доли общей дисперсии, общие стандартные отклонения (СО) показателя воспроизводимости и логнормальные коэффициенты вариации (КВ) по генотипам, а также ожидаемые log_{10} концентрации ДНК ВГВ для системы **cobas**® 6800.

Табл. 27 Процентные доли общей дисперсии, общие стандартные отклонения показателя воспроизводимости и логнормальные КВ (%) для концентрации ДНК ВГВ (log_{10} МЕ/мл) по генотипам и по положительному образцу панели (между лотами) в системе **cobas**® 6800 (воспроизводимость)

	Концентрация ДНК ВГВ (log_{10} МЕ/мл)			Процентный вклад в общую дисперсию (логнормальный КВ (%))					Общая воспроизводимость	
Генотип	Ожидаемое значение	Полученное среднее значение [а]	Кол-во тестов [б]	Лот	Оператор	День	Постановка	В ходе постановки	СО [в]	Логнормальный КВ (%) [г]
A	1,48	1,50	107	13 % (12,90)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	87 % (34,68)	0,157	37,27
	2,70	2,72	108	52 % (11,96)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	48 % (11,56)	0,072	16,69
	3,70	3,64	108	60 % (14,29)	0 % (0,00)	4 % (3,55)	1 % (1,57)	36 % (11,01)	0,080	18,53
	4,70	4,65	107	47 % (13,05)	0 % (0,00)	3 % (3,22)	1 % (2,32)	49 % (13,29)	0,082	19,14
	5,70	5,67	107	53 % (13,66)	2 % (2,59)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	45 % (12,54)	0,081	18,80
	6,70	6,71	105	50 % (11,66)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	5 % (3,82)	44 % (10,92)	0,071	16,48
	7,70	7,41	108	55 % (13,08)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	4 % (3,59)	40 % (11,18)	0,076	17,65
	8,70	8,41	107	51 % (12,52)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	10 % (5,61)	38 % (10,75)	0,075	17,51

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

	Концентрация ДНК ВГВ (log_{10} МЕ/мл)			Процентный вклад в общую дисперсию (логнормальный КВ (%))					Общая воспроизводимость	
Генотип	Ожидаемое значение	Полученное среднее значение [а]	Кол-во тестов [б]	Лот	Оператор	День	Постановка	В ходе постановки	СО [в]	Логнормальный КВ (%) [г]
C	1,48	1,49	107	23 % (13,62)	1 % (2,83)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	76 % (25,26)	0,124	29,05
	2,70	2,71	105	53 % (13,92)	2 % (2,63)	3 % (3,48)	0 % (0,00)	41 % (12,27)	0,082	19,16
	3,70	3,64	107	61 % (11,67)	0 % (0,00)	0 % (0,80)	0 % (0,00)	39 % (9,37)	0,065	15,02
	4,70	4,65	106	47 % (11,44)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	53 % (12,25)	0,073	16,82
	5,70	5,69	107	60 % (14,76)	0 % (0,00)	1 % (1,51)	0 % (0,00)	39 % (11,86)	0,082	19,08
	6,70	6,69	107	48 % (11,79)	0 % (0,00)	2 % (2,31)	0 % (0,00)	50 % (12,13)	0,074	17,14
	7,70	7,38	107	51 % (11,22)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	1 % (1,57)	48 % (10,94)	0,068	15,80
	8,70	8,42	106	56 % (13,92)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	4 % (3,54)	40 % (11,72)	0,080	18,62

Примечание. В данной таблице показаны результаты с детектируемой вирусной нагрузкой. В диапазоне теста находятся результаты от 1,0E+01 МЕ/мл до 1,0E+09 МЕ/мл.

[а] С использованием процедуры SAS MIXED.
[б] Количество валидных тестов с детектируемой вирусной нагрузкой.
[в] С учетом общей вариации, полученной в ходе процедуры SAS MIXED.
[г] Логнормальный КВ (%) = sqrt(10^[CO^2 × ln(10)] – 1) × 100.
КВ (%) — коэффициент вариации в процентах; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; ВГВ — вирус гепатита B; Кол-во — количество; СО — стандартное отклонение; sqrt — квадратный корень.

В Табл. 28 ниже процент согласованности отрицательных результатов (ПСО) для системы **cobas®** 6800 для тестов с отрицательными образцами панели составил 100 %.

Табл. 28 Процент согласованности отрицательных результатов для отрицательных образцов панели (между лотами)

Ожидаемая концентрация ДНК ВГВ	Кол-во валидных тестов	Положительные результаты	Отрицательные результаты	Процент согласованности отрицательных результатов [а]	95 % ДИ [б]
Отрицательный	106	0	106	100,00	(96,58, 100,00)

[а] ПСО = (количество отрицательных результатов ÷ общее количество валидных тестов отрицательного образца панели) × 100.
[б] С использованием метода точного вычисления биномиальных доверительных интервалов Клоппера — Пирсона.
ДИ — доверительный интервал; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; ВГВ — вирус гепатита B; Кол-во — количество; ПСО — процент согласованности отрицательных результатов.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Воспроизводимость

Исследование воспроизводимости проводилось для генотипов A и C в трех лабораториях с использованием одного лота набора реагентов. Два оператора в каждой лаборатории проводили тесты на протяжении 6 дней. Каждый день проводилось по две постановки.

Табл. 29 ниже демонстрирует процентные доли общей дисперсии, общие СО показателя воспроизводимости и логнормальные КВ по генотипам, а также ожидаемые log_{10} концентрации ДНК ВГВ для системы **cobas®** 6800.

Табл. 29 Процентные доли общей дисперсии, общие стандартные отклонения показателя воспроизводимости и логнормальные КВ (%) для концентрации ДНК ВГВ (log_{10} МЕ/мл) по генотипам и по положительному образцу панели (воспроизводимость)

	Концентрация ДНК ВГВ (log_{10} МЕ/мл)			Процентный вклад в общую дисперсию (логнормальный КВ (%))					Общая воспроизводимость	
Генотип	Ожидаемое значение	Полученное среднее значение [а]	Кол-во тестов [б]	Лаборатория	Оператор	День	Постановка	В ходе постановки	СО [в]	Логнормальный КВ (%) [г]
A	1,48	1,48	107	1 % (4,21)	0 % (0,00)	5 % (7,75)	1 % (3,56)	93 % (34,98)	0,153	36,41
	2,70	2,66	108	34 % (9,53)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	16 % (6,40)	50 % (11,52)	0,070	16,33
	3,70	3,60	108	34 % (7,49)	2 % (1,90)	7 % (3,42)	0 % (0,00)	56 % (9,58)	0,055	12,80
	4,70	4,62	107	13 % (5,40)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	12 % (5,28)	75 % (13,05)	0,065	15,12
	5,70	5,63	107	37 % (7,82)	1 % (1,26)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	62 % (10,04)	0,055	12,81
	6,70	6,67	106	20 % (5,99)	3 % (2,16)	4 % (2,57)	15 % (5,16)	60 % (10,48)	0,059	13,59
	7,70	7,37	108	3 % (2,70)	2 % (2,06)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	95 % (15,12)	0,067	15,50
	8,70	8,36	107	12 % (4,32)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	2 % (1,53)	86 % (11,46)	0,053	12,36

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

	Концентрация ДНК ВГВ (log_{10} МЕ/мл)			Процентный вклад в общую дисперсию (логнормальный КВ (%))					Общая воспроизводимость	
Генотип	Ожидаемое значение	Полученное среднее значение [а]	Кол-во тестов [б]	Лаборатория	Оператор	День	Постановка	В ходе постановки	СО [в]	Логнормальный КВ (%) [г]
C	1,48	1,48	107	2 % (11,79)	1 % (7,06)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	97 % (84,30)	0,324	86,20
	2,70	2,67	105	19 % (5,94)	3 % (2,22)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	79 % (12,27)	0,060	13,84
	3,70	3,61	107	14 % (4,49)	0 % (0,00)	7 % (3,15)	0 % (0,00)	78 % (10,48)	0,051	11,84
	4,70	4,62	106	24 % (6,45)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	76 % (11,59)	0,057	13,29
	5,70	5,65	107	18 % (5,96)	0 % (0,00)	3 % (2,29)	0 % (0,00)	80 % (12,68)	0,061	14,22
	6,70	6,65	107	23 % (6,35)	6 % (3,26)	0 % (0,00)	1 % (1,33)	70 % (11,10)	0,057	13,29
	7,70	7,34	106	0 % (0,00)	3 % (2,38)	0 % (0,00)	13 % (5,12)	84 % (13,11)	0,062	14,30
	8,70	8,36	107	4 % (2,24)	0 % (0,00)	16 % (4,35)	10 % (3,46)	70 % (9,09)	0,047	10,91

Примечание. В данной таблице показаны результаты с детектируемой вирусной нагрузкой. В диапазоне теста находятся результаты от 1,0E+01 МЕ/мл до 1,0E+09 МЕ/мл.

[а] С использованием процедуры SAS MIXED.
[б] Количество валидных тестов с детектируемой вирусной нагрузкой.
[в] С учетом общей вариации, полученной в ходе процедуры SAS MIXED.
[г] Логнормальный КВ (%) = sqrt(10^[CO^2 × ln(10)] – 1) × 100.
КВ (%) — коэффициент вариации в процентах; ВГВ — вирус гепатита B; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; Кол-во — количество; СО — стандартное отклонение; sqrt — квадратный корень.

ПСО составил 100 % (106/106, 95 % ДИ: от 96,58 % до 100 %) при тестировании с отрицательным образцом панели в системе **cobas®** 6800 (см. Табл. 30 ниже).

Табл. 30 Процент согласованности отрицательных результатов при тестировании с отрицательным образцом панели (воспроизводимость) в системе **cobas®** 6800

Ожидаемая концентрация ДНК ВГВ	Кол-во тестов	Положительные результаты	Отрицательные результаты	Процент согласованности отрицательных результатов [а]	95 % ДИ [б]
Отрицательный	106	0	106	100,00	(96,58, 100,00)

[а] ПСО = (количество отрицательных результатов ÷ общее количество валидных тестов отрицательного образца панели) × 100.
[б] С использованием метода точного вычисления биномиальных доверительных интервалов Клоппера — Пирсона.
ДИ — доверительный интервал; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; ВГВ — вирус гепатита B; Кол-во — количество; ПСО — процент согласованности отрицательных результатов.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Клиническая значимость

Целью данного исследования была оценка способности теста прогнозировать клинический результат.

Для анализа использовались остаточные образцы, полученные от приблизительно 300 пациентов, которые были рандомизированы для получения терапии энтекавиром и тенофовиром или монотерапии энтекавиром на протяжении 100 недель в ходе фармацевтического клинического испытания. Дополнительно были проанализированы образцы от приблизительно 70 пациентов с хронической ВГВ-инфекцией и статусом HBeAg (–), которые получали монотерапию тенофовиром в ходе стандартной лечебной практики (Табл. 31).

Табл. 31 Группы лечения

Клиническое исследование	Статус HBeAg	Лечение	Группа лечения
Фармацевтическое клиническое испытание[21]	HBeAg (+)	монотерапия энтекавиром	Группа 1
		энтекавир + тенофовир	Группа 2
	HBeAg (-)	монотерапия энтекавиром	Группа 3 (включает до 17 пациентов, получавших лечение в ходе стандартной лечебной практики)
		энтекавир + тенофовир	Группа 4
Лечебная практика	HBeAg (-)	монотерапия тенофовиром	Группа 5

HBeAg — антиген гепатита B.

Тесты **cobas**® HBV проводились в трех лабораториях. Каждая из них была оснащена системой **cobas**® 6800. В исследовании было использовано три лота набора реагентов; каждый образец тестировался с помощью одного из лотов набора. Табл. 32 ниже демонстрирует демографические и исходные показатели пациентов, чьи образцы тестировались с использованием системы **cobas**® 6800. В данное исследование были включены пациенты как со статусом HBeAg (+), так и HBeAg (–). Данные для этих групп анализировались отдельно.

Табл. 32 Демографические и исходные показатели пациентов

Характеристики	Статистика
Всего, N	396
Возрастная группа (лет), n (%)	
< 40	186 (47,0 %)
≥ 40	210 (53,0 %)
Возраст (лет)	
Среднее значение ± СО	42 ± 15,2
Медиана	42
Диапазон	17–81
Пол, n (%)	
Мужской	276 (69,7 %)
Женский	120 (30,3 %)
Раса, n (%)	
Монголоидная	204 (51,5 %)
Негроидная/афроамериканцы	14 (3,5 %)
Европеоидная	169 (42,7 %)
Другая	9 (2,3 %)

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Генотип, n (%)	
A	64 (16,2 %)
A и G	1 (0,3 %)
B	62 (15,7 %)
C	74 (18,7 %)
D	105 (26,5 %)
E	4 (1,0 %)
F	10 (2,5 %)
Смешанный	1 (0,3 %)
Неизвестно	75 (18,9 %)
Нормальный исходный уровень АЛТ, n (%)	
Да	23 (5,8 %)
Нет	361 (91,2 %)
Неизвестно	12 (3,0 %)
Исходный уровень АЛТ (МЕ/л)	
Среднее значение ± СО	140 ± 169,9
Медиана	96
Диапазон	14–1583
ДНК ВГВ (log_{10} МЕ/мл) на исходном уровне	
Среднее значение ± СО	6,6 ± 2,38
Медиана	7,4
Диапазон	–0,0–10,1
Категория ДНК ВГВ, n (%)	
< $2,0 \times 10^3$ МЕ/мл	41 (10,4 %)
От $2,0 \times 10^3$ МЕ/мл до $2,0 \times 10^4$ МЕ/мл	13 (3,3 %)
> $2,0 \times 10^4$ МЕ/мл	330 (83,3 %)
Неизвестно	12 (3,0 %)

АЛТ — аланинаминотрансфераза; ВГВ — вирус гепатита B; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; СО — стандартное отклонение.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Прогнозирование ответа на противовирусную терапию

Определения:

- Вирусологический ответ (ВО), через 12 недель — снижение ДНК ВГВ на 2 $\log_{10}$ по сравнению с исходным уровнем
- ВО, через 24 недель — ДНК ВГВ < 2000 МЕ/мл (HBeAg (+)) или < 50 МЕ/мл (HBeAg (–))
- ВО, через 48 недель — ДНК ВГВ < 2000 МЕ/мл (HBeAg (+)) или < 50 МЕ/мл (HBeAg (–))
- ВО, через 96 недель — ДНК ВГВ < 50 МЕ/мл (конечная точка ВО)
- Конечная точка без ВО — ДНК ВГВ > 50 МЕ/мл на 96 неделе
- Биохимический ответ (БО) — нормализация АЛТ по сравнению с исходным уровнем; для мужчин АЛТ <30 МЕ/л, для женщин АЛТ < 19 МЕ/л
- Исчезновение HBeAg — изменение статуса HBeAg (+) на HBeAg (–) во время лечения

Прогнозирование вирусологического ответа на 96 неделе

В данном исследовании для оценки способности теста прогнозировать результат терапии (ВО, БО или исчезновение HBeAg) на 96 неделе использовались такие данные, как исходная концентрация ДНК ВГВ, а также ВО на 12, 24 и 48 неделях. ВО96 (ДНК ВГВ < 50 МЕ/мл) оценивался с использованием результатов одобренного теста для выявления ДНК ВГВ.

Использование теста **cobas®** HBV для измерения уровня ДНК ВГВ показало высокую корреляцию между исходной концентрацией ДНК ВГВ < 10^8 МЕ/мл и ВО на 12, 24 и 48 неделях и вероятностью достижения ВО96 для всех групп в данном исследовании (ППЗ от 79,6 % до 100 %) (см. Табл. 33 и Табл. 34 ниже).

Табл. 33 Вероятность получения вирусологического ответа на 96 неделе, если исходный уровень ДНК ВГВ < 10^8 МЕ/мл (по группам лечения)

			ПВС (%)		ОПЗ (%)		СР
Визит во время лечения	**Группа лечения**	**Оцениваемые пациенты**	**Оценка (95 % ДИ)**	**n/N**	**Оценка (95 % ДИ)**	**n/N**	**Оценка (95 % ДИ)**
Исходные значения	Группа 1	103	93,5 (82,5; 97,8)	43/46	31,6 (21,0; 44,5)	18/57	6,62 (1,81; 24,20)
	Группа 2	102	96,2 (87,0; 98,9)	50/52	4,0 (1,1; 13,5)	2/50	1,04 (0,14; 7,69)
	Группа 3	49	100,0 (92,1; 100,0)	45/45	25,0 (4,6; 69,9)	1/4	30,00 (0,83; 1087,42)
	Группа 4	48	97,9 (88,9; 99,6)	46/47	100,0 (20,7; 100,0)	1/1	92,00 (1,81; 4686,43)
	Группа 5	30	90,0 (74,4; 96,5)	27/30	НД	0	9,00 (0,15; 541,69)

Примечание. Положительное предиктивное значение (ППЗ) рассчитывается как ИП ÷ (ИП + ЛП) и означает вероятность достижения ВО96 при наличии вирусологического ответа у пациента на указанном визите.
Отрицательное предиктивное значение (ОПЗ) рассчитывается как ИО ÷ (ЛО + ИО) и означает вероятность отсутствия ВО96 при отсутствии вирусологического ответа у пациента на указанном визите.
Соотношение рисков (СР) = (ИП × ИО) ÷ (ЛП × ЛО).
95 % ДИ для ППЗ и ОПЗ рассчитывается методом Вильсона.
Значение 0,5 было подставлено в пустые клетки (ИП, ИО, ЛП и ЛО = 0) до вычисления СР, что согласуется с 95 % ДИ.
ВО, 96 неделя — ДНК ВГВ < 50 МЕ/мл (конечная точка ВО) по результатам теста COBAS® Ampliprep/COBAS® Taqman® HBV Test, версия 2.
Исходная концентрация ДНК ВГВ < 1E8 МЕ/мл по результатам детекции в системе **cobas®** 6800.
Группа 1: монотерапия энтекавиром (HBeAg (+)).
Группа 2: энтекавир + тенофовир (HBeAg (+)).
Группа 3: монотерапия энтекавиром (HBeAg (–)).
Группа 4: энтекавир + тенофовир (HBeAg (–)).
Группа 5: монотерапия тенофовиром (HBeAg (–)).
ДИ — доверительный интервал; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; ЛО — ложноотрицательный; ЛП — ложноположительный; HBeAg — антиген гепатита B; ВГВ — вирус гепатита B; НД — недоступно для расчета (на данном визите не было пациентов без ВО); ИО — истинно отрицательный; ИП — истинно положительный; ВО — вирусологический ответ; ВО96 — вирусологический ответ на 96 неделе.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 34 Вероятность получения вирусологического ответа на 96 неделе при наличии вирусологического ответа на указанном визите (по группам лечения)

			ПВС (%)		ОПЗ (%)		СР
Визит во время лечения	**Группа лечения**	**Пациенты, соответствующие критериям участия**	**Оценка (95 % ДИ)**	**n/N**	**Оценка (95 % ДИ)**	**n/N**	**Оценка (95 % ДИ)**
Неделя 12	Группа 1	103	79,6 (70,8; 86,3)	82 / 103	НД	0	3,90 (0,08; 202,63)
	Группа 2	100	97,0 (91,5; 99,0)	97 / 100	НД	0	32,33 (0,54; 1921,79)
	Группа 3	48	97,8 (88,7; 99,6)	45 / 46	0,0 (0,0; 65,8)	0 / 2	11,25 (0,28; 445,33)
	Группа 4	48	95,8 (86,0; 98,8)	46 / 48	НД	0	23,00 (0,36; 1485,21)
	Группа 5	21	85,7 (48,7; 97,4)	6 / 7	7,1 (1,3; 31,5)	1 / 14	0,46 (0,02; 8,69)
Неделя 24	Группа 1	103	96,1 (89,2; 98,7)	74 / 77	69,2 (50,0; 83,5)	18 / 26	55,50 (13,37; 230,39)
	Группа 2	102	96,7 (90,8; 98,9)	89 / 92	10,0 (1,8; 40,4)	1 / 10	3,30 (0,31; 35,08)
	Группа 3	47	100,0 (89,8; 100,0)	34 / 34	7,7 (1,4; 33,3)	1 / 13	5,67 (0,18; 179,94)
	Группа 4	49	97,7 (87,9; 99,6)	42 / 43	16,7 (3,0; 56,4)	1 / 6	8,40 (0,45; 156,19)
	Группа 5	20	94,1 (73,0; 99,0)	16 / 17	33,3 (6,1; 79,2)	1 / 3	8,00 (0,35; 184,38)
Неделя 48	Группа 1	101	89,9 (81,9; 94,6)	80 / 89	91,7 (64,6; 98,5)	11 / 12	97,78 (11,28; 847,86)
	Группа 2	97	95,9 (89,9; 98,4)	93 / 97	НД	0	23,25 (0,41; 1328,83)
	Группа 3	46	100,0 (91,6; 100,0)	42 / 42	25,0 (4,6; 69,9)	1 / 4	28,00 (0,77; 1015,78)
	Группа 4	48	97,8 (88,4; 99,6)	44 / 45	33,3 (6,1; 79,2)	1 / 3	22,00 (0,98; 494,79)
	Группа 5	28	92,3 (75,9; 97,9)	24 / 26	50,0 (9,5; 90,5)	1 / 2	12,00 (0,53; 273,05)

Примечание. Положительное предиктивное значение (ППЗ) рассчитывается как ИП ÷ (ИП + ЛП) и означает вероятность достижения ВО96 при наличии вирусологического ответа у пациента на указанном визите.
Отрицательное предиктивное значение (ОПЗ) рассчитывается как ИО ÷ (ЛО + ИО) и означает вероятность отсутствия ВО96 при отсутствии вирусологического ответа у пациента на указанном визите.
Соотношение рисков (СР) = (ИП × ИО) ÷ (ЛП × ЛО).
95 % ДИ для ППЗ и ОПЗ рассчитывается методом Вильсона.
Значение 0,5 было подставлено в пустые клетки (ИП, ИО, ЛП и ЛО = 0) до вычисления СР, что согласуется с 95 % ДИ.
ВО96 считается достигнутым, если на 96 неделе у пациента выявляется уровень ДНК ВГВ < 50 МЕ/мл согласно тесту COBAS® TaqMan® HBV Test For Use with the High Pure System.
ВО, 12 неделя — снижение ДНК ВГВ > 2 $\log_{10}$ от исходного уровня; ВО, 24 неделя — ДНК ВГВ < 2000 МЕ/мл (HBeAg (+)) или < 50 МЕ/мл (HBeAg (–)); ВО, 48 неделя — ДНК ВГВ < 2000 МЕ/мл (HBeAg (+)) или < 50 МЕ/мл (HBeAg (–)).
Группа 1: монотерапия энтекавиром (HBeAg (+)).
Группа 2: энтекавир + тенофовир (HBeAg (+)).
Группа 3: монотерапия энтекавиром (HBeAg (–)).
Группа 4: энтекавир + тенофовир (HBeAg (–)).
Группа 5: монотерапия тенофовиром (HBeAg (–)).
ДИ — доверительный интервал; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; ЛО — ложноотрицательный; ЛП — ложноположительный; HBeAg — антиген гепатита B; ВГВ — вирус гепатита B; НД — недоступно для расчета (на данном визите не было пациентов без ВО); ИО — истинно отрицательный; ИП — истинно положительный; ВО — вирусологический ответ; ВО96 — вирусологический ответ на 96 неделе.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Прогнозирование биохимического ответа на 96 неделе

Вероятность получения биохимического ответа на 96 неделе при наличии ВО в ходе лечения на неделях 12, 24 или 48 представлена в Табл. 35.

Значения ВО на 12, 24 или 48 неделях в качестве предиктора БО96 варьировались в зависимости от недели ВО и группы лечения.

Табл. 35 Вероятность биохимического ответа на 96 неделе при наличии вирусологического ответа на указанном визите (по группам лечения)

			ПВС (%)		ОПЗ (%)		СР
Визит во время лечения	**Группа лечения**	**Пациенты, соответствующие критериям участия**	**Оценка (95 % ДИ)**	**n/N**	**Оценка (95 % ДИ)**	**n/N**	**Оценка (95 % ДИ)**
Неделя 12	Группа 1	101	62,4 (52,6; 71,2)	63 / 101	НД	0	1,66 (0,03; 85,30)
	Группа 2	100	43,0 (33,7; 52,8)	43 / 100	НД	0	0,75 (0,01; 38,79)
	Группа 3	49	50,0 (36,1; 63,9)	23 / 46	66,7 (20,8; 93,9)	2 / 3	2,00 (0,17; 23,62)
	Группа 4	49	32,7 (21,2; 46,6)	16 / 49	НД	0	0,48 (0,01; 25,57)
	Группа 5	21	40,0 (16,8; 68,7)	4 / 10	90,9 (62,3; 98,4)	10 / 11	6,67 (0,60; 74,51)
Неделя 24	Группа 1	102	66,2 (55,1; 75,8)	51 / 77	60,0 (40,7; 76,6)	15 / 25	2,94 (1,16; 7,45)
	Группа 2	103	44,6 (34,8; 54,7)	41 / 92	81,8 (52,3; 94,9)	9 / 11	3,62 (0,74; 17,68)
	Группа 3	51	47,2 (32,0; 63,0)	17 / 36	33,3 (15,2; 58,3)	5 / 15	0,45 (0,13; 1,57)
	Группа 4	50	38,6 (25,7; 53,4)	17 / 44	100,0 (61,0; 100,0)	6 / 6	7,56 (0,40; 144,09)
	Группа 5	24	42,1 (23,1; 63,7)	8 / 19	80,0 (37,6; 96,4)	4 / 5	2,91 (0,27; 31,22)
Неделя 48	Группа 1	100	65,2 (54,8; 74,3)	58 / 89	81,8 (52,3; 94,9)	9 / 11	8,42 (1,71; 41,41)
	Группа 2	97	43,3 (33,9; 53,2)	42 / 97	НД	0	0,76 (0,01; 39,29)
	Группа 3	49	52,3 (37,9; 66,2)	23 / 44	40,0 (11,8; 76,9)	2 / 5	0,73 (0,11; 4,81)
	Группа 4	49	37,0 (24,5; 51,4)	17 / 46	100,0 (43,9; 100,0)	3 / 3	3,52 (0,17; 74,51)
	Группа 5	28	33,3 (18,0; 53,3)	8 / 24	75,0 (30,1; 95,4)	3 / 4	1,50 (0,13; 16,82)

Примечание. Положительное предиктивное значение (ППЗ) рассчитывается как ИП ÷ (ИП + ЛП) и означает вероятность достижения БО96 при наличии вирусологического ответа у пациента на указанном визите.
Отрицательное предиктивное значение (ОПЗ) рассчитывается как ИО ÷ (ЛО + ИО) и означает вероятность отсутствия БО96 при отсутствии вирусологического ответа у пациента на указанном визите.
Соотношение рисков (СР) = (ИП × ИО) ÷ (ЛП × ЛО).
95 % ДИ для ППЗ и ОПЗ рассчитывается методом Вильсона.
Значение 0,5 было подставлено в пустые клетки (ИП, ИО, ЛП и ЛО = 0) до вычисления СР, что согласуется с 95 % ДИ.
Группа 1: монотерапия энтекавиром (HBeAg (+)).
Группа 2: энтекавир + тенофовир (HBeAg (+)).
Группа 3: монотерапия энтекавиром (HBeAg (–)).
Группа 4: энтекавир + тенофовир (HBeAg (–)).
Группа 5: монотерапия тенофовиром (HBeAg (–)).
Биохимический ответ для пациентов с исходным повышенным уровнем АЛТ определяется как нормализация уровня АЛТ (для мужчин АЛТ < 30 МЕ/л, для женщин АЛТ < 19 МЕ/л) на 96 неделе по сравнению с исходным уровнем.
ВО, 12 неделя — снижение ДНК ВГВ > 2 $\log_{10}$ по сравнению с исходным уровнем. ВО, 24 неделя — ДНК ВГВ < 2000 МЕ/мл (HBeAg (+)) или < 50 МЕ/мл (HBeAg (–)). ВО, 48 неделя — ДНК ВГВ < 2000 МЕ/мл (HBeAg (+)) или < 50 МЕ/мл (HBeAg (–)).
АЛТ — аланинаминотрансфераза; ДИ — доверительный интервал; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; ЛО — ложноотрицательный; ЛП — ложноположительный; HBeAg — антиген гепатита B; ВГВ — вирус гепатита B; НД — недоступно для расчета (на данном визите не было пациентов без ВО); ИО — истинно отрицательный; ИП — истинно положительный; ВО — вирусологический ответ; БО96 — биохимический ответ на 96 неделе.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Прогнозирование исчезновения HBeAg

Оценка исчезновения HBeAg возможна только для пациентов с исходным статусом HBeAg (+).

Отсутствие ВО на 24 неделе тесно коррелировало с сохранением HBeAg (ОПЗ ≥ 80,0 % для групп 1 и 2), а отсутствие ВО на 48 неделе коррелировало с сохранением антигена у пациентов группы 1 (ОПЗ = 100 %) (см. Табл. 36). Так как все пациенты, получавшие комбинированную терапию (группа 2), достигли ВО к 48 неделе, расчет ОПЗ для данной группы на момент анализа не был доступен.

Табл. 36 Вероятность исчезновения у пациентов HBeAg на 96 неделе при наличии вирусологического ответа на указанном визите (по группам лечения)

			ПВС (%)		ОПЗ (%)		СР
Визит во время лечения	**Группа лечения**	**Пациенты, соответствующие критериям участия**	**Оценка (95 % ДИ)**	**n/N**	**Оценка (95 % ДИ)**	**n/N**	**Оценка (95 % ДИ)**
Неделя 12	Группа 1	102	46,1 (36,7; 55,7)	47 / 102	НД	0	0,85 (0,02; 43,91)
	Группа 2	101	41,6 (32,5; 51,3)	42 / 101	НД	0	0,71 (0,01; 36,60)
Неделя 24	Группа 1	103	52,6 (41,6; 63,3)	41 / 78	80,0 (60,9; 91,1)	20 / 25	4,43 (1,51; 13,00)
	Группа 2	104	44,1 (34,4; 54,2)	41 / 93	81,8 (52,3; 94,9)	9 / 11	3,55 (0,73; 17,33)
Неделя 48	Группа 1	101	51,1 (41,0; 61,2)	46 / 90	100,0 (74,1; 100,0)	11 / 11	23,00 (1,31; 403,28)
	Группа 2	98	40,8 (31,6; 50,7)	40 / 98	НД	0	0,69 (0,01; 35,48)

Примечание. Положительное предиктивное значение (ППЗ) рассчитывается как ИП ÷ (ИП + ЛП) и означает вероятность исчезновения HBeAg на 96 неделе при наличии вирусологического ответа у пациента на указанном визите.
Отрицательное предиктивное значение (ОПЗ) рассчитывается как ИО ÷ (ЛО + ИО) и означает вероятность сохранения HBeAg на 96 неделе при отсутствии вирусологического ответа у пациента на указанном визите.
Соотношение рисков (СР) = (ИП × ИО) ÷ (ЛП × ЛО).
95 % ДИ для ППЗ и ОПЗ рассчитывается методом Вильсона.
Значение 0,5 было подставлено в пустые клетки (ИП, ИО, ЛП и ЛО = 0) до вычисления СР, что согласуется с 95 % ДИ.
Группа 1: монотерапия энтекавиром (HBeAg (+)).
Группа 2: энтекавир + тенофовир (HBeAg (+)).
Исчезновение HBeAg считается достигнутым, если исчезновение HBeAg произошло во время терапии.
ВО, 12 неделя — снижение ДНК ВГВ > 2 $\log_{10}$ от исходного уровня; ВО, 24 неделя — ДНК ВГВ < 2000 МЕ/мл (HBeAg (+)); ВО, 48 неделя — ДНК ВГВ < 2000 МЕ/мл (HBeAg (+)).
ДИ — доверительный интервал; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; ЛО — ложноотрицательный; ЛП — ложноположительный; HBeAg — антиген гепатита B; ВГВ — вирус гепатита B; НД — недоступно для расчета (на данном визите не было пациентов без ВО); ИО — истинно отрицательный; ИП — истинно положительный; ВО — вирусологический ответ; БО96 — биохимический ответ на 96 неделе.

Результаты показывают, что тест **cobas®** HBV является эффективным средством мониторинга вирусной нагрузки у пациентов с хронической ВГВ-инфекцией в начале и на протяжении антивирусной терапии. Исследование показывает, что концентрация ДНК ВГВ на исходном уровне, снижение концентрации ДНК ВГВ к 12 неделе или концентрация ДНК ВГВ ниже указанных пороговых значений на 24 или 48 неделе лечения означают ответ на терапию. В исследовании были выявлены пациенты, достигшие вирусологического ответа, биохимического ответа, а также пациенты, у которых на 96 неделе лечения HBeAg не обнаруживался.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Заключение

Тест **cobas**® HBV позволяет количественно определить уровень ДНК ВГВ для мониторинга и прогнозирования ответа на противовирусную терапию. Результаты исследования показывают, что данный тест обладает клинической значимостью, так как позволяет фиксировать ранний ответ на терапию у пациентов с хронической ВГВ-инфекцией.

Эквивалентность/сравнение систем

Эквивалентность систем **cobas**® 5800, **cobas**® 6800 и **cobas**® 8800 была подтверждена исследованиями рабочих характеристик.

Результаты, приведенные в инструкции по применению, подтверждают одинаковые рабочие характеристики для всех систем.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Дополнительная информация

Основные характеристики теста

Тип образцов	Плазма с ЭДТА, сыворотка крови		
Минимальный необходимый объем образца	650 мкл или 350 мкл		
Обрабатываемый объем образца	500 мкл или 200 мкл		
Аналитическая чувствительность		500 мкл	200 мкл
	Плазма с ЭДТА	2,7 МЕ/мл	15,5 МЕ/мл
	Сыворотка крови	2,4 МЕ/мл	12,5 МЕ/мл
Линейный диапазон	500 мкл: от 10 МЕ/мл до 1,0E+09 МЕ/мл		
	200 мкл: от 25 МЕ/мл до 1,0E+09 МЕ/мл		
Специфичность	100 % (односторонний 95%-ный доверительный интервал: 99,5 %)		
Выявляемые генотипы	Генотипы A–H и распространенный мутант precore ВГВ		

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Условные обозначения

Приведенные ниже символы применяются для маркировки продукции для ПЦР-диагностики компании Roche.

Табл. 37 Символы, применяемые для маркировки продукции для ПЦР-диагностики компании Roche

Age/DOB	Возраст или дата рождения
SW	Вспомогательное программное обеспечение
Assigned Range [copies/mL]	Заданный диапазон (копий/мл)
Assigned Range [IU/mL]	Заданный диапазон (МЕ/мл)
EC REP	Авторизованный представитель в Европейском сообществе
BARCODE	Список штрихкодов
LOT	Номер лота
	Биологическая опасность
REF	Номер по каталогу
CE	CE маркировка соответствия требованиям ЕС — это изделие соответствует применимым требованиям для выдачи сертификата в ЕС на медицинское изделие для диагностики *in vitro*
Collect Date	Дата сбора
	Обратитесь к инструкции
Σ	Рассчитано на <*n*> тестов
CONTENT	Состав набора
CONTROL	Контроль
	Дата производства
	Устройство для исследования по месту лечения
	Устройство для самостоятельного тестирования
	Устройство не для исследования по месту лечения
	Устройство не предназначено для самостоятельного тестирования
	Дистрибьютер *(Примечание. Соответствующая страна/регион могут быть указаны под символом.)*
	Не использовать повторно
	Женский
	Только для испытаний IVD
GTIN	Глобальный номер товара
	Импортёр
IVD	Медицинское устройство для диагностики *in vitro*
LLR	Нижний предел заданного диапазона
	Мужской
	Производитель
CONTROL −	Отрицательный контроль
NON STERILE	Нестерильно
?	Ф. И. О. пациента
#	Номер пациента
	Оторвите здесь
CONTROL +	Положительный контроль
QS copies / PCR	Копии количественного стандарта (КС) на ПЦР-реакцию; при подсчете результатов значения представляйте в виде копий КС на ПЦР-реакцию.
QS IU/PCR	МЕ КС на ПЦР-реакцию; при подсчете результатов значения представляйте в виде Международных единиц (МЕ) КС на ПЦР-реакцию.
SN	Серийный номер
Site	Лаборатория
Procedure Standard	Стандартная процедура
STERILE EO	Стерилизовано этиленоксидом
	Хранить в темноте
	Температурный диапазон
TDF	Файл с описанием теста
	Этой стороной вверх
Procedure UltraSensitive	Сверхчувствительная процедура
UDI	Уникальный идентификатор устройства
ULR	Верхний предел заданного диапазона
Urine Fill Line	Линия заполнения мочой
Rx Only	Только для США. Федеральное законодательство ограничивает право продажи данного устройства терапевтом или по его рецепту.
	Использовать до

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Техническая поддержка

Для получения технической поддержки (помощи) обратитесь в местный филиал в вашем регионе: https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Производитель и импортёр

Табл. 38 Производитель и импортёр



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

Сделано в США



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Уполномоченный представитель
в Республике Беларусь:
ООО "Алмазмед"
220062, г.Минск
Пр-т Победителей, 141, помещение 9

Товарные знаки и патенты

Этот продукт защищен одним или несколькими патентами США № 8962293, 9102924, 8609340, 9234250, 8097717, 8192958, 10059993, 10358675, 8129118 и 6727067, а также их эквивалентными зарубежными патентами.

COBAS, COBAS OMNI, AMPERASE, AMPLIPREP и TAQMAN являются товарными знаками компании Roche.

Armored RNA® является товарным знаком компаний Asuragen, Inc. и Cenetron Diagnostics, Ltd.

ProClin® является зарегистрированным товарным знаком компании Rohm and Haas Company.

Vacutainer® является зарегистрированным товарным знаком компании Becton Dickinson & Company.

Все остальные торговые наименования и товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

Технология защиты от перекрестной контаминации в составе фермента AmpErase® охраняется патентом США 7,687,247, который принадлежит компании Life Technologies и передан компании Roche Molecular Systems, Inc. на основании лицензии.

См. http://www.roche-diagnostics.us/patents

Авторское право

© Roche Molecular Systems, Inc., 2021.

EC REP

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany

CE
2797

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Литература

1. Custer B, Sullivan SD, Hazlet TK, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38:S158-68. PMID: 15602165.

2. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep*. 2008;57:1-20. PMID: 18802412.

3. Hu KQ. Hepatitis B virus (HBV) infection in Asian and Pacific Islander Americans (APIAs): how can we do better for this special population? *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1824-33. PMID: 18479498.

4. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*. 2008;359:1486-500. PMID: 18832247.

5. Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment. *Liver Int*. 2009;29 Suppl 1:100-7. PMID: 19207972.

6. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol*. 2008;48:335-52. PMID: 18096267.

7. But DY, Lai CL, Yuen MF. Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2008;14:1652-6. PMID: 18350595.

8. Kao JH. Diagnosis of hepatitis B virus infection through serological and virological markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2008;2:553-62. PMID: 19072403.

9. Yuen MF, Wong DK, Fung J, et al. HBsAg Seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008;135:1192-9. PMID: 18722377.

10. Tong MJ, Hsien C, Song JJ, et al. Factors associated with progression to hepatocellular carcinoma and to death from liver complications in patients with HBsAg-positive cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2009;54:1337-46. PMID: 19242792.

11. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Med*. 2009;150:104-10. PMID: 19124811.

12. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (N Y)*. 1992;10:413-7. PMID: 1368485.

13. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94. PMID: 8908518.

14. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990;93:125-8. PMID: 2227421.

15. Pawlotsky JM, Dusheiko G, Hatzakis A, et al. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach. *Gastroenterology*. 2008;134:405-15. PMID: 18242209.

16. Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, et al. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sang*. 2001;80:63-71. PMID: 11339072.

17. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature*. 1995;373:487-93. PMID: 7845459.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

18. Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: structural basis for specificity and catalysis. *Cell*. 1995;80:869-78. PMID: 7697717.

19. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. https://www.cdc.gov/labs/pdf/CDC-BiosafetyMicrobiologicalBiomedicalLaboratories-2009-P.PDF. Accessed December 2, 2020.

20. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. https://clsi.org/media/1459/m29a4_sample.pdf. Accessed December 2, 2020.

21. Lok AS, Trinh H, Carosi G, et al. Efficacy of entecavir with or without tenofovir disoproxil fumarate for nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2012;143:619-28.e1. PMID: 22643350.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Редакция документа

Сведения о редакции документа	
Doc Rev. 1.0 12/2020	Первая публикация.
Doc Rev. 2.0 09/2021	Добавлены сведения, относящиеся к системе **cobas**® 5800 Добавлен адрес импортёра. Удалены адреса дистрибьютеров. Обновлена страница символов. В случае возникновения вопросов свяжитесь с местным представительством компании Roche.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Rx Only

cobas® CMV

Количественный тест для определения нуклеиновых кислот в системах cobas® 6800/8800

Для диагностики in vitro

cobas® CMV	P/N: 09040897190
cobas® CMV Control Kit	P/N: 09040919190
cobas® NHP Negative Control Kit	P/N: 09051554190

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Содержание

Назначение **4**

Описание теста **4**

Реагенты и материалы **7**

Реагенты и контроли теста **cobas®** CMV 7

Реагенты **cobas omni** для пробоподготовки 10

Хранение реагентов и правила работы с ними 11

Необходимые дополнительные материалы 12

Необходимое оборудование и программное обеспечение 12

Меры предосторожности и правила работы **13**

Меры предосторожности 13

Обращение с реагентами 13

Надлежащая лабораторная практика 14

Сбор, транспортировка и хранение образцов **14**

Образцы 14

Инструкция по работе с набором **16**

Рекомендации по процедуре 16

Постановка теста **cobas®** CMV 16

Результаты **17**

Контроль качества и валидности результатов 17

Интерпретация результатов 18

Ограничения процедуры 18

Доклинические испытания теста **19**

Основные характеристики набора 19

Предел обнаружения (LoD) 19

Линейный диапазон 20

Внутрилабораторная воспроизводимость 21

Верификация генотипов 21

Верификация резистентных вариантов ЦМВ 22

Специфичность 23

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Аналитическая специфичность 23
Аналитическая специфичность: интерферирующие вещества 24
Сравнение с тестом COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV Test 25
Системные ошибки 26
Перекрестная контаминация 26

Клинические испытания теста 27

Клиническая воспроизводимость 27
Оценка клинических показателей: популяция пациентов после трансплантации солидных органов (ТСО) 29
Клиническая согласованность в популяции трансплантации солидных органов (ТСО) 30
Согласование на исходном уровне 30
Анализ разрешения по дням 32
Общая согласованность при различной вирусной нагрузке 35
Сравнение методов в популяции пациентов после трансплантации солидных органов 39
Расхождения при выбранных уровнях вирусной нагрузки 43
Средняя парная разница 44
Допустимая общая разница (ДОР) 45
Согласование для отрицательных образцов 48
Оценка клинических показателей: популяция пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) 49
Клиническая согласованность в популяции ТГСК 50
Сравнение методов в популяции трансплантации гемопоэтических стволовых клеток 56
Заключение 66

Дополнительная информация 67

Основные характеристики теста 67
Условные обозначения 68
Техническая поддержка 70
Производитель и распространители 70
Товарные знаки и патенты 70
Авторское право 70
Литература 71
Редакция документа 73

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Назначение

Тест **cobas®** CMV является тестом *in vitro* для количественного определения ДНК цитомегаловируса (ЦМВ) в образцах плазмы человека с ЭДТА методом амплификации нуклеиновых кислот.

Тест **cobas®** CMV предназначен для диагностики и мониторинга ЦМВ-инфекции у пациентов после трансплантации солидных органов и гематопоэтических стволовых клеток. Тест может применяться у таких пациентов для определения необходимости начала антивирусной терапии. У пациентов, получающих терапию против ЦМВ, мониторинг концентрации ДНК применяется для определения ответа на противовирусную терапию.

Результаты теста **cobas®** CMV необходимо интерпретировать в контексте всех клинических и лабораторных данных.

Описание теста

Введение

Цитомегаловирус (ЦМВ) человека представляет собой вирусный патоген, относящийся к семейству герпесвирусов и широко распространенный во всем мире [1, 2]. У иммунокомпетентных лиц ЦМВ-инфекция обычно протекает бессимптомно, однако первичная литическая инфекция может приводить к появлению симптомов острого мононуклеоза. После заражения ЦМВ обычно персистирует в виде пожизненной латентной инфекции, способной периодически реактивироваться. Мононуклеары периферической крови миелоидной линии (но не лимфоциты) и клетки эндотелия являются основными местами репликации ЦМВ [3]. ЦМВ сохраняется в латентной форме в моноцитах/макрофагах человека [2]. Лица с латентной бессимптомной инфекцией могут выделять вирус с биологическими жидкостями организма (например, с мочой и слюной) и таким образом инфицировать других людей. У иммунокомпрометированных лиц, в том числе новорожденных, реципиентов трансплантации и пациентов со СПИД, имеется высокий риск развития тяжелой первичной ЦМВ-инфекции или реактивации латентной ЦМВ-инфекции, что сопряжено с высокой заболеваемостью и смертностью [4]. К тяжелым проявлениям ЦМВ-инфекции относят ретинит, полирадикулопатию, гастроэнтерит, гепатит, энцефалит, эзофагит, энтероколит, панкреатит, нефрит, отторжение донорского трансплантата, пневмонит и цитомегаловирусный (ЦМВ) синдром [5–7].

Современное понимание порога клинической значимости для развития инфекции ЦМВ основано на результатах исследований различными методами, популяционных исследований и наблюдений за пациентами [8–14]. В целом, высокая вирусная нагрузка связана с повышенным риском развития ЦМВ-ассоциированного заболевания. Взаимосвязь между виремией и заболеванием является сигмоидной, т. е. риск развития заболевания значительно возрастает после достижения вирусной нагрузкой ЦМВ «критического порогового значения». Например, при использовании лабораторного метода определения ДНК ЦМВ в цельной крови для обследования пациентов после трансплантации печени критическое пороговое значение составляет ≥ 5 $\log_{10}$ копий/мл ДНК ЦМВ [12]. У пациентов с ВИЧ/СПИД уровни ДНК ЦМВ коррелируют с риском развития ЦМВ-ассоциированного заболевания и общей смертностью [15–18].

Однако современные лабораторные методы количественного определения ДНК ЦМВ не стандартизованы, что приводит к высокой степени невоспроизводимости результатов между лабораториями и между тестами [19]. Валидация воспроизводимости количественного определения ДНК ЦМВ является критически важной для обеспечения адекватности результатов ведения пациентов с ЦМВ-ассоциированным заболеванием. Современные рекомендации, основанные на воспроизводимости ПЦР-тестов, предлагают рассматривать в качестве биологически значимых изменения вирусной нагрузки не менее чем в 3 раза (0,5 $\log_{10}$). Поскольку при низких концентрациях вариабельность результатов тестов возрастает, изменения вирусной нагрузки должны быть более чем пятикратными (0,7 $\log_{10}$) для того, чтобы считаться значимыми, если титры вируса находятся у нижнего предела количественного определения [11].

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Хотя точный порог обнаружения вируса все еще является предметом дискуссий из-за вариабельности результатов между тестами, концепция критического порога представляется обоснованной и была обозначена в исследованиях естественного течения заболевания, показывающих, что более высокие уровни вирусной нагрузки ЦМВ коррелируют с повышенным риском развития ЦМВ-инфекции [8–13]. В одном исследовании с помощью теста COBAS® AMPLICOR CMV MONITOR Test было показано, что пороговое критическое значение для прогноза заболевания находится между 2000 и 5000 копий/мл у серопозитивных по ЦМВ пациентов после трансплантации печени [10].

Обоснование тестирования нуклеиновых кислот (NAT)

Лабораторные методы диагностики диссеминированной ЦМВ-инфекции человека и активного висцерального заболевания включают выделение вируса культивированием в пермиссивной культуре клеток лейкоцитов периферической крови (ЛПК), гистологический анализ биопсийного материала, серологические методы, определение антигена pp65 и детекцию ДНК ЦМВ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [20]. Серологические исследования имеют значение только для определения встречи организма с ЦМВ и, соответственно, риска реактивации. Прогностическая значимость культуральных методов невелика, данный метод требует 48 часов для получения результата и имеет ограниченное применение для пациентов с иммуносупрессией. Выявление антигена pp65 трудоемко, кроме того, для данного теста образец цельной крови должен быть проанализирован в течение 6 часов после забора из-за быстрой деградации антигена при хранении [21]. Тест на антиген pp65 также трудно проводить для пациентов с нейтропенией. Прямое обнаружение ДНК ЦМВ методом ПЦР в реальном времени потенциально обладает широким динамическим диапазоном, воспроизводимостью и высокой чувствительностью.

Принципы теста

cobas® CMV — это количественный тест, проводимый в системах **cobas®** 6800 и **cobas®** 8800. **cobas®** CMV, который позволяет осуществлять детекцию и количественное определение ДНК ЦМВ в образцах плазмы инфицированных пациентов с ЭДТА. Количественное определение вирусной нагрузки проводится относительно количественного стандарта ДНК (DNA-QS), не являющейся ДНК ЦМВ, который вносится в каждый образец во время пробоподготовки. DNA-QS также используется как внутренний контроль для мониторинга всего процесса пробоподготовки и амплификации в ПЦР. Также в тесте применяются три внешних контроля: положительный высокотитражный, положительный низкотитражный и отрицательный. Высокоположительный и низкоположительный внешние контроли были получены разведением из концентрата с титром, который прослеживается до международного стандарта ЦМВ ВОЗ. Каждый лот набора для амплификации и детекции откалиброван, калибровка прослеживается до международного стандарта ЦМВ ВОЗ.

Процедуры, лежащие в основе теста

Тест **cobas®** CMV основан на полностью автоматизированной пробоподготовке (выделении и очистке нуклеиновых кислот) с последующей амплификацией в ПЦР и детекцией. Системы **cobas®** 6800/8800 состоят из модуля подачи образцов, модуля переноса, модуля обработки и аналитического модуля. Автоматизированное управление данными осуществляется в программе **cobas®** 6800/8800, которая выдает результаты всех тестов как «мишень не выявлена»; «ДНК ЦМВ выявлена, < LLoQ (ниже предела количественного определения)»; «ДНК ЦМВ выявлена, > ULoQ (выше предела количественного определения)» или «ДНК ЦМВ выявлена, концентрация в линейном диапазоне LLoQ < x < ULoQ». Результаты можно просматривать непосредственно на экране системы, экспортировать и распечатывать в виде отчета.

Нуклеиновые кислоты образца и вносимых в него молекул лямбды DNA-QS выделяются одновременно. Вирусные нуклеиновые кислоты освобождаются в результате внесения в образец протеазы и лизирующего реагента. Освободившаяся нуклеиновая кислота связывается с кремниевой поверхностью внесенных в образец магнитных стеклочастиц. Несвязавшиеся вещества и примеси, например денатурировавшие белки, клеточный дебрис, потенциальные ингибиторы ПЦР, удаляются на последующих этапах с помощью промывочного реагента, и очищенная нуклеиновая кислота элюируется со стеклочастиц буфером для элюции при повышенной температуре.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Избирательная амплификация нуклеиновой кислоты-мишени из клинического образца достигается благодаря использованию прямого и обратного праймеров, подобранных к высококонсервативным участкам вирусного гена, кодирующего ДНК-полимеразу ЦМВ (UL54). Избирательная амплификация DNA-QS достигается благодаря использованию специфичных прямого и обратного праймеров, не имеющих гомологии с геномом ЦМВ. Термостабильный фермент ДНК-полимераза используется для амплификации. Последовательности-мишени и последовательности DNA-QS амплифицируются одновременно в ПЦР с единым профилем с заданными температурными этапами и числом циклов. В состав мастермикса входит трифосфат дезоксиуридина (dUTP) вместо трифосфата дезокситимидина (dTTP), который встраивается во вновь синтезируемые цепи ДНК (ампликон) [22–24]. Любые контаминирующие ампликоны из предыдущих постановок ПЦР разрушаются ферментом AmpErase, входящим в состав ПЦР-смеси, во время нагревания на первом этапе термоциклирования. Однако вновь синтезируемые ампликоны не элиминируются, поскольку фермент AmpErase инактивируется при нагревании выше 55 °C.

Мастермикс теста **cobas®** CMV содержит один зонд для детекции последовательностей-мишеней ЦМВ и один зонд для детекции DNA-QS. Каждый зонд мечен мишень-специфичным флуоресцентным репортерным красителем, что позволяет проводить одновременную детекцию мишени ЦМВ и DNA-QS по двум разным целевым каналам [25, 26]. Флуоресцентный сигнал интактного зонда подавляется гасителем. Во время этапа амплификации ПЦР зонды гибридизуются со специфичными матрицами одноцепочечной ДНК и разрушаются вследствие 5'–3'-нуклеазной активности ДНК-полимеразы. Это приводит к разделению репортерного и гасящего красителя и генерированию флуоресцентного сигнала. На каждом цикле ПЦР увеличивается количество разрушенных зондов и происходит кумулятивный рост сигнала от репортерного красителя. Детекция в режиме реального времени и дифференциация продуктов ПЦР происходит благодаря измерению флуоресцентного сигнала от репортерных красителей вирусной мишени и DNA-QS.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Реагенты и материалы

Реагенты и контроли теста cobas® CMV

Все неоткрытые реагенты и контроли должны храниться как рекомендовано в Табл. 1 до Табл. 4.

Табл. 1 cobas® CMV

cobas® CMV
Хранить при температуре 2–8 °C
Кассета на 192 теста (P/N 09040897190)

Компоненты набора	Состав реагента	Количество в наборе 192 тестов
Раствор протеазы (PASE)	Трис буфер, < 0,05 % ЭДТА, хлорид кальция, ацетат кальция, 8 % протеаза EUH210: паспорт безопасности предоставляется по запросу. EUH208: содержит субтилизин. Может вызывать аллергическую реакцию.	22,3 мл
Количественный стандарт ДНК (DNA-QS)	Трис буфер, < 0,05 % ЭДТА, < 0,001 % не относящийся к ЦМВ конструкт ДНК, содержащий не относящиеся к ЦМВ специфичные сайты посадки праймеров и зонда (неинфекционная ДНК), < 0,002 % поли-rA РНК (синтетическая), < 0,1 % азид натрия	21,2 мл
Буфер для элюции (EB)	Трис буфер, 0,2 % метил-4-гидроксибензоат	21,2 мл
Мастермикс реагент 1 (MMX-R1)	Ацетат марганца, гидроксид калия, < 0,1 % азид натрия	7,5 мл
ЦМВ мастермикс реагент 2 (CMV MMX-R2)	Трициновый буфер, ацетат калия, < 18 % диметилсульфоксид, глицерин, < 0,1 % Tween 20, ЭДТА, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP, dUTPs, < 0,01 % прямые и обратные праймеры для ЦМВ, < 0,01 % прямые и обратные праймеры для количественного стандарта, < 0,01 % меченные флуоресцентным красителем зонды для ЦМВ и количественного стандарта ЦМВ, < 0,01 % олигонуклеотидный аптамер, < 0,1 % Z05D ДНК-полимераза, < 0,10 % фермент AmpErase (урацил-N-гликозилаза) (бактериальная), < 0,1 % азид натрия	9,7 мл

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 2 Набор контролей **cobas®** CMV Control Kit

cobas® CMV Control Kit
Хранить при 2–8 °C
(P/N 09040919190)

Компоненты набора	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения *
CMV низкотитражный положительный контроль (CMV L(+)C)	< 0,001 % синтетическая (плазмидная) ДНК ЦМВ в оболочечном белке бактериофага лямбда, нормальная человеческая плазма, негативная по ДНК ЦМВ при тестировании методом ПЦР 0,1 % консервант ProClin® 300 **	4 мл (8 × 0,5 мл)	  **ВНИМАНИЕ** H317: При контакте с кожей может вызывать аллергическую реакцию. H412: Вредно для водной флоры и фауны с долгосрочными последствиями. P261: Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/ тумана/паров/аэрозолей. P273: Избегать попадания в окружающую среду. P280: Использовать защитные перчатки. P333 + P313: При раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться за медицинской помощью. P362 + P364: Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием. P501: Утилизировать содержимое/контейнер в специализированном центре. 55965-84-9 Реакционная масса: 5-хлоро-2-метил-4-изотиазолин-3-он [EC № 247-500-7] и 2-метил-2H-изотиазол-3-он [EC № 220-239-6] (3:1).
CMV высокотитражный положительный контроль (CMV H(+)C)	< 0,001 % синтетическая (плазмидная) ДНК ЦМВ в оболочечном белке бактериофага лямбда, нормальная человеческая плазма, негативная по ДНК ЦМВ при тестировании методом ПЦР 0,1 % консервант ProClin® 300 **	4 мл (8 × 0,5 мл)	  **ВНИМАНИЕ** H317: При контакте с кожей может вызывать аллергическую реакцию. H412: Вредно для водной флоры и фауны с долгосрочными последствиями. P261: Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/ тумана/паров/аэрозолей. P273: Избегать попадания в окружающую среду. P280: Использовать защитные перчатки. P333 + P313: При раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться за медицинской помощью. P362 + P364: Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием. P501: Утилизировать содержимое/контейнер в специализированном центре. 55965-84-9 Реакционная масса: 5-хлоро-2-метил-4-изотиазолин-3-он [EC № 247-500-7] и 2-метил-2H-изотиазол-3-он [EC № 220-239-6] (3:1).

* Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.
** Опасное для здоровья вещество.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 3 Набор отрицательных контролей **cobas**® NHP Negative Control Kit

cobas® NHP Negative Control Kit
Хранить при 2–8 °C
(P/N 09051554190)

Компоненты набора	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения *
Нормальная плазма человека — отрицательный контроль (NHP-NC)	Нормальная человеческая плазма, негативная по ДНК ЦМВ при тестировании методом ПЦР < 0,1 % консервант ProClin® 300 **	16 мл (16 × 1 мл)	  **ВНИМАНИЕ** H317: При контакте с кожей может вызывать аллергическую реакцию. P261: Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/аэрозолей. P272: Не выносить загрязненную одежду с рабочего места. P280: Использовать защитные перчатки. P333 + P313: При раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться за медицинской помощью. P362 + P364: Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием. P501: Утилизировать содержимое/контейнер в специализированном центре. 55965-84-9 Реакционная масса: 5-хлоро-2-метил-4-изотиазолин-3-он [EC № 247-500-7] и 2-метил-2H-изотиазол-3-он [EC № 220-239-6] (3:1).

* Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

** Опасное для здоровья вещество.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Реагенты cobas omni для пробоподготовки

Табл. 4 Реагенты **cobas omni** для пробоподготовки *

Реагенты	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения **
Реагент cobas omni MGP Reagent (MGP) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997546190)	Магнитные стеклочастицы, трис буфер, 0,1 % метил-4-гидроксибензоат, < 0,1 % азид натрия	480 тестов	Неприменимо
Дилюент для образцов cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997511190)	Трис буфер, 0,1 % метил-4-гидроксибензоат, < 0,1 % азид натрия	4 × 875 мл	Неприменимо
Лизирующий реагент cobas omni Lysis Reagent (LYS) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997538190)	43 % (м/м) гуанидин тиоцианат ***, 5 % (м/о) полидоканол ***, 2 % (м/о) дитиотреитол, дигидрат цитрата натрия	4 × 875 мл	  **ОПАСНО** H302 + H332: Вредно при проглатывании или вдыхании. H314: Вызывает серьезные ожоги кожи и повреждения глаз. H412: Вредно для водной флоры и фауны с долгосрочными последствиями. EUH032: При контакте с кислотой выделяет особо токсичный газ. P261: Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/аэрозолей. P273: Избегать попадания в окружающую среду. P280: Использовать перчатки, спецодежду и средства для защиты глаз/лица. P303 + P361 + P353 ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ (или волосы): немедленно снять всю загрязненную одежду. Промыть кожу водой. P304 + P340 + P310: ПРИ ВДЫХАНИИ: вынести пострадавшего на свежий воздух и обеспечить ему полный покой в удобном для дыхания положении. обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту. P305 + P351 + P338 + P310: ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: осторожно промыть глаза водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы пользуетесь ими и если это легко сделать. Продолжить промывание глаз. Немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту. 593-84-0 Гуанидин тиоцианат 9002-92-0 Полидоканол 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-димеркаптобутан-2,3-диол
Промывочный реагент cobas omni Wash Reagent (WASH) Хранить при 15–30 °C (P/N 06997503190)	Дигидрат цитрата натрия, 0,1 % метил-4-гидроксибензоат	4,2 л	Неприменимо

* Данные реагенты не входят в набор **cobas**® CMV. См. перечень необходимых дополнительных материалов (Табл. 7).

** Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

*** Опасное для здоровья вещество.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Хранение реагентов и правила работы с ними

Условия хранения реагентов и работы с ними приведены в Табл. 5 и Табл. 6.

Когда реагенты не загружены в системы **cobas**® 6800/8800, они должны храниться при температурах, указанных в Табл. 5.

Табл. 5 Хранение реагентов (когда реагенты не загружены в систему)

Реагент	Температура хранения
cobas® CMV – 192	2–8 °C
cobas® CMV Control Kit	2–8 °C
cobas® NHP Negative Control Kit	2–8 °C
cobas omni Lysis Reagent	2–8 °C
cobas omni MGP Reagent	2–8 °C
cobas omni Specimen Diluent	2–8 °C
cobas omni Wash Reagent	15–30 °C

Когда реагенты загружены в системы **cobas**® 6800/8800, они хранятся при необходимых температурах и их сроки годности отслеживаются системой. Системы **cobas**® 6800/8800 допускают использование реагентов, только если они соответствуют всем условиям, приведенным в Табл. 6. Система автоматически блокирует использование реагентов с истекшим сроком годности. Табл. 6 содержит сведения об условиях использования реагентов в соответствии с требованиями систем **cobas**® 6800/8800.

Табл. 6 Требования систем **cobas**® 6800/8800 к срокам хранения реагентов

Реагент	Срок годности набора	Стабильность открытого набора	Число постановок, для которых может использоваться набор	Стабильность после загрузки (общее время в системе, вне холодильника)
cobas® CMV – 192	Не истек	90 дней после первого использования	Максимум 40 постановок	Максимум 40 часов
cobas® CMV Control Kit	Не истек	Неприменимо [a]	Неприменимо	Максимум 8 часов
cobas® NHP Negative Control Kit	Не истек	Неприменимо [a]	Неприменимо	Максимум 10 часов
cobas omni Lysis Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni MGP Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni Specimen Diluent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni Wash Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо

[a] Реагенты для однократного применения.

* Время определяется после первой загрузки реагента в системы **cobas**® 6800/8800.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Необходимые дополнительные материалы

Табл. 7 Реагенты и расходные материалы для работы с системами **cobas**® 6800/8800

Материал	P/N
Планшет для обработки образцов **cobas omni**	05534917001
Планшет для амплификации **cobas omni**	05534941001
Наконечники **cobas omni**	05534925001
Контейнер для жидких отходов **cobas omni**	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Пакет для твердых отходов и контейнер для твердых отходов или Пакет для твердых отходов с вставкой и выдвижной контейнер	07435967001 и 07094361001 или 08030073001 и 08387281001

Необходимое оборудование и программное обеспечение

Программа **cobas**® 6800/8800 и аналитический пакет **cobas**® CMV должны быть установлены на приборе (приборах). Сервер Instrument Gateway (IG) поставляется вместе с системой.

Табл. 8 Приборы

Оборудование	P/N
Система **cobas**® 6800 (опция — подвижная)	05524245001 и 06379672001
Система **cobas**® 6800 (фиксированная)	05524245001 и 06379664001
Система **cobas**® 8800	05412722001
Модуль подачи образцов	06301037001

Дополнительные сведения о первичных и вторичных пробирках для образцов, подходящих приборам, приведены в поддержке пользователя систем **cobas**® 6800/8800 и (или) в руководстве пользователя.

Примечание. Обратитесь в ваше региональное представительство Roche за подробным списком штативов для образцов, штативов для засоренных наконечников и подставок для штативов, подходящих приборам.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Меры предосторожности и правила работы

Меры предосторожности

Как и при выполнении любых тестов, соблюдение правил надлежащей лабораторной практики является условием качественного выполнения данного теста. Вследствие высокой аналитической чувствительности теста необходимо тщательно оберегать от контаминации реагенты и амплификационные смеси.

- Только для диагностики *in vitro*.
- Тест **cobas®** CMV не валидирован для использования в качестве скринингового теста на наличие ЦМВ в крови и ее продуктах.
- Все образцы нужно рассматривать как потенциально инфекционные и соблюдать при работе с ними правила биологической безопасности, приведенные в документах Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories и CLSI Document M29-A4 [27, 28] .Только персонал, обученный работе с инфекционными материалами, а также работе с тестом **cobas®** CMV и системами **cobas®** 6800/8800, может выполнять данную процедуру.
- Все материалы человеческого происхождения должны рассматриваться как потенциально инфекционные, работать с ними нужно с соблюдением стандартных мер предосторожности. При разливе материалов немедленно проведите дезинфекцию свежеприготовленным 0,5%-м раствором гипохлорита натрия в дистиллированной или деионизованной воде (соответствует разведению — 1:10 бытовой хлорки) или следуйте стандартным инструкциям, принятым в вашей лаборатории.
- Набор контролей **cobas®** CMV Control Kit и набор отрицательных контролей **cobas®** NHP Negative Control Kit содержат плазму, полученную из человеческой крови. Исходный материал тестировался методом ПЦР, при этом ДНК ЦМВ не обнаруживалась. Ни один из известных методов не может обеспечить полную гарантию отсутствия инфекционных агентов в продуктах крови человека.
- **Не замораживайте цельную кровь и другие образцы в первичных пробирках.**
- Для оптимального выполнения теста используйте только входящие в состав системы или рекомендованные для нее производителем расходные материалы.
- Паспорта безопасности материалов (SDS) доступны по запросу в вашем региональном представительстве компании Roche.
- Внимательно следуйте рекомендациям и инструкциям для корректного проведения теста. Любое отклонение от инструкции может повлиять на результаты теста.
- Ложноположительные результаты могут быть получены при отсутствии адекватного контроля перекрестных контаминаций образцов на этапах пробоподготовки.
- При возникновении любых серьезных происшествий при использовании теста сообщите местному уполномоченному органу.

Обращение с реагентами

- Работайте со всеми реагентами, контролями и образцами в соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики для предотвращения перекрестной контаминации образцов и контролей.
- Перед началом работы осмотрите все кассеты реагентов, дилюент, лизирующий реагент и промывочный реагент и убедитесь в отсутствии протекания. При наличии протекания не используйте данный материал для постановки теста.
- Лизирующий реагент **cobas omni** Lysis Reagent содержит гуанидин тиоцианат — потенциально опасное вещество. Не допускайте попадания реагента на кожу, в глаза, на слизистые оболочки. В случае попадания немедленно смойте большим количеством воды; в противном случае может возникнуть ожог.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Реагенты наборов **cobas®** CMV, реагент **cobas omni** MGP Reagent и дилюент для образцов **cobas omni** Specimen Diluent содержат в качестве консерванта азид натрия. Не допускайте попадания реагента на кожу, в глаза, на слизистые оболочки. В случае попадания немедленно смойте большим количеством воды; в противном случае может возникнуть ожог. При проливе этих реагентов залейте их водой и затем вытрите.
- Не допускайте контакта лизирующего реагента **cobas omni** Lysis Reagent, содержащего гуанидин тиоцианат, с раствором гипохлорита натрия (хлорки). Данная смесь может выделять высокотоксичный газ.
- Утилизируйте все материалы, контактировавшие с образцами и реагентами, в соответствии с государственными, федеральными и региональными правилами.

Надлежащая лабораторная практика

- Не пипетируйте ртом.
- Не ешьте, не пейте и не курите в рабочих лабораторных помещениях.
- Работайте с любыми реагентами и образцами в средствах для защиты глаз, лабораторном халате и одноразовых перчатках. Для предотвращения контаминаций меняйте перчатки после работы с образцами, прежде чем начать работу с реагентами наборов **cobas®** CMV и **cobas omni**. Не допускайте контаминации перчаток при работе с образцами и контролями.
- Тщательно мойте руки после работы с образцами и компонентами набора и после снятия перчаток.
- Тщательно очищайте и дезинфицируйте все рабочие поверхности свежеприготовленным 0,5%-м раствором гипохлорита натрия в дистиллированной или деионизированной воде (разведите бытовую хлорку в соотношении 1:10), затем протирайте их 70%-м этанолом.
- При разлитии материала в приборе **cobas®** 6800/8800 проведите очистку и дезинфекцию поверхности прибора(ов) в соответствии с инструкциями в поддержке пользователя и/или руководстве пользователя систем **cobas®** 6800/8800.

Сбор, транспортировка и хранение образцов

Примечание. Работайте со всеми образцами и контролями как с потенциально инфекционными материалами.
Храните все образцы при рекомендованных температурах.
Стабильность образцов снижается при повышенных температурах.
При работе с замороженными образцами во вторичных пробирках поместите образцы в условия комнатной температуры (15–30 °C) до полного оттаивания, затем быстро перемешайте (например, на вортексе в течение 3–5 секунд) и осадите в центрифуге весь объем образца на дно пробирки.

Образцы

- Кровь должна быть собрана в пробирки для отделения плазмы BD Vacutainer® PPT™ для молекулярной диагностики или в стерильные пробирки с ЭДТА в качестве антикоагулянта. Следуйте инструкциям производителя пробирок. См. Рис. 1.
- Образцы цельной крови, собранные в пробирки для отделения плазмы BD Vacutainer® PPT™ для молекулярной диагностики или в стерильные пробирки с ЭДТА в качестве антикоагулянта, могут храниться и (или) транспортироваться до 24 часов при температуре 2–25 °C до отделения плазмы. Центрифугирование необходимо проводить в соответствии с инструкциями производителя.
- После отделения плазмы образцы могут храниться во вторичных пробирках до 6 дней при температуре 2–8 °C или до 12 недель при температуре ≤ –18 °C.
- Образцы плазмы стабильны до четырех циклов оттаивания/замораживания при хранении при температуре ≤ –18 °C.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Рис. 1 Условия хранения образцов



- Если необходимо транспортировать образцы, они должны быть упакованы и маркированы в соответствии с правилами транспортировки образцов и инфекционных агентов, действующими в вашей стране, и (или) международными правилами.

Примечание. В качестве альтернативы цельная кровь в пробирках для отделения плазмы BD Vacutainer® PPT™ для молекулярной диагностики или в стерильных пробирках с ЭДТА в качестве антикоагулянта может храниться и (или) транспортироваться в течение 36 часов при температуре 2–25 °C до отделения плазмы, однако отделенная затем плазма не может храниться дольше и должна быть сразу включена в анализ.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Инструкция по работе с набором

Рекомендации по процедуре

- Не используйте реагенты набора **cobas**® CMV, набор контролей **cobas**® CMV Control Kit, набор отрицательных контролей **cobas**® NHP Negative Control Kit и реагенты **cobas omni** после истечения их сроков годности.
- Не используйте повторно расходные материалы. Они предназначены только для однократного применения.
- Инструкции по эксплуатации и обслуживанию приборов приведены в поддержке пользователя и/или руководстве пользователя систем **cobas**® 6800/8800.

Постановка теста cobas® CMV

Тест **cobas**® CMV можно проводить с единственным минимальным требуемым объемом образца 500 мкл. Процедура теста подробно описана в поддержке пользователя и (или) руководстве пользователя **cobas**® 6800/8800. Рис. 2 ниже отражает схему постановки теста.

Рис. 2 Процедура теста **cobas**® CMV

1	Войти в систему Нажать кнопку «Start» (Запуск), чтобы подготовить систему Назначить тесты
2	Пополнить реагенты и расходные материалы по запросу системы • Загрузить тест-специфичную кассету реагентов • Загрузить кассеты с контролями • Загрузить наконечники для дозаторов • Загрузить планшеты для обработки • Загрузить реагент MGP • Загрузить планшеты для амплификации • Пополнить разбавитель для образцов • Пополнить лизирующий реагент • Пополнить промывочный реагент
3	Загрузка образцов в систему • Загрузить штатив для образцов и штативы для засоренных наконечников в модуль подачи образцов • Подтвердить, что образцы были приняты в модуль переноса образцов
4	Начните постановку, нажав кнопку «Start manually» (Ручной старт) в пользовательском интерфейсе, в ином случае выберите запуск автоматически через 120 минут или если партия заполнена
5	Обзор и экспорт результатов
6	Извлеките и закройте все пробирки с образцами, отвечающие требованиям к минимальному объему, если они необходимы для будущего использования Очистка прибора: • Выгрузить пустые кассеты для контролей • Освободить отсек с планшетами для амплификации • Удалить жидкие отходы • Удалить твердые отходы

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Результаты

Системы **cobas**® 6800/8800 автоматически определяют концентрацию ДНК ЦМВ в образцах и контролях. Концентрация ДНК ЦМВ выражается в Международных единицах в миллилитре (МЕ/мл).

Контроль качества и валидности результатов

- Один отрицательный [(–) C] и два положительных контроля — низкотитражный положительный контроль [CMV L(+)C] и высокотитражный положительный контроль [CMV H(+)C] — присутствуют в каждой постановке.
- В программе **cobas**® 6800/8800 или отчете проверьте наличие флагов и соответствующих им результатов для проверки валидности постановки.
- Постановка признается валидной, если нет сигнальных сообщений системы ни для одного из трех контролей, включающих один отрицательный и два положительных: CMV L(+)C, CMV H(+)C. Результат отрицательного контроля отображается как (–) C, а результаты низкотитражного и высокотитражного положительных контролей отображаются как CMV L(+)C и CMV H(+)C.

Невалидность результатов определяется программой **cobas**® 6800/8800 автоматически на основании невалидных результатов для отрицательного и положительных контролей.

Сигнальные сообщения для контролей

Табл. 9 Сигнальные сообщения для отрицательного и положительных контролей

Отрицательный контроль	**Сообщение**	**Результат**	**Интерпретация**
(–) C	Q02 (Невалидные результаты постановки для партии контролей)	Invalid	Невалидный результат, или рассчитанный титр для отрицательного контроля не является негативным.
Положительный контроль	**Сообщение**	**Результат**	**Интерпретация**
CMV L(+)C	Q02 (Невалидные результаты постановки для партии контролей)	Invalid	Невалидный результат, или рассчитанный титр для низкотитражного положительного контроля находится вне заданного диапазона.
CMV H(+)C	Q02 (Невалидные результаты постановки для партии контролей)	Invalid	Невалидный результат, или рассчитанный титр для высокотитражного положительного контроля находится вне заданного диапазона.

Если постановка невалидна, необходимо повторить всю процедуру постановки теста, включая образцы и контроли.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Интерпретация результатов

Для валидной постановки проверьте наличие флагов для каждого образца в программе **cobas®** 6800/8800 или отчете. Интерпретация результатов должна быть следующей:

- Валидная постановка может содержать как валидные, так и невалидные результаты для образцов.

Табл. 10 Интерпретация результатов по отдельным мишеням

Результаты	Интерпретация
Target Not Detected	ДНК ЦМВ не выявлена. Интерпретируйте результат как «ЦМВ не выявлен».
< Titer Min	Рассчитанная концентрация ниже нижнего предела количественного определения (LLoQ) теста. Интерпретируйте результат как «ЦМВ выявлен, менее (минимальная концентрация)». Минимальная концентрация = 34,5 МЕ/мл.
Titer	Рассчитанная концентрация находится в пределах линейного диапазона теста: выше или равна минимальной концентрации и меньше или равна максимальной концентрации. Интерпретируйте результат как «(Концентрация) ЦМВ выявлена».
> Titer Max[a]	Рассчитанная концентрация выше верхнего предела количественного определения (ULoQ) теста. Интерпретируйте результат как «ЦМВ выявлен, более (максимальная концентрация)». Максимальная концентрация = 1,0E+07 МЕ/мл.

[a] Результат образца «> Titer Max» указывает на выявление образца, положительного по ЦМВ, в концентрации, превышающей верхний предел количественного определения теста (ULoQ). Если нужно получить количественный результат, исходный образец следует развести негативной по ЦМВ плазмой человека с ЭДТА и повторить тестирование. Затем умножьте полученный результат на коэффициент разведения.

Ограничения процедуры

- Тест **cobas®** CMV валидирован только для работы с набором контролей **cobas®** CMV Control Kit, набором отрицательных контролей **cobas®** NHP Negative Control Kit, реагентом **cobas omni** MGP Reagent, лизирующим реагентом **cobas omni** Lysis Reagent, дилюентом для образцов **cobas omni** Specimen Diluent и промывочным реагентом **cobas omni** Wash Reagent в системах **cobas®** 6800/8800.
- Надежность результатов теста зависит от адекватности сбора, хранения и обработки образцов.
- Данный тест валидирован только для тестирования образцов плазмы человека с ЭДТА. Анализ других типов образцов с помощью теста **cobas®** CMV может привести к неточным результатам. Значения вирусной нагрузки в образцах плазмы не могут сравниваться напрямую со значениями, полученными для образцов другого типа.
- Количественное определение ДНК ЦМВ зависит от методов сбора образцов, факторов пациента (например, симптомов) и (или) стадии инфекции.
- Мутации в высококонсервативных участках ДНК-полимеразы ЦМВ (UL54), являющихся мишенями теста **cobas®** CMV, могут препятствовать посадке праймеров и (или) зондов, что приведет к занижению количественной оценки вируса или невозможности его выявить. Тест **cobas®** CMV снижает этот риск за счет использования дополнительных праймеров для амплификации.
- Вследствие естественных различий между технологиями пользователю рекомендуется, прежде чем заменить одну технологию на другую, провести корреляционные испытания для двух методов, чтобы оценить возможные различия между технологиями. Пользователи должны следовать политике и процедурам, принятым в их учреждении.
- Тест **cobas®** CMV не предназначен для применения в качестве скринингового теста на присутствие ЦМВ в крови или ее продуктах и не оценивался в качестве диагностического теста для подтверждения ЦМВ-инфекции.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Доклинические испытания теста

Основные характеристики набора

Предел обнаружения (LoD)

Международный стандарт ВОЗ

Предел обнаружения теста **cobas**® CMV определяли методом анализа серии разведений 1-го Международного стандарта ВОЗ для ДНК ЦМВ человека для диагностических тестов методом амплификации нуклеиновых кислот (1-й Международный стандарт ВОЗ HCMV), полученного от NIBSC, в ЦМВ-негативной плазме человека с ЭДТА. Панели из восьми концентраций, а также негативный образец тестировали с использованием трех лотов наборов реагентов **cobas**® CMV в нескольких постановках в течение нескольких дней несколькими операторами на нескольких приборах.

Результаты, полученные для образцов плазмы с ЭДТА, приведены в Табл. 11. Исследование показало, что тест **cobas**® CMV позволяет обнаружить ДНК ЦМВ в концентрации, равной 23 МЕ/мл или выше, с частотой выявления ≥ 95 %.

Табл. 11 Предел обнаружения для образцов плазмы с ЭДТА

Номинальная концентрация (ДНК ЦМВ, МЕ/мл)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, %
92,0	189	189	100,00
46,0	189	188	99,47
34,5	188	187	99,47
23,0	189	181	95,77
11,5	189	158	83,60
5,8	189	117	61,60
2,9	189	66	34,92
1,4	189	28	14,81
0,0	189	0	0,00
Предел обнаружения по PROBIT при частоте выявления 95 %	20,6 МЕ/мл Доверительный интервал 95 %: 17,9–24,3 МЕ/мл		

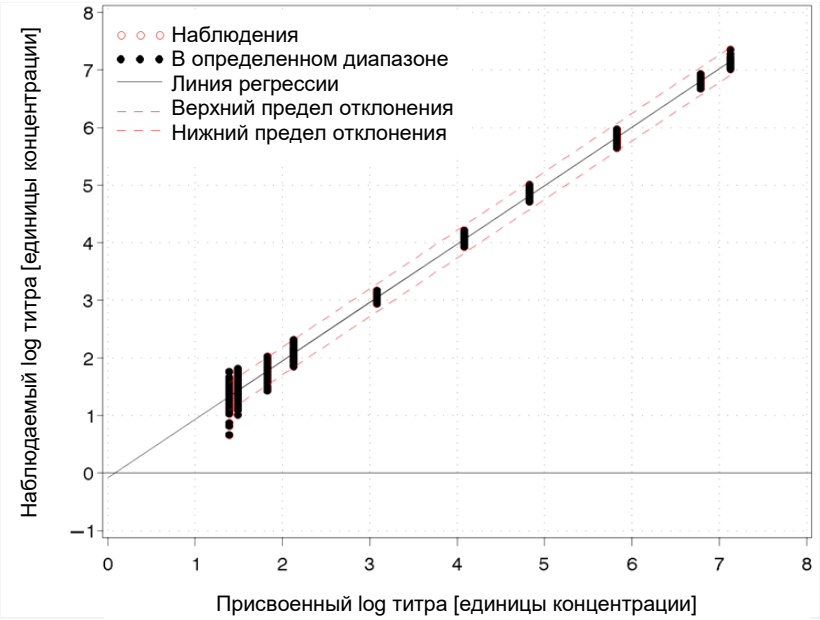
Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Линейный диапазон

Линейность теста **cobas**® CMV определяли методом тестирования серии разведений, состоящей из 10 образцов ДНК ЦМВ генотипа gB-1 в концентрациях, перекрывающих линейный диапазон теста (от 2,45E+01 МЕ/мл до 1,34E+07 МЕ/мл). Тестирование проводили в 48 повторах для каждой концентрации с тремя лотами набора реагентов **cobas**® CMV, результаты представлены на Рис. 3.

Было продемонстрировано, что тест **cobas**® CMV является линейным в диапазоне от 2,45E+01 МЕ/мл до 1,34E+07 МЕ/мл.

Рис. 3 Линейный диапазон определения в плазме с ЭДТА



Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Внутрилабораторная воспроизводимость

Воспроизводимость теста **cobas**® CMV определяли методом анализа серии разведений высокотитражного культурального ЦМВ (штамм Merlin, генотип gB-1) в ЦМВ-негативной плазме с ЭДТА. Всего тестировали десять разведений в 48 повторах для каждого разведения с тремя лотами набора реагентов **cobas**® CMV на трех приборах с участием трех операторов на протяжении 12 дней. Каждый образец проходил полную постановку теста **cobas**® CMV в полностью автоматизированных системах **cobas**® 6800/8800. Таким образом, данные по воспроизводимости отражают все аспекты тестирования. Полученные результаты приведены в Табл. 12.

Тест **cobas**® CMV продемонстрировал высокую воспроизводимость для трех лотов набора реагентов, тестировавшихся в диапазоне концентраций от 2,45E+01 МЕ/мл до 1,34+07 МЕ/мл.

Табл. 12 Внутрилабораторная воспроизводимость теста **cobas**® CMV

Номинальная концентрация (МЕ/мл)	Определенная концентрация (МЕ/мл)	Плазма с ЭДТА			
		Лот 1	Лот 2	Лот 3	Все лоты
		CO	CO	CO	Общее CO
2,00E+07	1,34E+07	0,03	0,06	0,02	0,04
9,11E+06	6,11E+06	0,04	0,04	0,03	0,04
1,00E+06	6,71E+05	0,05	0,03	0,06	0,05
1,00E+05	6,71E+04	0,06	0,05	0,03	0,05
1,80E+04	1,21E+04	0,06	0,04	0,05	0,05
1,80E+03	1,21E+03	0,04	0,03	0,04	0,04
2,00E+02	1,34E+02	0,13	0,10	0,11	0,12
1,00E+02	6,71E+01	0,14	0,11	0,09	0,12
4,60E+01	3,09E+01	0,20	0,23	0,17	0,20
3,65E+01	2,45E+01	0,22	0,20	0,23	0,22

Верификация генотипов

Способность теста **cobas**® CMV выявлять генотипы ЦМВ гликопротеина B определяли следующим образом.

- Верификация предела обнаружения генотипов от 2 до 4 гликопротеина B.
- Верификация линейного диапазона для генотипов от 2 до 4.

Верификация предела обнаружения для генотипов гликопротеина B gB-2, gB-3 и gB-4

Образцы супернатанта клеточных культур ЦМВ трех генотипов гликопротеина B (gB-2, gB-3 и gB-4) разводили до трех различных концентраций в ЦМВ-негативной плазме с ЭДТА. Частоту выявления определяли при тестировании в 63 повторах для каждой концентрации. Тестирование проводили с тремя лотами набора реагентов **cobas**® CMV. Полученные результаты приведены в Табл. 13. Данные результаты подтверждают, что тест **cobas**® CMV позволяет выявлять ДНК ЦМВ трех разных генотипов ЦМВ в концентрации, равной 34,5 МЕ/мл, с частотой выявления ≥ 95 %.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 13 Верификация предела обнаружения генотипов ДНК ЦМВ

Генотип	17,25 МЕ/мл			34,5 МЕ/мл			51,75 МЕ/мл		
	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, % (95 % ДИ *)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, % (95 % ДИ *)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, % (95 % ДИ *)
gB-2	63	61	96,8 (99,6 %)	63	63	100,0 (100,0)	63	63	100,0 (100,0)
gB-3	63	57	90,5 (96,4 %)	63	63	100,0 (100,0)	63	63	100,0 (100,0)
gB-4	63	55	87,3 (94,4 %)	63	63	100,0 (100,0)	63	63	100,0 (100,0)

* Верхний односторонний доверительный интервал 95 %

Верификация линейного диапазона для генотипов gB-2, gB-3 и gB-4

Для верификации линейности теста **cobas**® CMV для разных генотипов вируса использовали серии разведений семи образцов, перекрывающие линейный диапазон теста. Тестирование проводили с двумя лотами реагентов **cobas**® CMV; каждую концентрацию тестировали в образцах плазмы с ЭДТА в 16 повторах.

Линейный диапазон теста **cobas**® CMV был подтвержден для всех трех генотипов ЦМВ (gB-2, gB-3 и gB-4).

Верификация резистентных вариантов ЦМВ

Способность теста **cobas**® CMV выявлять лекарственно-резистентные варианты ЦМВ определяли указанным ниже образом.

- Верификация предела обнаружения для лекарственно-резистентных вариантов ЦМВ (резистентность к ганцикловиру, валганцикловиру, цидофовиру или фоскарнету).
- Верификация линейного диапазона для лекарственно-резистентных вариантов ЦМВ (резистентность к ганцикловиру, валганцикловиру, цидофовиру или фоскарнету).

Верификация предела обнаружения для лекарственно-резистентных вариантов ЦМВ (резистентность к фоскарнету или ганцикловиру, валганцикловиру или цидофовиру)

Супернатанты клеточных культур двух разных лекарственно-резистентных вариантов ЦМВ (резистентность к фоскарнету или ганцикловиру, валганцикловиру или цидофовиру) разводили до трех различных концентраций в ЦМВ-негативной плазме с ЭДТА. Частоту выявления определяли при тестировании в 63 повторах для каждой концентрации. Тестирование проводили с тремя лотами набора реагентов **cobas**® CMV. Полученные результаты приведены в Табл. 14. Данные результаты подтверждают, что тест **cobas**® CMV позволяет выявлять ДНК ЦМВ двух разных вариантов, резистентных к фоскарнету или ганцикловиру, валганцикловиру или цидофовиру в концентрации, равной 34,5 МЕ/мл, с частотой выявления ≥ 95 %.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 14 Верификация предела обнаружения для лекарственно-резистентных вариантов ЦМВ

Лекарственная резистентность	Мутация в UL54	17,25 МЕ/мл			34,5 МЕ/мл			51,75 МЕ/мл		
		Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, % (95 % ДИ *)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, % (95 % ДИ *)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления, % (95 % ДИ *)
Фоскарнет	E756Q	63	58	92,1 (97,4 %)	63	63	100,0 (100,0)	63	63	100,0 (100,0)
Ганцикловир, валганцикловир, цидофовир	L545S	63	59	93,7 (98,2 %)	63	63	100,0 (100,0)	63	63	100,0 (100,0)

* Верхний односторонний доверительный интервал 95 %

Верификация линейного диапазона для лекарственно резистентных вариантов ЦМВ (резистентность к фоскарнету или ганцикловиру, валганцикловиру или цидофовиру)

Для верификации линейности теста **cobas**® CMV для резистентных вариантов ЦМВ использовали серии разведений, состоящие из семи образцов и перекрывающие линейный диапазон теста. Тестирование проводили с двумя лотами реагентов **cobas**® CMV; каждую концентрацию тестировали в образцах плазмы с ЭДТА в 16 повторах.

Линейный диапазон теста **cobas**® CMV был подтвержден для обоих лекарственно-резистентных вариантов ЦМВ (резистентного к фоскарнету или ганцикловиру, валганцикловиру и цидофовиру).

Специфичность

Специфичность теста **cobas**® CMV определяли методом тестирования ЦМВ-негативных образцов плазмы с ЭДТА от индивидуальных доноров. Всего тестировали 608 образцов плазмы с ЭДТА с двумя лотами набора реагентов **cobas**® CMV. Все образцы оказались отрицательными по ДНК ЦМВ. При тестировании данной панели образцов специфичность теста **cobas**® CMV составила 100 % (нижний односторонний доверительный интервал 95 %: 99,5 %).

Аналитическая специфичность

Аналитическую специфичность теста **cobas**® CMV определяли методом тестирования панели разведений микроорганизмов, вносившихся в концентрации 1,00E+06 частиц, копий, МЕ, геном-эквивалентов или КОЕ/мл в ДНК ЦМВ-позитивной и ДНК ЦМВ-негативной плазме с ЭДТА. Тестировавшиеся микроорганизмы приведены в табл. 15. Каждый образец панели тестировали в тесте **cobas**® CMV. Ни один из тестировавшихся микроорганизмов, не относящихся к ЦМВ, не оказывал интерферирующего влияния на результаты теста.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 15 Микроорганизмы, тестировавшиеся для определения перекрестной реактивности

Вирусы	Бактерии	Дрожжи
Аденовирус типа 5	*Propionibacterium acnes*	*Aspergillus niger*
Полиомавирус ВК	*Staphylococcus aureus*	*Candida albicans*
Вирус Эпштейн-Барр	*Chlamydia trachomatis*	*Cryptococcus neoformans*
Вирус гепатита B	*Clostridium perfringens*	
Вирус гепатита C	*Enterococcus faecalis*	
Вирус простого герпеса типа 1	*Escherichia coli*	
Вирус простого герпеса типа 2	*Klebsiella pneumoniae*	
Вирус герпеса человека типа 6	*Listeria monocytogenes*	
Вирус герпеса человека типа 7	*Mycobacterium avium*	
Вирус герпеса человека типа 8	*Neisseria gonorrhoeae*	
Вирус иммунодефицита человека 1	*Staphylococcus epidermidis*	
Вирус иммунодефицита человека 2	*Streptococcus pyogenes*	
Папилломавирус человека	*Mycoplasma pneumoniae*	
Вирус JC (Джона Каннингема)	*Salmonella typhimurium*	
Парвовирус B19	*Streptococcus pneumoniae*	
Вирус варицелла зостер		

Аналитическая специфичность: интерферирующие вещества

Образцы с повышенными уровнями триглицеридов (34,5 г/л), прямого билирубина (0,25 г/л), непрямого билирубина (0,25 г/л), альбумина (58,7 г/л), гемоглобина (2,9 г/л) и ДНК человека (2 мг/л) тестировали в присутствии и в отсутствие ДНК ЦМВ. Было показано, что протестированные эндогенные вещества не оказывали интерферирующего влияния на тест **cobas**® CMV.

Влияние наличия аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит (РА), а также антиядерных антител определяли методом тестирования соответствующих образцов в присутствии и в отсутствие ДНК ЦМВ. Кроме того, лекарственные препараты, приведенные в Табл. 16, тестировали в концентрациях, превышающих в три раза C_{max} в присутствии и в отсутствие ДНК ЦМВ.

Все потенциально интерферирующие препараты не оказывали интерферирующего влияния на результаты теста.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 16 Лекарственные препараты, тестировавшиеся для определения интерферирующего влияния на результаты количественного определения ДНК ЦМВ в тесте **cobas**® CMV

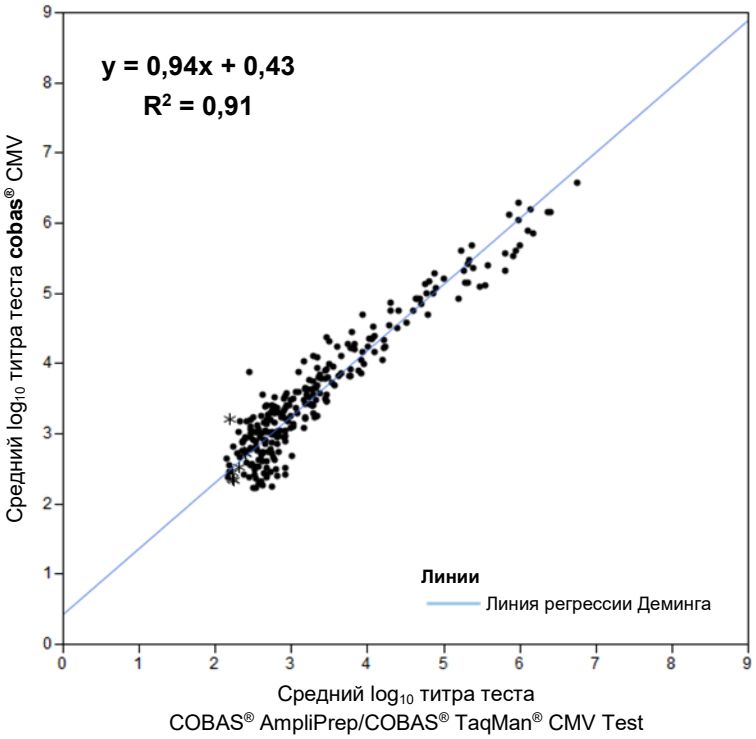
Класс лекарственного препарата	Международное непатентованное название препарата	
Антибактериальные	Цефотетан	Сульфометоксазол
	Калия клавуланат	Двунатриевый тикарциллин
	Флуконазол	Триметоприм
	Пиперациллин	Ванкомицин
	Натрия тазобактам	
Препараты для лечения герпетических инфекцией	Ганцикловир	Цидофовир
	Валганцикловир	Фоскарнет
Иммунодепрессант	Азатиоприн	Преднизон
	Циклоспорин	Сиролимус
	Эверолимус	Такролимус
	Мофетила микофенолат	
	Микофеноловая кислота	

Сравнение с тестом COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV Test

Сравнительные испытания тестов **cobas**® CMV и COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV Test проводили методом анализа образцов плазмы с ЭДТА, полученных от инфицированных ЦМВ пациентов. Все 275 образцов плазмы с ЭДТА, тестировавшиеся в двух повторах и представлявшие все генотипы ЦМВ, дали валидные результаты, укладывавшиеся в диапазон количественного определения обоих тестов. Для полученных результатов был проведен регрессионный анализ методом Деминга.

Результаты анализа методом регрессии Деминга приведены на Рис. 4.

Рис. 4 Регрессионный анализ результатов тестов **cobas**® CMV и CAP/CTM CMV Quantitative Test



Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Системные ошибки

Частоту системной ошибки для теста **cobas**® CMV определяли при тестировании в 100 повторах образцов плазмы с ЭДТА, в которую вносили содержащий ЦМВ клинический образец. Полученные образцы тестировали в концентрации примерно 3 × LoD.

Полученные результаты показали, что все повторы дали валидный результат, положительный по ЦМВ, при этом частота системной ошибки составила 0 % (доверительный интервал 95 %: 0–3,6 %).

Перекрестная контаминация

Частоту перекрестной контаминации в тесте **cobas**® CMV определяли при тестировании 240 повторов образцов нормальной ЦМВ-негативной человеческой плазмы с ЭДТА и 225 повторов образца ЦМВ с высоким титром, равным 1,00E+06 МЕ/мл. Всего было проведено пять постановок, в которых положительные и отрицательные образцы были расставлены в шахматном порядке.

Все 240 повторов отрицательных образцов дали отрицательный результат, таким образом, частота перекрестной контаминации составила 0 % (доверительный интервал 95 %: 0–1,5 %).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Клинические испытания теста

Клиническая воспроизводимость

Воспроизводимость теста **cobas®** CMV оценивалась на плазме с ЭДТА в системе **cobas®** 6800. Воспроизводимость и вариабельность результатов между лотами исследовалась в 3 лабораториях с использованием 3 лотов реагентов. Два оператора в каждой лаборатории тестировали каждый лот набора реагентов в течение 6 дней (в течение 3 дней оператором 1 и в течение 3 дней оператором 2). Каждый день выполнялось две постановки; при каждой постановке делалось 3 повтора каждого образца панели. Данные анализировали с помощью смешанной модели для оценки общей дисперсии. Результаты оценки обобщены в Табл. 17 – Табл. 19 ниже.

Табл. 17 ниже демонстрирует клиническую воспроизводимость теста в точках линейного диапазона. Показаны относительные вклады различных факторов в наблюдаемую дисперсию.

Табл. 17 Процентные доли общей дисперсии (%OB), стандартное отклонение (CO) общей воспроизводимости и логнормальный КВ (%) концентрации ДНК ЦМВ (log_{10} МЕ/мл) положительного образца панели

Ожидаемая конц. ДНК ЦМВ (log_{10} МЕ/мл)	Наблюдаемая сред. [а] конц. ДНК ЦМВ (log_{10} МЕ/мл)	Число тестов [б]	Лот %OB [в] (КВ %) [д] CO [г]	Лаборатория %OB [в] (КВ %) [д] CO [г]	Оператор/ день %OB [в] (КВ %) [д] CO [г]	Постановка %OB [в] (КВ %) [д] CO [г]	Внутри постановки %OB [в] (КВ %) [д] CO [г]	Общая воспроизво-димость CO [е]	Общая воспроизво-димость (КВ %) [ж]
2,01	2,07	324	1 % (2,97) 0,0129	6 % (6,49) 0,0282	0 % (0,00) 0,0000	3 % (4,47) 0,0194	90 % (25,15) 0,1076	0,114	26,61
3,26	3,27	322	10 % (4,29) 0,0186	13 % (4,85) 0,0210	3 % (2,50) 0,0109	0 % (0,00) 0,0000	74 % (11,71) 0,0507	0,059	13,64
3,86	3,90	324	23 % (7,26) 0,0315	0 % (0,00) 0,0000	0 % (0,22) 0,0010	0 % (0,00) 0,0000	77 % (13,50) 0,0584	0,066	15,36
6,70	6,74	324	15 % (5,16) 0,0224	3 % (2,31) 0,0100	1 % (1,52) 0,0066	0 % (0,00) 0,0000	81 % (11,98) 0,0518	0,058	13,35

Примечание. Таблица включает только результаты с детектируемой вирусной нагрузкой.

[а] Рассчитано с использованием процедуры SAS MIXED.

[б] Количество валидных тестов с детектируемой вирусной нагрузкой.

[в] %OB = процентный вклад в общую дисперсию.

[г] Рассчитано с использованием компонента дисперсии из процедуры SAS MIXED.

[д] КВ % = логнормальный процентный коэффициент вариации = кор. кв. (10^[CO^2 × ln(10)] – 1) × 100.

[е] Рассчитано с использованием общей изменчивости из процедуры SAS MIXED.

[ж] Рассчитано с использованием общей изменчивости из процедуры SAS MIXED.

ДНК = дезоксирибонуклеиновая кислота; ЦМВ = цитомегаловирус; конц. = концентрация; CO = стандартное отклонение; кор. кв. = корень квадратный.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 18 ниже показывает оценку разницы детектируемой вирусной нагрузки для каждого положительного образца панели. Обнаруживаемая кратная разница может использоваться для оценки статистически значимых изменений вирусной нагрузки пациента при серийном измерении.

Табл. 18 Разница детектируемой вирусной нагрузки в положительных образцах панели

Ожидаемая конц. ДНК ЦМВ (log_{10} МЕ/мл)	Наблюдаемая сред. конц. ДНК ЦМВ (log_{10} МЕ/мл)	Число тестов [а]	Стандартное отклонение общей воспроизводимости (log_{10} МЕ/мл)	Стандартное отклонение разницы между двумя измерениями [б]	95 % ДИ [в] (±log_{10} МЕ/мл)	Обнаруживаемая кратная разница [г]
2,01	2,07	324	0,11	0,16	0,31	2,06
3,26	3,27	322	0,06	0,08	0,16	1,46
3,86	3,90	324	0,07	0,09	0,18	1,53
6,70	6,74	324	0,06	0,08	0,16	1,45

Примечание. Таблица включает только результаты с детектируемой вирусной нагрузкой. Нижний предел количественного определения (LLoQ) для теста составляет 3,45E+01 МЕ/мл, а верхний предел количественного определения (ULoQ) составляет 1,0E+07 МЕ/мл.

[а] Количество валидных тестов с детектируемой вирусной нагрузкой.

[б] Стандартное отклонение разницы между двумя измерениями = кор. кв. (2 × (стандартное отклонение общей точности)^2).

[в] 95 % ДИ = доверительный интервал = 1,96 × стандартное отклонение разницы между двумя измерениями.

[г] Обнаруживаемая кратная разница = 10^(1,96 × кор. кв. (2 × (общее стандартное отклонение)^2)).

ДНК = дезоксирибонуклеиновая кислота; ЦМВ = цитомегаловирус; кор. кв. = корень квадратный.

Табл. 19 ниже демонстрирует воспроизводимость результатов для отрицательного образца панели для системы **cobas®** 6800.

Табл. 19 Воспроизводимость результатов для отрицательного образца панели

Ожидаемая концентрация ДНК ЦМВ	Количество валидных тестов	Положительные результаты	Отрицательные результаты	Процент согласованности отрицательных результатов [а]	95 % точный ДИ [б]
Отрицательный	323	0	323	100,00	(98,86, 100,00)

[а] Процент согласованности отрицательных результатов = (количество отрицательных результатов ÷ общее количество валидных тестов с отрицательным образцом панели) × 100 %.

[б] Рассчитано с использованием метода точного биномиального доверительного интервала Клоппера — Пирсона.

ДНК = дезоксирибонуклеиновая кислота; ЦМВ = цитомегаловирус; ДИ = доверительный интервал.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Оценка клинических показателей: популяция пациентов после трансплантации солидных органов (ТСО)

В данном исследовании оценивалось клиническое соответствие между тестом **cobas®** CMV и тестом COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV (далее TaqMan® CMV) в популяции пациентов после трансплантации солидных органов. Были протестированы образцы остаточной замороженной плазмы с ЭДТА, проспективно собранные у реципиентов трансплантата почки, участвующих в фазе 2a двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого испытания схемы профилактики ЦМВ-инфекции. Участки-мишени теста секвенировали для образцов, для которых покрытие обоими тестами составляло > 0,5 $\log_{10}$ МЕ/мл, а также для репрезентативных образцов, в которых покрытие не было определено. Значимыми считали последовательности, для которых среднее покрытие составляло > 0,9 $\log_{10}$ МЕ/мл. Идентифицировали только значимые последовательности, влияющие на мишени теста COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV.

Демографические характеристики популяции пациентов представлены в Табл. 20.

Табл. 20 Демографические и исходные клинические характеристики пациентов ТСО

Характеристики	Группы	Статистика
Число пациентов	Всего, N	107
Возраст (годы)	Среднее ± СО	49 ± 13,6
Возраст (годы)	Медиана	50
Возраст (годы)	Диапазон	18–76
Пол, n (%)	Мужской	74 (69,2 %)
Пол, n (%)	Женский	33 (30,8 %)
Национальность, n (%)	Латиноамериканцы	10 (9,3 %)
Национальность, n (%)	Не латиноамериканцы	91 (85,0 %)
Национальность, n (%)	Неизвестно	6 (5,6 %)
Раса, n (%)	Азиаты	1 (0,9 %)
Раса, n (%)	Негроидная/афроамериканцы	16 (15,0 %)
Раса, n (%)	Европеоидная	88 (82,2 %)
Раса, n (%)	Другая	2 (1,9 %)
Индукция иммуносупрессии, n (%)	Да	26 (24,3 %)
Индукция иммуносупрессии, n (%)	Нет	81 (75,7 %)
Группа исследования, n (%)	Схема профилактики ЦМВ-инфекции	53 (49,5 %)
Серологический статус по ЦМВ, n (%)	Донор положительный, реципиент отрицательный	107 (100,0 %)

Примечание. Категория «неизвестно» обозначает пациентов, для которых соответствующая информация недоступна или не сообщается.

ЦМВ = цитомегаловирус, СО = стандартное отклонение.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Клиническая согласованность в популяции трансплантации солидных органов (ТСО)

Согласование на исходном уровне

Табл. 21 – Табл. 24 ниже отражают результаты анализа согласованности между тестом **cobas®** CMV и тестом TaqMan® CMV с использованием пороговых значений: Target Not Detected (Мишень не выявлена), < 1,37E+02 / ≥ 1,37E+02 МЕ/мл, < 5,00E+02 / ≥ 5,00E+02 МЕ/мл и < 1,8E+03 / ≥ 1,8E+03 МЕ/мл, соответственно, из поддающихся оценке образцов, собранных в день начала лечения или непосредственно перед началом лечения.

Табл. 21 Анализ согласованности результатов теста **cobas®** CMV и теста TaqMan® CMV с использованием порогового значения «мишень не выявлена» (парные образцы на исходном уровне перед началом лечения ЦМВ) в популяции ТСО

Исходное значение теста cobas® CMV	**TaqMan® CMV Target Not Detected**	**TaqMan® CMV Detected**	**Всего**	**Согласованность в ряду (95 % точный ДИ) [a]**
Target Not Detected	9	0	9	100,0 % (66,4 %, 100,0 %)
Detected	2	60	62	96,8 % (88,8 %, 99,6 %)
Всего	11	60	71	-
Согласованность в колонке (95 % точный ДИ) [a]	81,8 % (48,2 %, 97,7 %)	100,0 % (94,0 %, 100,0 %)	-	-
Общий процент согласованности (95 % точный ДИ) [a]	97,2 % (90,2 %, 99,7 %)	-	-	-
Значение p [б]	0,5000	-	-	-

Примечание. В эту таблицу были включены только парные образцы, подходящие для анализа клинической согласованности на исходном уровне.

[a] Предполагаемая независимость между всеми образцами.

[б] Рассчитано с использованием критерия Мак-Немара.

1 МЕ/мл = 1,1 копии/мл.

Табл. 22 Анализ согласованности результатов теста **cobas®** CMV и теста TaqMan® CMV с использованием порогового значения 1,37E+02 МЕ/мл (парные образцы на исходном уровне перед началом лечения ЦМВ) в популяции ТСО

Исходное значение теста cobas® CMV	**Тест TaqMan® CMV < 1,37E+02 МЕ/мл (< 2,137 log_{10} МЕ/мл)**	**Тест TaqMan® CMV ≥ 1,37E+02 МЕ/мл (≥ 2,137 log_{10} МЕ/мл)**	**Всего**	**Согласованность в ряду (95 % точный ДИ) [a]**
< 1,37E+02 МЕ/мл (< 2,137 log_{10} МЕ/мл)	24	1	25	96,0 % (79,6 %, 99,9 %)
≥1,37E+02 МЕ/мл (≥ 2,137 log_{10} МЕ/мл)	5 *	41	46	89,1 % (76,4 %, 96,4 %)
Всего	29	42	71	
Согласованность в колонке (95 % точный ДИ) [a]	82,8 % (64,2 %, 94,2 %)	97,6 % (87,4 %, 99,9 %)	-	
Общий процент согласованности (95 % точный ДИ) [a]	91,5 % (82,5 %, 96,8 %)	-	-	-
Значение p [б]	0,2188	-	-	-

Примечание. В эту таблицу были включены только парные образцы, подходящие для анализа клинической согласованности на исходном уровне. Образец с результатом «Target Not Detected» (Мишень не выявлена) или детектируемой вирусной нагрузкой менее 1,37E+02 МЕ/мл был отнесен к категории «< 1,37E+02 МЕ/мл (< 2,137 log_{10} МЕ/мл)».

***** Среди 5 пациентов с противоречивыми результатами у 2 пациентов обнаружены незначительные несоответствия последовательности.

[a] Предполагаемая независимость между всеми образцами.

[б] Рассчитано с использованием критерия Мак-Немара.

1 МЕ/мл = 1,1 копии/мл.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 23 Анализ согласованности результатов теста **cobas®** CMV и теста TaqMan® CMV с использованием порогового значения 5,00E+02 МЕ/мл (парные образцы на исходном уровне перед началом лечения ЦМВ) в популяции ТСО

Исходное значение теста cobas® CMV	**Тест TaqMan® CMV < 5,00E+02 МЕ/мл (< 2,699 log_{10} МЕ/мл)**	**Тест TaqMan® CMV ≥ 5,00E+02 МЕ/мл (≥ 2,699 log_{10} МЕ/мл)**	**Всего**	**Согласованность в ряду (95 % точный ДИ) [а]**
< 5,00E+02 МЕ/мл (< 2,699 log_{10} МЕ/мл)	33	2	35	94,3 % (80,8 %, 99,3 %)
≥ 5,00E+02 МЕ/мл (≥ 2,699 log_{10} МЕ/мл)	7 *	29	36	80,6 % (64,0 %, 91,8 %)
Всего	40	31	71	
Согласованность в колонке (95 % точный ДИ) [а]	82,5 % (67,2 %, 92,7 %)	93,5 % (78,6 %, 99,2 %)		
Общий процент согласованности (95 % точный ДИ) [а]	87,3 % (77,3 %, 94,0 %)			
Значение p [б]	0,1797			

Примечание. В эту таблицу были включены только парные образцы, подходящие для анализа клинической согласованности на исходном уровне. Образец с результатом «Target Not Detected» (Мишень не выявлена) или детектируемой вирусной нагрузкой менее 5,00E+02 МЕ/мл был отнесен к категории «< 5,00E+02 МЕ/мл (< 2,699 log_{10} МЕ/мл)».

* Среди 7 пациентов с противоречивыми результатами у 3 пациентов обнаружены незначительные несоответствия последовательности.

[а] Предполагаемая независимость между всеми образцами.

[б] Рассчитано с использованием критерия Мак-Немара.

1 МЕ/мл = 1,1 копии/мл.

Табл. 24 Анализ согласованности результатов теста **cobas®** CMV и TaqMan® CMV с использованием порогового значения 1,8E+03 МЕ/мл (парные образцы на исходном уровне перед началом лечения ЦМВ) в популяции ТСО

Исходное значение теста cobas® CMV	**Тест TaqMan® CMV < 1,8E+03 МЕ/мл (< 3,255 log_{10} МЕ/мл)**	**Тест TaqMan® CMV ≥ 1,8E+03 МЕ/мл (≥ 3,255 log_{10} МЕ/мл)**	**Всего**	**Согласованность в ряду (95 % точный ДИ) [а]**
< 1,8E+03 МЕ/мл (< 3,255 log_{10} МЕ/мл)	48	0	48	100,0 % (92,6 %, 100,0 %)
≥ 1,8E+03 МЕ/мл (≥ 3,255 log_{10} МЕ/мл)	4 *	19	23	82,6 % (61,2 %, 95,0 %)
Всего	52	19	71	-
Согласованность в колонке (95 % точный ДИ) [а]	92,3 % (81,5 %, 97,9 %)	100,0 % (82,4 %, 100,0 %)	-	-
Общий процент согласованности (95 % точный ДИ) [а]	94,4 % (86,2 %, 98,4 %)	-	-	-
Значение p [б]	0,1250	-	-	-

Примечание. В эту таблицу были включены только парные образцы, подходящие для анализа клинической согласованности на исходном уровне. Образец с результатом «Target Not Detected» (Мишень не выявлена) или детектируемой вирусной нагрузкой менее 1,8E+03 МЕ/мл был отнесен к категории «< 1,8E+03 МЕ/мл (< 3,255 log_{10} МЕ/мл)».

* Среди 4 пациентов с противоречивыми результатами у 1 пациента обнаружено значительное несоответствие последовательности.

[а] Предполагаемая независимость между всеми образцами.

[б] Рассчитано с использованием критерия Мак-Немара.

1 МЕ/мл = 1,1 копии/мл.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Анализ разрешения по дням

Табл. 25 представляет анализ согласованности при определении разрешения эпизодов виремии ЦМВ у пациентов ТСО на 14-й, 21-й, 28-й, 35-й и 49-й день после начала терапии против ЦМВ.

Табл. 25 Анализ согласованности при определении разрешения эпизодов виремии ЦМВ у пациентов ТСО, которым была начата терапия против ЦМВ

Время после начала терапии против ЦМВ	cobas® CMV	TaqMan® CMV Разрешение эпизода виремии ЦМВ [а]	TaqMan® CMV Эпизод виремии ЦМВ не разрешился	Всего	Согласованность в ряду (95 % точный ДИ)
14-ый день	Разрешение эпизода виремии ЦМВ [а]	0	0	0	НР
14-ый день	Эпизод виремии ЦМВ не разрешился	0	40	40	100,0 % (91,2 %, 100,0 %)
14-ый день	Всего	0	40	40	
14-ый день	Согласованность в колонке (95 % точный ДИ)	НР	100,0 % (91,2 %, 100,0 %)	-	-
14-ый день	Общий процент согласованности (95 % точный ДИ)	100,0 % (91,2 %, 100,0 %)	-	-	-
14-ый день	Значение p [б]	НР	-	-	-
21-ый день	Разрешение эпизода виремии ЦМВ [а]	0	0	0	НР
21-ый день	Эпизод виремии ЦМВ не разрешился	1	50	51	98,0 % (89,6 %, 100,0 %)
21-ый день	Всего	1	50	51	
21-ый день	Согласованность в колонке (95 % точный ДИ)	0,0 % (0,0 %, 97,5 %)	100,0 % (92,9 %, 100,0 %)	-	-
21-ый день	Общий процент согласованности (95 % точный ДИ)	98,0 % (89,6 %, 100,0 %)	-	-	-
21-ый день	Значение p [б]	НР	-	-	-
28-ой день	Разрешение эпизода виремии ЦМВ [а]	6	0	6	100,0 % (54,1 %, 100,0 %)
28-ой день	Эпизод виремии ЦМВ не разрешился	4	46	50	92,0 % (80,8 %, 97,8 %)
28-ой день	Всего	10	46	56	-
28-ой день	Согласованность в колонке (95 % точный ДИ)	60,0 % (26,2 %, 87,8 %)	100,0 % (92,3 %, 100,0 %)	-	-

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Время после начала терапии против ЦМВ	cobas® CMV	TaqMan® CMV Разрешение эпизода виремии ЦМВ [а]	TaqMan® CMV Эпизод виремии ЦМВ не разрешился	Всего	Согласованность в ряду (95 % точный ДИ)
28-ой день	Общий процент согласованности (95 % точный ДИ)	92,9 % (82,7 %, 98,0 %)	-	-	-
28-ой день	Значение p [б]	0,1250	-	-	-
35-ый день	Разрешение эпизода виремии ЦМВ [а]	16	1	17	94,1 % (71,3 %, 99,9 %)
35-ый день	Эпизод виремии ЦМВ не разрешился	8	31	39	79,5 % (63,5 %, 90,7 %)
35-ый день	Всего	24	32	56	-
35-ый день	Согласованность в колонке (95 % точный ДИ)	66,7 % (44,7 %, 84,4 %)	96,9 % (83,8 %, 99,9 %)	-	-
35-ый день	Общий процент согласованности (95 % точный ДИ)	83,9 % (71,7 %, 92,4 %)	-	-	-
35-ый день	Значение p [б]	0,0391	-	-	-
49-ый день	Разрешение эпизода виремии ЦМВ [а]	38	0	38	100,0 % (90,7 %, 100,0 %)
49-ый день	Эпизод виремии ЦМВ не разрешился	7	12	19	63,2 % (38,4 %, 83,7 %)
49-ый день	Всего	45	12	57	-
49-ый день	Согласованность в колонке (95 % точный ДИ)	84,4 % (70,5 %, 93,5 %)	100,0 % (73,5 %, 100,0 %)	-	-
49-ый день	Общий процент согласованности (95 % точный ДИ)	87,7 % (76,3 %, 94,9 %)	-	-	-
49-ый день	Значение p [б]	0,0156	-	-	-

Среди пациентов, включенных в строку таблицы «14-ый день», у 2 пациентов обнаружены значимые несоответствия последовательности.

Среди пациентов, включенных в строку таблицы «21-ый день», у 2 пациентов обнаружены значимые несоответствия последовательности.

Среди пациентов, включенных в строку таблицы «28-ый день», у 3 пациентов обнаружены значимые несоответствия последовательности.

Среди пациентов, включенных в строку таблицы «35-ый день», у 3 пациентов обнаружены значимые несоответствия последовательности.

Среди пациентов, включенных в строку таблицы «49-ый день», у 4 пациентов обнаружены значимые несоответствия последовательности.

[а] Разрешение эпизода виремии ЦМВ определялось двумя последовательными образцами (предпочтительно с интервалом в одну неделю), результат исследования которых был ниже LLoQ теста TaqMan® CMV (137 МЕ/мл), что соответствует рекомендациям в текущих руководствах; то есть, в качестве конечной точки вирусной нагрузки для лечения острых случаев ЦМВ-инфекции рекомендуются 2 последовательных «отрицательных» образца.

[б] Рассчитано с использованием критерия Мак-Немара.

ДИ = доверительный интервал; НР = невозможно рассчитать; ТСО = трансплантат солидного органа

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

При использовании в качестве вспомогательного способа определения разрешения эпизодов виремии на 14-й, 21-й, 28-й, 35-й и 49-й день (после начала терапии против ЦМВ) ОПС между тестом **cobas®** CMV и тестом TaqMan® CMV находился в диапазоне от 83,9 %. до 100 % (Табл. 26).

Табл. 26 Общий процент согласованности по статусу разрешения (эпизод не разрешился/разрешился) для пациентов, которые начали -терапию против ЦМВ, в популяции ТСО

Временная точка	Согласованность результата «отсутствие разрешения»	Согласованность результата «разрешение»	Общий процент согласованности	95 % точный ДИ Общий процент согласованности
14-ый день	100,0 % (40/40)	НР	100,0 % (40/40)	(91,2 %, 100,0 %)
21-ый день	100,0 % (50/50)	0,0 % (0/1)	98,0 % (50/51)	(89,6 %, 100,0 %)
28-ой день	100,0 % (46/46)	60,0 % (6/10)	92,9 % (52/56)	(82,7 %, 98,0 %)
35-ый день	96,9 % (31/32)	66,7 % (16/24)	83,9 % (47/56)	(71,7 %, 92,4 %)
49-ый день	100,0 % (12/12)	84,4 % (38/45)	87,7 % (50/57)	(76,3 %, 94,9 %)

Примечание. Разрешение случая эпизода виремии ЦМВ определялось двумя последовательными образцами (предпочтительно с интервалом в одну неделю), результат исследования которых был ниже LLoQ теста TaqMan® CMV (137 МЕ/мл), что соответствует рекомендациям в текущих руководствах; то есть, в качестве конечной точки вирусной нагрузки для лечения острых случаев ЦМВ-инфекции рекомендуются 2 последовательных «отрицательных» образца.

2 из 40 образцов на 14-ый день были от пациентов, имевших значимое несовпадение последовательности.

2 из 51 образца на 21-ый день были от пациентов, имевших значимое несовпадение последовательности.

3 из 56 образцов на 28-ой день были от пациентов, имевших значимое несовпадение последовательности.

3 из 56 образцов на 35-ый день были от пациентов, имевших значимое несовпадение последовательности.

4 из 57 образцов на 49-ый день были от пациентов, имевших значимое несовпадение последовательности.

ЦМВ = цитомегаловирус; LLoQ = нижний предел количественного определения; НР = невозможно рассчитать; ТСО = трансплантат солидного органа.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Общая согласованность при различной вирусной нагрузке

Табл. 27 ниже показывает соответствие результатов определения вирусной нагрузки в тесте **cobas®** CMV и тесте TaqMan® CMV для всех 1898 парных образцов, оцениваемых в популяции TCO в клиническом исследовании согласованности.

Табл. 27 Обобщенные результаты анализов согласованности (всех парных образцов) в популяции TCO

Все парные образцы в тесте cobas® CMV (log_{10} МЕ/мл)	TaqMan® CMV (log_{10} МЕ/мл) Target Not Detected	TaqMan® CMV (log_{10} МЕ/мл) < 2,137	TaqMan® CMV (log_{10} МЕ/мл) От 2,137 до < 2,699	TaqMan® CMV (log_{10} МЕ/мл) От 2,699 до < 3,255	TaqMan® CMV (log_{10} МЕ/мл) От 3,255 до < 3,899	TaqMan® CMV (log_{10} МЕ/мл) ≥ 3,899	TaqMan® CMV (log_{10} МЕ/мл) Всего
Target Not Detected	1 022	8	0	0	0	0	1 030
< 2,137	168	193	6	0	0	0	367
От 2,137 до < 2,699	3 [а]	76	61	8	0	0	148
От 2,699 до < 3,255	0	12 [в]	73	63	1	0	149
От 3,255 до < 3,899	1 [б]	5 [г]	8 [д]	44	58	0	116
≥ 3,899	0	0	3 [е]	1 [б]	45	39	88
Всего	1 194	294	151	116	104	39	1 898

Примечание. В эту таблицу были включены все 1898 парных образцов, подходящих для клинического анализа согласованности. Нижний предел количественного определения (LLoQ) составляет 3,45E+01 МЕ/мл для теста **cobas®** CMV и 1,37E+02 МЕ/мл для теста TaqMan® CMV. log_{10} (1,37E+02) = 2,137; log_{10} (5,0E+02) = 2,699; log_{10} (1,8E+03) = 3,255; log_{10} (7,943E+03) = 3,899.

[а] При секвенировании этих несовпадающих образцов в 2 из 3 была обнаружена мутация, оказывающая значительное влияние.

[б] При секвенировании этого несовпадающего образца была обнаружена мутация, оказывающая значительное влияние.

[в] При секвенировании всех 8 из 12 несовпадающих образцов, полученных от 5 пациентов, была обнаружена мутация, оказывающая значительное влияние.

[г] При секвенировании всех 5 несовпадающих образцов, полученных от 3 пациентов, была обнаружена мутация, оказывающая значительное влияние.

[д] При секвенировании всех 7 из 8 несовпадающих образцов, полученных от 3 пациентов, была обнаружена мутация, оказывающая значительное влияние.

[е] При секвенировании всех 3 несовпадающих образцов, полученных от 2 пациентов, была обнаружена мутация, оказывающая значительное влияние.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 28 ниже показывает обобщенные результаты оценки согласованности определения вирусной нагрузки при различных пороговых значениях (Target Not Detected [Мишень не выявлена], 137 МЕ/мл, 500 МЕ/мл и 1800 МЕ/мл) для парных образцов в популяции ТСО.

Табл. 28 Обобщенные результаты согласованности определения вирусной нагрузки при различных пороговых значениях для всех парных образцов в популяции ТСО

Все парные образцы в тесте cobas® CMV	**Процент согласованности < порогового значения** 95 % ДИ (n/N)	**Процент согласованности ≥ пороговое значение (n/N)** 95 % ДИ (n/N)	**Общий процент согласованности** 95 % ДИ (n/N)
Target Not Detected	**85,6 %** 83,5 %, 87,5 % (1022/1194)	**98,9 %** 97,8 %, 99,5 % (696/704)	**90,5 %** 89,1 %, 91,8 % (1718/1898)
137 МЕ/мл (2,1 log_{10} МЕ/мл *)	**93,5 %** 92,1 %, 94,7 % (1391/1488)	**98,5 %** 96,8 %, 99,5 % (404/410)	**94,6 %** 93,5 %, 95,5 % (1795/1898)
500 МЕ/мл (2,7 log_{10} МЕ/мл **)	**93,8 %** 92,5 %, 94,9 % (1537/1639)	**96,9 %** 94,0 %, 98,7 % (251/259)	**94,2 %** 93,1 %, 95,2 % (1788/1898)
1800 МЕ/мл (3,3 log_{10} МЕ/мл *)**	**96,5 %** 95,5 %, 97,3 % (1693/1755)	**99,3 %** 96,2 %, 100,0 % (142/143)	**96,7 %** 95,8 %, 97,4 % (1835/1898)

Примечание. В эту таблицу были включены только парные образцы, подходящие для клинического анализа согласованности. Образцы с результатами «Target Not Detected» (Мишень не выявлена) были отнесены в категорию «< порогового значения в МЕ/мл».

* Log_{10} от 2,137 сокращен как 2,1 log_{10} МЕ/мл.

** Log_{10} от 2,699 сокращен как 2,7 log_{10} МЕ/мл.

*** Log_{10} от 3,255 сокращен как 3,3 log_{10} МЕ/мл.

95 % доверительный интервал (ДИ) рассчитан точным методом, предполагающим независимость между образцами.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 29 ниже показывает согласованность результатов определения вирусной нагрузки в тесте **cobas®** CMV и тесте TaqMan® CMV для всех 272 парных образцов, поддающихся оценке, на 14-ый, 21-ый, 28-ой, 35-ый или 49-ый день после начала терапии против ЦМВ в популяции ТСО.

Табл. 29 Обобщенные результаты анализа согласованности (парных образцов в исследуемые моменты времени после начала терапии против ЦМВ) в популяции ТСО

Все исследуемые моменты времени в тесте cobas® CMV (log_{10} МЕ/мл)	**TaqMan® CMV (log_{10} МЕ/мл) Target Not Detected**	**TaqMan® CMV (log_{10} МЕ/мл) < 2,137**	**TaqMan® CMV (log_{10} МЕ/мл) От 2,137 до < 2,699**	**TaqMan® CMV (log_{10} МЕ/мл) От 2,699 до < 3,255**	**TaqMan® CMV (log_{10} МЕ/мл) От 3,255 до < 3,899**	**TaqMan® CMV (log_{10} МЕ/мл) ≥ 3,899**	**TaqMan® CMV (log_{10} МЕ/мл) Всего**
Target Not Detected	24	3	0	0	0	0	27
< 2,137	36	42	1	0	0	0	79
От 2,137 до < 2,699	0	27	18	0	0	0	45
От 2,699 до < 3,255	0	4 [а]	25	16	0	0	45
От 3,255 до < 3,899	0	2 [б]	1 [в]	21	12	0	36
≥ 3,899	0	0	2 [б]	0	26	12	40
Всего	60	78	47	37	38	12	272

Примечание. В эту таблицу были включены только парные образцы, доступные для оценки в клиническом анализе согласованности в исследуемые моменты времени (14-ый, 21-ый, 28-ой, 35-ый или 49-ый день после начала терапии против ЦМВ). Нижний предел количественного определения (LLoQ) составляет 3,45E+01 МЕ/мл для теста **cobas®** CMV и 1,37E+02 МЕ/мл для теста TaqMan® CMV. log_{10} (1,37E+02) = 2,137; log_{10} (5,0E+02) = 2,699; log_{10} (1,8E+03) = 3,255; log_{10} (7,943E+03) = 3,899.

[а] При секвенировании 4 несовпадающих образцов в 2 из 4 была обнаружена мутация, оказывающая значительное влияние.

[б] При секвенировании 2 несовпадающих образцов в обоих была обнаружена мутация, оказывающая значительное влияние.

[в] При секвенировании несовпадающего образца была обнаружена мутация, оказывающая значительное влияние.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 30 ниже показывает обобщенные результаты оценки согласованности определения вирусной нагрузки при различных пороговых значениях (Target Not Detected [Мишень не выявлена], 137 МЕ/мл, 500 МЕ/мл и 1800 МЕ/мл) для всех парных образцов, подходящих для анализа, на 14-ый, 21-ый, 28-ой, 35-ый или 49-ый день после начала терапии против ЦМВ в популяции ТСО.

Табл. 30 Обобщенные результаты оценки согласованности определения вирусной нагрузки при различных пороговых значениях для парных образцов на 14-ый, 21-ый, 28-ой, 35-ый или 49-ый день после начала терапии против ЦМВ в популяции ТСО

Все исследуемые моменты времени в тесте cobas® CMV	**Процент согласованности < порогового значения** 95 % ДИ (n/N)	**Процент согласованности ≥ пороговое значение (n/N)** 95 % ДИ (n/N)	**Общий процент согласованности** 95 % ДИ (n/N)
Target Not Detected	**40,0 %** 27,6 %, 53,5 % (24/60)	**98,6 %** 95,9 %, 99,7 % (209/212)	**85,7 %** 80,9 %, 89,6 % (233/272)
137 МЕ/мл (2,1 log_{10} МЕ/мл *)	**76,1 %** 68,1 %, 82,9 % (105/138)	**99,3 %** 95,9 %, 100,0 % (133/134)	**87,5 %** 83,0 %, 91,2 % (238/272)
500 МЕ/мл (2,7 log_{10} МЕ/мл **)	**81,6 %** 75,3 %, 86,9 % (151/185)	**100,0 %** 95,8 %, 100,0 % (87/87)	**87,5 %** 83,0 %, 91,2 % (238/272)
1800 МЕ/мл (3,3 log_{10} МЕ/мл ***)	**88,3 %** 83,3 %, 92,2 % (196/222)	**100,0 %** 92,9 %, 100,0 % (50/50)	**90,4 %** 86,3 %, 93,7 % (246/272)

Примечание. В эту таблицу были включены только парные образцы, пригодные для оценки в клиническом анализе согласованности на 14-ый, 21-ый, 28-ой, 35-ый и 49-ый день после начала терапии против ЦМВ.

Образцы с результатами «Target Not Detected» (Мишень не выявлена) были отнесены в категорию «< порогового значения в МЕ/мл».

* Log_{10} от 2,137 сокращен как 2,1 log_{10} МЕ/мл.

** Log_{10} от 2,699 сокращен как 2,7 log_{10} МЕ/мл.

*** Log_{10} от 3,255 сокращен как 3,3 log_{10} МЕ/мл.

95 % доверительный интервал (ДИ) рассчитан точным методом, предполагающим независимость между образцами.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Сравнение методов в популяции пациентов после трансплантации солидных органов

Было проведено сравнительное исследование методов для оценки эффективности теста **cobas®** CMV по сравнению с тестом TaqMan® CMV, одобренным FDA для анализа вирусной нагрузки ЦМВ. В исследовании использовались 543 парных образца, включая 381 образец с положительным результатом на ЦМВ из двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого испытания фазы 2a схемы профилактики ЦМВ-инфекции, упомянутого выше, с добавлением 64 оставшихся образцов от пациентов с трансплантатами и 98 искусственных образцов, полученных путем введения культивированного ЦМВ (штамм Merlin) в ЦМВ-отрицательную плазму с ЭДТА.

Табл. 31 и Рис. 5 – Рис. 7 демонстрируют регрессию Деминга для результатов определения вирусной нагрузки (log_{10} МЕ/мл) с помощью тестов **cobas®** CMV и TaqMan® CMV во всех лабораториях для популяции пациентов после трансплантации солидных органов.

Табл. 31 Оценки параметров регрессии Деминга между вирусными нагрузками (log_{10} МЕ/мл) в популяции ТСО (тест **cobas®** CMV в сравнении с тестом TaqMan® CMV)

Образцы	Количество парных образцов	Параметр	Оценка параметра	Стандартная ошибка	95 % ДИ [а] 95 % ДИ [б]	r
Клинические и с внесением	543	Точка пересечения	0,348 0,407 *	0,033	(0,283, 0,413) (0,356, 0,462)	0,98
Клинические и с внесением	543	Наклон	0,961 0,945 *	0,009	(0,944, 0,979) (0,933, 0,957)	0,98
Клинические	445	Точка пересечения	0,193 0,229 *	0,037	(0,120, 0,266) (0,160, 0,301)	0,97
Клинические	445	Наклон	1,023 1,010 *	0,010	(1,002, 1,044) (0,992, 1,030)	0,97
С внесением	98	Точка пересечения	0,012 Н/П	0,063	(–0,114, 0,138) Н/П	0,99
С внесением	98	Наклон	0,985 Н/П	0,013	(0,960, 1,010) Н/П	0,99

Примечание. Двадцать шесть образцов от девяти пациентов были исключены из сравнительных анализов методов в связи со значимым несовпадением последовательности. В таблицу включены только парные образцы с парными результатами, каждый из которых был в пределах перекрывающегося линейного диапазона обоих тестов от 1,37E+02 МЕ/мл до 9,1E+06 МЕ/мл.

[а] Предполагаемая независимость между всеми образцами.

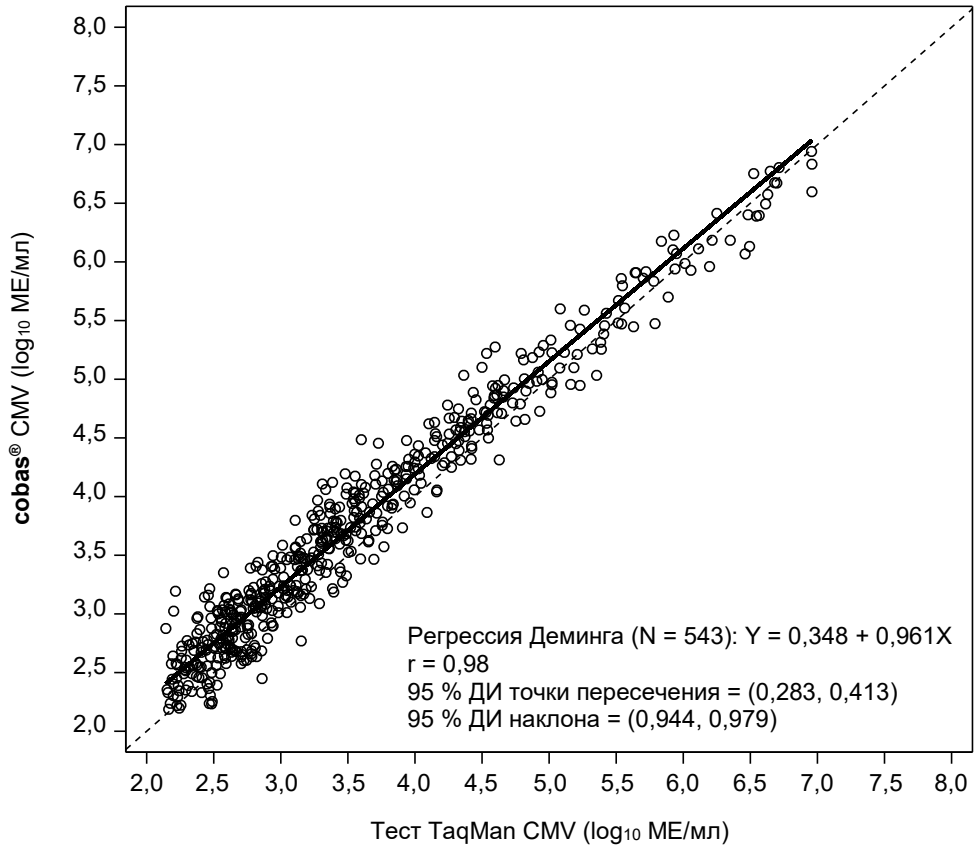
[б] Скорректированная корреляция между образцами от одних и тех же субъектов методом бутстрап с 500 итерациями.

* Обозначает 50-й процентиль бутстрап-распределения оценок параметров.

ДИ = доверительный интервал; Н/П = неприменимо; r = коэффициент корреляции.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Рис. 5 График линейной регрессии Деминга для вируса нагрузок (log_{10} МЕ/мл) в популяции ТСО (тест **cobas®** CMV в сравнении с тестом TaqMan® CMV; клинические образцы и образцы с внесением вируса)

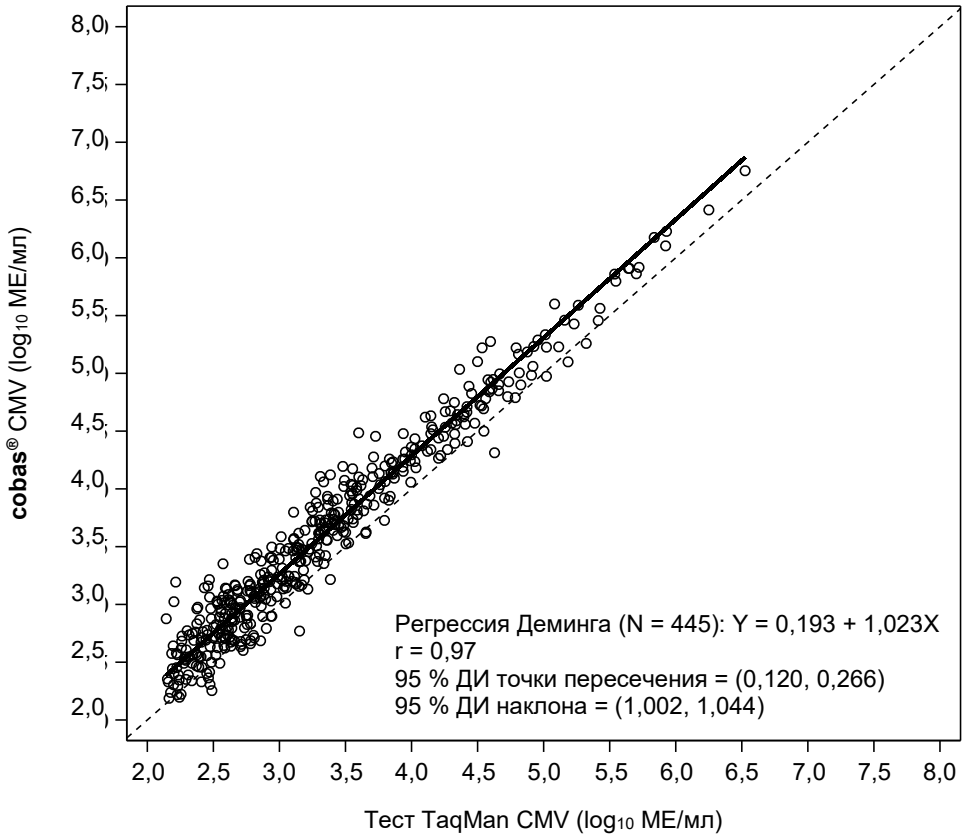


Примечание. Двадцать шесть образцов от девяти пациентов были исключены из сравнительных анализов методов в связи со значимым несовпадением последовательности. В рисунок включены только парные образцы с парными результатами, каждый из которых был в пределах перекрывающегося линейного диапазона обоих тестов от 1,37E+02 МЕ/мл до 9,1E+06 МЕ/мл.

ДИ = доверительный интервал; r = коэффициент корреляции.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Рис. 6 График линейной регрессии Деминга для вирусных нагрузок (log_{10} МЕ/мл) в популяции ТСО (тест **cobas®** CMV в сравнении с тестом TaqMan® CMV; клинические образцы)

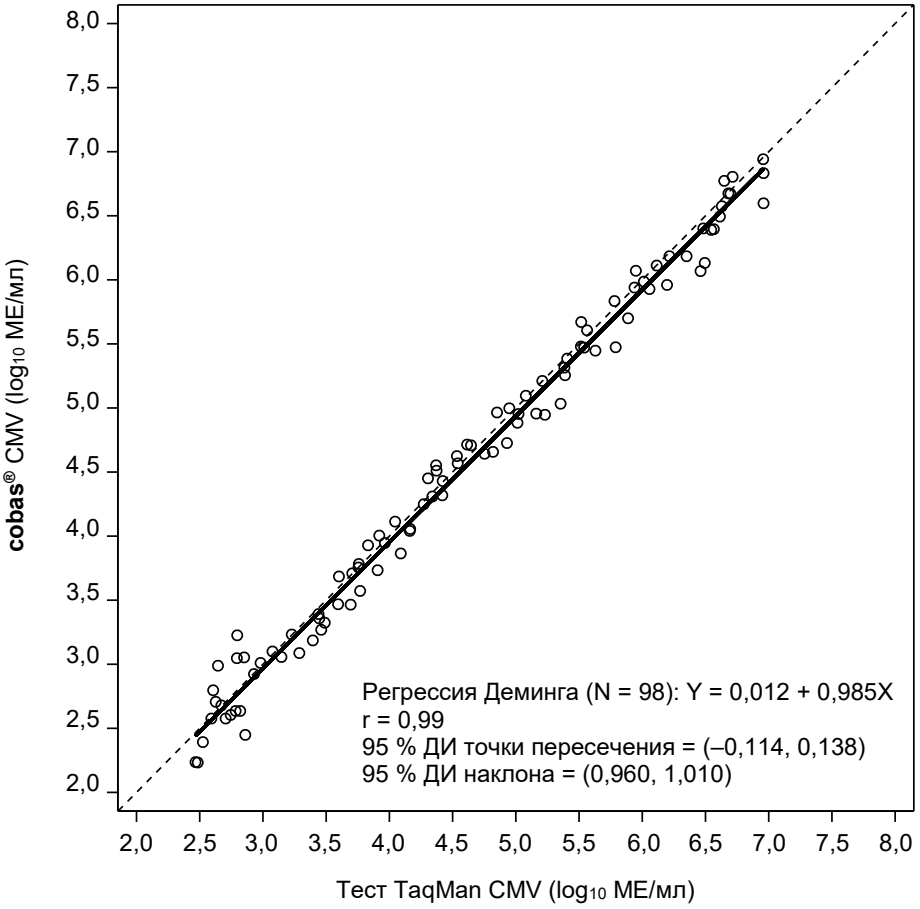


Примечание. Двадцать шесть образцов от девяти пациентов были исключены из сравнительных анализов методов в связи со значимым несовпадением последовательности. В рисунок включены только парные образцы с парными результатами, каждый из которых был в пределах перекрывающегося линейного диапазона обоих тестов от 1,37E+02 МЕ/мл до 9,1E+06 МЕ/мл.

ДИ = доверительный интервал; r = коэффициент корреляции.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Рис. 7 График линейной регрессии Деминга для вирусных нагрузок (log_{10} МЕ/мл) в популяции ТСО (тест **cobas**® CMV в сравнении с тестом TaqMan® CMV; образцы с внесением вируса)



Примечание. ДИ = доверительный интервал; r = коэффициент корреляции.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Расхождения при выбранных уровнях вирусной нагрузки

Табл. 32 ниже отражает расхождения между тестом **cobas®** CMV и тестом TaqMan® CMV при пяти выбранных уровнях вирусной нагрузки от 2,14 log_{10} МЕ/мл до 7,00 log_{10} МЕ/мл с соответствующими нетрансформированными эквивалентами.

Табл. 32 Расхождения между тестом **cobas®** CMV и тестом TaqMan® CMV (log_{10} МЕ/мл) при пяти выбранных уровнях вирусной нагрузки (клинические образцы и образцы с внесением вируса)

Образцы	Уровень вирусной нагрузки (в тесте TaqMan® CMV)	Систематическая разница [a]
Клинические и с внесением	2,137 log_{10} МЕ/мл (1,37E+02 МЕ/мл)	0,265 log_{10} МЕ/мл (1,15E+02 МЕ/мл)
Клинические и с внесением	2,699 log_{10} МЕ/мл (5,00E+02 МЕ/мл)	0,243 log_{10} МЕ/мл (3,74E+02 МЕ/мл)
Клинические и с внесением	3,255 log_{10} МЕ/мл (1,80E+03 МЕ/мл)	0,221 log_{10} МЕ/мл (1,19E+03 МЕ/мл)
Клинические и с внесением	4,000 log_{10} МЕ/мл (1,00E+04 МЕ/мл)	0,192 log_{10} МЕ/мл (5,56E+03 МЕ/мл)
Клинические и с внесением	7,000 log_{10} МЕ/мл (1,00E+07 МЕ/мл)	0,075 log_{10} МЕ/мл (1,89E+06 МЕ/мл)
Клинические	2,137 log_{10} МЕ/мл (1,37E+02 МЕ/мл)	0,242 log_{10} МЕ/мл (1,02E+02 МЕ/мл)
Клинические	2,699 log_{10} МЕ/мл (5,00E+02 МЕ/мл)	0,255 log_{10} МЕ/мл (4,00E+02 МЕ/мл)
Клинические	3,255 log_{10} МЕ/мл (1,80E+03 МЕ/мл)	0,268 log_{10} МЕ/мл (1,53E+03 МЕ/мл)
Клинические	4,000 log_{10} МЕ/мл (1,00E+04 МЕ/мл)	0,285 log_{10} МЕ/мл (9,28E+03 МЕ/мл)
Клинические	7,000 log_{10} МЕ/мл (1,00E+07 МЕ/мл)	0,354 log_{10} МЕ/мл (1,26E+07 МЕ/мл)
С внесением	2,137 log_{10} МЕ/мл (1,37E+02 МЕ/мл)	–0,020 log_{10} МЕ/мл (–6,19E+00 МЕ/мл)
С внесением	2,699 log_{10} МЕ/мл (5,00E+02 МЕ/мл)	–0,028 log_{10} МЕ/мл (–3,17E+01 МЕ/мл)
С внесением	3,255 log_{10} МЕ/мл (1,80E+03 МЕ/мл)	–0,037 log_{10} МЕ/мл (–1,46E+02 МЕ/мл)
С внесением	4,000 log_{10} МЕ/мл (1,00E+04 МЕ/мл)	–0,048 log_{10} МЕ/мл (–1,05E+03 МЕ/мл)
С внесением	7,000 log_{10} МЕ/мл (1,00E+07 МЕ/мл)	–0,093 log_{10} МЕ/мл (–1,93E+06 МЕ/мл)

[a] Разница в МЕ/мл рассчитана как $10^{(\text{оценка log10 МЕ/мл в тесте cobas® CMV})} - 10^{(\text{уровень вирусной нагрузки log10 МЕ/мл в тесте TaqMan® CMV})}$.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Средняя парная разница

Табл. 33 ниже демонстрирует среднюю парную разницу между тестом **cobas®** CMV и тестом TaqMan® CMV при репрезентативных пороговых значениях и соответствующие 95 % ДИ, рассчитанные с использованием парного t-критерия [29].

Табл. 33 Среднее парной разницы вирусной нагрузки в тесте **cobas®** CMV минус TaqMan® CMV (log_{10} МЕ/мл) в репрезентативные интервалы принятия решения (МЕ/мл) в популяции ТСО

Образцы	Репрезентативные интервалы принятия решения [a] (МЕ/мл)	N	Среднее парной разницы (log_{10} МЕ/мл)	СО для среднего парной разницы (log_{10} МЕ/мл)	95 % ДИ (log_{10} МЕ/мл)
Клинические и с внесением	От 1,37E+02 до < 2,0E+03	275	0,234	0,013	(0,208, 0,260)
Клинические и с внесением	От 2,0E+03 до < 2,0E+04	143	0,260	0,019	(0,223, 0,296)
Клинические и с внесением	От 2,0E+04 до < 1,0E+05	62	0,195	0,025	(0,145, 0,245)
Клинические и с внесением	≥ 1,0E+05	63	0,012	0,025	(–0,039, 0,062)
Клинические и с внесением	Итого	543	0,211	0,010	(0,191, 0,230)
Клинические	От 1,37E+02 до < 2,0E+03	253	0,256	0,013	(0,230, 0,282)
Клинические	От 2,0E+03 до < 2,0E+04	122	0,317	0,016	(0,285, 0,350)
Клинические	От 2,0E+04 до < 1,0E+05	47	0,251	0,027	(0,196, 0,305)
Клинические	≥ 1,0E+05	23	0,201	0,030	(0,139, 0,262)
Клинические	Итого	445	0,269	0,009	(0,251, 0,288)
С внесением	От 1,37E+02 до < 2,0E+03	22	-0,017	0,044	(–0,108, 0,074)
С внесением	От 2,0E+03 до < 2,0E+04	21	–0,074	0,024	(–0,125, –0,024)
С внесением	От 2,0E+04 до < 1,0E+05	15	0,021	0,031	(–0,045, 0,086)
С внесением	≥ 1,0E+05	40	–0,097	0,022	(–0,141, –0,053)
С внесением	Итого	98	–0,056	0,015	(–0,087, –0,025)

Примечание. Двадцать шесть образцов от девяти пациентов были исключены из сравнительных анализов методов в связи со значимым несовпадением последовательности. В таблицу включены только парные образцы с парными результатами, каждый из которых был в пределах перекрывающегося линейного диапазона обоих тестов от 1,37E+02 МЕ/мл до 9,1E+06 МЕ/мл. Парные результаты в пределах линейного диапазона обоих тестов были распределены по интервалам принятия решения на основе результата теста TaqMan® CMV (МЕ/мл).

[a] Эквивалентные репрезентативные интервалы принятия решения (МЕ/мл) для значений от 1,37E+02 до < 2,0E+03 (МЕ/мл) = от 2,137 до < 3,301 (log_{10} МЕ/мл), значений от 2,0E+03 до < 2,0E+04 (МЕ/мл) = от 3,301 до < 4,301 (log_{10} МЕ/мл), значений от 2,0E+04 до < 1,0E+05 (МЕ/мл) = от 4,301 до < 5,000 (log_{10} МЕ/мл) и значений ≥ 1,0E+05 (МЕ/мл) = ≥ 5,000 (log_{10} МЕ/мл).

N = число парных образцов; СО = стандартная ошибка; ДИ = доверительный интервал.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Допустимая общая разница (ДОР)

Табл. 34 и рисунки с Рис. 8 по Рис. 10 ниже демонстрируют результаты ДОР, рассчитанной с использованием индивидуальной парной разницы теста **cobas**® CMV и теста TaqMan® CMV в сравнении с их средними при репрезентативных пороговых значениях, а также рассчитанный процент парных результатов в зоне ДОР.

Табл. 34 Процент образцов в популяции TCO, попавших в интервалы зоны допустимой общей разницы (ДОР, в МЕ/мл) (тест **cobas**® CMV в сравнении с тестом TaqMan® CMV)

Образцы	Категория интервала	Значения интервала [a] (МЕ/мл)	Процент парных образцов в зоне ДОР % (n/N)
Клинические и с внесением	Низкий	От 1,37E+02 до < 2,0E+03	95,6 % (239/250)
Клинические и с внесением	Средний	От 2,0E+03 до < 8,0E+03	89,6 % (103/115)
Клинические и с внесением	Высокий	От 8,0E+03 до 9,10E+06	95,5 % (170/178)
Клинические и с внесением	Итого	-	94,3 % (512/543)
Клинические	Низкий	От 1,37E+02 до < 2,0E+03	95,2 % (216/227)
Клинические	Средний	От 2,0E+03 до < 8,0E+03	88,2 % (90/102)
Клинические	Высокий	От 8,0E+03 до 9,10E+06	93,1 % (108/116)
Клинические	Итого	-	93,0 % (414/445)
С внесением	Низкий	От 1,37E+02 до < 2,0E+03	100,0 % (23/23)
С внесением	Средний	От 2,0E+03 до < 8,0E+03	100,0 % (13/13)
С внесением	Высокий	От 8,0E+03 до 9,10E+06	100,0 % (62/62)
С внесением	Итого	-	100,0 % (98/98)

Примечание. Двадцать шесть образцов от девяти пациентов были исключены из сравнительных анализов методов в связи со значимым несовпадением последовательности. В таблицу включены только парные образцы с парными результатами, каждый из которых был в пределах перекрывающегося линейного диапазона обоих тестов от 1,37E+02 МЕ/мл до 9,1E+06 МЕ/мл. Парные результаты были распределены по интервалам вирусной нагрузки на основании результата теста TaqMan® CMV (МЕ/мл). Зона ДОР = зона допустимой общей разницы.

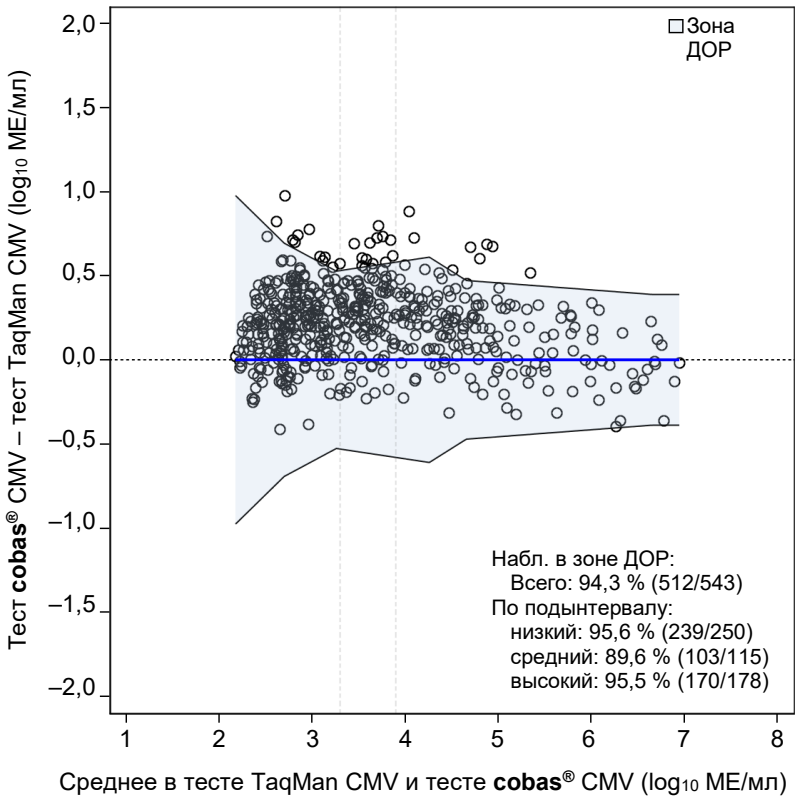
[a] Эквивалентные клинически значимые интервалы (МЕ/мл) для значений от 1,37E+02 до < 2,0E+03, от 2,0E+03 до < 8,0E+03 и от 8,0E+03 до 9,1E0 в $\log_{10}$ МЕ/мл равны, соответственно, от 2,137 до < 3,301, от 3,301 до < 3,903 и от 3,903 до 6,959.

N = общее число парных образцов внутри соответствующего интервала.

n = число парных образцов, включенных в зону ДОР внутри соответствующего интервала.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Рис. 8 График допустимой общей разницы (ДОР) индивидуальных разниц вирусной нагрузки в сравнении с их средним (log_{10} МЕ/мл) в популяции ТСО (тест **cobas®** CMV в сравнении с тестом TaqMan® CMV; клинические образцы и образцы с внесением)

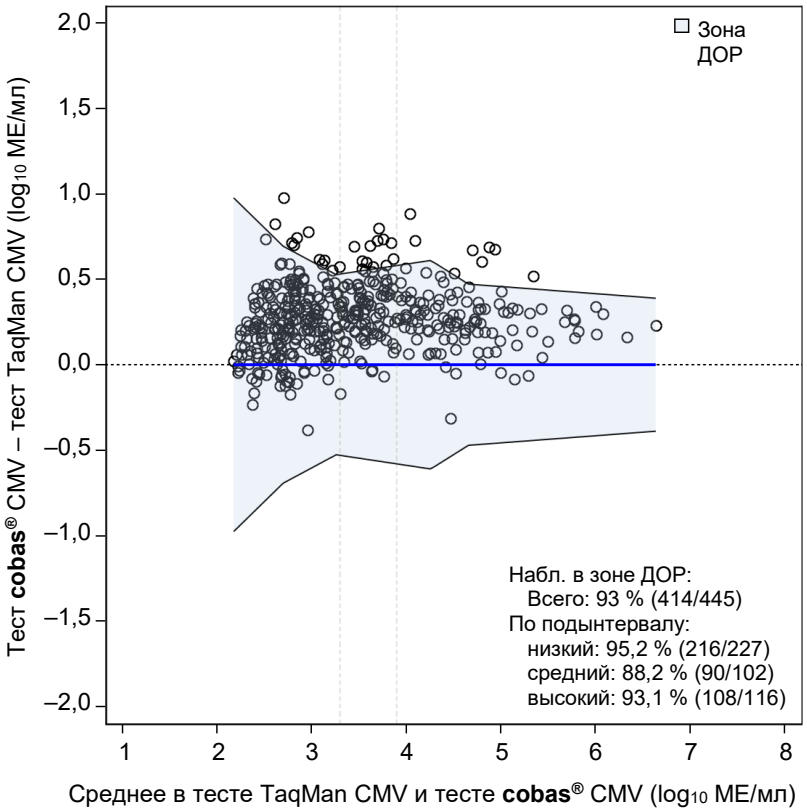


ДОР = допустимая общая разница; набл. = наблюдения.

Примечание. Двадцать шесть образцов от девяти пациентов были исключены из сравнительных анализов методов в связи со значимым несовпадением последовательности. В рисунок включены только парные образцы с парными результатами, каждый из которых был в пределах перекрывающегося линейного диапазона обоих тестов от 1,37E+02 МЕ/мл до 9,1E+06 МЕ/мл. Парные результаты были распределены по интервалам вирусной нагрузки на основании результата теста TaqMan® CMV (МЕ/мл).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Рис. 9 График допустимой общей разницы (ДОР) индивидуальных разниц вирусной нагрузки в сравнении с их средним (log_{10} МЕ/мл) в популяции ТСО (тест **cobas**® CMV в сравнении с тестом TaqMan® CMV; клинические образцы)

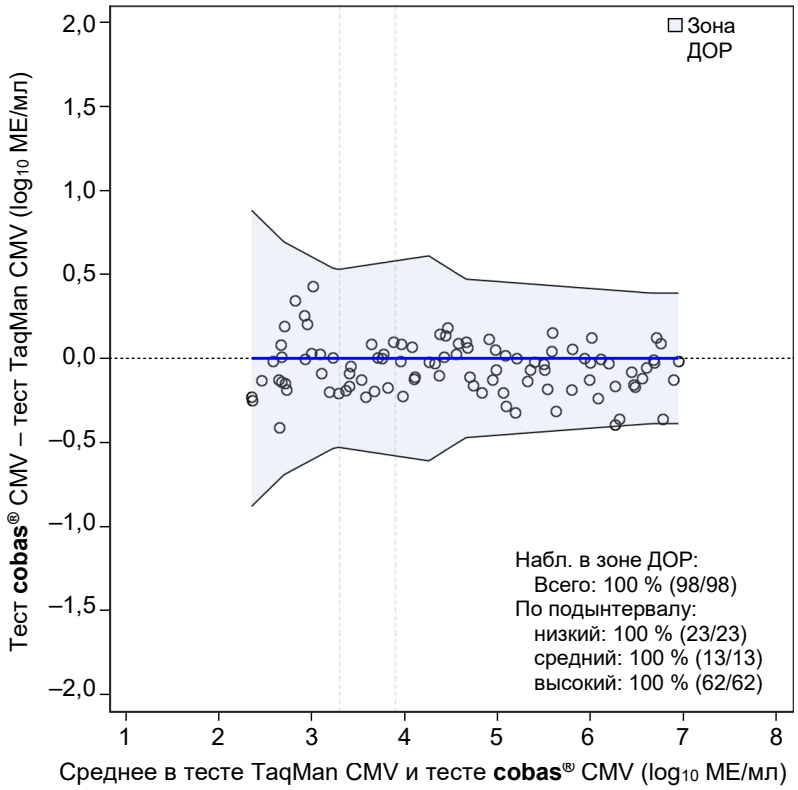


ДОР = допустимая общая разница; набл. = наблюдения.

Примечание. Двадцать шесть образцов от девяти пациентов были исключены из сравнительных анализов методов в связи со значимым несовпадением последовательности. В рисунок включены только парные образцы с парными результатами, каждый из которых был в пределах перекрывающегося линейного диапазона обоих тестов от 1,37E+02 МЕ/мл до 9,1E+06 МЕ/мл. Парные результаты были распределены по интервалам вирусной нагрузки на основании результата теста TaqMan® CMV (МЕ/мл).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Рис. 10 График допустимой общей разницы (ДОР) разниц индивидуальных вирусных нагрузок в сравнении с их средним (log_{10} МЕ/мл) в популяции ТСО (тест **cobas®** CMV в сравнении с тестом TaqMan® CMV; образцы с внесением)



ДОР = допустимая общая разница; набл. = наблюдения.

Согласование для отрицательных образцов

Тридцать образцов, не содержащих IgG к ЦМВ, были протестированы в каждом тесте. Результаты представлены в Табл. 35.

Табл. 35 Результаты тестирования образцов, не содержащих IgG к ЦМВ (тест **cobas®** CMV в сравнении с тестом TaqMan® CMV)

cobas® CMV (МЕ/мл)	**TaqMan® CMV (МЕ/мл) Target Not Detected**	**TaqMan® CMV (МЕ/мл) < 1,37E+02**	**TaqMan® CMV (МЕ/мл) ≥ 1,37E+02**	**TaqMan® CMV (МЕ/мл) Всего**
Target Not Detected	30	0	0	30
< 1,37E+02	0	0	0	0
≥ 1,37E+02	0	0	0	0
Всего	30	0	0	30

Примечание. Нижний предел количественного определения (LLoQ) составляет 1,37E+02 МЕ/мл для теста TaqMan® CMV.
ЦМВ = цитомегаловирус; IgG = иммуноглобулин G.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Оценка клинических показателей: популяция пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)

В данном исследовании оценивалась согласованность между тестом **cobas®** CMV и тестом COBAS® AmpliPrep/ COBAS® TaqMan® CMV в популяции пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Были протестированы оставшиеся образцы фазы 2 рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового клинического испытания бринцидофовира для профилактики ЦМВ-инфекции [21].

Все анализируемые образцы были собраны за некоторый период в общей сложности у 258 пациентов. Участки-мишени теста секвенировали для образцов, для которых покрытие обоими тестами составляло > 0,5 $\log_{10}$ МЕ/мл, а также для репрезентативных образцов, в которых покрытие не было определено. Значимыми считали последовательности, для которых среднее покрытие составляло > 0,9 $\log_{10}$ МЕ/мл. Идентифицировали только значимые последовательности, влияющие на мишени теста COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV.

Табл. 36 ниже содержит краткое описание демографических и исходных клинических характеристик 258 пациентов.

Табл. 36 Демографические и исходные клинические характеристики пациентов ТГСК

Характеристики	**Группы**	**Статистика**
Общее количество пациентов	Всего, N	258
Возраст (годы)	Среднее ± СО	51 ± 12,3
Возраст (годы)	Медиана	51
Возраст (годы)	Диапазон	21–71
Пол, n (%)	Мужской	144 (55,8 %)
Пол, n (%)	Женский	114 (44,2 %)
Национальность, n (%)	Латиноамериканцы	24 (9,3 %)
Национальность, n (%)	Не латиноамериканцы	230 (89,1 %)
Национальность, n (%)	Неизвестно	4 (1,6 %)
Раса, n (%)	Азиаты	15 (5,8 %)
Раса, n (%)	Негроидная/афроамериканцы	10 (3,9 %)
Раса, n (%)	Европеоидная	228 (88,4 %)
Раса, n (%)	Другая	5 (1,9 %)
Группа исследования, n (%)	Схема профилактики ЦМВ-инфекции	164 (63,6 %)
Группа исследования, n (%)	Плацебо	61 (23,6 %)
Группа исследования, n (%)	Не прошедшие скрининг	33 (12,8 %)

Примечание. Пациент, информация о котором недоступна или не сообщается, был отнесен к категории «неизвестно» по соответствующей характеристике. Следующие когорты включены в категорию схемы профилактики ЦМВ-инфекции для исследуемой группы: CMX001 когорта лечения 1, CMX001 когорта лечения 2, CMX001 когорта лечения 3 и CMX001 когорта лечения 4.

ЦМВ = цитомегаловирус; СО = стандартное отклонение.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Клиническая согласованность в популяции ТГСК

Согласованность при исходном уровне на основе пороговых значений вирусной нагрузки

Табл. 37 показывает согласованность между тестом **cobas®** CMV и тестом TaqMan® CMV с использованием порогового значения Target Not Detected (Мишень не выявлена) на исходном уровне для пациентов, которым была начата терапия против ЦМВ.

Табл. 37 Анализ согласованности результатов теста **cobas®** CMV и теста TaqMan® CMV с использованием порогового значения «мишень не выявлена» в популяции ТГСК

Исходное значение теста cobas® CMV	TaqMan® CMV Target Not Detected	TaqMan® CMV Detected	Всего	Согласованность в ряду (95 % точный ДИ)
Target Not Detected	11	0	11	100,0 % (71,5 %, 100,0 %)
Detected	8 *	48	56	85,7 % (73,8 %, 93,6 %)
Всего	19	48	67	-
Согласованность в колонке (95 % точный ДИ)	57,9 % (33,5 %, 79,7 %)	100,0 % (92,6 %, 100,0 %)	-	-
Общий процент согласованности (95 % точный ДИ)	88,1 % (77,8 %, 94,7 %)	-	-	-
Значение p [a]	0,0078	-	-	-

Примечание. В эту таблицу были включены только парные образцы, подходящие для анализа клинической согласованности на исходном уровне для пациентов, которым была начата терапия против ЦМВ.

* 1 из 8 несовпадающих образцов был от пациента со значимым несоответствием последовательности.

[a] Рассчитано с использованием критерия Мак-Немара.

ДИ = доверительный интервал.

Табл. 38 показывает согласованность между тестом **cobas®** CMV и тестом TaqMan® CMV с использованием порогового значения 1,37E+02 МЕ/мл на исходном уровне для пациентов, которым была начата терапия против ЦМВ.

Табл. 38 Анализ согласованности результатов теста **cobas®** CMV и теста TaqMan® CMV с использованием порогового значения 1,37E+02 МЕ/мл в популяции ТГСК

Исходное значение теста cobas® CMV	TaqMan® CMV < 1,37E+02 МЕ/мл (< 2,137 log_{10} МЕ/мл)	TaqMan® CMV ≥ 1,37E+02 МЕ/мл (≥ 2,137 log_{10} МЕ/мл)	Всего	Согласованность в ряду (95 % точный ДИ)
< 1,37E+02 МЕ/мл (< 2,137 log_{10} МЕ/мл)	36	1	37	97,3 % (85,8 %, 99,9 %)
≥ 1,37E+02 МЕ/мл (≥ 2,137 log_{10} МЕ/мл)	1	29	30	96,7 % (82,8 %, 99,9 %)
Всего	37	30	67	-
Согласованность в колонке (95 % точный ДИ)	97,3 % (85,8 %, 99,9 %)	96,7 % (82,8 %, 99,9 %)	-	-
Общий процент согласованности (95 % точный ДИ)	97,0 % (89,6 %, 99,6 %)	-	-	-
Значение p [a]	1,0000	-	-	-

Примечание. В эту таблицу были включены только парные образцы, подходящие для анализа клинической согласованности на исходном уровне для пациентов, которым была начата терапия против ЦМВ. Образец с результатом «Target Not Detected» (Мишень не выявлена) или детектируемой вирусной нагрузкой менее 1,37E+02 МЕ/мл был отнесен к категории «< 1,37E+02 МЕ/мл (< 2,137 log_{10} МЕ/мл)».

Ни один (0) из 2 несовпадающих образцов не был от пациента со значимым несоответствием последовательности.

[a] Рассчитано с использованием критерия Мак-Немара.

1,0E+00 МЕ/мл = 1,1 копии/мл.

ДИ = доверительный интервал.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 39 показывает согласованность между тестом **cobas®** CMV и тестом TaqMan® CMV с использованием порогового значения 5,0E+02 МЕ/мл на исходном уровне для пациентов, которым была начата терапия против ЦМВ.

Табл. 39 Анализ согласованности результатов теста **cobas®** CMV и теста TaqMan® CMV с использованием порогового значения 5,0E+02 МЕ/мл в популяции ТГСК

Исходное значение теста cobas® CMV	**TaqMan® CMV < 5,0E+02 МЕ/мл (< 2,699 log_{10} МЕ/мл)**	**TaqMan® CMV ≥ 5,0E+02 МЕ/мл (≥ 2,699 log_{10} МЕ/мл)**	**Всего**	**Согласованность в ряду (95 % точный ДИ)**
< 5,0E+02 МЕ/мл (< 2,699 log_{10} МЕ/мл)	43	1	44	97,7 % (88,0 %, 99,9 %)
≥ 5,0E+02 МЕ/мл (≥ 2,699 log_{10} МЕ/мл)	0	23	23	100,0 % (85,2 %, 100,0 %)
Всего	43	24	67	-
Согласованность в колонке (95 % точный ДИ)	100,0 % (91,8 %, 100,0 %)	95,8 % (78,9 %, 99,9 %)	-	-
Общий процент согласованности (95 % точный ДИ)	98,5 % (92,0 %, 100,0 %)	-	-	-
Значение p [a]	1,0000	-	-	-

Примечание. В эту таблицу были включены только парные образцы, подходящие для анализа клинической согласованности на исходном уровне для пациентов, которым была начата терапия против ЦМВ. Образец с результатом «Target Not Detected» (Мишень не выявлена) или детектируемой вирусной нагрузкой менее 5,0E+02 МЕ/мл был отнесен к категории «< 5,0E+02 МЕ/мл (< 2,699 log_{10} МЕ/мл)».

Ни один (0) из 1 несовпадающий образец не был от пациента со значимым несоответствием последовательности.

[a] Рассчитано с использованием критерия Мак-Немара.

1,0E+00 МЕ/мл = 1,1 копии/мл.

ДИ = доверительный интервал.

Табл. 40 показывает согласованность между тестом **cobas®** CMV и тестом TaqMan® CMV с использованием порогового значения 1,8E+03 МЕ/мл на исходном уровне для пациентов, которым была начата терапия против ЦМВ.

Табл. 40 Анализ согласованности результатов теста **cobas®** CMV и теста TaqMan® CMV с использованием порогового значения 1,8E+03 МЕ/мл в популяции ТГСК

Исходное значение теста cobas® CMV	**TaqMan® CMV < 1,8E+03 МЕ/мл (< 3,255 log_{10} МЕ/мл)**	**TaqMan® CMV ≥ 1,8E+03 МЕ/мл (≥ 3,255 log_{10} МЕ/мл)**	**Всего**	**Согласованность в ряду (95 % точный ДИ)**
< 1,8E+03 МЕ/мл (< 3,255 log_{10} МЕ/мл)	48	0	48	100,0 % (92,6 %, 100,0 %)
≥ 1,8E+03 МЕ/мл (≥ 3,255 log_{10} МЕ/мл)	2	17	19	89,5 % (66,9 %, 98,7 %)
Всего	50	17	67	-
Согласованность в колонке (95 % точный ДИ)	96,0 % (86,3 %, 99,5 %)	100,0 % (80,5 %, 100,0 %)	-	-
Общий процент согласованности (95 % точный ДИ)	97,0 % (89,6 %, 99,6 %)	-	-	-
Значение p [a]	0,5000	-	-	-

Примечание. В эту таблицу были включены только парные образцы, подходящие для анализа клинической согласованности на исходном уровне для пациентов, которым была начата терапия против ЦМВ. Образец с результатом «Target Not Detected» (Мишень не выявлена) или детектируемой вирусной нагрузкой менее 1,8E+03 МЕ/мл был отнесен к категории «< 1,8E+03 МЕ/мл (< 3,255 log_{10} МЕ/мл)».

Ни один (0) из 2 несовпадающих образцов не был от пациента со значимым несоответствием последовательности.

[a] Рассчитано с использованием критерия Мак-Немара.

1,0E+00 МЕ/мл = 1,1 копии/мл; 1,8E+03 МЕ/мл = 2000 копий/мл.

ДИ = доверительный интервал.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Анализ разрешения эпизодов виремии ЦМВ

Табл. 41 ниже демонстрирует анализ согласованности разрешения эпизодов виремии ЦМВ по временным точкам для пациентов с виремией, которым была начата терапия против ЦМВ.

Табл. 41 Анализ согласованности разрешения эпизодов виремии ЦМВ по временным точкам для пациентов ТГСК с виремией, которым была начата терапия против ЦМВ

Временная точка	cobas® CMV	Разрешение эпизода виремии ЦМВ по результатам TaqMan® CMV [a]	Отсутствие разрешения эпизода виремии ЦМВ по результатам TaqMan® CMV	Всего	Согласованность в ряду (95 % точный ДИ)
14-ый день	Разрешение эпизода виремии ЦМВ [a]	0	0	0	НР
14-ый день	Эпизод виремии ЦМВ не разрешился	0	14	14	100,0 % (76,8 %, 100,0 %)
14-ый день	Всего	0	14	14	-
14-ый день	Согласованность в колонке (95 % точный ДИ)	НР	100,0 % (76,8 %, 100,0 %)	-	-
14-ый день	Общий процент согласованности (95 % точный ДИ)	100,0 % (76,8 %, 100,0 %)	-	-	-
21-ый день	Разрешение эпизода виремии ЦМВ [a]	1	0	1	100,0 % (2,5 %, 100,0 %)
21-ый день	Эпизод виремии ЦМВ не разрешился	0	12	12	100,0 % (73,5 %, 100,0 %)
21-ый день	Всего	1	12	13	-
21-ый день	Согласованность в колонке (95 % точный ДИ)	100,0 % (2,5 %, 100,0 %)	100,0 % (73,5 %, 100,0 %)	-	-
21-ый день	Общий процент согласованности (95 % точный ДИ)	100,0 % (75,3 %, 100,0 %)	-	-	-
28-ой день	Разрешение эпизода виремии ЦМВ [a]	2	0	2	100,0 % (15,8 %, 100,0 %)
28-ой день	Эпизод виремии ЦМВ не разрешился	0	7	7	100,0 % (59,0 %, 100,0 %)
28-ой день	Всего	2	7	9	-
28-ой день	Согласованность в колонке	100,0 % (15,8 %, 100,0 %)	100,0 % (59,0 %, 100,0 %)		-
28-ой день	Общий процент согласованности	100,0 % (66,4 %, 100,0 %)	-	-	-
49-ый день	Разрешение эпизода виремии ЦМВ [a]	3	0	3	100,0 % (29,2 %, 100,0 %)
49-ый день	Эпизод виремии ЦМВ не разрешился	0	1	1	100,0 % (2,5 %, 100,0 %)

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Временная точка	cobas® CMV	Разрешение эпизода виремии ЦМВ по результатам TaqMan® CMV [a]	Отсутствие разрешения эпизода виремии ЦМВ по результатам TaqMan® CMV	Всего	Согласованность в ряду (95 % точный ДИ)
49-ый день	Всего	3	1	4	-
49-ый день	Согласованность в колонке	100,0 % (29,2 %, 100,0 %)	100,0 % (2,5 %, 100,0 %)	-	-
49-ый день	Общий процент согласованности	100,0 % (39,8 %, 100,0 %)	-	-	-

Примечание. В эту таблицу были включены только пациенты с парными результатами, пригодными для анализа клинической согласованности на 14-ый, 21-ый, 28-ой или 49-ый день после начала терапии против ЦМВ, и с известным статусом разрешения для каждого соответствующего теста. У двух пациентов оба теста показали разрешение эпизода виремии ЦМВ на 28-ой день, и их статусы разрешения были перенесены на 49-ый день. Ни у одного из пациентов, включенных в этот анализ, не обнаружено несовпадения значимых последовательностей.

[a] Разрешение эпизода виремии ЦМВ определялось двумя последовательными образцами (взятыми предпочтительно с интервалом в одну неделю), результат исследования которых был ниже LLoQ теста TaqMan® CMV (137 МЕ/мл), что соответствует рекомендациям в текущих руководствах; то есть, в качестве конечной точки вирусной нагрузки для лечения острых случаев ЦМВ-инфекции рекомендуются 2 последовательных «отрицательных» образца.

ЦМВ = цитомегаловирус.

Табл. 42 ниже демонстрирует общий процент согласованности из анализа согласованности разрешения эпизодов виремии ЦМВ между тестом **cobas®** CMV и тестом TaqMan® CMV для пациентов с виремией на 14-ый, 21-ый, 28-ой и 49-ый день. ОПС оценивали как 100 % для всех исследованных временных точек. Следовательно, критерий допустимости ОПС был соблюден.

Табл. 42 Общий процент согласованности из анализа согласованности разрешения эпизода виремии ЦМВ для пациентов ТГСК с виремией, которым была начата терапия против ЦМВ

Временная точка	Общий процент согласованности результата «разрешение отсутствует»	Общий процент согласованности результата «разрешение»	Общий процент согласованности	95 % точный ДИ Общий процент согласованности
14-ый день	100,0 % (14/14)	НР	100,0 % (14/14)	(76,8 %, 100,0 %)
21-ый день	100,0 % (12/12)	100,0 % (1/1)	100,0 % (13/13)	(75,3 %, 100,0 %)
28-ой день	100,0 % (7/7)	100,0 % (2/2)	100,0 % (9/9)	(66,4 %, 100,0 %)
49-ый день	100,0 % (1/1)	100,0 % (3/3)	100,0 % (4/4)	(39,8 %, 100,0 %)

Примечание. У двух пациентов оба теста показали разрешение эпизода виремии ЦМВ на 28-ой день, и их статусы разрешения были перенесены на 49-ый день. Ни у одного из пациентов, включенных в этот анализ, не обнаружено несовпадения значимых последовательностей. Разрешение эпизода виремии ЦМВ определялось двумя последовательными образцами (взятыми предпочтительно с интервалом в одну неделю), результат исследования которых был ниже LLoQ теста TaqMan® CMV (1,37E+02 МЕ/мл), что соответствует рекомендациям в текущих руководствах; то есть, в качестве конечной точки вирусной нагрузки для лечения острых случаев ЦМВ-инфекции рекомендуются 2 последовательных «отрицательных» образца.
ЦМВ = цитомегаловирус; LLoQ = нижний предел количественного определения; НР = невозможно рассчитать.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Общая согласованность при различной вирусной нагрузке

Табл. 43 ниже показывает общую согласованность результатов определения вирусной нагрузки в тесте **cobas®** CMV и тесте TaqMan® CMV для всех 1367 парных образцов в клиническом исследовании согласованности.

Табл. 43 Общая согласованность результатов определения вирусной нагрузки тестами **cobas®** CMV и TaqMan® CMV в популяции ТГСК

Все парные образцы в тесте cobas® CMV (log_{10} МЕ/мл)	**TaqMan® CMV (log_{10} МЕ/мл) Target Not Detected**	**TaqMan® CMV (log_{10} МЕ/мл) < 2,137**	**TaqMan® CMV (log_{10} МЕ/мл) От 2,137 до < 2,699**	**TaqMan® CMV (log_{10} МЕ/мл) От 2,699 до < 3,255**	**TaqMan® CMV (log_{10} МЕ/мл) От 3,255 до < 3,899**	**TaqMan® CMV (log_{10} МЕ/мл) ≥ 3,899**	**TaqMan® CMV (log_{10} МЕ/мл) Всего**
Target Not Detected	918	23	0	0	1	1	943
< 2,137	154	138	9	0	0	0	301
От 2,137 до < 2,699	0	13	24	5	0	0	42
От 2,699 до < 3,255	1 *	1	17	17	0	0	36
От 3,255 до 3,899	0	0	0	8	16	1	25
> 3,899	0	0	0	0	10	10	20
Всего	1 073	175	50	30	27	12	1 367

Примечание. В эту таблицу были включены все парные образцы, подходящие для клинического анализа согласованности. Нижний предел количественного определения (LLoQ) составляет 3,45E+01 МЕ/мл для теста **cobas®** CMV и 1,37E+02 МЕ/мл для теста TaqMan® CMV. Результаты были отнесены к одному из пяти диапазонов вирусной нагрузки на основе результата в МЕ/мл каждого соответствующего теста.

В эту таблицу включены семь образцов от трех пациентов с несовпадением значимых последовательностей.

* Образец от пациента с несовпадением значимых последовательностей.

log_{10} (1,37E+02) = 2,137; log_{10} (5,0E+02) = 2,699; log_{10} (1,8E+03) = 3,255; log_{10} (7,943E+03) = 3,899.

Табл. 44 ниже показывает обобщенные результаты согласованности вирусной нагрузки для всех парных образцов от пациентов ТГСК с использованием различных пороговых значений (Target Not Detected [Мишень не выявлена], 137 МЕ/мл, 500 МЕ/мл и 1800 МЕ/мл).

Табл. 44 Обобщенные результаты оценки согласованности определения вирусной нагрузки для пациентов ТГСК с использованием различных пороговых значений (все парные образцы)

Пороговое значение	**Процент согласованности < порогового значения** 95 % точный ДИ (n/N)	**Процент согласованности ≥ пороговое значение** 95 % точный ДИ (n/N)	**Общий процент согласованности** 95 % точный ДИ (n/N)
Target Not Detected	**85,6 %** (83,3 %, 87,6 %) (918/1073)	**91,5 %** (87,7 %, 94,4 %) (269/294)	**86,8 %** (84,9 %, 88,6 %) (1187/1367)
1,37E+02 МЕ/мл (2,137 log_{10} МЕ/мл)	**98,8 %** (98,0 %, 99,3 %) (1233/1248)	**90,8 %** (84,1 %, 95,3 %) (108/119)	**98,1 %** (97,2 %, 98,8 %) (1341/1367)
5,0E+02 МЕ/мл (2,699 log_{10} МЕ/мл)	**98,5 %** (97,7 %, 99,1 %) (1279/1298)	**89,9 %** (80,2 %, 95,8 %) (62/69)	**98,1 %** (97,2 %, 98,8 %) (1341/1367)
1,8E+03 МЕ/мл (3,255 log_{10} МЕ/мл)	**99,4 %** (98,8 %, 99,7 %) (1320/1328)	**94,9 %** (82,7 %, 99,4 %) (37/39)	**99,3 %** (98,7 %, 99,6 %) (1357/1367)

Примечание. В эту таблицу были включены все парные образцы, подходящие для клинического анализа согласованности. LoD теста **cobas®** CMV составляет 3,45E+01 МЕ/мл. LoD теста TaqMan® CMV составляет 1,37E+02 МЕ/мл.

95 % доверительные интервалы (ДИ) рассчитаны точным методом, предполагающим независимость между образцами.

1 МЕ/мл = 1,1 копии/мл; LoD = предел обнаружения.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 45 ниже показывает общую согласованность результатов определения вирусной нагрузки тестами **cobas®** CMV и TaqMan® CMV для образцов, взятых у пациентов, которым была начата терапия против ЦМВ, в исследуемые моменты времени, установленные протоколом, после начала терапии против ЦМВ.

Табл. 45 Общая согласованность результатов определения вирусной нагрузки с помощью тестов **cobas®** CMV и TaqMan® CMV в образцах в исследуемые моменты времени после начала терапии против ЦМВ в популяции ТГСК

Все моменты времени в тесте cobas® CMV (log_{10} МЕ/мл)	**TaqMan® CMV (log_{10} МЕ/мл) Target Not Detected**	**TaqMan® CMV (log_{10} МЕ/мл) < 2,137**	**TaqMan® CMV (log_{10} МЕ/мл) От 2,137 до < 2,699**	**TaqMan® CMV (log_{10} МЕ/мл) От 2,699 до < 3,255**	**TaqMan® CMV (log_{10} МЕ/мл) От 3,255 до < 3,899**	**TaqMan® CMV (log_{10} МЕ/мл) ≥ 3,899**	**TaqMan® CMV (log_{10} МЕ/мл) Всего**
Target Not Detected	17	1	0	0	0	0	18
< 2,137	10	8	0	0	0	0	18
От 2,137 до < 2,699	0	0	0	0	0	0	0
От 2,699 до < 3,255	1 *	0	2	2	0	0	5
От 3,255 до 3,899	0	0	0	2	0	0	2
> 3,899	0	0	0	0	1	1	2
Всего	28	9	2	4	1	1	45

Примечание. В эту таблицу были включены только парные образцы, доступные для оценки в клиническом анализе согласованности в соответствующие моменты времени (14-ый, 21-ый, 28-ой или 49-ый день). Нижний предел количественного определения (LLoQ) составляет 3,45E+01 МЕ/мл для теста **cobas®** CMV и 1,37E+02 МЕ/мл для теста TaqMan® CMV. Результаты были отнесены к одному из пяти диапазонов вирусной нагрузки на основе результата в МЕ/мл каждого соответствующего теста.

* Образец от пациента с несовпадением значимых последовательностей.

log_{10} (1,37E+02) = 2,137; log_{10} (5,0E+02) = 2,699; log_{10} (1,8E+03) = 3,255; log_{10} (7,943E+03) = 3,899.

Табл. 46 ниже показывает обобщенные результаты оценки согласованности определения вирусной нагрузки для парных образцов в исследуемые моменты времени после начала терапии против ЦМВ от пациентов ТГСК с использованием различных пороговых значений (Target Not Detected [Мишень не выявлена], 137 МЕ/мл, 500 МЕ/мл и 1800 МЕ/мл).

Табл. 46 Обобщенные результаты оценки согласованности определения вирусной нагрузки для пациентов ТГСК с использованием различных пороговых значений (образцы в исследуемые моменты времени после начала терапии против ЦМВ)

Пороговое значение	**Процент согласованности < порогового значения** 95 % точный ДИ (n/N)	**Процент согласованности ≥ пороговое значение** 95 % точный ДИ (n/N)	**Общий процент согласованности** 95 % точный ДИ (n/N)
Target Not Detected	**60,7 %** (40,6 %, 78,5 %) (17/28)	**94,1 %** (71,3 %, 99,9 %) (16/17)	**73,3 %** (58,1 %, 85,4 %) (33/45)
1,37E+02 МЕ/мл (2,137 log_{10} МЕ/мл)	**97,3 %** (85,8 %, 99,9 %) (36/37)	**100,0 %** (63,1 %, 100,0 %) (8/8)	**97,8 %** (88,2 %, 99,9 %) (44/45)
5,0E+02 МЕ/мл (2,699 log_{10} МЕ/мл)	**92,3 %** (79,1 %, 98,4 %) (36/39)	**100,0 %** (54,1 %, 100,0 %) (6/6)	**93,3 %** (81,7 %, 98,6 %) (42/45)
1,8E+03 МЕ/мл (3,255 log_{10} МЕ/мл)	**95,3 %** (84,2 %, 99,4 %) (41/43)	**100,0 %** (15,8 %, 100,0 %) (2/2)	**95,6 %** (84,9 %, 99,5 %) (43/45)

Примечание. В эту таблицу были включены все парные образцы, подходящие для клинического анализа согласованности. LoD теста **cobas®** CMV составляет 3,45E+01 МЕ/мл. LoD теста TaqMan® CMV составляет 1,37E+02 МЕ/мл.

95 % доверительные интервалы (ДИ) рассчитаны точным методом, предполагающим независимость между образцами.

1 МЕ/мл = 1,1 копии/мл; LoD = предел обнаружения.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Сравнение методов в популяции трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Было проведено сравнительное исследование методов для оценки эффективности теста **cobas®** CMV в сравнении с тестом TaqMan® CMV, одобренным FDA для анализа вирусной нагрузки ЦМВ. В исследовании использовано 204 парных образца, включая 107 образцов, положительных по ЦМВ из фазы 2 клинического испытания профилактики ЦМВ-инфекции, упомянутого выше, дополненных 97 образцами, полученными путем внесения в отрицательную плазму от реципиентов ТГСК культивированного ЦМВ (штамм Merlin).

Табл. 47 демонстрирует оценки параметров регрессии Деминга для определения вирусной нагрузки (log_{10} МЕ/мл) с помощью тестов **cobas®** CMV и TaqMan® CMV в образцах разных типов.

Табл. 47 Оценки параметров регрессии Деминга между вирусными нагрузками (log_{10} МЕ/мл) между тестом **cobas®** CMV и тестом TaqMan® CMV в популяции ТГСК для разных типов образцов

Тип образцов	Количество парных образцов	Параметр	Оценка параметра	Стандартная ошибка	95 % ДИ [а] 95 % бутстрэп-ДИ [б]	r
Клинические и с внесением	204	Точка пересечения	0,145 0,172 *	0,041	(0,064, 0,227) (0,132, 0,219)	0,99
Клинические и с внесением	204	Наклон	0,990 0,982 *	0,009	(0,972, 1,008) (0,972, 0,990)	0,99
Клинические	107	Точка пересечения	–0,146 –0,188 *	0,106	(–0,356, 0,064) (–0,462, –0,008)	0,96
Клинические	107	Наклон	1,110 1,125 *	0,034	(1,041, 1,178) (1,066, 1,217)	0,96
С внесением	97	Точка пересечения	–0,097 Н/П	0,063	(–0,223, 0,028) Н/П	0,99
С внесением	97	Наклон	1,025 Н/П	0,012	(1,000, 1,049) Н/П	0,99

Примечание. Семь образцов от трех пациентов были исключены из сравнительных анализов методов в связи с несовпадением значимой последовательности. В таблицу включены только парные клинические образцы и образцы с внесением вируса с результатами, каждый из которых был в пределах общего линейного диапазона обоих тестов от 1,37E+02 до 9,1E+06 МЕ/мл.

[а] Предполагаемая независимость между всеми образцами.

[б] Скорректированная корреляция между образцами от одного и того же пациента методом бутстрап с 500 итерациями.

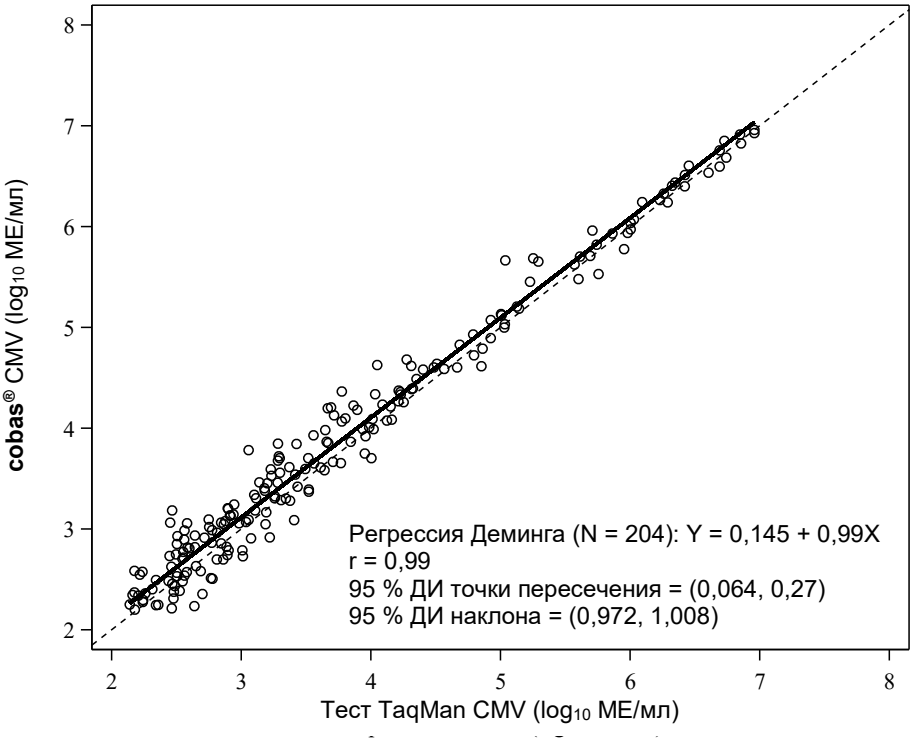
* Обозначает 50-й процентиль бутстрап-распределения оценок параметров.

ДИ = доверительный интервал; **cobas®** CMV = тест **cobas®** CMV для использования с системами **cobas®** 6800/8800; Н/П = неприменимо; r = коэффициент корреляции.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Рис. 11 ниже демонстрирует график регрессии Деминга для результатов определения вирусной нагрузки (log_{10} МЕ/мл) с помощью тестов **cobas**® CMV и TaqMan® CMV для клинических образцов и образцов с внесением вируса, вместе взятых.

Рис. 11 График линейной регрессии Деминга для вирусных нагрузок (log_{10} МЕ/мл) в популяции ТГСК (клинические образцы и образцы с внесением)

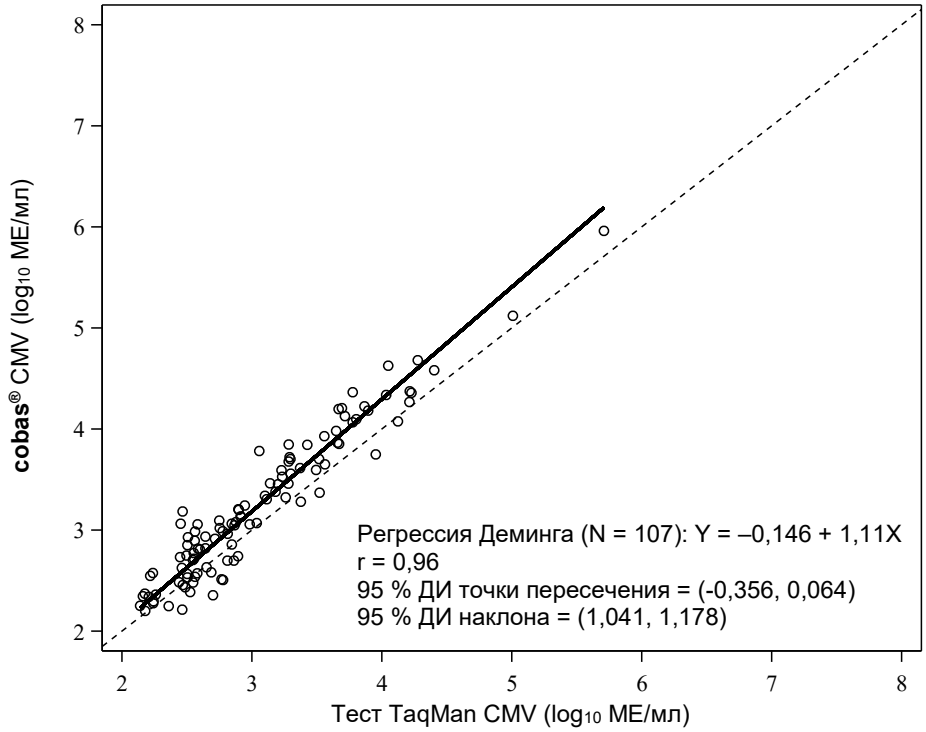


Примечание. Семь образцов от трех пациентов были исключены из сравнительных анализов методов в связи с несовпадением значимой последовательности.
ДИ = доверительный интервал; r = коэффициент корреляции.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Рис. 12 ниже демонстрирует график регрессии Деминга для результатов определения вирусной нагрузки (log_{10} МЕ/мл) с помощью тестов **cobas®** CMV и TaqMan® CMV для клинических образцов.

Рис. 12 График линейной регрессии Деминга для вирусных нагрузок (log_{10} МЕ/мл) в популяции ТГСК (клинические образцы)



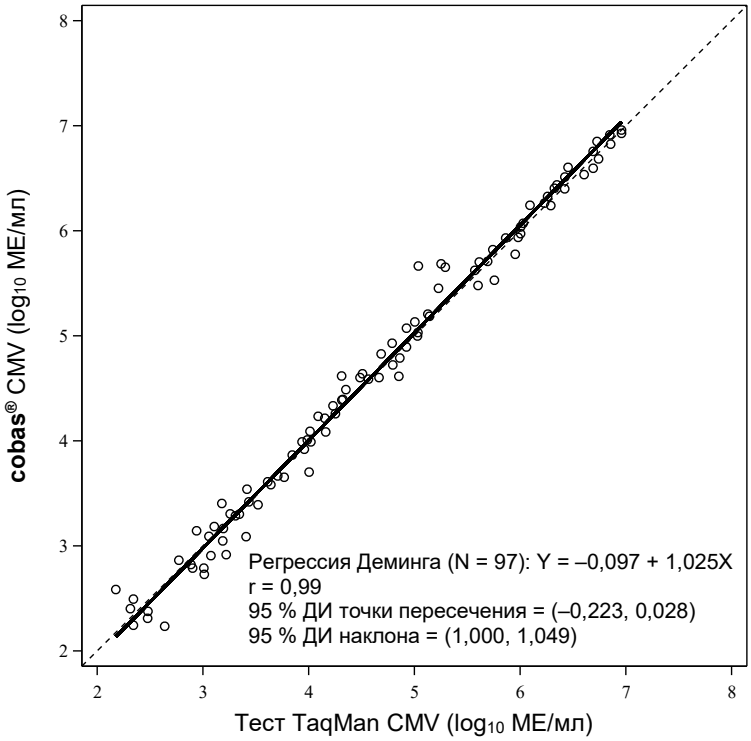
Примечание. Семь образцов от трех пациентов были исключены из сравнительных анализов методов в связи с несовпадением значимой последовательности.

ДИ = доверительный интервал; r = коэффициент корреляции.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Рис. 13 ниже демонстрирует график регрессии Деминга для результатов вирусной нагрузки (log_{10} МЕ/мл) в тесте **cobas®** CMV и тесте TaqMan® CMV для образцов с внесением.

Рис. 13 График линейной регрессии Деминга для вирусных нагрузок (log_{10} МЕ/мл) в популяции ТГСК (образцы с внесением)



ДИ = доверительный интервал; r = коэффициент корреляции.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Расхождения при избранных уровнях вирусной нагрузки

Табл. 48 ниже отражает расхождение между тестом **cobas®** CMV и тестом TaqMan® CMV при пяти выбранных уровнях вирусной нагрузки от 2,14 log_{10} МЕ/мл до 7,00 log_{10} МЕ/мл с соответствующими нетрансформированными эквивалентами.

Табл. 48 Расхождение между тестами **cobas®** CMV и TaqMan® CMV (log_{10} МЕ/мл) при пяти выбранных уровнях вирусной нагрузки в популяции ТГСК (клинические образцы и образцы с внесением вируса)

Тип образцов	Уровень вирусной нагрузки (в тесте TaqMan® CMV)	Систематическая разница между тестом cobas® CMV и тестом TaqMan® CMV
Клинические и с внесением	2,137 log_{10} МЕ/мл (1,37E+02 МЕ/мл)	0,124 log_{10} МЕ/мл (4,51E+01 МЕ/мл)
Клинические и с внесением	2,699 log_{10} МЕ/мл (5,00E+02 МЕ/мл)	0,118 log_{10} МЕ/мл (1,56E+02 МЕ/мл)
Клинические и с внесением	3,255 log_{10} МЕ/мл (1,80E+03 МЕ/мл)	0,112 log_{10} МЕ/мл (5,32E+02 МЕ/мл)
Клинические и с внесением	4,000 log_{10} МЕ/мл (1,00E+04 МЕ/мл)	0,105 log_{10} МЕ/мл (2,74E+03 МЕ/мл)
Клинические и с внесением	7,000 log_{10} МЕ/мл (1,00E+07 МЕ/мл)	0,075 log_{10} МЕ/мл (1,89E+06 МЕ/мл)
Клинические	2,137 log_{10} МЕ/мл (1,37E+02 МЕ/мл)	0,089 log_{10} МЕ/мл (3,12E+01 МЕ/мл)
Клинические	2,699 log_{10} МЕ/мл (5,00E+02 МЕ/мл)	0,151 log_{10} МЕ/мл (2,08E+02 МЕ/мл)
Клинические	3,255 log_{10} МЕ/мл (1,80E+03 МЕ/мл)	0,212 log_{10} МЕ/мл (1,13E+03 МЕ/мл)
Клинические	4,000 log_{10} МЕ/мл (1,00E+04 МЕ/мл)	0,294 log_{10} МЕ/мл (9,68E+03 МЕ/мл)
Клинические	7,000 log_{10} МЕ/мл (1,00E+07 МЕ/мл)	0,624 log_{10} МЕ/мл (3,21E+07 МЕ/мл)
С внесением	2,137 log_{10} МЕ/мл (1,37E+02 МЕ/мл)	–0,044 log_{10} МЕ/мл (–1,31E+01 МЕ/мл)
С внесением	2,699 log_{10} МЕ/мл (5,00E+02 МЕ/мл)	–0,030 log_{10} МЕ/мл (–3,29E+01 МЕ/мл)
С внесением	3,255 log_{10} МЕ/мл (1,80E+03 МЕ/мл)	–0,016 log_{10} МЕ/мл (–6,36E+01 МЕ/мл)
С внесением	4,000 log_{10} МЕ/мл (1,00E+04 МЕ/мл)	0,003 log_{10} МЕ/мл (6,93E+01 МЕ/мл)
С внесением	7,000 log_{10} МЕ/мл (1,00E+07 МЕ/мл)	0,078 log_{10} МЕ/мл (1,97E+06 МЕ/мл)

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Средняя парная разница

В Табл. 49 расхождение оценивалось как наблюдаемое среднее значение парной разницы вирусной нагрузки для образцов разных типов. Общее систематическое расхождение было оценено в среднем как 0,107 log_{10} МЕ/мл на всем общем линейном диапазоне для клинических образцов и образцов с внесением вместе взятых. В таблице также показана оценка расхождения, стратифицированная по репрезентативным интервалам принятия решений.

Табл. 49 Среднее парной разницы вирусной нагрузки (log_{10} МЕ/мл) между тестом **cobas®** CMV и тестом TaqMan® CMV в репрезентативные интервалы принятия решения (МЕ/мл) в популяции ТГСК для разных типов образцов

Тип образцов	Репрезентативные интервалы принятия решения (МЕ/мл) [a]	N	Среднее парной разницы (log_{10} МЕ/мл)	СО для среднего парной разницы (log_{10} МЕ/мл)	95 % ДИ (log_{10} МЕ/мл)
Клинические и с внесением	От 1,37E+02 до < 2,0E+03	98	0,126	0,023	(0,080, 0,171)
Клинические и с внесением	От 2,0E+03 до < 2,0E+04	49	0,121	0,032	(0,058, 0,184)
Клинические и с внесением	От 2,0E+04 до < 1,0E+05	16	0,061	0,033	(-0,009, 0,131)
Клинические и с внесением	От 1,0E+05 до 9,1E+06	41	0,062	0,024	(0,013, 0,110)
Клинические и с внесением	Итого	204	0,107	0,014	(0,078, 0,135)
Клинические	От 1,37E+02 до < 2,0E+03	77	0,170	0,024	(0,122, 0,219)
Клинические	От 2,0E+03 до < 2,0E+04	27	0,241	0,041	(0,157, 0,326)
Клинические	От 2,0E+04 до < 1,0E+05	1	0,178	-	-
Клинические	От 1,0E+05 до 9,1E+06	2	0,181	0,070	(–0,705, 1,068)
Клинические	Итого	107	0,188	0,021	(0,148, 0,229)
С внесением	От 1,37E+02 до < 2,0E+03	21	–0,037	0,043	(–0,127, 0,053)
С внесением	От 2,0E+03 до < 2,0E+04	22	–0,027	0,025	(–0,079, 0,025)
С внесением	От 2,0E+04 до < 1,0E+05	15	0,053	0,034	(–0,020, 0,126)
С внесением	От 1,0E+05 до 9,1E+06	39	0,056	0,025	(0,006, 0,106)
С внесением	Итого	97	0,017	0,016	(–0,015, 0,048)

Примечание. Семь образцов от трех пациентов были исключены из сравнительных анализов методов в связи с несовпадением значимой последовательности. В таблицу включены только парные клинические образцы и образцы с внесением вируса, вместе взятые, с результатами, каждый из которых был в пределах общего линейного диапазона обоих тестов от 1,37E+02 до 9,1E+06 МЕ/мл. Парные результаты были распределены по клинически значимым интервалам на основе результата теста TaqMan® CMV (МЕ/мл).

ДИ = доверительный интервал; N = число парных образцов; СО = стандартная ошибка.

[a] Эквивалентные репрезентативные интервалы принятия решения (МЕ/мл) для значений от 1,37E+02 до < 2,0E+03 (МЕ/мл) = от 2,137 до < 3,301 (log_{10} МЕ/мл), значений от 2,0E+03 до < 2,0E+04 (МЕ/мл) = от 3,301 до < 4,301 (log_{10} МЕ/мл), значений от 2,0E+04 до < 1,0E+05 (МЕ/мл) = от 4,301 до < 5,000 (log_{10} МЕ/мл) и значений ≥ 1,0E+05 (МЕ/мл) = ≥ 5,000 (log_{10} МЕ/мл).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Допустимая общая разница

Табл. 50 ниже показывает процент результатов в пределах нижнего, среднего и высокого интервала зоны допустимой общей разницы для образцов разных типов.

Табл. 50 Процент образцов в нижнем, среднем и высоком интервале зоны допустимой общей разницы в популяции ТГСК по типу образца

Тип образцов	Категория интервала	Значение интервала (МЕ/мл) [a]	Процент образцов в зоне ДОР
Клинические и с внесением	Низкий	От 1,37E+02 до < 2,0E+03	98,9 % (88/89)
Клинические и с внесением	Средний	От 2,0E+03 до < 8,0E+03	93,9 % (31/33)
Клинические и с внесением	Высокий	От 8,0E+03 до 9,1E+06	98,8 % (81/82)
Клинические и с внесением	Итого	-	98,0 % (200/204)
Клинические	Низкий	От 1,37E+02 до < 2,0E+03	98,5 % (65/66)
Клинические	Средний	От 2,0E+03 до < 8,0E+03	91,3 % (21/23)
Клинические	Высокий	От 8,0E+03 до 9,1E+06	100,0 % (18/18)
Клинические	Итого	-	97,2 % (104/107)
С внесением	Низкий	От 1,37E+02 до < 2,0E+03	100,0 % (23/23)
С внесением	Средний	От 2,0E+03 до < 8,0E+03	100,0 % (10/10)
С внесением	Высокий	От 8,0E+03 до 9,1E+06	98,4 % (63/64)
С внесением	Итого	-	99,0 % (96/97)

Примечание. Семь образцов от трех пациентов были исключены из сравнительных анализов методов в связи с несовпадением значимой последовательности. В таблицу включены только парные образцы с результатами, каждый из которых был в пределах общего линейного диапазона обоих тестов от 1,37E+02 до 9,1E+06 МЕ/мл. Парные результаты были распределены по интервалам на основе результата теста TaqMan® CMV (МЕ/мл).

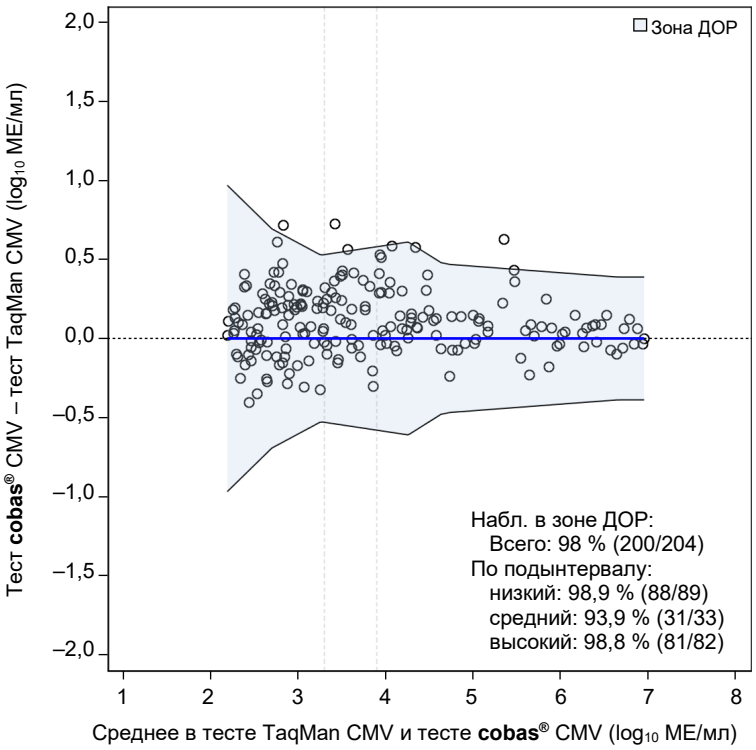
ДОР = допустимая общая разница.

[a] Эквивалентные клинически значимые интервалы (МЕ/мл) для значений от 1,37E+02 до < 2,0E+03, от 2,0E+03 до < 8,0E+03 и от 8,0E+03 до 9,1E+06 в $\log_{10}$ МЕ/мл равны, соответственно, от 2,137 до < 3,301, от 3,301 до < 3,903 и от 3,903 до 6,959.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Рис. 14 ниже демонстрирует график допустимой общей разницы для результатов вирусной нагрузки (log_{10} МЕ/мл) в тесте **cobas**® CMV и тесте TaqMan® CMV для клинических образцов и образцов с внесением вируса, вместе взятых.

Рис. 14 График допустимой общей разницы (ДОР) для разниц вирусной нагрузки (log_{10} МЕ/мл) в популяции ТГСК (клинические образцы и образцы с внесением)



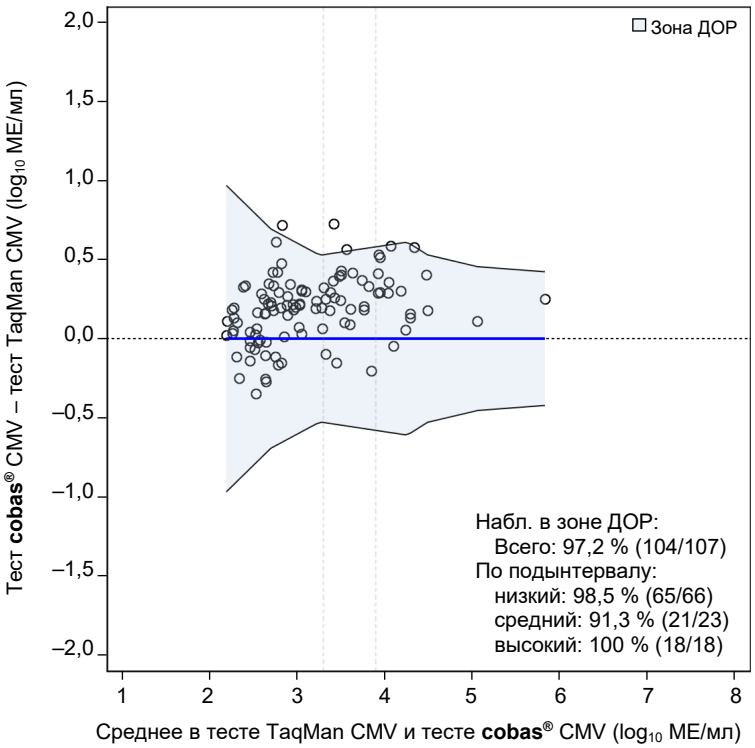
Примечание. Семь образцов от трех пациентов были исключены из сравнительных анализов методов в связи с несовпадением значимой последовательности.

ДОР = допустимая общая разница; набл. = наблюдения.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Рис. 15 ниже демонстрирует график допустимой общей разницы для результатов вирусной нагрузки (log_{10} МЕ/мл) в тесте **cobas®** CMV и тесте TaqMan® CMV для клинических образцов.

Рис. 15 График допустимой общей разницы (ДОР) для разницы вирусной нагрузки (log_{10} МЕ/мл) в популяции ТГСК (клинические образцы)



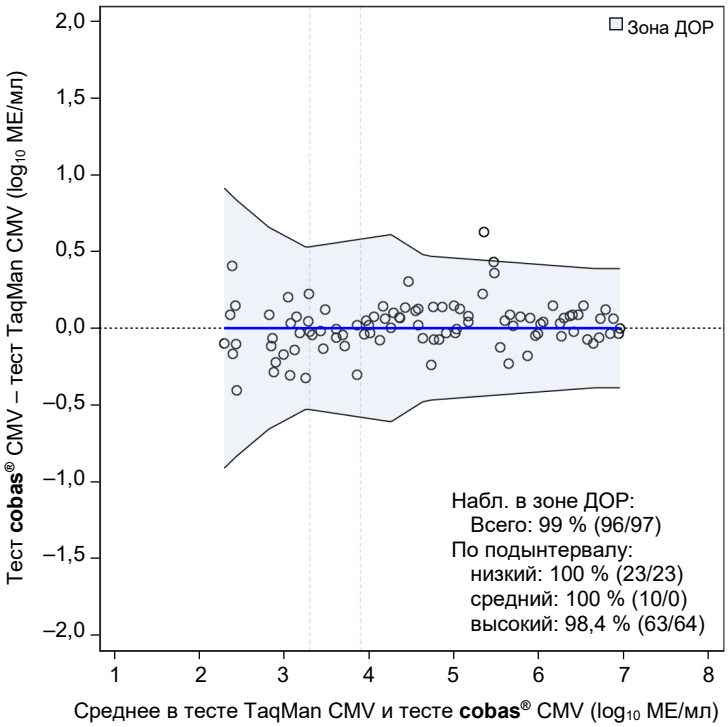
Примечание. Семь образцов от трех пациентов были исключены из сравнительных анализов методов в связи с несовпадением значимой последовательности.

ДОР = допустимая общая разница; набл. = наблюдения.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Рис. 16 ниже демонстрирует график допустимой общей разницы для результатов вирусной нагрузки (log_{10} МЕ/мл) в тесте **cobas**® CMV и тесте TaqMan® CMV для образцов с внесением вируса.

Рис. 16 График допустимой общей разницы (ДОР) для разницы вирусной нагрузки (log_{10} МЕ/мл) в популяции ТГСК (образцы с внесением)



ДОР = допустимая общая разница; набл. = наблюдения.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Согласование для отрицательных образцов

Тридцать образцов, не содержащих IgG к ЦМВ от пациентов ТГСК, были протестированы в каждом тесте. Результаты представлены в Табл. 51 ниже.

Табл. 51 Результаты тестирования образцов, не содержащих IgG к ЦМВ, с помощью тестов **cobas**® CMV и TaqMan® CMV

cobas® CMV	**TaqMan® CMV Target Not Detected**	**TaqMan® CMV < 1,37E+02 МЕ/мл**	**TaqMan® CMV ≥ 1,37E+02 МЕ/мл**	**Всего**
Target Not Detected	30	0	0	30
< 1,37E+02 МЕ/мл	0	0	0	0
≥ 1,37E+02 МЕ/мл	0	0	0	0
Всего	30	0	0	30

Примечание. Нижний предел количественного определения составляет 34,5 МЕ/мл для теста **cobas**® CMV и 1,37E+02 МЕ/мл для теста TaqMan® CMV.

IgG = иммуноглобулин G.

Заключение

Уровень ДНК ЦМВ, количественно определенный в плазме с ЭДТА с помощью теста **cobas**® CMV, хорошо согласуется с результатом теста TaqMan® CMV, одобренного FDA. Результаты этих исследований демонстрируют клиническую согласованность теста **cobas**® CMV с тестом TaqMan® CMV при использовании для мониторинга лечения пациентов с трансплантатами солидных органов и пациентов с трансплантатами гемопоэтических стволовых клеток.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Дополнительная информация

Основные характеристики теста

Тип образцов	Плазма с ЭДТА
Минимальный необходимый объем образца	500 мкл
Обрабатываемый объем образца	350 мкл
Аналитическая чувствительность	34,5 МЕ/мл
Линейный диапазон	34,5 МЕ/мл – 1E+07 МЕ/мл
Специфичность	100 %
Выявляемые генотипы	Генотипы гликопротеина B ЦМВ 1–4
Выявляемые лекарственно-резистентные варианты ЦМВ	Варианты ЦМВ, резистентные к ганцикловиру, валганцикловиру, цидофовиру и фоскарнету

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Условные обозначения

Приведенные ниже символы применяются для маркировки продукции для ПЦР-диагностики компании Roche.

Табл. 52 Символы, применяемые для маркировки продукции для ПЦР-диагностики компании Roche

Age/DOB	Возраст или дата рождения		Дата производства
SW	Вспомогательное программное обеспечение	D	Распространитель
Assigned Range [copies/mL]	Заданный диапазон (копий/мл)		Не использовать повторно
Assigned Range [IU/mL]	Заданный диапазон (МЕ/мл)		Женский
EC REP	Авторизованный представитель в Европейском сообществе		Только для испытаний IVD
BARCODE	Список штрихкодов	GTIN	Глобальный номер товара
LOT	Номер лота	IVD	Медицинское устройство для диагностики *in vitro*
	Биологическая опасность	LLR	Нижний предел заданного диапазона
REF	Номер по каталогу		Мужской
Collect Date	Дата сбора		Производитель
	Обратитесь к инструкции	CONTROL –	Отрицательный контроль
Σ	Рассчитано на <*n*> тестов	NON STERILE	Нестерильно
CONTENT	Состав набора	#	Номер пациента
CONTROL	Контроль	?	Ф. И. О. пациента

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru



Оторвите здесь

CONTROL +

Положительный контроль

QS copies/PCR

Копии количественного стандарта (КС) на ПЦР-реакцию; при подсчете результатов значения представляйте в виде копий КС на ПЦР-реакцию.

QS IU/PCR

МЕ КС на ПЦР-реакцию; при подсчете результатов значения представляйте в виде Международных единиц (МЕ) КС на ПЦР-реакцию.

SN

Серийный номер

Site

Лаборатория

Procedure | Standard

Стандартная процедура

STERILE EO

Стерилизовано этиленоксидом



Хранить в темноте



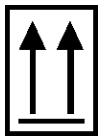
Температурный диапазон



Файл с описанием теста

CE

CE маркировка соответствия требованиям ЕС — это изделие соответствует применимым требованиям для выдачи сертификата в ЕС на медицинское изделие для диагностики *in vitro*.



Этой стороной вверх

UDI

Уникальный идентификатор устройства

Procedure | UltraSensitive

Сверхчувствительная процедура

ULR

Верхний предел заданного диапазона

Urine Fill Line

Линия заполнения мочой

Rx Only

Только для США. Федеральное законодательство ограничивает право продажи данного устройства терапевтом или по его рецепту.



Использовать до



Устройство для исследования по месту лечения



Устройство не для исследования по месту лечения



Устройство для самостоятельного тестирования



Устройство не предназначено для самостоятельного тестирования

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Техническая поддержка

Для получения технической поддержки (помощи) обратитесь в местный филиал в вашем регионе: https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Производитель и распространители

Табл. 53 Производитель и распространители



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

Сделано в США



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Roche Diagnostics
9115 Hague Road
Indianapolis, IN 46250-0457 USA
(For Technical Assistance call the
Roche Response Center
toll-free: 1-800-526-1247)

Товарные знаки и патенты

Этот продукт защищен одним или несколькими патентами США № 8962293, 9102924, 8609340, 9234250, 8097717, 8192958, 10059993, 10358675, 8129118 и 6727067, а также их эквивалентными зарубежными патентами.

COBAS, COBAS OMNI, AMPERASE, AMPLICOR, AMPLICOR CMV MONITOR, AMPLIPREP и TAQMAN являются товарными знаками компании Roche.

Vacutainer® является зарегистрированным товарным знаком компании Becton Dickinson & Company.

ProClin® является зарегистрированным товарным знаком компании Rohm and Haas Company.

Все остальные торговые наименования и товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

Технология защиты от перекрестной контаминации в составе фермента AmpErase® охраняется патентом США 7,687,247, который принадлежит компании Life Technologies и передан компании Roche Molecular Systems, Inc. на основании лицензии.

См. http://www.roche-diagnostics.us/patents

Авторское право

© Roche Molecular Systems, Inc., 2020.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Уполномоченный представитель
в Республике Беларусь:
ООО "Алмазмед"
220062, г.Минск
Пр-т Победителей, 141, помещение 9

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Литература

1. Griffiths PD. Cytomegalovirus. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattson JR, editors. Principles and Practice of Clinical Virology. 4th ed. John Wiley and Sons, 2000:79-116.
2. Pass RR. Cytomegalovirus. In: Knipe D, Howley P, et al., editors. Fields' Virology, vol. 1. 4th ed. Lippincott, Williams & Wilkins, 2001:2675-2706.
3. Reeves M, Sinclair J. Aspects of human cytomegalovirus latency and reactivation. In: Shenk TE, Stinski MF, editors. Human Cytomegalovirus. Current Topics in Microbiology and Immunology. Springer-Verlag, 2008:297-313.
4. Jordan MC. Latent infection and the elusive cytomegalovirus. Rev Infect Dis. 1983;5:205-15. PMID: 6302813.
5. Drew WL. Other virus infections in AIDS. I. Cytomegalovirus. Immunol Ser. 1989;44:507-34. PMID: 2562249.
6. Drew WL. Nonpulmonary manifestations of cytomegalovirus infection in immunocompromised patients. Clin Microbiol Rev. 1992;5:204-10. PMID: 1315617.
7. Moscarski ES, Courcelle CT. Cytomegaloviruses and their replication. In: Knipe D, Howley P, et al., editors. Fields' Virology, vol. 1. 4th ed. Lippincott, Williams & Wilkins, 2001:2629-2674.
8. Asberg A, Humar A, Rollag H, et al. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Am J Transplant. 2007;7:2106-13. PMID: 17640310.
9. Humar A, Kumar D, Boivin G, Caliendo AM. Cytomegalovirus (CMV) virus load kinetics to predict recurrent disease in solid-organ transplant patients with CMV disease. J Infect Dis. 2002;186:829-33. PMID: 12198618.
10. Humar A, Gregson D, Caliendo AM, et al. Clinical utility of quantitative cytomegalovirus viral load determination for predicting cytomegalovirus disease in liver transplant recipients. Transplantation. 1999;68:1305-11. PMID: 10573068.
11. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. Transplantation. 2018;102:900-31. PMID: 29596116.
12. Cope AV, Sabin C, Burroughs A, et al. Interrelationships among quantity of human cytomegalovirus (HCMV) DNA in blood, donor-recipient serostatus, and administration of methylprednisolone as risk factors for HCMV disease following liver transplantation. J Infect Dis. 1997;176:1484-90. PMID: 9395358.
13. Razonable RR, Hayden RT. Clinical utility of viral load in management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. Clin Microbiol Rev. 2013;26:703-27. PMID: 24092851.
14. Baldanti F, Lilleri D, Gerna G. Monitoring human cytomegalovirus infection in transplant recipients. J Clin Virol. 2008;41:237-41. PMID: 18203657.
15. Salmon-Céron D, Mazeron MC, Chaput S, et al. Plasma cytomegalovirus DNA, pp65 antigenaemia and a low CD4 cell count remain risk factors for cytomegalovirus disease in patients receiving highly active antiretroviral therapy. AIDS. 2000;14:1041-9. PMID: 10853987.
16. Emery VC, Sabin C, Feinberg JE, et al. Quantitative effects of valacyclovir on the replication of cytomegalovirus (CMV) in persons with advanced human immunodeficiency virus disease: baseline CMV load dictates time to disease and survival. The AIDS Clinical Trials Group 204/Glaxo Wellcome 123-014 International CMV Prophylaxis Study Group. J Infect Dis. 1999;180:695-701. PMID: 10438356.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

17. Bowen EF, Sabin CA, Wilson P, et al. Cytomegalovirus (CMV) viraemia detected by polymerase chain reaction identifies a group of HIV-positive patients at high risk of CMV disease. AIDS. 1997;11:889-93. PMID: 9189214.

18. Jabs DA, Gilpin AM, Min YI, et al. HIV and cytomegalovirus viral load and clinical outcomes in AIDS and cytomegalovirus retinitis patients: Monoclonal Antibody Cytomegalovirus Retinitis Trial. AIDS. 2002;16:877-87. PMID: 11919489.

19. Pang XL, Fox JD, Fenton JM, et al. Interlaboratory comparison of cytomegalovirus viral load assays. Am J Transplant. 2009;9:258-68. PMID: 19178413.

20. Yan SS, Fedorko DP. Recent advances in laboratory diagnosis of human cytomegalovirus infection. Clin Appl Immunol Rev. 2002;2:155-167.

21. Preiksaitis JK, Brennan DC, Fishman J, Allen U. Canadian society of transplantation consensus workshop on cytomegalovirus management in solid organ transplantation final report. Am J Transplant. 2005;5:218-27. PMID: 15643981.

22. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. Gene. 1990;93:125-8. PMID: 2227421.

23. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. Nature. 1995;373:487-93. PMID: 7845459.

24. Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: structural basis for specificity and catalysis. Cell. 1995;80:869-78. PMID: 7697717.

25. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. Biotechnology (N Y). 1992;10:413-7. PMID: 1368485.

26. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. Genome Res. 1996;6:986-94. PMID: 8908518.

27. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. https://www.cdc.gov/labs/pdf/CDC-BiosafetyMicrobiologicalBiomedicalLaboratories-2009-P.PDF. Accessed December 2, 2020.

28. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. https://clsi.org/media/1459/m29a4_sample.pdf. Accessed December 2, 2020.

29. Clinical and Laboratory Standards Institute. EP21-A: Estimation of total analytical error for clinical laboratory methods; approved guideline. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2003.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Редакция документа

Сведения о редакции документа	
Doc Rev. 1.0 12/2020	Первая публикация.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Rx Only

cobas® SARS-CoV-2 Qualitative

Тест для выявления нуклеиновых кислот в системах cobas® 5800/6800/8800

Для диагностики *in vitro*

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

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Содержание

Назначение **5**

Описание теста **5**

Реагенты и материалы **7**

Реагенты и контроли **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative 7

Реагенты **cobas omni** для пробоподготовки 8

Требования к условиям хранения реагентов 10

Требования к условиям использования реагентов для системы **cobas**® 5800 11

Требования к условиям использования реагентов для систем **cobas**® 6800/8800 12

Дополнительные необходимые материалы для системы **cobas**® 5800 13

Дополнительные необходимые материалы для систем **cobas**® 6800/8800 14

Альтернативные наборы для взятия мазков для использования в системах **cobas**® 5800/6800/8800 15

Необходимое оборудование и программное обеспечение 15

Меры предосторожности и правила работы **16**

Меры предосторожности 16

Обращение с реагентами 17

Надлежащая лабораторная практика 17

Сбор, транспортировка и хранение образцов **18**

Сбор образцов — мазки 18

Взятие образцов из носа (передних носовых ходов) — медицинский работник или самостоятельно 19

Сбор образцов — слюна 21

Транспортировка и хранение — мазки 21

Транспортировка и хранение — слюна 21

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Инструкция по работе с набором 22

Рекомендации по процедуре 22

Проведение теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative с использованием мазков 22

Образцы, собранные в среде **cobas**® PCR Media, 0,9 % физиологическом растворе, средах UTM-RT или UVT 22

Образцы, собранные с помощью набора **cobas**® PCR Media Uni Swab Sample Kit, или набора **cobas**® PCR Media Dual Swab Sample Kit, или набора **cobas**® PCR Media Kit с набором **cobas**® Uni Swab 100 Kit 23

Проведение теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative с использованием образцов слюны 24

Пулирование образцов для тестирования на SARS-CoV-2 25

Методы пулирования 25

Отчет о результатах тестирования в пулах и последующее тестирование 26

Выполнение теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative на системе **cobas**® 5800 27

Выполнение теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative на системах **cobas**® 6800/8800 28

Результаты 29

Контроль качества и валидность результатов в системе **cobas**® 5800 29

Результаты тестирования контролей в системе **cobas**® 5800 29

Интерпретация результатов в системе **cobas**® 5800 30

Контроль качества и валидность результатов в системах **cobas**® 6800/8800 31

Интерпретация результатов в системах **cobas**® 6800/8800 31

Ограничения процедуры 33

Применение пулирования в зависимости от распространенности 34

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Доклинические испытания теста 36

Аналитическая чувствительность (предел обнаружения) — мазки 36

Аналитическая чувствительность (предел обнаружения) — образцы слюны 38

Инклюзивность 39

Прецизионность 40

Аналитическая специфичность / перекрестная реактивность 41

Интерференция 43

Эквивалентность результатов — среды UTM-RT/UVT, **cobas**® PCR Media и 0,9 % физиологический раствор 45

Системные ошибки 45

Перекрестная контаминация 45

Рабочие характеристики тестирования в пулах образцов 46

Клинические испытания теста 48

Клиническая эффективность по типам образцов — мазки 48

Клиническая эффективность по типам образцов — образцы слюны 49

Воспроизводимость 51

Эквивалентность/сравнение систем 52

Дополнительная информация 53

Основные характеристики теста 53

Условные обозначения 54

Техническая поддержка 55

Производитель и импортёр 55

Товарные знаки и патенты 55

Авторское право 55

Литература 56

Редакция документа 57

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Назначение

Тест **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative для использования на системах **cobas**® 5800/6800/8800 представляет собой ОТ-ПЦР тест в реальном времени. Этот тест предназначен для качественного обнаружения нуклеиновых кислот вируса SARS-CoV-2 в мазках из передних носовых ходов (назальных) и в образцах слюны, собранных самостоятельно по инструкции медицинского работника (в медицинском учреждении), а также в мазках из носа, носоглотки и ротоглотки, собранных медицинскими работниками от любых лиц, в том числе при наличии у медицинских работников подозрений на заражение пациента COVID-19, а также при отсутствии симптомов и других причин подозревать COVID-19.

Кроме того, данный тест предназначен для качественного обнаружения нуклеиновых кислот вируса SARS-CoV-2 в пулированных образцах, содержащих до шести (включительно) индивидуальных образцов мазков из носа, собранных самостоятельно по инструкции медицинского работника (в медицинском учреждении), или мазков из носа, носоглотки и ротоглотки, собранных медицинскими работниками. Отрицательные результаты тестирования пулированных образцов должны считаться предположительными, и в случае если клинические признаки и симптомы противоречат результатам или если это необходимо для ведения пациентов, следует провести тестирование пулированных образцов по отдельности. Образцы из пулов с положительным или предположительно положительным результатом должны быть протестированы по отдельности до создания отчета о результатах. В связи с более низкой чувствительностью тестирования в пулах образцы с низкой концентрацией РНК SARS-CoV-2 могут не быть обнаружены.

Результаты предназначены для обнаружения РНК SARS-CoV-2. РНК SARS-CoV-2 обычно определяется в респираторных образцах во время острой фазы инфекции. Положительные результаты указывают на наличие РНК SARS-CoV-2, но не обязательно подтверждают присутствие РНК SARS-CoV-2; клиническая корреляция с анамнезом пациента и другой диагностической информацией необходима для определения статуса инфекции у пациента. Положительные результаты не исключают бактериальную инфекцию или сопутствующую инфекцию другими вирусами.

Отрицательные результаты не исключают инфицирования вирусом SARS-CoV-2 и не должны использоваться в качестве единственного основания для принятия решений, связанных с ведением пациента. Отрицательные результаты следует рассматривать совместно с клиническими наблюдениями, анамнезом пациента и эпидемиологической информацией.

Тест **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative предназначен для использования квалифицированным персоналом клинической лаборатории, специально обученным и подготовленным к проведению процедур ПЦР в реальном времени и диагностических процедур *in vitro*.

Описание теста

Принципы теста

Тест **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative является качественным тестом на нуклеиновые кислоты, выполняемым в системах **cobas**® 5800, **cobas**® 6800 или **cobas**® 8800, для обнаружения РНК нового коронавируса 2019 года (SARS-CoV-2) в индивидуальных образцах слюны, собранных в пустые стерильные контейнеры для сбора, и индивидуальных или пулированных образцах, представляющих собой мазки из носа, носоглотки и ротоглотки, собранные в средах Copan Universal Transport Medium System (UTM-RT), BD™ Universal Viral Transport System (UVT), **cobas**® PCR Media или 0,9 % физиологическом растворе. РНК внутреннего контроля, используемая для мониторинга всего процесса

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

пробоподготовки и ПЦР-амплификации, вводится в каждый образец во время пробоподготовки. Кроме того, в тесте используются внешние контроли (положительный низкотитражный и отрицательный).

Процедуры, лежащие в основе теста

Тест **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative основан на полностью автоматизированной пробоподготовке (выделении и очистке нуклеиновых кислот) с последующей амплификацией в ПЦР и детекцией. Система **cobas**® 5800 представляет собой один интегрированный прибор. Системы **cobas**® 6800/8800 состоят из модуля подачи образцов, модуля переноса, модуля обработки и аналитического модуля. Программное обеспечение системы **cobas**® 5800 или систем **cobas**® 6800/8800 выполняет автоматизированное управление данными, которое выдает результаты всех тестов. Результаты можно просматривать непосредственно на экране системы и распечатывать в виде отчета.

Нуклеиновая кислота из образцов пациентов и добавленные молекулы РНК внутреннего контроля (RNA IC) экстрагируются одновременно. Нуклеиновая кислота высвобождается в результате внесения в образец протеазы и лизирующего реагента. Освободившаяся нуклеиновая кислота связывается с кремниевой поверхностью внесенных в образец магнитных стеклочастиц. Несвязавшиеся вещества и примеси, например денатурировавшие белки, клеточный дебрис, потенциальные ингибиторы ПЦР, удаляются на последующих этапах промывки, и очищенная нуклеиновая кислота элюируется с магнитных стеклочастиц буфером для элюции при повышенной температуре. Внешние контроли (положительный и отрицательный) обрабатываются таким же образом.

Избирательная амплификация нуклеиновой кислоты-мишени из образца достигается за счет использования специфичных для мишени прямого и обратного праймеров к неструктурному участку ORF1 a/b, уникальному для вируса SARS-CoV-2. Кроме того, консервативный участок гена E структурного оболочечного белка был выбран для обнаружения различных вирусов из подрода Sarbecovirus. Наборы для обнаружения различных вирусов из подрода Sarbecovirus также позволят обнаружить вирус SARS-CoV-2.

Избирательная амплификация РНК внутреннего контроля достигается за счет использования прямого и обратного праймеров, специфичных для неконкурентной последовательности, которые не имеют гомологии с геномом коронавируса. Термостабильный фермент ДНК-полимераза используется для амплификации.

Мастермикс **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative содержит детекторные зонды, которые специфичны для коронавируса типа SARS-CoV-2, представителей подрода Sarbecovirus и РНК внутреннего контроля. Детекторные зонды коронавируса и РНК внутреннего контроля мечены уникальными флуоресцентными красителями, которые действуют как репортеры. Каждый зонд также несет второй краситель, который является гасителем. При несвязывании с последовательностью-мишенью флуоресцентные сигналы интактных зондов подавляются гасителем. Во время ПЦР-амплификации зонды гибридизуются со специфичной матрицей одноцепочечной ДНК и разрушаются вследствие 5'–3' нуклеазной активности ДНК-полимеразы. Это приводит к разделению репортерного и гасящего красителей и, как следствие, генерированию флуоресцентного сигнала. На каждом цикле ПЦР увеличивается количество разрушенных зондов и происходит кумулятивный рост сигнала от репортерного красителя. Каждый репортерный краситель измеряется на определенных длинах волн, что позволяет одновременно обнаруживать и дискриминировать амплифицированную мишень коронавируса и РНК внутреннего контроля. В состав мастермикса входит трифосфат дезоксиуридина (dUTP) вместо трифосфата дезокситимидина (dTTP), который встраивается во вновь синтезируемые цепи ДНК (ампликон). Любые контаминирующие ампликоны из предыдущих постановок ПЦР разрушаются ферментом AmpErase [урацил-N-гликозилаза], входящим в состав ПЦР-смеси, во время нагревания на первом этапе термоциклирования. Однако вновь синтезируемые ампликоны не разрушаются, поскольку фермент AmpErase инактивируется при нагревании выше 55 °C.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Реагенты и материалы

Материалы, предоставляемые для теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative, перечислены в Табл. 1. Необходимые, но не предоставляемые материалы перечислены в Табл. 2, Табл. 3, Табл. 4, Табл. 8, Табл. 9 и Табл. 10.

Информация о безопасном применении продукта представлена в разделе **Реагенты и материалы** и разделе **Меры предосторожности и правила работы с реагентами**.

Реагенты и контроли cobas® SARS-CoV-2 Qualitative

Все неоткрытые емкости с реагентами и контролями должны храниться как рекомендовано в Табл. 1 до Табл. 4.

Табл. 1 cobas® SARS-CoV-2 Qualitative

cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Хранить при температуре 2–8 °C Кассета на 192 теста (P/N 09446109190) Кассета на 480 тестов (P/N 09448870190)			
Компоненты набора	**Состав реагента**	**Количество в наборе 192 тестов**	**Количество в наборе 480 тестов**
Раствор протеазы (PASE)	Трис буфер, < 0,05 % ЭДТА, хлорид кальция, ацетат кальция, 8 % протеиназа, глицерин EUH210: Паспорт безопасности предоставляется по запросу. EUH208: Содержит субтилизин, полученный из бактерий *Bacillus subtilis*. Может вызывать аллергическую реакцию.	22,3 мл	38 мл
РНК внутреннего контроля (RNA IC)	Трис буфер, < 0,05 % ЭДТА, < 0,001 % не относящаяся к вирусам из подрода Sarbecovirus, защищенная РНК (Armored RNA), содержащая праймер и специфичные сайты посадки праймеров зонда (неинфекционная РНК, заключенная в бактериофаг MS2), < 0,1 % азид натрия	21,2 мл	38 мл
Буфер для элюции (EB)	Трис буфер, 0,2 % метил-4-гидроксибензоат	21,2 мл	38 мл
Мастермикс реагент 1 (MMX-R1)	Ацетат марганца, гидроксид калия, < 0,1 % азид натрия	7,5 мл	14,5 мл
SARS-CoV-2 QL мастермикс реагент 2 (SARS-CoV-2 QL MMX-R2)	Трициновый буфер, ацетат калия, < 18 % диметилсульфоксид, глицерин, < 0,1 % Tween 20, ЭДТА, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP, dUTP, < 0,01 % прямой и обратный праймеры вируса SARS-CoV-2 и вируса из подрода Sarbecovirus, < 0,01 % прямые и обратные праймеры внутреннего контроля, < 0,01 % меченные флуоресцентным красителем олигонуклеотидные зонды, специфичные к вирусу SARS-CoV-2, вирусу из подрода Sarbecovirus и РНК внутреннего контроля, < 0,01 % олигонуклеотидный аптамер, < 0,1 % Z05D ДНК-полимераза, < 0,10 % фермент AmpErase (урацил-N-гликозилаза) (бактериальный), < 0,1 % азид натрия	9,7 мл	17,5 мл

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 2 Набор контролей **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit

cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit Хранить при 2–8 °C (P/N 09446117190)		
Компоненты набора	**Состав реагента**	**Количество в наборе**
Положительный контроль SARS-CoV-2 QL (SARS-CoV-2 QL (+)C)	Трис буфер, < 0,05 % азид натрия, < 0,005 % ЭДТА, 0,003 % поли rA, < 0,01 % неинфекционная плазмидная ДНК (микробная), содержащая последовательность вируса SARS-CoV-2, < 0,01 % неинфекционная плазмидная ДНК (микробная), содержащая последовательность вируса из подрода Sarbecovirus	16 мл (16 × 1 мл)

Табл. 3 Набор буферных отрицательных контролей **cobas**® Buffer Negative Control Kit

cobas® Buffer Negative Control Kit Хранить при 2–8 °C (P/N 09051953190)		
Компоненты набора	**Состав реагента**	**Количество в наборе**
Буферный отрицательный контроль cobas® (BUF (-) C)	Трис буфер, < 0,1 % азид натрия, ЭДТА, 0,002 % поли rA РНК (синтетическая)	16 мл (16 × 1 мл)

Реагенты cobas omni для пробоподготовки

Табл. 4 Реагенты **cobas omni** для пробоподготовки *

Реагенты	**Состав реагента**	**Количество в наборе**	**Маркировка безопасности и предупреждения ****
Реагент cobas omni MGP Reagent (MGP) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997546190)	Магнитные стеклочастицы, трис буфер, 0,1 % метил-4-гидрокси-бензоат, < 0,1 % азид натрия	480 тестов	Неприменимо
Дилюент для образцов cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997511190)	Трис буфер, 0,1 % метил-4-гидроксибензоат, < 0,1 % азид натрия	4 × 875 мл	Неприменимо

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Реагенты	Состав реагента	Количество в наборе	
Лизирующий реагент cobas omni Lysis Reagent (LYS) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997538190)	43 % (м/м) гуанидин тиоцианат ***, 5 % (м/о) полидоканол ***, 2 % (м/о) дитиотреитол ***, дигидрат цитрата натрия	4 × 875 мл	 **ОПАСНО** H302 + H332: Вредно при проглатывании или вдыхании. H314: Вызывает серьезные ожоги кожи и повреждения глаз. H411: Токсично для водных организмов с долгосрочными последствиями. EUH032: При контакте с кислотой выделяет особо токсичный газ. P273: Избегать попадания в окружающую среду. P280: Использовать перчатки, спецодежду и средства для защиты глаз/лица/органов слуха. P303 + P361 + P353: ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ (или волосы): немедленно снять всю загрязненную одежду. Промыть кожу водой. P304 + P340 + P310: ПРИ ВДЫХАНИИ: вынести пострадавшего на свежий воздух и обеспечить ему полный покой в удобном для дыхания положении. Немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту. P305 + P351 + P338 + P310: ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: осторожно промыть глаза водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы пользуетесь ими и если это легко сделать. Продолжить промывание глаз. Немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту. P391: Ликвидировать просыпания/проливы/утечки. 593-84-0 Гуанидин тиоцианат 9002-92-0 Полидоканол 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-димеркаптобутан-2,3-диол
Промывочный реагент cobas omni Wash Reagent (WASH) Хранить при 15–30 °C (P/N 06997503190)	Дигидрат цитрата натрия, 0,1 % метил-4-гидроксибензоат	4,2 л	Неприменимо

* Данные реагенты не входят в наборы **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative. См. перечень необходимых дополнительных материалов (Табл. 8 и Табл. 9).

** Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

*** Опасное для здоровья вещество.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Требования к условиям хранения реагентов

Условия хранения реагентов и работы с ними приведены в Табл. 5, Табл. 6 и Табл. 7.

Когда реагенты не загружены в систему **cobas**® 5800 или **cobas**® 6800/8800, они должны храниться при температурах, указанных в Табл. 5.

Табл. 5 Хранение реагентов (когда реагенты не загружены в систему)

Реагент	**Температура хранения**
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

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Требования к условиям использования реагентов для системы cobas® 5800

Когда реагенты загружены в систему **cobas**® 5800, они хранятся при необходимых температурах и их сроки годности отслеживаются системой. Система допускает использование реагентов, только если они соответствуют всем условиям, приведенным в Табл. 6. Система автоматически блокирует использование реагентов с истекшим сроком годности. Табл. 6 содержит сведения об условиях использования реагентов в соответствии с требованиями системы **cobas**® 5800.

Табл. 6 Требования системы **cobas**® 5800 к срокам хранения реагентов

Реагент	**Срок годности набора**	**Стабильность открытого набора**	**Число постановок, для которых может использоваться набор**	**Стабильность на борту**
cobas® SARS-CoV-2 Qualitative 192T	Не истек	90 дней после первого использования	Максимум 40 постановок	Максимум 36 дней **
cobas® SARS-CoV-2 Qualitative 480T	Не истек	90 дней после первого использования	Максимум 40 постановок	Максимум 36 дней **
cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit	Не истек	Неприменимо *	Неприменимо	Максимум 36 дней **
cobas® Buffer Negative Control Kit	Не истек	Неприменимо *	Неприменимо	Максимум 36 дней **
cobas omni Lysis Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni MGP Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni Specimen Diluent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni Wash Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо

* Реагенты для однократного применения.

** Время определяется после первой загрузки реагента в систему **cobas**® 5800.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Требования к условиям использования реагентов для систем cobas® 6800/8800

Когда реагенты загружены в системы **cobas**® 6800/8800, они хранятся при необходимых температурах и их сроки годности отслеживаются системой. Системы **cobas**® 6800/8800 допускают использование реагентов, только если они соответствуют всем условиям, приведенным в Табл. 7. Система автоматически блокирует использование реагентов с истекшим сроком годности. Табл. 7 содержит сведения об условиях использования реагентов в соответствии с требованиями систем **cobas**® 6800/8800.

Табл. 7 Требования систем **cobas**® 6800/8800 к срокам хранения реагентов

Реагент	**Срок годности набора**	**Стабильность открытого набора**	**Число постановок, для которых может использоваться набор**	**Стабильность после загрузки (общее время в системе, вне холодильника)**
cobas® SARS-CoV-2 Qualitative 192T	Не истек	90 дней после первого использования	Максимум 40 постановок	Максимум 40 часов **
cobas® SARS-CoV-2 Qualitative 480T	Не истек	90 дней после первого использования	Максимум 20 постановок	Максимум 20 часов **
cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit	Не истек	Неприменимо *	Неприменимо	Максимум 8 часов **
cobas® Buffer Negative Control Kit	Не истек	Неприменимо *	Неприменимо	Максимум 10 часов **
cobas omni Lysis Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni MGP Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni Specimen Diluent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni Wash Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо

* Реагенты для однократного применения.

** Время определяется после первой загрузки реагента в системы **cobas**® 6800/8800.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Дополнительные необходимые материалы для системы cobas® 5800

Табл. 8 Реагенты и расходные материалы для работы с системой **cobas**® 5800

Материал	P/N
Планшет для обработки образцов **cobas omni** 24	08413975001
Амплификационный планшет **cobas omni** 24	08499853001
Планшет для жидких отходов **cobas omni** 24	08413983001
Наконечники CORE TIPS с фильтром, 1 мл	04639642001
Наконечники CORE TIPS с фильтром, 300 мкл	07345607001
Контейнер для жидких отходов **cobas omni**	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Пакет для твердых отходов или Пакет для твердых отходов с вставкой	07435967001 или 08030073001
Вторичные пробирки **cobas omni** 13 × 75 (опционально)	06438776001
Набор сменных колпачков для пробирок **cobas**® PCR Media	07958056190
Штатив для одноразовых пробирок **cobas**® PCR Media (опционально)	07958064190
MPA RACK 16 MM LIGHT GREEN 7001-7050 — светло-зеленый 16 мм штатив MPA *, **	03143449001
RD5 RACK 0001-0050 LR — стандартный штатив RD *, **	11902997001
Штатив для пробирок на 16 позиций *	09224319001
Штатив на 5 позиций *	09224475001

* Обратитесь в ваше региональное представительство Roche за подробным списком доступных для заказа штативов для образцов.

** Штатив MPA 16 мм или штатив для пробирок на 16 позиций являются предпочтительными штативами для использования с образцами, собранными в пробирки **cobas**® PCR Media. При использовании штативов RD5 необходимо убедиться, что в пробирки введено не менее рекомендованного минимального объема образца. В штативе RD5 пробирки располагаются выше из-за резиновой прокладки в нижней части каждого места для пробирки. Следовательно, возможно, что при использовании штативов RD5 система может принимать пробирки, объем которых ниже минимального вводимого объема образца, и вызывать ошибки раскапывания позже в ходе постановки.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Дополнительные необходимые материалы для систем cobas® 6800/8800

Табл. 9 Реагенты и расходные материалы для работы с системами **cobas**® 6800/8800

Материал	**P/N**
Планшет для обработки образцов **cobas omni**	05534917001
Амплификационный планшет **cobas omni**	05534941001
Наконечники **cobas omni**	05534925001
Контейнер для жидких отходов **cobas omni**	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Пакет для твердых отходов и контейнер для твердых отходов или Пакет для твердых отходов с вставкой и выдвижной контейнер	07435967001 и 07094361001 или 08030073001 и 08387281001
Вторичные пробирки **cobas omni** 13 × 75 (опционально)	06438776001
Набор сменных колпачков для пробирок **cobas**® PCR Media	07958056190
Штатив для одноразовых пробирок **cobas**® PCR Media (опционально)	07958064190
MPA RACK 16 MM LIGHT GREEN 7001-7050 — светло-зеленый 16 мм штатив MPA *, **	03143449001
RD5 RACK 0001-0050 LR — стандартный штатив RD *, **	11902997001

* Для использования **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative требуются штативы MPA 16 мм или RD5. Обратитесь в ваше региональное представительство Roche за подробным списком штативов для образцов, штативов для засоренных наконечников и лотков для штативов, подходящих приборам.

** Штатив MPA 16 мм является предпочтительным штативом для использования с образцами, собранными в пробирки **cobas**® PCR Media. При использовании штативов RD5 необходимо убедиться, что в пробирки введено не менее рекомендованного минимального объема образца. В штативе RD5 пробирки располагаются выше из-за резиновой прокладки в нижней части каждого места для пробирки. Следовательно, возможно, что при использовании штативов RD5 система может принимать пробирки, объем которых ниже минимального вводимого объема образца, и вызывать ошибки раскапывания позже в ходе постановки.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Альтернативные наборы для взятия мазков для использования в системах cobas® 5800/6800/8800

Табл. 10 Альтернативные наборы для сбора образцов, используемые с тестом **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative для взятия мазков

Набор для сбора образцов	**P/N**
Набор **cobas**® PCR Media Uni Swab Sample Kit	07958030190
Набор **cobas**® PCR Media Dual Swab Sample Kit	07958021190
Набор **cobas**® PCR Media, 100 tube kit	06466281190
Набор **cobas**® Uni Swab, 100 шт.	09205098190

Необходимое оборудование и программное обеспечение

Программное обеспечение системы **cobas**® 5800 и аналитический пакет **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative для системы **cobas**® 5800 должны быть установлены на прибор **cobas**® 5800. Программное обеспечение для управления данными Data Manager и ПК для системы **cobas**® 5800 поставляется вместе с системой.

Программное обеспечение систем **cobas**® 6800/8800 и аналитический пакет **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative для систем **cobas**® 6800/8800 должны быть установлены на прибор(ы). Сервер Instrument Gateway (IG) поставляется вместе с системой.

Табл. 11 Приборы

Оборудование	**P/N**
Система **cobas**® 5800	08707464001
Система **cobas**® 6800 (подвижная платформа)	05524245001 или 06379672001
Система **cobas**® 6800 (фиксированная платформа)	05524245001 или 06379664001
Система **cobas**® 8800	05412722001
Модуль подачи образцов (только для систем **cobas**® 6800/8800)	06301037001

См. дополнительную информацию в поддержке пользователя и (или) руководстве пользователя системы **cobas**® 5800 или систем **cobas**® 6800/8800.

Примечание. Обратитесь в ваше региональное представительство Roche за подробным списком штативов для образцов, штативов для засоренных наконечников и лотков для штативов, подходящих приборам.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Меры предосторожности и правила работы

Меры предосторожности

Как и при выполнении любых тестов, соблюдение правил надлежащей лабораторной практики является условием качественного выполнения данного теста. Вследствие высокой аналитической чувствительности теста необходимо тщательно оберегать от контаминации реагенты и амплификационные смеси.

- Для диагностики *in vitro*.
- Положительные результаты указывают на присутствие РНК вируса SARS-CoV-2.
- Все образцы нужно рассматривать как потенциально инфекционные и соблюдать при работе с ними правила биологической безопасности, приведенные в документах Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories и CLSI Document M29-A4. [1, 2] Только персонал, обученный работе с инфекционными материалами, а также работе с тестом **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative и системами **cobas**® 5800/6800/8800, может выполнять данную процедуру.
- Все материалы человеческого происхождения должны рассматриваться как потенциально инфекционные, работать с ними нужно с соблюдением стандартных мер предосторожности. При разливе материалов немедленно проведите дезинфекцию свежеприготовленным 0,5%-м раствором гипохлорита натрия в дистиллированной или деионизованной воде (соответствует разведению — 1:10 бытовой хлорки) или следуйте стандартным инструкциям, принятым в вашей лаборатории.
- Рекомендуется использовать стерильные одноразовые дозаторы и свободные от нуклеаз наконечники. Для оптимального выполнения теста используйте только входящие в состав системы или рекомендованные для нее производителем расходные материалы.
- Паспорта безопасности материалов (SDS) доступны по запросу в вашем региональном представительстве компании Roche.
- Внимательно следуйте рекомендациям и инструкциям для корректного проведения теста. Любое отклонение от инструкции может повлиять на результаты теста.
- Ложноположительные результаты могут быть получены при отсутствии адекватного контроля перекрестных контаминаций образцов на этапах пробоподготовки.
- **При разведении и тестировании в пулах некоторые положительные образцы могут не быть обнаружены.** При пулировании положительного образца с другими образцами концентрация РНК SARS-CoV-2 снижается обратно пропорционально размеру пула. Например, если в пуле из 6 образцов есть только один положительный образец, для достижения предела обнаружения концентрация в исходном образце должна превышать предел обнаружения для данного теста в 6 раз.
- О любых серьезных инцидентах, имевших место при работе с данным тестом, сообщайте в местный уполномоченный орган.
- Достоверность результатов тестов слюны зависит от правильности сбора, обработки и хранения образцов. При наличии видимых частиц в образце слюны или признаков изменения его цвета образец не подлежит дальнейшей обработке и пациента следует попросить предоставить новый образец. Частицы пищи и повышенный уровень муцина могут помешать обработке образца слюны.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Обращение с реагентами

- Работайте со всеми реагентами, контролями и образцами в соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики для предотвращения перекрестной контаминации образцов и контролей.
- Перед началом работы осмотрите все кассеты реагентов, дилюент, лизирующий реагент и промывочный реагент и убедитесь в отсутствии протекания. При наличии протекания не используйте данный материал для постановки теста.
- Лизирующий реагент **cobas omni** Lysis Reagent содержит гуанидин тиоцианат — потенциально опасное вещество. Не допускайте попадания реагента на кожу, в глаза, на слизистые оболочки. В случае попадания немедленно смойте большим количеством воды; в противном случае может возникнуть ожог.
- Набор реагентов **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative, набор контролей **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit, набор буферных отрицательных контролей **cobas**® Buffer Negative Control Kit, реагент **cobas omni** MGP Reagent и дилюент для образцов **cobas omni** Specimen Diluent содержат азид натрия в качестве консерванта. Не допускайте попадания реагента на кожу, в глаза, на слизистые оболочки. В случае попадания немедленно смойте большим количеством воды; в противном случае может возникнуть ожог. При проливе этих реагентов промойте их водой и затем вытрите.
- Не допускайте контакта лизирующего реагента **cobas omni** Lysis Reagent, содержащего гуанидин тиоцианат, с раствором гипохлорита натрия (хлорки). Данная смесь может выделять высокотоксичный газ.
- Утилизируйте все материалы, контактировавшие с образцами и реагентами, в соответствии с государственными, федеральными и региональными правилами.

Надлежащая лабораторная практика

- Не пипетируйте ртом.
- Не ешьте, не пейте и не курите в рабочих лабораторных помещениях.
- Работайте со всеми реагентами и образцами в средствах для защиты глаз, лабораторном халате и одноразовых перчатках. При работе с образцами и наборами **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative, набором контролей **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit, набором буферных отрицательных контролей **cobas**® Buffer Negative Control Kit и реагентами **cobas omni** для предотвращения контаминации необходимо менять перчатки. Не допускайте контаминации перчаток при работе с образцами и контролями.
- Тщательно мойте руки после работы с образцами и компонентами набора и после снятия перчаток.
- Тщательно очищайте и дезинфицируйте все рабочие поверхности свежеприготовленным 0,5%-м раствором гипохлорита натрия в дистиллированной или деионизованной воде (разведите бытовую хлорку в соотношении 1:10), затем протирайте их 70%-м этанолом.
- При разлитии материала в приборе **cobas**® 5800 или **cobas**® 6800/8800 проведите очистку и дезинфекцию поверхности прибора(ов) в соответствии с инструкциями в поддержке пользователя и (или) руководстве пользователя систем **cobas**®.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Сбор, транспортировка и хранение образцов

Примечание. Работайте со всеми образцами и контролями как с потенциально инфекционными материалами.

Сбор образцов — мазки

Убедитесь, что для собираемого типа образца используется корректное устройство для сбора (см. таблицу ниже).

Табл. 12 Обзор устройств для сбора и типов образцов

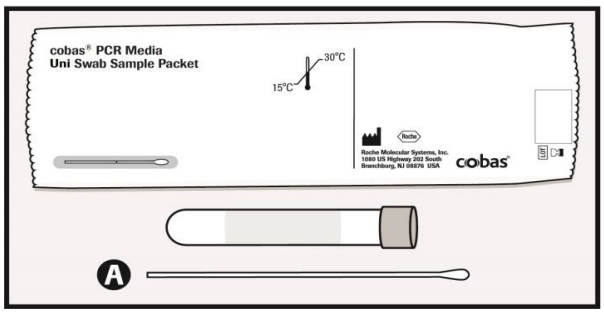
Устройство для сбора	**Тип образцов**		
	Из носоглотки	Из ротоглотки	Из носа
Среда Copan Universal Transport Media (UTM-RT®)	√	√	√
Среда BD™ Universal Viral Transport (UVT)	√	√	√
Набор **cobas**® PCR Media Uni Swab Sample Kit			√
Набор **cobas**® PCR Media Dual Swab Sample Kit			√
Набор **cobas**® PCR Media Kit (и 100 пробирок PCR Media Kit)			√
0,9 % физиологический раствор			√

- Соберите образцы из носа, носоглотки и ротоглотки в соответствии со стандартной техникой сбора образцов, используя флок-тампоны или тампоны с полиэфирным наконечником, и немедленно поместите их в 3 мл среды Copan Universal Transport Medium (UTM-RT) или среды BD™ Universal Viral Transport (UVT).
- Соберите образцы из носа в соответствии со стандартной техникой сбора образцов с помощью флок-тампонов или тампонов с полиэфирным наконечником и немедленно поместите в пробирку **cobas**® PCR Media из набора **cobas**® PCR Media Kit (P/N 06466281190).
- Соберите образцы из носа с помощью набора **cobas**® PCR Media Uni Swab Sample Kit (P/N 07958030190) или набора **cobas**® PCR Media Dual Swab Sample Kit (P/N 07958021190) в соответствии с приведенными ниже инструкциями.
- Информацию о безопасном применении продукта см. в инструкции по эксплуатации устройств для сбора образцов.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Взятие образцов из носа (передних носовых ходов) — медицинский работник или самостоятельно

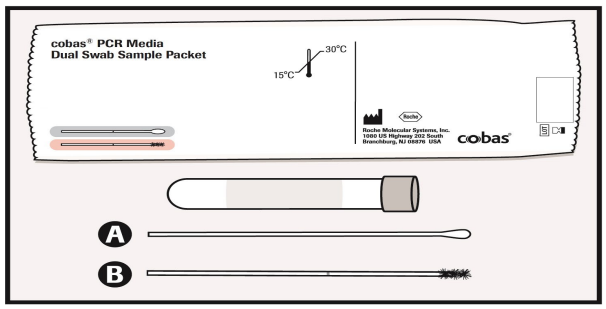
ВНИМАНИЕ: НЕ УВЛАЖНЯЙТЕ ТАМПОН С ПОМОЩЬЮ СРЕДЫ cobas® PCR MEDIA ПЕРЕД ПОЛУЧЕНИЕМ ОБРАЗЦА!



Набор **cobas**® PCR Media Uni Swab Sample Kit содержит:

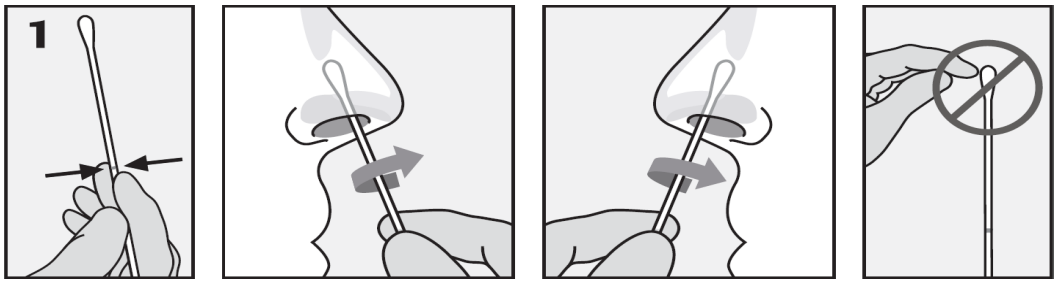
Пробирка **cobas**® PCR Media
Тканый тампон: А

ИЛИ



Набор **cobas**® PCR Media Dual Swab Sample Kit содержит:

Пробирка **cobas**® PCR Media
Тканый тампон: А
Флок-тампон: Б

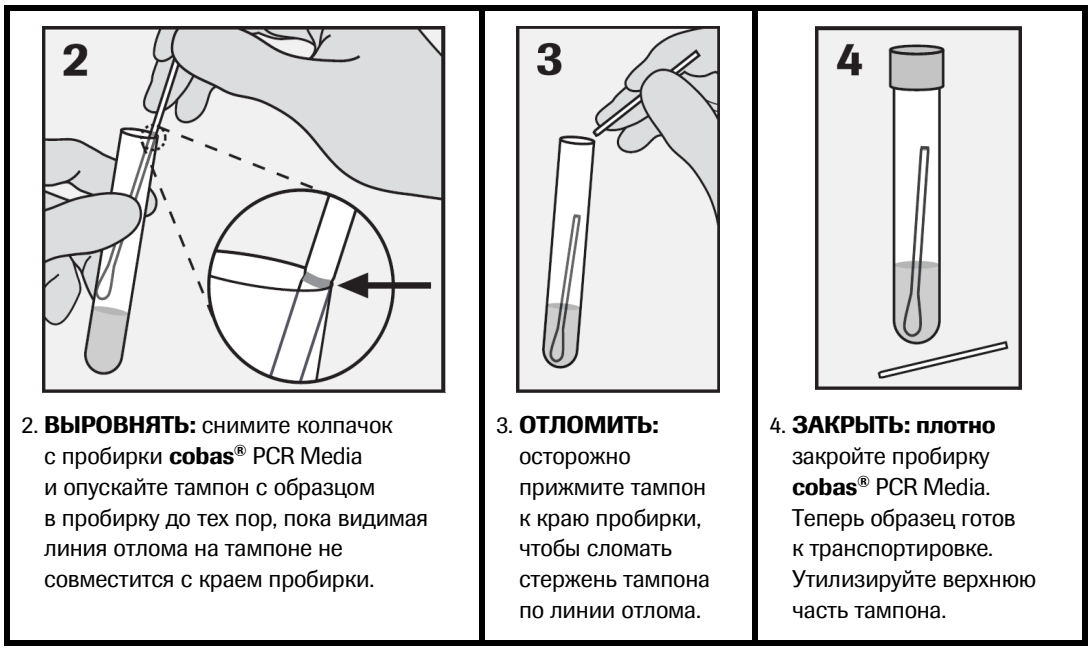


НЕ УВЛАЖНЯЙТЕ ТАМПОН С ПОМОЩЬЮ СРЕДЫ cobas® PCR MEDIA ПЕРЕД ПОЛУЧЕНИЕМ ОБРАЗЦА!

1. **СБОР:** держите тканый тампон (тампон А) или флок-тампон (тампон Б) так, чтобы линия отлома находилась над рукой. Вставьте тампон на 1–2 см в одну из ноздрей. Поворачивайте тампон вдоль слизистой оболочки носа в течение примерно 3 секунд и затем извлеките. Повторите то же самое с другой ноздрей, используя тот же тампон.

   Не касайтесь тампоном какой-либо поверхности перед тем, как поместить его в пробирку для сбора.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru



2. **ВЫРОВНЯТЬ:** снимите колпачок с пробирки **cobas**® PCR Media и опускайте тампон с образцом в пробирку до тех пор, пока видимая линия отлома на тампоне не совместится с краем пробирки.

3. **ОТЛОМИТЬ:** осторожно прижмите тампон к краю пробирки, чтобы сломать стержень тампона по линии отлома.

4. **ЗАКРЫТЬ: плотно** закройте пробирку **cobas**® PCR Media. Теперь образец готов к транспортировке. Утилизируйте верхнюю часть тампона.

- Соберите образцы из носа в соответствии со стандартной техникой отбора с помощью флок-тампонов или тампонов с полиэфирным наконечником и немедленно поместите в 3 мл 0,9 % физиологического раствора.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Сбор образцов — слюна

- НЕ следует принимать пищу или чистить зубы за 60 минут до сбора образца слюны.
- Собирайте слюну со дна полости рта; для этого не глотайте и подождите, пока она скопится. Не кашляйте.
- Выплюньте пассивно собранную слюну в стерильный контейнер для сбора.
- Повторяйте описанную выше процедуру до тех пор, пока в контейнере не наберется не менее 1 мл, но не более 5 мл слюны.
- Закройте контейнер для сбора слюны крышкой.
- Верните контейнер для сбора слюны.

Исходный образец слюны необходимо разбавить в течение 9 дней после сбора (48 часов при 2–25 °C, затем 7 дней при температуре ниже –18 °C); для этого следует оценить объем слюны и добавить в контейнер для сбора слюны 0,9 % физиологический раствор в двукратном объеме. После добавления физиологического раствора образец необходимо перемешать (например, на вортексе в течение 10–20 секунд) перед дальнейшим хранением или обработкой.

Транспортировка и хранение — мазки

- Транспортировка собранных образцов должна соответствовать всем действующим правилам транспортировки этиологических агентов.
- Образцы, собранные в среде UTM-RT®.
    - После сбора образцы можно хранить до 48 часов при температуре 2–25 °C, после чего до 3 дней при температуре 2–8 °C или до 30 дней при температуре ≤ –70 °C.
- Образцы, собранные в среде **cobas**® PCR Media.
    - После сбора образцы можно хранить до 24 часов при температуре 2–25 °C, после чего до 3 дней при температуре 2–8 °C или до 30 дней при температуре ≤ –70 °C.
- Образцы, собранные в 0,9 % физиологическом растворе.
    - После сбора образцы можно хранить до 48 часов при температуре 2–25 °C, после чего до 3 дней при температуре 2–8 °C или до 30 дней при температуре ≤ –70 °C.
- Образцы стабильны до двух циклов оттаивания/замораживания при хранении при температуре ≤ –70 °C.

Транспортировка и хранение — слюна

- Транспортировка собранных образцов должна соответствовать всем действующим правилам транспортировки этиологических агентов.
- Исходные образцы слюны, собранные в стерильный полипропиленовый контейнер для сбора.
    - После сбора образцы можно хранить в течение до 48 часов при температуре 2–25 °C, а затем в течение до 7 дней при температуре ≤ –18 °C.
- Разбавленная слюна.
    - После добавления 0,9 % физиологического раствора в двукратном объеме и интенсивного перемешивания разбавленные образцы слюны можно хранить в течение до 48 часов при температуре 2–25 °C, а затем в течение до 7 дней при температуре 2–8 °C.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Инструкция по работе с набором

Рекомендации по процедуре

- Не используйте набор **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative, набор контролей **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit, набор буферных отрицательных контролей **cobas**® Buffer Negative Control Kit или реагенты **cobas omni** после истечения срока годности.
- Не используйте повторно расходные материалы. Они предназначены только для однократного применения.
- Убедитесь, что этикетки со штрихкодом образцов на пробирках для образцов видны через отверстия сбоку штативов для образцов. В руководстве пользователя системы **cobas**® 5800 или систем **cobas**® 6800/8800 приведены описание соответствующих штрихкодов и дополнительная информация о загрузке пробирок для образцов.
- Инструкции по эксплуатации и обслуживанию приборов приведены в поддержке пользователя и (или) руководстве пользователя системы **cobas**® 5800 или систем **cobas**® 6800/8800.

Проведение теста cobas® SARS-CoV-2 Qualitative с использованием мазков

Для анализа мазков тест **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative может быть проведен с минимальным необходимым объемом образца 0,6 мл во вторичной пробирке **cobas omni** для образцов, собранных в средах Copan Universal Transport Medium (UTM-RT), BD™ Universal Viral Transport (UVT), **cobas**® PCR Media или 0,9 % физиологическом растворе. Образцы, собранные с помощью набора **cobas**® PCR Media Uni Swab Sample Kit или набора **cobas**® PCR Media Dual Swab Sample Kit, можно тестировать в их первичной пробирке для сбора с минимальным требуемым объемом образца 1,0 мл.

Образцы, собранные в среде cobas® PCR Media, 0,9 % физиологическом растворе, средах UTM-RT или UVT

Образцы, собранные в пробирки, совместимые с системой **cobas**® 5800 или системами **cobas**® 6800/8800, можно загружать непосредственно в систему **cobas**® 5800 или системы **cobas**® 6800/8800. Образцы в средах Copan Universal Transport Medium (UTM-RT), BD™ Universal Viral Transport (UVT), **cobas**® PCR Media или 0,9 % физиологическом растворе, собранные в пробирки, несовместимые с системой **cobas**® 5800 или системами **cobas**® 6800/8800, необходимо перенести во вторичную пробирку перед обработкой в системе **cobas**® 5800 или системах **cobas**® 6800/8800. Вторичная пробирка **cobas omni** является предпочтительным вариантом. Образцы должны обрабатываться после выбора типа образца в интерфейсе пользователя, как описано в Табл. 13. Доступны дополнительные пробирки для анализа с использованием теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative. Обратитесь в ваше региональное представительство Roche за подробными инструкциями по анализу и списком доступных для заказа первичных и вторичных пробирок, совместимых с приборами.

Всегда соблюдайте осторожность при переносе образцов из первичной пробирки для сбора во вторичную пробирку.

Для работы с образцами используйте пипетки с аэрозольным барьером или наконечниками позитивного наполнения.

Для каждого образца всегда используйте новый наконечник.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Перед переносом во вторичную пробирку cobas omni убедитесь, что образцы приведены к комнатной температуре.

Выполните следующие действия, чтобы перенести образец пациента из первичной пробирки для сбора во вторичную пробирку **cobas omni**:

- Отвинтите крышку первичной пробирки для образца.
- Поднимите крышку и тампон, чтобы вставить пипетку в пробирку для образца.
- Перенесите 0,6 мл в подготовленную вторичную пробирку со штрихкодом.
- Поместите вторичную пробирку в штатив. Закройте крышку первичной пробирки для образца.

Образцы, собранные с помощью набора cobas® PCR Media Uni Swab Sample Kit, или набора cobas® PCR Media Dual Swab Sample Kit, или набора cobas® PCR Media Kit с набором cobas® Uni Swab 100 Kit

Образцы, собранные с помощью набора **cobas**® PCR Media Uni Swab Sample Kit, или набора **cobas**® PCR Media Dual Swab Sample Kit, или набора **cobas**® PCR Media Kit с набором **cobas**® Uni Swab 100 Kit, должны быть открыты и могут быть загружены непосредственно в штативы для обработки в системах **cobas**® 5800/6800/8800. Перенос во вторичную пробирку не требуется. Пробирки **cobas**® PCR Media подходят к светло-зеленому штативу MPA RACK 16 MM LIGHT GREEN 7001-7050 (P/N 03143449001) или к штативу для пробирок на 16 позиций (P/N 09224319001) и могут обрабатываться с тампоном, оставшимся в пробирке. Для обработки образцов, собранных с помощью набора **cobas**® PCR Media Uni Swab Sample Kit, или набора **cobas**® PCR Media Dual Swab Sample Kit, или набора **cobas**® PCR Media Kit с набором **cobas**® Uni Swab 100 Kit, следует выбирать в интерфейсе пользователя для теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative тип образца «**cobas**® PCR Media swab», как описано в Табл. 13.

Правильно собранный образец должен содержать один тампон, стержень которого сломан по линии отлома. Стержни тампонов, сломанные над линией надреза, выглядят длиннее обычного, их можно изогнуть, чтобы поместить в пробирку **cobas**® PCR Media. Это может служить препятствием для системы раскапывания, что приводит к потерям образца, результатов анализа и (или) механическому повреждению прибора. В случае неправильно сломанного стержня тампона, удалите тампон перед обработкой образца в системах **cobas**® 5800/6800/8800. Соблюдайте осторожность при утилизации тампонов с образцами; избегайте разбрызгивания или касания тампоном других поверхностей во время утилизации для предотвращения контаминации.

Получаемые первичные пробирки для образцов **cobas**® PCR Media без тампонов или с двумя тампонами были собраны без соблюдения инструкций к соответствующим наборам для сбора и не подлежат анализу. В случае необходимости проанализировать образец, содержащий два тампона в первичной пробирке **cobas**® PCR Media, перенесите 0,6 мл в подготовленную вторичную пробирку со штрихкодом.

Иногда получаемые мазки содержат чрезмерное количество слизи, что может вызвать ошибку раскапывания (например, образование сгустка или другого препятствия) в системах **cobas**® 5800/6800/8800. Перед повторным анализом образцов со сгустками во время первоначальной обработки удалите и выбросьте тампон, затем снова закройте крышкой и перемешайте эти образцы на вортексе в течение 30 секунд для диспергирования избытка слизи.

Мазки можно обрабатывать в системах **cobas**® 5800/6800/8800 дважды, пока мазок находится в пробирке для сбора. Если требуется дополнительный анализ или если первый тест не удался из-за ошибки раскапывания образца (например, сгустка или другой закупорки), тампон необходимо удалить, а минимальный объем оставшейся жидкости должен составлять 1,0 мл.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Проведение теста cobas® SARS-CoV-2 Qualitative с использованием образцов слюны

Исходные образцы слюны, собранные в стерильный полипропиленовый контейнер, требуется разбавлять перед обработкой. Для этого оценивается объем исходного образца слюны и к нему добавляется 0,9 % физиологический раствор в двукратном объеме. Затем необходимо закрыть контейнер для сбора и перемешать раствор (например, на вортексе в течение 10–20 секунд) перед переносом во вторичную пробирку и обработкой в системах **cobas**® 5800/6800/8800. Вторичная пробирка **cobas omni** является предпочтительным вариантом. Образцы разбавленной слюны, перенесенные во вторичные пробирки, следует обрабатывать после выбора в интерфейсе пользователя для теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative типа образца «Saliva».

Всегда соблюдайте осторожность при переносе образцов из первичного контейнера для сбора во вторичную пробирку.

Для работы с образцами используйте пипетки с аэрозольным барьером или наконечниками позитивного наполнения.

Для каждого образца всегда используйте новый наконечник.

Перед разбавлением и переносом во вторичную пробирку убедитесь, что образцы приведены к комнатной температуре.

Выполните следующие действия, чтобы перенести образцы слюны из первичного контейнера для сбора во вторичную пробирку:

- Отвинтите и снимите крышку первичного контейнера для образца.
- Оцените объем исходного образца слюны и добавьте к нему 0,9 % физиологический раствор в двукратном объеме.
- Закройте контейнер крышкой и перемешайте содержимое (например, на вортексе в течение 10–20 секунд) до образования однородного раствора.
- Отвинтите и снимите крышку первичного контейнера для образца.
- Перенесите 1,2 мл в подготовленную вторичную пробирку со штрихкодом.
- Закройте крышку первичного контейнера для образца.
- Поместите вторичную пробирку в штатив.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 13 Выбор типа образца в интерфейсе пользователя программного обеспечения **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative

Набор для сбора/тип матрицы	**Минимальный объем (мл)** **Пробирка для обработки**	**Тип образца при обработке**
Среда Copan Universal Transport Medium Среда BD™ Universal Viral Transport 0,9 % физиологический раствор Набор **cobas**® PCR Media Kit	0,6 мл Вторичная пробирка **cobas omni**	**VTM**
Набор **cobas**® PCR Media Uni Sample Kit или **cobas**® PCR Media Dual Swab Sample Kit Набор **cobas**® PCR Media Kit с набором **cobas**® Uni Swab 100 Kit	1,0 мл Первичная пробирка	**cobas**® **PCR Media swab**
Разбавленная слюна в стерильном полипропиленовом контейнере	1,2 мл Вторичная пробирка **cobas omni**	**Saliva**

Пулирование образцов для тестирования на SARS-CoV-2

Пулы, содержащие до 6 образцов включительно, могут быть протестированы с использованием теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative. Выбор размера пула в конкретной лаборатории должен осуществляться с учетом необходимых выгод от повышения производительности, процента положительных результатов тестирования на SARS-CoV-2 в тестируемой популяции, а также потенциальных рисков тестирования в пулах. Использование образцов разного типа в одном пуле не было валидировано.

Если ресурсов для соответствия требованиям тестирования достаточно, лабораториям рекомендуется проанализировать, не превышают ли риски снижения чувствительности теста при пулировании пользу от экономии ресурсов.

- Следует использовать процесс, при котором можно обеспечить отслеживание идентификаторов индивидуальных образцов и пулов.
- Чтобы снизить вероятность контаминации систем **cobas**® 5800/6800/8800, не следует переносить образцы во вторичные пробирки, когда образцы находятся в 5-позиционных штативах Roche (RD5, MPA и/или штатив для пробирок на 16 позиций).
- Для снижения риска перекрестной контаминации пулов и исходных образцов пациентов необходимо соблюдать надлежащую технику обращения с образцами.

Примечание. Пулирование неприменимо для образцов слюны.

Методы пулирования

1. Определите вторичную пробирку для пулирования с индивидуальной маркировкой.
2. Установите соответствие образцов для пулирования с идентификатором пробирки для пулирования с помощью рабочего листа или валидированной системы отслеживания образцов.
3. Компания Roche рекомендует проводить работу с образцами (например, перенос образцов во вторичную пробирку) с использованием бокса биологической безопасности или других одобренных мер безопасности.
4. При пулировании вручную рекомендуется работать с образцами только для одного пула на одном этапе.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

5. Следует удостовериться в наличии каждого образца в объеме, достаточном для составления пула и любого разрешающего тестирования (деконволюции пула), которое может потребоваться впоследствии. Пример: для пулов из 6 образцов требуется минимальный объем 100 мкл (для пула) плюс 600 мкл (для разрешающего тестирования), то есть минимальный необходимый доступный объем образца до пулирования составляет 700 мкл (Табл. 14).

Табл. 14 Минимальные объемы образцов для пулирования

Размер пула	Необходимый объем для пула (мл)	Необходимый объем для разрешающего тестирования (мл)	Минимальный необходимый объем до пулирования (мл)
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. Чтобы подготовить пул, аккуратно пипетируйте каждый индивидуальный образец, связанный с пулом, в соответствующую вторичную пробирку с помощью откалиброванного микродозатора с новым наконечником.
7. После введения всех образцов во вторичную пробирку тщательно перемешайте ее содержимое (например, путем пипетирования вверх-вниз). Во время смешивания соблюдайте меры предосторожности, чтобы избежать формирования пузырьков, пены или аэрозоля.
8. При пулировании вручную рекомендуется визуально сравнивать объем пулированных образцов во вторичной пробирке с другой вторичной пробиркой, в которой содержится целевой объем пула. Если уровень содержимого во вторичной пробирке для пулирования выше или ниже уровня стандартного объема пула, следует утилизировать подготовленный вручную пул и повторить процедуру подготовки.
9. Обработайте пулированные образцы по инструкции на Рис. 1 и Рис. 2.

Отчет о результатах тестирования в пулах и последующее тестирование

Интерпретация результатов пула аналогична интерпретации результатов индивидуальных образцов, описанной в разделе **Интерпретация результатов**.

- Если пул получает отрицательный результат, то результат для каждого из составляющих его образцов может выдаваться как отрицательный. Отчет о результатах должен содержать комментарий о том, что тестирование проводилось в пулах. Для дополнительной информации о более низкой чувствительности тестирования в пулах см. раздел **Меры предосторожности**.
- Если пул получает положительный или предположительно положительный результат, следует провести повторное тестирование каждого из составляющих его образцов как отдельного индивидуального образца. Чтобы обеспечить тестирование соответствующих индивидуальных образцов, следует использовать выделенную лабораторией систему отслеживания. Результаты тестирования индивидуальных образцов заменяют результаты тестирования в пулах.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Выполнение теста cobas® SARS-CoV-2 Qualitative на системе cobas® 5800

Процедура теста подробно описана в поддержке пользователя и (или) руководстве пользователя системы **cobas**® 5800. На Рис. 1 ниже приведена схема постановки теста.

Рис. 1 Процедура теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative в системе **cobas**® 5800

1	Войти в систему
2	Загрузка образцов в систему: • Загрузить штативы для образцов в систему • Система подготовится автоматически • Задать тесты
3	Пополнение реагентов и расходных материалов по запросу системы: • Загрузить тест-специфичную(ые) кассету(ы) реагентов • Загрузить мини-штативы контролей • Загрузить наконечники обработки • Загрузить наконечники элюата • Загрузить планшеты обработки • Загрузить амплификационные планшеты • Загрузить кассету MGP • Пополнить дилюент для образцов • Пополнить лизирующий реагент • Пополнить промывочный реагент
4	Запустить постановку нажатием кнопки «Начать обработку» в пользовательском интерфейсе; все последующие постановки будут запускаться автоматически, если запуск не отложен вручную
5	Просмотр и экспорт результатов
6	Извлеките и закройте все пробирки с образцами, отвечающие требованиям к минимальному объему, если они необходимы для будущего использования Очистка прибора: • Выгрузить пустые мини-штативы контролей • Выгрузить пустую(ые) тест-специфичную(ые) кассету(ы) реагентов • Освободить секцию амплификационных планшетов • Удалить жидкие отходы • Удалить твердые отходы

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Выполнение теста cobas® SARS-CoV-2 Qualitative на системах cobas® 6800/8800

Процедура теста подробно описана в поддержке пользователя и (или) руководстве пользователя систем **cobas**® 6800/8800. На Рис. 2 ниже приведена схема постановки теста.

Рис. 2 Процедура теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative в системах **cobas**® 6800/8800

1	Войти в систему Нажать кнопку «Старт», чтобы подготовить систему Задать тесты
2	Пополнение реагентов и расходных материалов по запросу системы: • Загрузить тест-специфичную кассету реагентов • Загрузить кассеты с контролями • Загрузить наконечники для дозаторов • Загрузить планшеты обработки • Загрузить реагент MGP • Загрузить амплификационные планшеты • Пополнить дилюент для образцов • Пополнить лизирующий реагент • Пополнить промывочный реагент
3	Загрузка образцов в систему: • Загрузить штатив для образцов и штативы для засоренных наконечников в модуль подачи образцов • Подтвердить, что образцы были приняты в модуль переноса образцов
4	Начните постановку, нажав кнопку «Ручной старт» в пользовательском интерфейсе, в ином случае постановка начнется автоматически через 120 минут или если партия заполнена
5	Просмотр и экспорт результатов
6	Извлеките и закройте все пробирки с образцами, отвечающие требованиям к минимальному объему, если они необходимы для будущего использования Очистка прибора: • Выгрузить пустые кассеты для контролей • Освободить секцию амплификационных планшетов • Удалить жидкие отходы • Удалить твердые отходы

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Результаты

Системы **cobas**® 5800/6800/8800 автоматически обнаруживают вирус SARS-CoV-2 в каждом индивидуально обработанном образце и контроле, отображая индивидуальные целевые результаты для образцов, а также валидность теста и общие результаты контролей.

Контроль качества и валидность результатов в системе cobas® 5800

- Как минимум каждые 72 часа и с каждым новым лотом набора обрабатываются один буферный отрицательный контроль **cobas**® Buffer Negative Control [BUF (-) C] и один положительный контроль [SARS-CoV-2 QL (+) C]. Положительные и (или) отрицательные контроли могут быть включены чаще на основе лабораторных правил и (или) местных нормативных требований.
- В программе системы **cobas**® 5800 и (или) отчете проверьте наличие флагов и соответствующих им результатов для проверки валидности результатов.

Невалидность результатов определяется программой **cobas**® 5800 автоматически на основании невалидных результатов для отрицательного или положительных контролей.

ПРИМЕЧАНИЕ. Система **cobas**® 5800 поставляется со стандартными настройками включения набора контролей (положительных и отрицательных) в каждую постановку, но может быть настроена на менее частое его включение с периодичностью до 72 часов в зависимости от лабораторных правил и (или) местных нормативных требований. Обратитесь к инженеру по обслуживанию Roche и (или) в службу технической поддержки Roche за дополнительной информацией.

Результаты тестирования контролей в системе cobas® 5800

Результаты для контролей отображаются в программе **cobas**® 5800 в приложении «Контроли».

- Контроли отмечены как «Валидно» в колонке «Результат контроля», если все мишени контроля признаны валидными. Контроли отмечены как «Невалидно» в колонке «Результат контроля», если все или одна мишень контроля признаны невалидными.
- Контроли, отмеченные как «Невалидно», отображаются с флагом в колонке «Флаги». Дополнительные сведения о том, почему контроль отображается невалидным, включая информацию о флаге, доступны в подробном представлении.
- Если один из контролей невалиден, необходимо повторить тестирование всех контролей и всех связанных образцов.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Интерпретация результатов в системе cobas® 5800

Результаты образцов отображаются в программе системы **cobas**® 5800 в приложении «Результаты».

При получении валидных результатов постановки для партии контролей проверьте наличие флагов для каждого отдельного образца в программе системы **cobas**® 5800 и (или) отчете. Интерпретация результатов должна быть следующей:

Табл. 15 Пример отображения результатов теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative в системе **cobas**® 5800

Идентификатор образца *	Тест	Результат контроля	Флаги **	Статус	Результат		Дата/время создания
Sample_01	SCoV2-QL	Valid		Released	SCoV2 Negative	PanSarb 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	PanSarb Positive	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_B2	SCoV2-QL	Valid		Released	SCoV2 Positive	PanSarb Positive	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_D1	SCoV2-QL	Valid		Released	SCoV2 Negative	PanSarb Negative	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_A6	SCoV2-QL	Valid		Released	SCoV2 Positive	PanSarb 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	PanSarb Positive	7/7/2021 8:27:39 AM

* Таблица действительна для всех используемых типов образцов.

** При анализе результатов символом флага обозначаются невалидные результаты. Подробное описание флагов приведено в подробных сведениях о результатах.

- Образцы, связанные с валидной постановкой для партии контролей, отображаются как «Валидно» в колонке «Результат контроля», если все результаты для мишеней контроля признаны валидными. Образцы, связанные с невалидной постановкой для партии контролей, отображаются как «Невалидно» в колонке «Результат контроля», если все результаты контроля признаны невалидными.
- Если связанные с результатом образца контроли невалидны, к результату будет добавлен соответствующий флаг из перечисленных ниже.
    - Q05D: валидность результата не подтверждена из-за наличия невалидного положительного контроля.
    - Q06D: валидность результата не подтверждена из-за наличия невалидного отрицательного контроля.
- Значения в колонке «Результат» для результата отдельной мишени образца следует интерпретировать как показано в Табл. 15 выше.
- Если одна или несколько мишеней образца отмечены как «Невалидно», в программе **cobas**® 5800 отобразится флаг в колонке «Флаги». Дополнительные сведения о том, почему мишени образца отображаются невалидными, включая информацию о флаге, доступны в подробном представлении.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Контроль качества и валидность результатов в системах cobas® 6800/8800

- В каждой постановке обрабатывается один буферный отрицательный контроль **cobas**® Buffer Negative Control [BUF (-) C] и один положительный контроль [SARS-CoV-2 QL (+)C].
- В программе систем **cobas**® 6800/8800 или отчете проверьте наличие флагов и соответствующих им результатов для проверки валидности постановки.
- Все флаги описаны в Руководстве пользователя систем **cobas**® 6800/8800.
- Постановка валидна, если ни для одного из контролей нет флагов. Если постановка невалидна, необходимо повторить всю процедуру постановки теста.

Валидность результатов определяется программным обеспечением систем **cobas**® 6800/8800 автоматически на основании результатов для отрицательного и положительного контроля.

Интерпретация результатов в системах cobas® 6800/8800

Для валидной постановки проверьте наличие флагов для каждого образца в программе систем **cobas**® 6800/8800 или отчете. Интерпретация результатов должна быть следующей:

- Валидная постановка может содержать как валидные, так и невалидные результаты для образцов.
- Примеры отображения результатов для теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative показаны в Табл. 16.
- Столбцы «Валидно» и «Общий результат» не применимы к результатам теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative.
- Возможны невалидные результаты для одной или нескольких комбинаций мишеней, о которых сообщается отдельно для результата для каждой мишени. Если какой-либо результат для отдельной мишени невалидный, наличие или отсутствие этой мишени не может быть определено.
- Другие исходные валидные результаты для мишеней можно интерпретировать, как описано в Табл. 17.

Табл. 16 Пример отображения результатов теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative в системах **cobas**® 6800/8800

Тест	Идентификатор образца	Валидно *	Флаги	Тип образцов	Общий результат *	Мишень 1	Мишень 2
SCoV2-QL	Sample_01	NA		VTM	NA	SCoV2 Negative	PanSarb Negative
SCoV2-QL	Sample_C1	NA	Y40T	VTM	NA	Invalid	Invalid
SCoV2-QL	Sample_B1	NA		VTM	NA	SCoV2 Negative	**PanSarb Positive**
SCoV2-QL	Sample_B2	NA		VTM	NA	**SCoV2 Positive**	**PanSarb Positive**
SCoV2-QL	Sample_D1	NA		VTM	NA	SCoV2 Negative	PanSarb Negative
SCoV2-QL	Sample_A6	NA		VTM	NA	**SCoV2 Positive**	PanSarb Negative
SCoV2-QL	Sample_E1	NA	C01H2	VTM	NA	**SCoV2 Positive**	Invalid
SCoV2-QL	Sample_A2	NA	C01H1	VTM	NA	Invalid	**PanSarb Positive**
SCoV2-QL	C161420284090428828404	Yes		(-) Ctrl	Valid	Valid	Valid
SCoV2-QL	C161420284093009580264	Yes		SCoV2-QL (+) C	Valid	Valid	Valid

* Столбцы «Валидно» и «Общий результат» не применимы к результатам теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative. В Табл. 17 «Интерпретация результатов теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative» представлены отдельные инструкции по интерпретации результатов теста.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 17 Интерпретация результатов теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative

Мишень 1	Мишень 2	Интерпретация
SCoV2 Positive	**PanSarb Positive**	Результаты валидны для всех мишеней. РНК вируса SARS-CoV-2 обнаружена.
SCoV2 Positive	**PanSarb Negative**	Результаты валидны для всех мишеней. РНК вируса SARS-CoV-2 обнаружена. Положительный результат для мишени 1 и отрицательный результат для мишени 2 позволяют предположить: 1) концентрации образца, близкие пределу обнаружения теста или ниже его, 2) мутации на участке мишени 2, 3) другие факторы.
SCoV2 Negative	**PanSarb Positive**	Результаты валидны для всех мишеней. Предположительно положительный результат на РНК вируса SARS-CoV-2. Отрицательный результат для мишени 1 и положительный результат для мишени 2 позволяют предположить: 1) концентрации образца, близкие пределу обнаружения теста или ниже его, 2) мутации на участке мишени 1 в сайтах посадки олигонуклеотидов, 3) инфицирование каким-либо другим вирусом из подрода Sarbecovirus (например, вирусом SARS-CoV или каким-либо другим вирусом из подрода Sarbecovirus с ранее неизвестным фактом инфицирования людей), 4) другие факторы. Для образцов с предположительно положительным результатом может быть проведен дополнительный подтверждающий анализ, если необходимо дискриминировать вирусы SARS-CoV-2 и SARS-CoV-1 или другой вирус из подрода Sarbecovirus с неизвестным в настоящее время фактом инфицирования людей, для эпидемиологических целей или клинического ведения.
SCoV2 Negative	**PanSarb Negative**	Результаты валидны для всех мишеней. РНК вируса SARS-CoV-2 не обнаружена.
SCoV2	**Invalid**	Результаты валидны не для всех мишеней. РНК вируса SARS-CoV-2 обнаружена.
Invalid	**PanSarb Positive**	Результаты валидны не для всех мишеней. Предположительно положительный результат на РНК вируса SARS-CoV-2. Для образцов с предположительно положительным результатом может быть проведен дополнительный подтверждающий анализ, если необходимо дискриминировать вирусы SARS-CoV-2 и SARS-CoV-1 или другой вирус из подрода Sarbecovirus с неизвестным в настоящее время фактом инфицирования людей, для эпидемиологических целей или клинического ведения.
SCoV2 Negative	**Invalid**	Результаты валидны не для всех мишеней. Образец необходимо тестировать повторно. Если результаты снова будут невалидными, используйте новый образец.
Invalid	**PanSarb Negative**	Результаты валидны не для всех мишеней. Образец необходимо тестировать повторно. Если результаты снова будут невалидными, используйте новый образец.
Invalid	**Invalid**	Результаты для всех мишеней были невалидными. * Образец необходимо тестировать повторно. Если результаты снова будут невалидными, используйте новый образец.

* Подробные сведения см. в разделе **Ограничения процедуры**.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Ограничения процедуры

- Тест **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative валидирован только для работы с набором контролей **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit, набором буферных отрицательных контролей **cobas**® Buffer Negative Control Kit, реагентом **cobas omni** MGP Reagent, лизирующим реагентом **cobas omni** Lysis Reagent, дилюентом для образцов **cobas omni** Specimen Diluent и промывочным реагентом **cobas omni** Wash Reagent в системах **cobas**® 5800/6800/8800.
- На обнаружение РНК вируса SARS-CoV-2 могут оказывать влияние методы сбора образцов, факторы пациента (например, наличие симптомов) и (или) стадия инфекции.
- Надежность результатов теста зависит от адекватности сбора, хранения и обработки образцов.
- Из-за особенностей такого типа образца, как слюна, и вариабельности образцов отдельных пациентов может быть повышено количество невалидных результатов и случаев образования сгустков. Кроме того, частицы пищи и повышенный уровень муцина, признаками которых служит изменение цвета образца, могут препятствовать обработке образца слюны. См. раздел **Сбор образцов — слюна**, чтобы принять соответствующие меры предосторожности во время сбора для обеспечения оптимальной результативности.
- Иногда получаемые образцы слюны могут приводить к ошибкам пипетирования (например, из-за наличия сгустка или закупорки другими частицами) в системах **cobas**® 5800/6800/8800. Возможным дополнительным этапом обработки перед повторным тестированием образцов, в которых наблюдались сгустки во время начальной обработки, является центрифугирование при 2000 g в течение 1 минуты с последующей повторной загрузкой образцов в прибор. Во время центрифугирования возможно формирование аэрозоля. Чтобы избежать контаминации или передачи вируса, соблюдайте осторожность при работе с центрифугированными образцами.
- Этот тест предназначен для обнаружения РНК вируса SARS-CoV-2 в мазках из носа, носоглотки и ротоглотки, собранных в средах Copan UTM-RT System (UTM-RT) или BD™ Universal Viral Transport System (UVT), и мазков из носа, собранных в среде **cobas**® PCR Media и 0,9 % физиологическом растворе. Кроме того, тест предназначен для обнаружения РНК SARS-CoV-2 в образцах слюны, разбавленных 0,9 % физиологическим раствором. Анализ других типов образцов с помощью теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative может привести к неточным результатам.
- Как и в случае любого молекулярного теста, мутации на участках РНК-мишени для теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative могут повлиять на посадку праймеров и (или) зондов, что приведет к невозможности обнаружить присутствие вируса.
- Вследствие естественных различий между технологиями пользователю рекомендуется, прежде чем заменить одну технологию на другую, провести корреляционные испытания для двух методов, чтобы оценить возможные различия между технологиями. Не следует ожидать стопроцентной согласованности между результатами ввиду упомянутых технологических различий. Пользователи должны следовать политике и процедурам, принятым в их учреждении.
- Из-за интерферирующего влияния могут быть получены ложноотрицательные или невалидные результаты. Внутренний контроль включен в тест **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative, чтобы определить образцы, содержащие вещества, способные оказать интерферирующее влияние на выделение нуклеиновой кислоты и ПЦР-амплификацию.
- Внесение фермента AmpErase в мастермикс теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative обеспечивает избирательную амплификацию РНК-мишени; тем не менее надлежащая лабораторная практика и тщательное соблюдение процедур, описанных в данной инструкции, являются необходимыми условиями предотвращения контаминации реагентов.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Применение пулирования в зависимости от распространенности

Применение пулирования может способствовать увеличению производительности лабораторий, в которых проводится тестирование образцов из популяций с низкой распространенностью SARS-CoV-2. В популяциях с более высокой распространенностью вируса может быть показано тестирование в пулах меньшего размера или тестирование индивидуальных образцов.

При выборе стратегий пулирования в лаборатории следует учитывать приемлемость конкретной стратегии в зависимости от частоты выявления вируса в тестируемой популяции и от эффективности рабочего процесса пулирования. Также персонал лаборатории может оценить чувствительность тестирования в пулах с учетом предела обнаружения для теста.

Табл. 18 демонстрирует расчетную максимальную эффективность, которой можно достичь в зависимости от количества пулируемых образцов и процента положительных по SARS-CoV-2 образцов в популяции.

Табл. 18 Эффективность пулирования в зависимости от распространенности

P, процент положительных субъектов в тестируемой популяции	**$n_{макс. эфф.}$ (число образцов, при котором достигается максимальная эффективность)**	**Эффективность (F) пулирования при n образцов (максимальное увеличение количества тестируемых пациентов при использовании стратегии пулирования Дорфмана)**
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

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Так как в случае положительного результата пула требуется повторное тестирование каждого образца из пула в отдельности, эффективность любой стратегии пулирования находится в зависимости от частоты выявления. Эффективность (F) пулирования с определенным количеством (n) образцов в зависимости от частоты выявления (P) может быть вычислена по следующей формуле: $F = 1 \div (1 + 1 \div n - (1 - P)^n)$. Эффективность (F) обозначает, насколько больше образцов может быть протестировано в пулах из n образцов по сравнению с тестированием индивидуальных образцов. Например, стратегия пулирования с 6 образцами при частоте выявления P, равной 6 %, повышает количество тестируемых образцов в 2,10 раз (F = 2,10). Если F = 2,10, то с использованием 1000 тестов можно в среднем исследовать 2100 образцов.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Доклинические испытания теста

Аналитическая чувствительность (предел обнаружения) — мазки

Исследования предела обнаружения (LoD) определили наименьшую обнаруживаемую концентрацию вируса SARS-CoV-2, при равной или больше которой 95 % всех (истинно положительных) повторов были положительны.

Чтобы определить LoD, Международный стандарт ВОЗ для РНК SARS-CoV-2 (код NIBSC: 20/146) был серийно разведен в смоделированной клинической матрице. В общей сложности 5 концентраций и 3 независимых серии разведений были проанализированы в 24 повторе на концентрацию и лот с дополнительными 60 повторами пустых проб (то есть в пулах клинических образцов).

Как показано в Табл. 19 и Табл. 20, концентрация с наблюдаемыми частотами выявления, равными 95 % или выше, составила 250 и 125 МЕ/мл для вируса SARS-CoV-2 (мишень 1) и вируса из подрода Sarbecovirus (мишень 2) соответственно, и Probit предсказанной 95%-ной частоты выявления составил 200 и 102 МЕ/мл для вируса SARS-CoV-2 (мишень 1) и вируса из подрода Sarbecovirus (мишень 2) соответственно.

Табл. 19 Резюме результатов оценки LoD для вируса SARS-CoV-2 с использованием Международного стандарта ВОЗ (код NIBSC: 20/146)

Штамм вируса	Лот набора	95 % по PROBIT [МЕ/мл]	95 % ДИ по PROBIT [МЕ/мл]	Частота выявления ≥ 95 % [МЕ/мл]	Среднее значение Ct при ≥ 95 % частоте выявления
Международный стандарт ВОЗ для РНК SARS-CoV-2 (код NIBSC: 20/146)	Лот 1	**202**	157–319	**250**	33,2
	Лот 2	**121**	97–183	**125**	34,1
	Лот 3	**259**	196–413	**250**	33,2
	Лоты 1–3	**200**	170–252	**250**	33,4

Табл. 20 Резюме результатов оценки LoD для вируса из подрода Sarbecovirus с использованием Международного стандарта ВОЗ (код NIBSC: 20/146)

Штамм вируса	Лот набора	95 % по PROBIT [МЕ/мл]	95 % ДИ по PROBIT [МЕ/мл]	Частота выявления ≥ 95 % [МЕ/мл]	Среднее значение Ct при ≥ 95 % частоте выявления
Международный стандарт ВОЗ для РНК SARS-CoV-2 (код NIBSC: 20/146)	Лот 1	**83**	64–127	**125**	35,2
	Лот 2	**67**	46–454	**125**	36,0
	Лот 3	**132**	99–233	**125**	34,8
	Лоты 1–3	**102**	83–140	**125**	35,3

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Дополнительно для определения чувствительности теста культивированный вирус из изолята пациента из США (USA-WA1/2020, номер по каталогу NR-52281, номер лота 70033175, 2,8E+05 $TCID_{50}$/мл [§]) подвергался серийному разведению в смоделированной клинической матрице. В общей сложности 7 концентраций с 3-кратными сериями разведений между уровнями были проанализированы в 21 повторе на концентрацию с дополнительными 10 повторами пустых проб (то есть в смоделированной клинической матрице).

Как показано в Табл. 21, концентрация с наблюдаемыми частотами выявления, равными 95 % или выше, составила 0,009 и 0,003 $TCID_{50}$/мл для вируса SARS-CoV-2 (мишень 1) и вируса из подрода Sarbecovirus (мишень 2), соответственно. Как показано в Табл. 22, PROBIT предсказанной 95%-ной частоты выявления составил 0,007 и 0,004 $TCID_{50}$/мл для вируса SARS-CoV-2 (мишень 1) и вируса из подрода Sarbecovirus (мишень 2), соответственно.

Табл. 21 Определение LoD с использованием штамма USA-WA1/2020

Штамм	Концентрация [$TCID_{50}$/мл]	Всего валидных результатов	Частота выявления [%] **		Средний Ct *	
			Мишень 1	Мишень 2	Мишень 1	Мишень 2
USA-WA1/2020 * (исходная концентрация 2,8E+05 $TCID_{50}$/мл) Лот 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	Нет	37,9
	0,0003	21	0	14,3	Нет	37,2
	0,0001	21	0	9,5	Нет	38,5
	0 (пустая проба)	10	0	0	Нет	Нет

* Реагент хранился в Центрах по контролю и профилактике заболеваний США и был получен из репозитория BEI Resources Национального института аллергии и инфекционных заболеваний США (NIAID); по номенклатуре Национальных институтов здоровья США (NIH): коронавирус второго типа, ассоциированный с SARS, изолят USA-WA1/2020, NR-52281.

** Все повторы, положительные для мишени 1, также положительны для мишени 2.

*** На основании информации, предоставленной в сертификате анализа поставщика, 1 $TCID_{50}$/мл равен 7393 геном-эквивалентам по данным цифровой капельной ПЦР.

Табл. 22 Probit предсказанной 95%-ной частоты выявления с использованием штамма USA-WA1/2020

Штамм	Probit предсказанной 95%-ной частоты выявления [$TCID_{50}$/мл]	
	Мишень 1	Мишень 2
USA-WA1/2020 (исходная концентрация 2,8E+05 $TCID_{50}$/мл)	0,007 (95 % ДИ: 0,005–0,036)	0,004 (95 % ДИ: 0,002–0,009)

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Аналитическая чувствительность (предел обнаружения) — образцы слюны

Исследования предела обнаружения (LoD) определили наименьшую обнаруживаемую концентрацию вируса SARS-CoV-2, при равной или больше которой 95 % всех (истинно положительных) повторов были положительны.

Чтобы определить LoD, Международный стандарт ВОЗ для РНК SARS-CoV-2 (код NIBSC: 20/146) был серийно разведен в отрицательных пулах клинических образцов слюны. В общей сложности 8 концентраций и 3 независимых серии разведений / пулов образцов слюны были проанализированы в 32 повторе на концентрацию и лот с дополнительными 96 повторами пустых проб (то есть в пулах клинических образцов).

Как показано в Табл. 23 и Табл. 24, концентрация с наблюдаемыми частотами выявления, равными 95 % или выше, составила 150 и 75 МЕ/мл для вируса SARS-CoV-2 (мишень 1) и вируса из подрода Sarbecovirus (мишень 2) соответственно, и Probit предсказанной 95%-ной частоты выявления составил 92 и 72 МЕ/мл для вируса SARS-CoV-2 (мишень 1) и вируса из подрода Sarbecovirus (мишень 2) соответственно.

Табл. 23 Резюме результатов оценки LoD для вируса SARS-CoV-2 с использованием Международного стандарта ВОЗ (код NIBSC: 20/146)

Штамм вируса	Лот набора	95 % по PROBIT [МЕ/мл]	95 % ДИ по PROBIT [МЕ/мл]	Частота выявления ≥ 95 % [МЕ/мл]	Среднее значение Ct при ≥ 95 % частоте выявления
Международный стандарт ВОЗ для РНК SARS-CoV-2 (код NIBSC: 20/146)	Лот 1	**102**	76–156	**150**	34,0
	Лот 2	**92**	71–140	**150**	33,9
	Лот 3	**82**	64–121	**150**	33,8
	Лоты 1–3	**92**	78–114	**150**	33,9

Табл. 24 Резюме результатов оценки LoD для вируса из подрода Sarbecovirus с использованием Международного стандарта ВОЗ (код NIBSC: 20/146)

Штамм вируса	Лот набора	95 % по PROBIT [МЕ/мл]	95 % ДИ по PROBIT [МЕ/мл]	Частота выявления ≥ 95 % [МЕ/мл]	Среднее значение Ct при ≥ 95 % частоте выявления
Международный стандарт ВОЗ для РНК SARS-CoV-2 (код NIBSC: 20/146)	Лот 1	**62**	48–94	**75**	36,6
	Лот 2	**75**	54–128	**150**	35,6
	Лот 3	**79**	58–130	**75**	36,5
	Лоты 1–3	**72**	60–92	**75**	36,5

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Инклюзивность

Инклюзивность теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative для обнаружения вируса SARS-CoV-2 была подтверждена анализом девяти штаммов вируса SARS-CoV-2, включая шесть вариантных штаммов. Наименьшие количества анализируемого вещества-мишени, при которых все четыре анализируемых повтора были положительными, указаны в Табл. 25.

Табл. 25 Резюме данных по инклюзивности

Штамм	Номер по каталогу	Номер лота	Анализируемая концентрация с долей положительных результатов 100 %
Hong Kong/VM20001061/2020	0810590CFHI	325659	1,06E+02 копий/мл
Italy-INMI1	0810589CFHI	325658	1,00E+02 копий/мл
USA-WA1/2020	0810587CFHI	325656	5,03E+01 копий/мл
UK (B.1.1.7)	0810614CFHI	326230	2,4E+01 копий/мл
Japan/Brazil (P.1)	NR-54982	70042875	1,9E+02 копий/мл
South Africa (B.1.351)	0810613CFHI	326229	2,4E+01 копий/мл
US NY (B.1.526)	NR-55359	70043342	1,9E+02 копий/мл
India (B.1.617.1)	NR-55486	70044706	2,5E+02 копий/мл
India (B.1.617.2)	NR-55611	70045238	7,0E+01 копий/мл

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Прецизионность

Для оценки внутрилабораторной прецизионности теста была использована панель из культур вируса SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020, инактивированная нагреванием), разведенных в смоделированной клинической матрице на основе среды Universal Transport Media. Источники вариабельности исследовали с помощью панели, состоящей из трех уровней концентрации, с использованием трех лотов набора реагентов теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative и трех приборов в течение 15 дней работы прибора (2 постановки/день × 3 прибора × 5 дней/прибор), в общей сложности 30 постановок. Описание прецизионности панели и наблюдаемых процентов положительных результатов показано в Табл. 26. Все отрицательные образцы панели показывали отрицательный результат на протяжении всего исследования. Анализ стандартного отклонения и процентного коэффициента вариации (CV) значений Ct из анализов, проведенных с использованием положительных результатов для компонентов панели (см. Табл. 27), показал общий процент CV в диапазоне от 1,1 % до 2,2 % для **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative.

Табл. 26 Обзор внутрилабораторной воспроизводимости

Мишень	Образец панели	Уровень (× LoD)	Положительные результаты	Общее количество результатов	Процент положительных результатов, %	Нижняя граница двустороннего 95%-ного ДИ	Верхняя граница двустороннего 95%-ного ДИ
Мишень 1 (SARS-CoV-2)	Слабоположительный	~0,3×	9	90	10 %	5 %	18 %
	Низкоположительный	~1,0×	82	90	91 %	83 %	96 %
	Среднеположительный	~3,0×	90	90	100 %	96 %	100 %
Мишень 2 (вирус из подрода Sarbecovirus)	Слабоположительный	~0,3×	31	90	34 %	25 %	45 %
	Низкоположительный	~1,0×	84	90	93 %	86 %	97 %
	Среднеположительный	~3,0×	90	90	100 %	96 %	100 %
Нет	Отрицательный	Пустая проба	0	90	0 %	0 %	4 %

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 27 Общее среднее значение, стандартное отклонение и процентный коэффициент вариации значений Ct по положительному образцу панели

Мишень	Уровень (× LoD)	Частота выявления	Средний Ct	Между приборами		Между лотами		Между днями		Между постановками		В ходе постановки		Всего	
				SD	CV, %	SD	CV, %	SD	CV, %	SD	CV, %	SD	CV, %	SD	CV, %
Мишень 1 (SARS-CoV-2)	~0,3×	10,0 %	32,51	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	1,4	0,5	1,4
	~1,0×	91,1 %	32,1	0,0	0,0	0,2	0,6	0,1	0,3	0,0	0,0	0,6	1,8	0,6	1,9
	~3,0×	100,0 %	31,18	0,0	0,0	0,2	0,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,9	0,4	1,1
Мишень 2 (вирус из подрода Sarbecovirus)	~0,3×	34,4 %	35,36	0,0	0,0	0,5	1,3	0,3	0,8	0,1	0,2	0,5	1,5	0,8	2,2
	~1,0×	93,3 %	34,21	0,0	0,0	0,1	0,3	0,2	0,6	0,0	0,0	0,7	2	0,7	2,2
	~3,0×	100,0 %	32,9	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	1,1	0,4	1,1

Аналитическая специфичность / перекрестная реактивность

Панель из 48 вирусов, бактерий и грибов (включавшая те, которые обычно встречаются в дыхательных путях) была проанализирована с помощью теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative для оценки аналитической специфичности. Микроорганизмы, перечисленные в Табл. 28, были внесены в концентрации 1×10^5 единиц/мл для вирусов и 1×10^6 единиц/мл для других организмов, если не указано иное.

Анализ проводили с каждым потенциально интерферирующим организмом в отсутствие и в присутствии мишени SARS-CoV-2 (с внесением на уровне ~3 × LoD). Ни один из организмов не оказывал влияния на результаты теста. Анализ на вирус SARS-CoV-1 дал ожидаемый положительный результат на вирус из подрода Sarbecovirus.

Табл. 28 Результаты теста на перекрестную реактивность

Микроорганизм	Концентрация
Коронавирус 229E человека	1,0E+05 $TCID_{50}$/мл
Коронавирус OC43 человека	1,0E+05 $TCID_{50}$/мл
Коронавирус HKU1 человека	1,0E+05 $TCID_{50}$/мл
Коронавирус NL63 человека	1,0E+05 $TCID_{50}$/мл
Коронавирус MERS	1,0E+05 копий генома/мл
Коронавирус SARS	1,0E+05 PFU/мл
Аденовирус B (тип 34)	1,0E+05 $TCID_{50}$/мл
Бокавирус	1,0E+05 копий/мл
Цитомегаловирус	1,0E+05 $TCID_{50}$/мл
Вирус Эпштейна — Барр	1,0E+05 копий/мл
Метапневмовирус человека (hMPV)	1,0E+05 $TCID_{50}$/мл
Вирус кори	1,0E+05 $TCID_{50}$/мл
Вирус паротита	1,0E+05 $TCID_{50}$/мл
Вирус парагриппа типа 1	1,0E+05 $TCID_{50}$/мл
Вирус парагриппа типа 2	1,0E+05 $TCID_{50}$/мл
Вирус парагриппа типа 3	1,0E+05 $TCID_{50}$/мл

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Микроорганизм	Концентрация
Вирус парагриппа типа 4	1,0E+05 $TCID_{50}$/мл
Вирус гриппа A (H1N1)	1,0E+05 $TCID_{50}$/мл
Вирус гриппа A (H1N1-2009, H1N3, H3N2)	1,0E+05 $TCID_{50}$/мл
Вирус гриппа B	1,0E+05 $TCID_{50}$/мл
Энтеровирус E (тип 1)	1,0E+05 $TCID_{50}$/мл
Пареховирус	1,0E+05 $TCID_{50}$/мл
Респираторно-синцитиальный вирус	1,0E+05 PFU/мл
Риновирус	1,0E+05 $TCID_{50}$/мл
Candida albicans	1,0E+06 CFU/мл
Chlamydia pneumoniae	1,0E+06 $TCID_{50}$/мл
Corynebacterium diphtheriae	1,0E+06 CFU/мл
Escherichia coli	1,0E+06 CFU/мл
Haemophilus influenzae	1,0E+06 CFU/мл
Lactobacillus gasseri	1,0E+06 CFU/мл
Legionella pneumophila	1,0E+06 CFU/мл
Legionella jordanis (non-pneumophila)	1,0E+06 CFU/мл
Moraxella catarrhalis	1,0E+06 CFU/мл
Mycobacterium tuberculosis	1,0E+06 клеток/мл
Neisseria elongata	1,0E+06 CFU/мл
Neisseria meningitidis	1,0E+06 CFU/мл
Pseudomonas aeruginosa	1,0E+06 CFU/мл
Pneumocystis jirovecii	1:20 образца пациента
Staphylococcus aureus	1,0E+06 CFU/мл
Staphylococcus epidermidis	1,0E+06 CFU/мл
Streptococcus pneumoniae	1,0E+06 CFU/мл
Streptococcus pyrogenes	1,0E+06 CFU/мл
Streptococcus salivarius	1,0E+06 CFU/мл
Bordetella pertussis	1,0E+06 CFU/мл
Mycoplasma pneumoniae	1,0E+06 CFU/мл
Пулированный смыв из носа	1:20 образца пациента

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Интерференция

Оценивалось влияние экзогенных веществ, которые потенциально могут секретироваться в образцы из дыхательных путей (Табл. 29). Каждое потенциально интерферирующее вещество было протестировано при клинически значимых или более высоких уровнях в отрицательной смоделированной клинической матрице, стабилизированной в среде Universal Transport Media как в отсутствие, так и при наличии мишени SARS-CoV-2 (с внесением на уровне ~3 × LoD).

Ни одно из веществ не оказывало влияния на результаты теста в виде ложноположительных, ложноотрицательных или невалидных результатов.

Табл. 29 Список экзогенных веществ, протестированных для определения их интерферирующего влияния

Вещество	**Концентрация**
Оксиметазолин	0,011 мг/мл
Galphimia glauca, Luffa operculata, Sabadilla	0,023 мг/мл
Лидокаин и фенилэфрин	2,68 мг/мл
Будесонид	0,039 мг/мл
Фенол	0,47 мг/мл
Флутиказона пропионат	166,67 мкг/мл
Мупироцин	0,20 мг/мл
Занамивир	0,0015 мг/мл
Осельтамивир	0,0073 мг/мл
Бензокаин и ментол	5,00 мг/мл
Тобрамицин	0,018 мг/мл
Вазелин	1 % (м/о)
Никотин	1 % (м/о)
Камфорное масло синтетического производства, масло эвкалипта и ментоловая мазь	1 % (м/о)
0,65 % раствор NaCl, фенилкарбинол, бензалкония хлорид	1 % (м/о)

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Эндогенные вещества, которые могут присутствовать в образцах из дыхательных путей, были протестированы для определения их интерферирующего влияния (Табл. 30). Каждое потенциально интерферирующее вещество было протестировано при клинически значимых или более высоких уровнях в отрицательной смоделированной клинической матрице, стабилизированной в среде Universal Transport Media как в отсутствие, так и при наличии мишени SARS-CoV-2 (с внесением на уровне ~3 × LoD).

Ни одно из веществ не оказывало влияния на результаты теста в виде ложноположительных, ложноотрицательных или невалидных результатов.

Табл. 30 Список эндогенных веществ, протестированных для определения их интерферирующего влияния

Вещество	**Концентрация**
Геномная ДНК человека	20 нг/мкл
Слизь	Один мазок мокроты/мл
Мононуклеарные клетки периферической крови человека (МКПК)	1,0E+03 клеток/мкл
Цельная кровь человека	1 % (о/о)
Цельная кровь человека	2 % (о/о)
Цельная кровь человека	5 % (о/о)

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Эквивалентность результатов — среды UTM-RT/UVT, cobas® PCR Media и 0,9 % физиологический раствор

Оценивалась эквивалентность различных сред для сбора (UTM-RT/UVT, **cobas**® PCR Media и физиологический раствор). Эквивалентность UTM-RT/UVT и **cobas**® PCR Media оценивали с использованием Международного стандарта ВОЗ для РНК SARS-CoV-2 (код NIBSC: 20/146). Международный стандарт ВОЗ был использован для получения концентрации мишени приблизительно 2 × LoD (низкоположительный образец) и 4 × LoD (среднеположительный образец) в парных индивидуальных отрицательных клинических образцах, стабилизированных в среде Universal Transport Media (UTM-RT/UVT) или **cobas**® PCR Media (CPM).

Эквивалентность UTM-RT/UVT и 0,9 % физиологического раствора оценивали с использованием культивированного вируса (штамм USA-WA1/2020). Культивированный вирус был использован для получения концентрации мишени приблизительно 2 × LoD (низкоположительный образец) и 4 × LoD (среднеположительный образец) в парных индивидуальных отрицательных клинических образцах, стабилизированных в среде Universal Transport Media (UTM-RT/UVT) или 0,9 % физиологическом растворе (NaCl).

По крайней мере 20 повторов на низкоположительный образец и 10 повторов на среднеположительный образец были проанализированы для каждого типа среды для сбора. Все протестированные повторы были положительными по SARS-CoV-2 во всех трех типах сред для сбора. Среды UTM-RT/UVT, **cobas**® PCR Media и 0,9 % физиологический раствор приемлемы для использования с тестом **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative.

Системные ошибки

Частоту системной ошибки оценивали посредством анализа 100 образцов смоделированной клинической матрицы с внесением Международного стандарта ВОЗ для РНК SARS-CoV-2 (изолят England/02/2020, инактивированный добавлением кислоты и нагреванием, код NIBSC: 20/146) до концентрации приблизительно 3 × LoD. Результаты этого исследования показали, что все повторы были валидными и положительными для вируса SARS-CoV-2, что привело к частоте системной ошибки 0 % с верхним пределом одностороннего 95 %-ного доверительного интервала 2,95 %.

Перекрестная контаминация

Были проведены исследования для оценки потенциальной перекрестной контаминации в системах **cobas**® 6800/8800 при использовании теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative. Перекрестная контаминация может приводить к получению ложноположительных результатов. В ходе этого исследования частота перекрестной контаминации между образцами в тесте **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative составляла 0,0 % (0/239; с верхним пределом одностороннего 95%-ного ДИ 1,25 %) для образцов в среде UTM и 0,6 % (3/480; с 95%-ным ДИ от 0,1 % до 1,8 %) для образцов слюны при чередовании положительных образцов с высокой вирусной нагрузкой и отрицательных образцов, которые анализировались в нескольких постановках. Использованные в этом исследовании положительные образцы с высокой вирусной нагрузкой были приготовлены для получения значения Ct, превышающего 95$^{-й}$ процентиль всех положительных образцов, наблюдаемых в реальных условиях применения теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative (> 10 миллионов результатов). Вероятность появления таких образцов в обычной практике применения теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative пропорциональна распространенности SARS-CoV-2 в тестируемой популяции. Следовательно, частота перекрестной контаминации между образцами слюны в обычной практике применения теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative, вероятно, составит менее 0,6 % × 5 % × распространенность SARS-CoV-2

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

(в процентах) в тестируемой популяции. С предполагаемой распространенностью 10 % расчетная частота перекрестной контаминации составит 0,6 % × 5 % × 10 % = 0,003 %.

Рабочие характеристики тестирования в пулах образцов

Рабочие характеристики теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative при тестировании носоглоточных образцов, собранных в среду UTM или UVT, оценивали с использованием одной системы **cobas**® 6800 и одной системы **cobas**® 8800. Тридцать положительных образцов были протестированы по отдельности и в пулах из 6 образцов, содержащих 1 положительный и 5 отрицательных образцов, а также в пулах из 3 образцов, содержащих 1 положительный и 2 отрицательных. Отрицательные образцы были дополнительно протестированы по отдельности, в 20 отрицательных пулах, содержащих по 6 образцов, и в 20 отрицательных пулах, содержащих по 2 образца.

Для 30 индивидуальных положительных образцов значения Ct для мишени 2, вируса из подрода Sarbecovirus, составляло от 15,1 до 35,3, включая подгруппу из 8 низкоположительных образцов (~27 % образцов) со значениями Ct для мишени 2 от 33,4 до 35,3. Подгруппа низкоположительных образцов попала в пределы диапазона 2–3 Ct (фактический 1,1–3) от среднего Ct для мишени 2 при пределе обнаружения.

Эффективность тестирования в пулах, содержащих по 6 образцов и по 3 образца, с одним положительным образцом в каждом пуле в сравнении с тестированием индивидуальных образцов показана в Табл. 31 и Табл. 32 соответственно. Положительные и предположительно положительные (согласно определению в Табл. 17) результаты использовались для вычисления процента согласованности положительных результатов (между пулами и индивидуальными образцами), так как требовалось повторное тестирование всех составляющих пул образцов как отдельных индивидуальных образцов. Для каждого протестированного размера пула были обобщены результаты всех образцов и отдельно подгруппы низкоположительных образцов.

Табл. 31 Реактивность в положительных пулах из 6 образцов

Образцы в пулах из 6 образцов	Отрицательные результаты для пулов	Невалидные результаты для пулов	Положительные или предположительно положительные результаты для пулов	Общее кол-во валидных результатов для пулов	Процент согласованности положительных результатов (между пулами и индивидуальными образцами)
Положительные (включая низкоположительные)	0	0	30 *	30	100 % (30/30) (95 % ДИ: 88,6–100 %)
Низкоположительные	0	0	8 *	8	100 % (8/8) (95 % ДИ: 67,6–100 %)

* Примечание. Один низкоположительный образец при тестировании в составе пула из 6 образцов был определен как предположительно положительный.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 32 Реактивность в положительных пулах из 3 образцов

Образцы в пулах из 3 образцов	Отрицательные результаты для пулов	Невалидные результаты для пулов	Положительные или предположительно положительные результаты для пулов	Общее кол-во валидных результатов для пулов	Процент согласованности положительных результатов (между пулами и индивидуальными образцами)
Положительные (включая низкоположительные)	0	0	30	30	100 % (30/30) (95 % ДИ: 88,6–100 %)
Низкоположительные	0	0	8	8	100 % (8/8) (95 % ДИ: 67,6–100 %)

Эффективность тестирования в пулах по 6 образцов и по 2 образца, содержащих только отрицательные образцы, в сравнении с тестированием индивидуальных образцов показана в Табл. 33.

Табл. 33 Специфичность отрицательных пулов из 6 образцов и 2 образцов

Размер пула	Отрицательные результаты для пулов	Невалидные результаты для пулов	Положительные или предположительно положительные результаты для пулов	Общее кол-во валидных результатов для пулов	Обнаруженная частота отрицательных результатов
Пулы из 6 образцов	20	0	0	20	100 % (20/20) (95 % ДИ: 83,9–100 %)
Пулы из 2 образцов	20	0	0	20	100 % (20/20) (95 % ДИ: 83,9–100 %)

Примечание. При разведении и тестировании в пулах некоторые положительные образцы могут не быть обнаружены. При оценке эффективности, приведенной выше, может быть недооценено снижение обнаружения при тестировании в пулах. При оценке тестирования в пулах сотрудникам лаборатории следует также учитывать предел обнаружения для теста (см. раздел **Меры предосторожности**).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Клинические испытания теста

Клиническая эффективность по типам образцов — мазки

Эффективность теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative оценивалась в трех исследованиях с использованием архивных или свежих проспективно собранных образцов. В совокупности во всех трех исследованиях сравнивалась эффективность теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative в четырех независимых испытательных лабораториях (одна в ЕС, 3 в США) с применением обычного высокочувствительного теста для обнаружения SARS-CoV-2 с маркировкой CE-IVD в качестве метода сравнения. Во всех исследованиях образцы были собраны в вирусную транспортную среду (VTM).

Первое исследование включало анализ архивных образцов мазка из носоглотки (МНГ) от лиц с признаками и симптомами респираторной инфекции в одной независимой лаборатории. Второе исследование включало анализ одной независимой лабораторией архивных образцов от лиц без симптомов и других оснований подозревать COVID-19. Заключительное исследование представляло собой масштабное многоцентровое исследование в трех независимых испытательных лабораториях, в котором анализировались свежие клинические образцы, проспективно собранные от лиц с признаками и симптомами респираторной инфекции. Участники, набранные в 12 географически разнесенных центрах, предоставили образцы МНГ и МН (мазок из носа) в рамках процедуры двойного сбора, в ходе которой (а) очередность сбора варьировалась таким образом, что первый собранный образец в ~50 % случаев был образцом МНГ и в ~50 % случаев — МН; (б) метод сбора образцов МН также варьировался для получения ~50 % самостоятельно собранных образцов и ~50% образцов, собранных медицинским работником.

Во всех трех исследованиях были признаны пригодными для оценки и включены в анализ данных в общей сложности 1500 результатов мазков из носоглотки на SARS-CoV-2. Точность (корреляция методов) теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative в сравнении с высокочувствительным тестом для обнаружения SARS-CoV-2 с маркировкой CE-IVD приведена в Табл. 34. В целом процент согласованности положительных результатов (ПСП) теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative составил 97,2 % (140/144), а процент согласованности отрицательных результатов (ПСО) — 99,9 % (1354/1356).

Табл. 34 Обзор клинического испытания теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative при использовании образцов МНГ

Тип образца	Мишень	Всего (N)	ПСП	ПСП НПДИ 95 % ДИ	ПСП ВПДИ 95 % ДИ	ПСО	ПСО НПДИ 95 % ДИ	ПСО ВПДИ 95 % ДИ
Из носоглотки	SARS-CoV-2	1500	97,2 % (140/144)	93,1 %	98,9 %	99,9 % (1354/1356)	99,5 %	100 %

ДИ — доверительный интервал; НПДИ — нижний предел доверительного интервала; ПСО — процент согласованности отрицательных результатов; ПСП — процент согласованности положительных результатов; ВПДИ — верхний предел доверительного интервала.

Кроме того, вышеупомянутое проспективное многоцентровое оценочное исследование было разработано для оценки эффективности теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative с использованием образцов МНГ и МН от лиц с подозрением на респираторную инфекцию. В этом исследовании применялся составной метод сравнения, то есть в лабораториях применялось до 3 высокочувствительных тестов для обнаружения SARS-CoV-2 с маркировкой CE-IVD, чтобы определить инфекционный статус по принципу большинства. Результат составного метода сравнения определялся на основе согласующихся результатов по 2 тестам сравнения (тест А и тест Б). В случае несоответствия между начальными 2 тестами сравнения образец анализировался с использованием третьего теста (тест В), и результат этого теста определял статус составного метода.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

При сравнении с результатом составного метода сравнения тест **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative показал процент согласованности положительных результатов (ПСП) 98,7 % для образцов МНГ и 96,2 % для образцов МН. Процент согласованности отрицательных результатов (ПСО) составил 99,7 % для образцов МНГ и 100 % для образцов МН. Как показано в Табл. 35, тест **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative продемонстрировал аналогичную эффективность при использовании мазков из носа, собранных самостоятельно и медицинским работником.

Табл. 35 Обзор клинического испытания теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative при использовании образцов МНГ/МН — проспективная оценка

Тип образца	Мишень	Всего (N)	ПСП	ПСП НПДИ 95 % ДИ	ПСП ВПДИ 95 % ДИ	ПСО	ПСО НПДИ 95 % ДИ	ПСО ВПДИ 95 % ДИ
Из носоглотки *	SARS-CoV-2	938	98,7 % (77/78)	93,1 %	99,8 %	99,7 % (857/860)	99,0 %	99,9 %
Мазок из носа	SARS-CoV-2	941	96,2 % (76/79)	89,4 %	98,7 %	100,0 % (862/862)	99,6 %	100,0 %
Мазок из носа, собранный самостоятельно	SARS-CoV-2	481	100,0 % (40/40)	91,2 %	100,0 %	100,0 % (441/441)	99,1 %	100,0 %
Мазок из носа, собранный МР	SARS-CoV-2	460	92,3 % (36/39)	79,7 %	97,3 %	100,0 % (421/421)	99,1 %	100,0 %

ДИ — доверительный интервал; НПДИ — нижний предел доверительного интервала; ПСО — процент согласованности отрицательных результатов; ПСП — процент согласованности положительных результатов; ВПДИ — верхний предел доверительного интервала; МР — медицинский работник.

* Данные образцов из носоглотки из проспективного исследования включены в Табл. 34 и Табл. 35. Тест A из составного метода сравнения для обнаружения SARS-CoV-2 применялся в качестве единичного метода сравнения в сводном анализе всех трех исследований.

Клиническая эффективность по типам образцов — образцы слюны

Эффективность теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative оценивалась с использованием проспективно собранных образцов. В исследовании сравнивалась эффективность теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative в одной независимой испытательной лаборатории на территории ЕС по результатам анализа парного мазка из носоглотки с использованием теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative в качестве метода сравнения. Образцы мазка из носоглотки были собраны в RT-UTM, а образцы слюны были собраны в исходном виде в стерильный контейнер.

В исследовании оценивались проспективно собранные клинические образцы от лиц с признаками и симптомами респираторной инфекции, а также от лиц без признаков и симптомов респираторной инфекции. Участники предоставили мазки из носоглотки и образцы слюны в рамках процедуры двойного сбора.

Парные образцы в общей сложности от 652 пациентов были признаны пригодными для оценки и включены в анализ данных, среди которых 298 (45,7 %) были получены от лиц с симптомами и 354 (54,3 %) — от лиц без симптомов на момент сбора образцов. Точность (корреляция методов) теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative с использованием образцов слюны в сравнении с тестом **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative с использованием мазков из носоглотки показана в Табл. 36. В целом при использовании теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative процент согласованности положительных результатов (ПСП) между типами образца (слюной и мазком из носоглотки) составил 82,2 % (120/146), а процент согласованности отрицательных результатов (ПСО) — 97,2 % (492/506).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 36 Обзор клинического испытания теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative при использовании образцов слюны в сравнении с образцами МНГ

Тип образца	Мишень	Всего (N)	ПСП	ПСП НПДИ 95 % ДИ	ПСП ВПДИ 95 % ДИ	ПСО	ПСО НПДИ 95 % ДИ	ПСО ВПДИ 95 % ДИ
Слюна	SARS-CoV-2	652	82,2 % (120/146)	75,2 %	87,5 %	97,2 % (492/506)	95,4 %	98,3 %

ДИ — доверительный интервал; НПДИ — нижний предел доверительного интервала; ПСО — процент согласованности отрицательных результатов; ПСП — процент согласованности положительных результатов; ВПДИ — верхний предел доверительного интервала.

Проценты согласованности положительных результатов теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative при использовании образцов слюны в сравнении с результатами теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative при использовании мазков из носоглотки с разделением на условные группы по уровню вирусной нагрузки приведены в Табл. 37. Процент согласованности положительных результатов (ПСП) теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative между типами образца (слюной и мазком из носоглотки) составил 97,9 % (47/48) для образцов МНГ с высокой вирусной нагрузкой (Ct мишени 1 [SARS-CoV-2] ≤ 23), 100,0 % (50/50) для образцов МНГ со средней вирусной нагрузкой (Ct мишени 1 [SARS-CoV-2] > 23–30) и 47,9 % (23/48) для образцов МНГ с низкой вирусной нагрузкой и нагрузкой ниже предела обнаружения для типа образца МНГ (Ct мишени 1 [SARS-CoV-2] > 30).

Табл. 37 Процент согласованности положительных результатов теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative при использовании образцов слюны относительно уровня вирусной нагрузки, обнаруженного в парном образце МНГ

Уровень вирусной нагрузки на основе Ct * парного образца МНГ	Мишень	Всего (N)	ПСП	ПСП НПДИ 95 % ДИ	ПСП ВПДИ 95 % ДИ
Высокий (МНГ Ct ≤ 23)	SARS-CoV-2	48	97,9 % (47/48)	89,1 %	99,6 %
Средний (МНГ от Ct > 23 до Ct ≤ 30)	SARS-CoV-2	50	100,0 % (50/50)	92,9 %	100,0 %
Низкий (МНГ Ct > 30 на уровне LoD и ниже для типа образца МНГ)	SARS-CoV-2	48	47,9 % (23/48)	34,5 %	61,7 %

ДИ — доверительный интервал; НПДИ — нижний предел доверительного интервала; ПСО — процент согласованности отрицательных результатов; ПСП — процент согласованности положительных результатов; ВПДИ — верхний предел доверительного интервала.

* Ct мишени 1 (SARS-CoV-2).

Тестирование 40 образцов слюны, для которых не совпадали результаты между парным мазком из носоглотки и образцом слюны, с использованием альтернативного высокочувствительного NAT-теста с маркировкой CE-IVD показало 100 % согласованность с результатами анализа слюны с использованием теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative. Все 14 результата теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative, отрицательные по образцу МНГ, но положительные по образцу слюны, были подтверждены альтернативным тестом как положительные, и все 26 результатов теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative, положительные по образцу МНГ, но отрицательные по образцу слюны, были подтверждены альтернативным тестом как отрицательные. Это указывает на то, что противоречащие результаты при использовании слюны в качестве образца зависят от различий между двумя типами образцов, а не от эффективности теста.

Кроме того, было проведено прямое сравнение результатов для образцов слюны, проанализированных с использованием тестов **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative и Hologic Aptima™ SARS-CoV-2 (Табл. 38). Оба теста показали сопоставимую эффективность обнаружения РНК SARS-CoV-2 в образцах слюны, при этом в целом

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

процент согласованности положительных результатов (ПСП) составил 97,8 % (131/134), а процент согласованности отрицательных результатов (ПСН) — 99,4 % (514/517). Значения 95 % доверительного интервала для ПСП варьировались от 93,6 % до 99,2 %, а для ПСО от 98,3 % до 99,8 % соответственно. Все образцы слюны cobas-/Aptima+ дали отрицательные результаты по парным образцам МНГ. Среди образцов слюны cobas+/Aptima- два из трех образцов дали положительные результаты по парным образцам МНГ. Третий образец слюны cobas+/Aptima- дал положительный результат только для мишени 2 (вирус из подрода Sarbecovirus) и показал позднее значение Ct, которое указывает на низкий уровень РНК SARS-CoV-2, близкий к пределу обнаружения.

Табл. 38 Корреляция между тестами **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative и Aptima™ SARS-CoV-2

Тип образца	SARS-CoV-2				ПСП [95 % ДИ]	ПСО [95 % ДИ]
	Con +	Con -	cobas + Aptima -	cobas - Aptima +		
Слюна	131	515	3	3	**97,8 %** (131/134) [93,6–99,2 %]	**99,4 %** (515/518) [98,3–99,8 %]

Con — согласующийся (Concordant); «+» — положительный; «-» — отрицательный; ДИ — доверительный интервал; ПСО — процент согласованности отрицательных результатов; ПСП — процент согласованности положительных результатов.

Воспроизводимость

Воспроизводимость теста **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative была оценена по множеству факторов, которые теоретически могли повлиять на полученные результаты, включая следующие: лот набора реагентов, лаборатория / прибор, день и постановка. Оценка проводилась в 3 испытательных лабораториях с использованием 3 лотов набора реагентов, панели из 4 положительных и отрицательных образцов, в результате чего общее количество тестов составляло 216 на концентрацию (не включая контроли). Положительные образцы панели содержали вирусную культуру SARS-CoV-2 (Международный стандарт ВОЗ для РНК SARS-CoV-2 [код NIBSC: 20/146]) в 3 разных концентрациях в смоделированной клинической матрице на основе среды Universal Transport Medium (UTM). Каждая лаборатория анализировала два лота набора реагентов в течение 6 дней. Каждый день выполнялось две постановки и при каждой постановке делалось 3 повтора для каждого образца панели. Общий положительный результат по SARS-CoV-2 определялся при обнаружении мишени в одном или двух каналах вируса SARS-CoV-2 и/или вируса из подрода Sarbecovirus. Полученные результаты приведены в Табл. 39.

Тест показал хорошие результаты вариабельности между лотами, между приборами (лабораториями), между днями и между постановками для концентраций образцов панели ~0,3 × LoD, ~1 × LoD и ~3 × LoD (Табл. 39). Независимо от вирусных мишеней и вирусных концентраций, наибольшая доля вариабельности приходилась на вариабельность внутри постановок — от 79,5 % до 100 %. Вариабельность между лабораториями находилась в диапазоне от 0,0 % до 10,1 %, а вариабельность между постановками — в диапазоне от 0,0 % до 16,0 %.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 39 Общие показатели среднего, стандартного отклонения и коэффициента вариации (%) для пороговых циклов по вирусной мишени и ожидаемой вирусной концентрации (положительные образцы панели)

Вирусная мишень	Концентрация образца панели	N */N	Средний Ct **	Лаборатория, СО	Лаборатория, КВ (%)	Лот, СО	Лот, КВ (%)	День, СО	День, КВ (%)	Постановка, СО	Постановка, КВ (%)	Внутри постановки, СО	Внутри постановки, КВ (%)	Всего, СО **	Всего, КВ (%) ***
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
Вирус из подрода 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
Вирус из подрода 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
Вирус из подрода 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 — пороговый цикл; LoD — предел обнаружения; СО — стандартное отклонение; КВ (%) — оэффициент вариации в процентах; SARS-CoV-2 — коронавирус-2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром.

Примечание. Тест SARS-CoV-2 предназначен для двойной мишени. Материал инактивированной вирусной культуры был разведен до ~0,3/1/3 × LoD по LoD мишени 2 (SARS-CoV-2).

* n — количество положительных тестов, которые вносят значения Ct в анализ. N — общее количество валидных тестов для образца панели.

** Показатели среднего и общего стандартного отклонения (СО) были рассчитаны с помощью процедуры PROC MIXED.

*** Общий КВ (%) = (СО ÷ среднее) × 100.

Система показала процент согласованности отрицательных результатов 99,1 % с 95%-ным ДИ 96,7–99,9 %. Из 216 валидных тестов 2 оказались положительными (по 1 на вирус SARS-CoV-2 и вирус из подрода Sarbecovirus). Постамплификационное секвенирование ДНК подтвердило присутствие продукта амплификации в 1 образце (положительный по вирусу из подрода Sarbecovirus, Ct 36,7) и не позволило обнаружить продукт амплификации ни одной мишени в другом (положительный по SARS-CoV-2, Ct 34,4). Значения Ct и анализ кривой реактивного отрицательного образца панели могут указывать на низкий уровень контаминации во время его обработки.

Эквивалентность/сравнение систем

Эквивалентность систем **cobas**® 5800, **cobas**® 6800 и **cobas**® 8800 была подтверждена исследованиями рабочих характеристик. Результаты, приведенные в инструкции по применению, подтверждают одинаковые рабочие характеристики для всех систем.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Дополнительная информация

Основные характеристики теста

Тип образцов	Мазки из носоглотки и ротоглотки, собранные в системе Copan UTM-RT System или системе BD™ UVT System Мазки из носа, собранные в системах Copan UTM-RT System, BD™ UVT System, **cobas**® PCR Media и 0,9 % физиологическом растворе Образцы слюны
Минимальный необходимый объем образца	Мазки: 0,6 или 1,0 мл *, ** Разбавленная слюна: 1,2 мл
Обрабатываемый объем образца	Мазки: 0,4 мл Разбавленная слюна: 0,85 мл

* Для вторичных пробирок **cobas omni** определен мертвый объем 0,2 мл. Для первичных пробирок **cobas**® PCR Media определен мертвый объем 0,6 мл. Другие пробирки, совместимые с системами **cobas**® 5800/6800/8800 (см. Руководство пользователя), могут иметь другой мертвый объем и требовать большего или меньшего минимального объема.

** В случае пулирования требуется дополнительный объем.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Условные обозначения

Приведенные ниже символы применяются для маркировки продукции для ПЦР-диагностики компании Roche.

Табл. 40 Символы, применяемые для маркировки продукции для ПЦР-диагностики компании Roche

Age/DOB Возраст или дата рождения	Устройство не для исследования по месту лечения	МЕ КС на ПЦР-реакцию; при подсчете результатов значения представляйте в виде Международных единиц (МЕ) КС на ПЦР-реакцию.
SW Вспомогательное программное обеспечение	Устройство не предназначено для самостоятельного тестирования	QS IU/PCR
Assigned Range [copies/mL] Заданный диапазон (копий/мл)	Дистрибьютер *(Примечание. Соответствующая страна/регион могут быть указаны под символом.)*	SN Серийный номер
Assigned Range [IU/mL] Заданный диапазон (МЕ/мл)	Не использовать повторно	Site Лаборатория
EC REP Авторизованный представитель в Европейском сообществе	Женский	Procedure Standard Стандартная процедура
BARCODE Список штрихкодов	Только для испытаний IVD	STERILE EO Стерилизовано этиленоксидом
LOT Номер лота	GTIN Глобальный номер товара	Хранить в темноте
Биологическая опасность	Импортёр	Температурный диапазон
REF Номер по каталогу	IVD Медицинское устройство для диагностики *in vitro*	TDF Файл с описанием теста
CE маркировка соответствия требованиям ЕС — это изделие соответствует применимым требованиям для выдачи сертификата в ЕС на медицинское изделие для диагностики *in vitro*	LLR Нижний предел заданного диапазона	Этой стороной вверх
	Мужской	Procedure UltraSensitive Сверхчувствительная процедура
Collect Date Дата сбора	Производитель	UDI Уникальный идентификатор устройства
Обратитесь к инструкции	CONTROL − Отрицательный контроль	ULR Верхний предел заданного диапазона
Σ Рассчитано на <*n*> тестов	NON STERILE Нестерильно	Urine Fill Line Линия заполнения мочой
CONTENT Состав набора	Ф. И. О. пациента	Только для США. Федеральное законодательство ограничивает право продажи данного устройства терапевтом или по его рецепту.
CONTROL Контроль	Номер пациента	Rx Only
Дата производства	Оторвите здесь	
Устройство для исследования по месту лечения	CONTROL + Положительный контроль	Использовать до
Устройство для самостоятельного тестирования	QS copies / PCR Копии количественного стандарта (КС) на ПЦР-реакцию; при подсчете результатов значения представляйте в виде копий КС на ПЦР-реакцию.	

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Техническая поддержка

Для получения технической поддержки (помощи) обратитесь в местный филиал в вашем регионе:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Производитель и импортёр

Табл. 41 Производитель и импортёр



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

Сделано в США

Уполномоченный представитель
в Республике Беларусь:
ООО "Алмазмед"
220062, г.Минск
Пр-т Победителей, 141, помещение 9



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Товарные знаки и патенты

См. http://www.roche-diagnostics.us/patents

Авторское право

© Roche Molecular Systems, Inc., 2022.

EC REP

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany

CE IVD

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Литература

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.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Редакция документа

Сведения о редакции документа	
Doc Rev. 1.0 11/2021	Первая публикация.
Doc Rev. 2.0 01/2022	Имеющиеся данные были дополнены информацией о дополнительных постановках в системе **cobas**® 5800, затем вся необходимая информация была внесена в текст инструкции по применению. В случае возникновения вопросов свяжитесь с местным представительством компании Roche.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Rx Only

cobas® HPV

Качественный тест для определения нуклеиновых кислот в системах cobas® 5800/6800/8800

Для диагностики *in vitro*

cobas® HPV	P/N: 09040544190
cobas® HPV Positive Control Kit	P/N: 09040552190
cobas® Buffer Negative Control Kit	P/N: 09051953190

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Содержание

Назначение **5**

Описание теста **6**

Введение 6

Обоснование необходимости тестирования ВПЧ 7

Принципы теста 7

Реагенты и материалы **9**

Реагенты и контроли теста **cobas**® HPV 9

Реагенты **cobas omni** для пробоподготовки 11

Хранение реагентов и правила работы с ними 12

Дополнительные необходимые материалы для системы **cobas**® 5800 14

Дополнительные необходимые материалы для систем **cobas**® 6800/8800 14

Необходимое оборудование и программное обеспечение 15

Дополнительные необходимые материалы для сбора образцов для теста **cobas**® HPV 16

Дополнительные материалы для подготовки образцов 17

Меры предосторожности и правила работы **18**

Меры предосторожности 18

Обращение с реагентами 18

Надлежащая лабораторная практика 19

Сбор, транспортировка и хранение образцов **20**

Сбор образцов 20

Транспортировка образцов 20

Хранение образцов 20

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Инструкция по работе с набором 22

Приготовление суспензии самостоятельно собранного образца 22

Образцы в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium или растворе PreservCyt® 24

Система **cobas**® 5800 24

Системы **cobas**® 5800/6800/8800 24

Образцы в консервирующей жидкости SurePath™ 25

Системы **cobas**® 5800/6800/8800 25

Рекомендации по процедуре 26

Постановка теста **cobas**® HPV в системе **cobas**® 5800 26

Постановка теста **cobas**® HPV в системах **cobas**® 6800/8800 29

Результаты 31

Контроль качества и валидность результатов в системе **cobas**® 5800 31

Контроль качества и валидность результатов в системах **cobas**® 6800/8800 31

Тест **cobas**® HPV для программного обеспечения системы **cobas**® 5800 версии 1.0 или более поздней 32

Тест **cobas**® HPV для программного обеспечения систем **cobas**® 6800/8800 версии 1.4 или более поздней 34

Интерпретация результатов 36

Ограничения процедуры 37

Клиническая эффективность при использовании клинических образцов 39

Согласованность между результатами теста **cobas**® HPV и составного метода сравнения при использовании образцов в консервирующей жидкости SurePath™ и растворе PreservCyt® 41

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Доклинические испытания теста 42

Основные характеристики 42

Предел обнаружения (LoD) 42

Инклюзивность 43

Воспроизводимость 43

Аналитическая специфичность / перекрестная реактивность 48

Интерференция 49

Перекрестная контаминация 50

Системные ошибки 50

Корреляция методов 50

Сравнение эффективности теста при использовании образцов в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium и растворе PreservCyt® 52

Корреляция результатов для образцов, собранных самостоятельно с помощью набора FLOQSwab® 552C.80, и образцов, собранных медицинскими работниками 53

Корреляция результатов для образцов, собранных самостоятельно с помощью щетки Evalyn® Brush, и образцов, собранных медицинскими работниками 54

Эквивалентность/сравнение систем 55

Дополнительная информация 56

Основные характеристики теста 56

Условные обозначения 57

Техническая поддержка 57

Производитель и импортёр 58

Товарные знаки и патенты 58

Авторское право 58

Литература 59

Редакция документа 61

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Назначение

Тест **cobas**® HPV для использования в системах **cobas**® 5800/6800/8800 (**cobas**® HPV) представляет собой автоматизированный качественный тест, применяемый *in vitro* для обнаружения ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ) в образцах, взятых от пациенток. В тесте используется амплификация ДНК-мишени с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и гибридизация нуклеиновых кислот для обнаружения 14 типов ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВР) в одном анализе. Тест позволяет идентифицировать ВПЧ 16 и ВПЧ 18, одновременно выявляя другие типы высокого канцерогенного риска (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68) на клинически значимых уровнях инфицирования. В качестве образцов подходят только клетки шейки матки, собранные в среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium (Roche Molecular Systems, Inc.), в раствор PreservCyt® (Hologic Corp.) и консервирующую жидкость SurePath™ (BD Diagnostics-TriPath).

Показания к применению теста **cobas**® HPV:

А. Тест **cobas**® HPV предназначен для скрининга пациенток с выявленными в результате цитологического исследования образца шейки матки атипичными клетками плоского эпителия неясного значения (ASC-US) для определения необходимости направления на кольпоскопию.

Б. Тест **cobas**® HPV предназначен для скрининга пациенток с выявленными в результате цитологического исследования образца шейки матки атипичными клетками плоского эпителия неясного значения для оценки наличия или отсутствия ВПЧ 16 и 18 генотипов высокого канцерогенного риска.

В. Тест **cobas**® HPV предназначен для использования в дополнение к цитологическому исследованию образца шейки матки для оценки наличия или отсутствия типов ВПЧ высокого канцерогенного риска.

Г. Тест **cobas**® HPV предназначен для использования в дополнение к цитологическому исследованию образца шейки матки для оценки наличия или отсутствия ВПЧ 16 и 18 генотипов.

Д. Тест **cobas**® HPV предназначен для использования в качестве первичного скринингового теста первой линии для выявления женщин с повышенным риском развития рака шейки матки или наличия заболевания высокой степени злокачественности.

Е. Тест **cobas**® HPV предназначен в качестве первичного скринингового теста первой линии для оценки наличия или отсутствия ВПЧ 16 и 18 генотипов.

Тест **cobas**® HPV также можно использовать с образцами из влагалища, собранными самостоятельно под руководством медицинского работника в среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium или раствор PreservCyt®.

Результаты теста **cobas**® HPV вместе с оценкой врачом цитологического анамнеза, других факторов риска и профессиональными рекомендациями могут быть использованы для оптимизации тактики ведения пациентки. Результаты теста **cobas**® HPV не являются причиной для отказа от проведения пациентке кольпоскопии.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Описание теста

Введение

Персистирующая инфекция папилломавируса человека (ВПЧ) является основной причиной развития рака шейки матки и предшествующей ему цервикальной эпителиальной неоплазии (CIN). [1–3] Инфицирование ВПЧ является причиной более 99 % случаев рака шейки матки во всем мире. [3] ВПЧ — это небольшой двухцепочечный ДНК-вирус без оболочки, геном которого составляет примерно 8000 нуклеотидов. Существует более 140 различных генотипов ВПЧ [4, 5] и примерно 40 различных типов, которые могут инфицировать аногенитальную слизистую оболочку человека. [6, 7] Однако было обнаружено, что только определенная подгруппа из 14 генотипов ВПЧ является причиной возникновения большинства случаев рака и предраковых поражений шейки матки. [3, 8–13] Если не указано иное, в этом документе «ВПЧ» означает «ВПЧ высокого канцерогенного риска».

В развитых странах, где действуют программы скрининга на рак шейки матки, цитологическое исследование (Pap-мазок) используется с середины 1960-х годов в качестве основного инструмента для выявления ранних предраковых поражений шейки матки. Хотя это позволило значительно снизить уровни заболеваемости и смертности от рака шейки матки в таких странах, цитологическое исследование является дорогостоящим, предполагает многократное тестирование с короткими интервалами, а интерпретация высококвалифицированными цитопатологами характеризуется ограниченной воспроизводимостью и относительно низкой чувствительностью для обнаружения предраковых состояний. Открытие персистирующего ВПЧ как основного возбудителя рака шейки матки вызвало интерес к использованию тестов на ВПЧ в качестве инструмента скрининга на рак шейки матки, а последующие исследования показали, что тестирование на основе ВПЧ более чувствительно для выявления предраковых состояний, чем цитологическое исследование. [14] В 2001 г. в профессиональных руководствах впервые было рекомендовано использование ВПЧ-тестирования в качестве дополнения к цитологическому исследованию у женщин в возрасте ≥ 21 года, а к 2012 г. совместное тестирование (цитология и ВПЧ-тестирование) было определено как предпочтительный метод скрининга на рак шейки матки у женщин в возрасте ≥ 30 лет. [15] Позднее, в 2014 году, тест **cobas®** 4800 HPV был одобрен FDA в качестве первичного скрининга первой линии, а в 2015 году 2 профессиональных сообщества выпустили временное руководство, в котором первичный скрининг на ВПЧ указан как вариант скрининга женщин в возрасте ≥ 25 лет. [16]

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Обоснование необходимости тестирования ВПЧ

Большинство случаев рака шейки матки и летальных исходов этого заболевания можно предотвратить путем раннего выявления предраковых изменений в шейке матки. Цитологическое исследование (Pap-мазок) занимает центральное место в программах скрининга на рак шейки матки уже более 50 лет и способствовало снижению заболеваемости раком шейки матки в развитых странах на 70 %. [15] В настоящее время ВПЧ признан основной обязательной причиной рака шейки матки и играет роль в 99,7 % случаев рака шейки матки. [3] Тринадцать генотипов ВПЧ классифицируются как канцерогенные или высокого канцерогенного риска (HR) из-за их связи с раком шейки матки: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, а один дополнительный генотип (66) классифицируется как вероятно канцерогенный. [17] По этой причине тесты, которые выявляют инфицирование данными генотипами ВПЧ высокого канцерогенного риска, в настоящее время все чаще используются в программах скрининга на рак шейки матки. В согласованных клинических рекомендациях 2006 г. по ведению женщин с патологическими результатами скрининговых тестов на рак шейки матки [18] описывается польза применения комбинации цитологического исследования шейки матки, тестов на инфекцию ВПЧ высокого канцерогенного риска и типоспецифического ВПЧ-тестирования для женщин, проходящих скрининг на рак шейки матки. В данных рекомендациях время проведения дополнительных исследований (например, кольпоскопии) и интервал перед повторным скринингом зависят от результатов перечисленных тестов. Эти рекомендации недавно были пересмотрены, и теперь в качестве предпочтительного метода скрининга указано сочетание цитологического исследования и тестирования на ВПЧ высокого канцерогенного риска (совместное тестирование) с дополнительным вспомогательным специфическим тестированием на ВПЧ генотипов 16 и 18. [15] Тестирование на ВПЧ представляет собой более чувствительный метод скрининга на рак шейки матки, чем цитологическое исследование [19], при этом была четко доказана его медицинская ценность в качестве дополнения к цитологическому исследованию, метода диагностической сортировки выявленных в результате цитологического исследования атипичных клеток плоского эпителия неясного значения (ASC-US), а также в качестве теста первой линии.

Принципы теста

cobas® HPV — это качественный ПЦР-тест в реальном времени [20, 21], который позволяет обнаружить 14 генотипов ВПЧ высокого канцерогенного риска.В тесте **cobas®** HPV используются праймеры для определения последовательности из примерно 200 нуклеотидов в полиморфном участке L1 генома ВПЧ. Пул праймеров ВПЧ, присутствующих в мастермиксе Master Mix, разработан для амплификации ДНК ВПЧ 14 типов высокого канцерогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68). [3, 9–13, 22] В этом тесте используется ДНК β-глобина в качестве внутреннего контроля для мониторинга всего процесса пробоподготовки и амплификации ПЦР, поэтому дополнительная пара праймеров нацелена на ген β-глобина человека (ампликон длиной 330 пар оснований). Флуоресцентные олигонуклеотидные зонды связываются с полиморфными участками в пределах последовательности, определенной этими праймерами. Кроме того, в тесте используются отрицательный и низкотитражный положительный контроли.

Тест **cobas®** HPV основан на полностью автоматизированной пробоподготовке (выделении и очистке нуклеиновых кислот) с последующей амплификацией в ПЦР [23] и детекцией. Система **cobas®** 5800 представляет собой один интегрированный прибор. Системы **cobas®** 6800/8800 состоят из модуля подачи образцов, модуля переноса, модуля(ей) обработки и аналитического модуля, объединенных в один прибор. Автоматизированное управление данными осуществляется в программном обеспечении системы **cobas®** 5800 или систем **cobas®** 6800/8800, которое

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

определяет результаты всех тестов как положительные, отрицательные или невалидные. Результаты можно просматривать непосредственно на экране системы, экспортировать и распечатывать в виде отчета.

Нуклеиновые кислоты (ДНК) выделяются из образцов, взятых у пациенток, и внешних контролей одновременно. Нуклеиновые кислоты освобождаются в результате внесения в образец протеазы и лизирующего реагента. Освободившаяся нуклеиновая кислота связывается с кремниевой поверхностью внесенных в образец магнитных стеклочастиц. Несвязавшиеся вещества и примеси, например денатурировавшие белки, клеточный дебрис и потенциальные ингибиторы ПЦР, удаляются на последующих этапах отмывки, и очищенная нуклеиновая кислота элюируется с магнитных стеклочастиц буфером для элюции при повышенной температуре.

Термостабильный фермент ДНК-полимераза используется для ПЦР-амплификации. Последовательности ВПЧ и β-глобина амплифицируются одновременно в ПЦР с единым профилем амплификации с заданными температурными этапами и числом циклов. В состав мастермикса входит трифосфат дезоксиуридина (dUTP) вместо трифосфата дезокситимидина (dTTP), который встраивается во вновь синтезируемые цепи ДНК (ампликон). Любые контаминирующие ампликоны из предыдущих постановок ПЦР разрушаются ферментом AmpErase, входящим в состав мастермикса для ПЦР, на первом этапе термоциклирования. [24] Однако вновь синтезируемые ампликоны не элиминируются, поскольку фермент AmpErase инактивируется при нагревании выше 55 °C.

Мастермикс теста **cobas**® HPV содержит зонды для детекции двенадцати последовательностей-мишеней ВПЧ высокого канцерогенного риска, один зонд для детекции последовательности-мишени ВПЧ 16, один зонд для детекции последовательности-мишени ВПЧ 18 и один для β-глобина. Амплификационный сигнал от двенадцати типов ВПЧ высокого канцерогенного риска (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68) обнаруживается с помощью одного и того же флуоресцентного красителя, в то время как сигналы ВПЧ 16, ВПЧ 18 и β-глобина обнаруживаются отдельными флуоресцентными красителями. При несвязывании с последовательностью-мишенью флуоресцентные сигналы интактных зондов подавляются гасителем. Во время ПЦР-амплификации зонды гибридизуются со специфичной матрицей одноцепочечной ДНК и разрушаются вследствие 5'–3' нуклеазной активности ДНК-полимеразы. Это приводит к разделению репортерного и гасящего красителей и, как следствие, генерированию флуоресцентного сигнала. На каждом цикле ПЦР увеличивается количество разрушенных зондов и происходит кумулятивный рост сигнала от репортерного красителя. Детекция в режиме реального времени и дифференциация продуктов ПЦР происходят благодаря измерению флуоресцентного сигнала от репортерных красителей мишеней ВПЧ и β-глобина.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Реагенты и материалы

Реагенты и контроли теста cobas® HPV

Табл. 1 cobas® HPV

cobas® HPV
Хранить при температуре 2–8 °C
Кассета на 480 тестов (P/N 09040544190)

Компоненты набора	Состав реагента	Количество в наборе 480 тестов
Раствор протеазы (PASE)	Трис буфер, < 0,05 % ЭДТА, хлорид кальция, ацетат кальция, 8 % протеаза EUH210: Паспорт безопасности предоставляется по запросу. EUH208: Содержит субтилизин, полученный из бактерий *Bacillus subtilis*. Может вызывать аллергическую реакцию.	38 мл
Пустой сосуд (EV)	Нет	1
Буфер для элюции (EB)	Трис буфер, 0,2 % метил-4-гидроксибензоат	38 мл
Мастермикс реагент 1 (MMX-R1)	Ацетат марганца, гидроксид калия, < 0,1 % азид натрия	14,5 мл
ВПЧ мастермикс реагент 2 (HPV MMX-R2)	Трициновый буфер, ацетат калия, ЭДТА, глицерин, < 18 % диметилсульфоксид, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP, dUTP, < 0,1 % Tween 20, < 0,1 % азид натрия, < 0,1 % ДНК-полимеразы Z05, < 0,10 % фермент AmpErase (урацил-N-гликозилаза) (бактериальный), < 0,1 % прямые и обратные праймеры ВПЧ, < 0,01 % прямые и обратные праймеры β-глобина, < 0,01 % меченные флуоресцентным красителем зонды для ВПЧ и β-глобина, < 0,01 % олигонуклеотидный аптамер	17,5 мл

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 2 Набор положительных контролей cobas® HPV Positive Control Kit

cobas® HPV Positive Control Kit
Хранить при 2–8 °C
(P/N 09040552190)

Компоненты набора	Состав реагента	Количество в наборе
Положительный контроль ВПЧ (HPV (+) C)	Трис буфер, < 0,05 % ЭДТА, < 0,1 % азид натрия, < 0,01 % неинфекционная плазмидная ДНК (бактериальная), содержащая последовательности ВПЧ 16, ВПЧ 18 и ВПЧ 39, < 0,01 % неинфекционная плазмидная ДНК (бактериальная), содержащая последовательности β-глобина, < 0,002 % поли rA РНК (синтетическая)	16 мл (16 × 1 мл)

Табл. 3 Набор буферных отрицательных контролей cobas® Buffer Negative Control Kit

cobas® Buffer Negative Control Kit
Хранить при 2–8 °C
(P/N 09051953190)

Компоненты набора	Состав реагента	Количество в наборе
Буферный отрицательный контроль cobas® (BUF (–) C)	Трис буфер, < 0,1 % азид натрия, ЭДТА, < 0,002 % поли rA РНК (синтетическая)	16 мл (16 × 1 мл)

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Реагенты cobas omni для пробоподготовки

Табл. 4 Реагенты cobas omni для пробоподготовки *

Реагенты	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения **
Реагент cobas omni MGP Reagent (MGP) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997546190)	Магнитные стеклочастицы, трис буфер, 0,1 % метил-4-гидроксибензоат, < 0,1 % азид натрия	480 тестов	Неприменимо
Дилюент для образцов cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997511190)	Трис буфер, 0,1 % метил-4-гидроксибензоат, < 0,1 % азид натрия	4 × 875 мл	Неприменимо
Лизирующий реагент cobas omni Lysis Reagent (LYS) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997538190)	42,56 % (м/м) гуанидин тиоцианат ***, 5 % (м/о) полидоканол ***, 2 % (м/о) дитиотреитол ***, дигидрат цитрата натрия	4 × 875 мл	 **ОПАСНО** H302 + H332: Вредно при проглатывании или вдыхании. H314: Вызывает серьезные ожоги кожи и повреждения глаз. H411: Токсично для водных организмов с долгосрочными последствиями. EUH032: При контакте с кислотой выделяет особо токсичный газ. P273: Избегать попадания в окружающую среду. P280: Использовать перчатки, спецодежду и средства для защиты глаз/лица/органов слуха. P303 + P361 + P353: ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ (или волосы): немедленно снять всю загрязненную одежду. Промыть кожу водой. P304 + P340 + P310: ПРИ ВДЫХАНИИ: вынести пострадавшего на свежий воздух и обеспечить ему полный покой в удобном для дыхания положении. Немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту. P305 + P351 + P338 + P310: ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: осторожно промыть глаза водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы пользуетесь ими и если это легко сделать. Продолжить промывание глаз. Немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту. P391: Ликвидировать просыпания/проливы/утечки. 593-84-0 Гуанидин тиоцианат 9002-92-0 Полидоканол 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-димеркаптобутан-2,3-диол
Промывочный реагент cobas omni Wash Reagent (WASH) Хранить при 15–30 °C (P/N 06997503190)	Дигидрат цитрата натрия, 0,1 % метил-4-гидрокси-бензоат	4,2 л	Неприменимо

* Данные реагенты не входят в набор **cobas**® HPV. См. перечень необходимых дополнительных материалов (Табл. 8 и Табл. 9).

** Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

*** Опасное для здоровья вещество.

09199586001-01RU

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Хранение реагентов и правила работы с ними

Условия хранения реагентов и работы с ними приведены в Табл. 5, Табл. 6 и Табл. 7.

Когда реагенты не загружены в систему **cobas**® 5800 или **cobas**® 6800/8800, они должны храниться при температурах, указанных в Табл. 5.

Табл. 5 Хранение реагентов (когда реагенты не загружены в систему)

Реагент	Температура хранения
cobas® HPV	2–8 °C
cobas® HPV Positive 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

Требования к условиям использования реагентов для системы cobas® 5800

Когда реагенты загружены в систему **cobas**® 5800, они хранятся при необходимых температурах и их сроки годности отслеживаются системой. Система допускает использование реагентов, только если они соответствуют всем условиям, приведенным в Табл. 6. Система автоматически блокирует использование реагентов с истекшим сроком годности. Табл. 6 содержит сведения об условиях использования реагентов в соответствии с требованиями системы **cobas**® 5800.

Табл. 6 Требования системы cobas® 5800 к срокам хранения реагентов

Реагент	Срок годности набора	Стабильность открытого набора *	Число постановок, для которых может использоваться набор	Стабильность на борту
cobas® HPV	Не истек	90 дней после первого использования	Максимум 40 постановок	Максимум 36 дней *
cobas® HPV Positive Control Kit	Не истек	Неприменимо **	Неприменимо	Максимум 36 дней *
cobas® Buffer Negative Control Kit	Не истек	Неприменимо **	Неприменимо	Максимум 36 дней *
cobas omni Lysis Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni MGP Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni Specimen Diluent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni Wash Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо

* Время определяется после первой загрузки реагента в систему **cobas**® 5800.

** Реагент для однократного применения.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Требования к условиям использования реагентов для систем cobas® 6800/8800

Когда реагенты загружены в системы **cobas**® 6800/8800, они хранятся при необходимых температурах и их сроки годности отслеживаются системой. Системы **cobas**® 6800/8800 допускают использование реагентов, только если они соответствуют всем условиям, приведенным в Табл. 7. Система автоматически блокирует использование реагентов с истекшим сроком годности. Табл. 7 содержит сведения об условиях использования реагентов в соответствии с требованиями систем **cobas**® 6800/8800.

Табл. 7 Требования систем cobas® 6800/8800 к срокам хранения реагентов

Реагент	Срок годности набора	Стабильность открытого набора *	Число постановок, для которых может использоваться набор	Стабильность после загрузки (общее время в системе, вне холодильника)
cobas® HPV	Не истек	90 дней после первого использования	Максимум 20 постановок	Максимум 20 часов
cobas® HPV Positive Control Kit	Не истек	Неприменимо **	Максимум 16 постановок	Максимум 10 часов
cobas® Buffer Negative Control Kit	Не истек	Неприменимо **	Максимум 16 постановок	Максимум 10 часов
cobas omni Lysis Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni MGP Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni Specimen Diluent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni Wash Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо

* Время определяется после первой загрузки реагента в системы **cobas**® 6800/8800.

** Реагент для однократного применения.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Дополнительные необходимые материалы для системы cobas® 5800

Табл. 8 Реагенты и расходные материалы для работы с системой cobas® 5800

Материал	**P/N**
Планшет для обработки образцов **cobas omni** 24	08413975001
Планшет для жидких отходов **cobas omni** 24	08413983001
Амплификационный планшет **cobas omni** 24	08499853001
Наконечники CORE TIPS с фильтром, 1 мл	04639642001
Наконечники CORE TIPS с фильтром, 300 мкл	07345607001
Контейнер для жидких отходов **cobas omni**	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Пакет для твердых отходов или Пакет для твердых отходов с вставкой	07435967001 или 08030073001
S-держатель пробирок на 16 позиций, полный	09224319001
R-держатель штативов на 5 позиций, полный	09224475001
Держатель контейнеров для среды для сбора (C-держатель CMC)	09224599001

Дополнительные необходимые материалы для систем cobas® 6800/8800

Табл. 9 Оборудование и расходные материалы, необходимые для работы с тестом cobas® HPV

Материал	**P/N**
cobas® Sample Prep Buffer (CSPB)*	06526985190
Планшет для обработки образцов **cobas omni**	05534917001
Амплификационный планшет **cobas omni**	05534941001
Наконечники **cobas omni**	05534925001
Контейнер для жидких отходов **cobas omni**	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Пакет для твердых отходов и контейнер для твердых отходов или Пакет для твердых отходов с вставкой и выдвижной контейнер	07435967001 и 07094361001 или 08030073001 и 08387281001

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Необходимое оборудование и программное обеспечение

Программное обеспечение системы **cobas**® 5800 и аналитический пакет теста **cobas**® HPV (ASAP) для системы **cobas**® 5800 должны быть установлены на прибор **cobas**® 5800. Программное обеспечение для управления данными Data Manager и ПК для системы **cobas**® 5800 поставляется вместе с системой.

Программное обеспечение систем **cobas**® 6800/8800 и аналитические пакеты теста **cobas**® HPV (ASAP) для систем **cobas**® 6800/8800 должны быть установлены на прибор(ы). Сервер Instrument Gateway (IG) поставляется вместе с системой.

Табл. 10 Приборы

Оборудование	**P/N**
Система **cobas**® 5800	08707464001
Система **cobas**® 6800 (подвижная платформа)	05524245001 и 06379672001
Система **cobas**® 6800 (фиксированная платформа)	05524245001 и 06379664001
Система **cobas**® 8800	05412722001
Модуль подачи образцов для систем **cobas**® 6800/8800	06301037001

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Дополнительные необходимые материалы для сбора образцов для теста cobas® HPV

Табл. 11 Наборы для сбора образцов для использования с тестом cobas® HPV

Набор для сбора образцов	P/N
Среда для сбора клеток Roche Cell Collection Medium (250 флаконов)	07994745190
Набор для врача ThinPrep Pap Test (500 флаконов и приспособления для сбора в виде щетки)	Hologic 70136-001
Набор для врача ThinPrep Pap Test (500 флаконов и приспособления для сбора в виде цитощетки/шпателя)	Hologic 70136-002
Набор флаконов с консервирующей жидкостью SurePath™ GYN Preservative Vial Kit	Becton, Dickinson 490522, 490527
Набор флаконов для сбора с BD SurePath™ Collection Vial Kit (500 флаконов)	Becton, Dickinson 491253
Набор флаконов для сбора с BD SurePath™ Collection Vial Kit (25 флаконов)	Becton, Dickinson 491324
Щеточка для взятия эндоцервикальных образцов — 20 пакетов, по 25 щеточек в каждом (500 шт. в коробке)	08399832190
Щеточка для взятия эндоцервикальных образцов — стерилизованная, в индивидуальной упаковке (100 шт. в коробке)	08779040190
Цитощетка Rovers® Cervex-Brush® Combi (500 шт. в коробке)	VWR 89171-022
Цитощетка Cytobrush Plus GT — 25 пакетов, по 100 щеток в каждом (2500 шт. в коробке)	Medscand C0105
Цитощетка Cytobrush Plus GT — 2 пакета, по 500 щеток в каждом (1000 шт. в коробке)	Medscand C0121
Цитощетка Cytobrush Plus GT — 10 пакета, по 10 щеток в каждом (100 шт. в коробке)	Medscand C0104
Цитощетка Cytobrush Plus GT Sterile — 1 щетка в пакете (40 шт. в коробке)	Medscand C0112
Цитощетка Cytobrush Plus GT Scored — 25 пакетов, по 100 щеток в каждом (2500 шт. в коробке)	Medscand C0305
Пластиковые шпатели Pap-Perfect (500 шт. в коробке)	Medscand 11080
Набор Copan FLOQSwabs® для самостоятельного сбора образца из влагалища (552C.80)	09032932190
и	и
Инструкции по приготовлению суспензии образца к набору Copan FLOQSwabs® для самостоятельного сбора образца из влагалища (552C.80)	09652671001
Щетка Rovers Evalyn® Brush	09032959190
и	и
Инструкции по приготовлению суспензии образца к щетке Rovers Evalyn® Brush	09907238001

Дополнительные сведения о первичных и вторичных пробирках для образцов, подходящих приборам, приведены в поддержке пользователя и (или) в руководстве пользователя системы **cobas®** 5800 или систем **cobas®** 6800/8800.

Примечание. Обратитесь в ваше региональное представительство Roche за подробным списком штативов для образцов, штативов для засоренных наконечников и лотков для штативов, подходящих приборам.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Дополнительные материалы для подготовки образцов

Табл. 12 Материалы для пробоподготовки для использования с тестом cobas® HPV

Материал	P/N
Буфер для пробоподготовки **cobas**® Sample Prep Buffer (CSPB) *	06526985190
Набор вторичных пробирок **cobas**® Secondary Tube Kit	07958048190
Набор сменных колпачков **cobas**® Replacement Cap Kit (для вторичных пробирок **cobas**® Secondary Tube)	07958056190
Сменные колпачки для среды для сбора клеток Roche Cell Collection Medium (россыпью, 250 шт. в пакете)	08037230190 (опционально)
Сменные колпачки для флаконов, 42 мм (8 лотков по 48 шт. в коробке)	07682247001 (опционально)
Термостойкие этикетки со штрихкодом	RACO Industries, RAC-225075-9501
Вортекс (на одну пробирку)	Любой поставщик
Термометр –20/150 °C	VWR 89095-600 или аналог
Цифровой термостат, 120 В	VWR 75838-294 или аналог
Модуль термостата на 12 отверстий, 16 мм	VWR 13259-162 или аналог
MPA RACK 16 MM LIGHT GREEN 7001-7050 — светло-зеленый 16 мм штатив MPA [а, б, в]	03143449001
RD5 RACK 0001-0050 LR — стандартный штатив RD [а, б, в]	11902997001

* Открытый флакон буфера для пробоподготовки **cobas**® Sample Prep Buffer (CSPB) может храниться при комнатной температуре (15–30 °C) в течение 21 дня и до 4-х применений для преаналитической обработки образцов SurePath™.

[а] Штативы RD5 или MPA необходимы для использования в сочетании с держателем штативов на 5 позиций в системе **cobas**® 5800.

[б] Штатив MPA 16 мм или держатель пробирок на 16 позиций являются предпочтительными штативами для использования с образцами, собранными во вторичные пробирки **cobas**® Secondary Tube.

[в] Штативы MPA или RD5 указаны в качестве примеров материалов и каталожных номеров. Обратитесь в ваше региональное представительство компании Roche за подробным списком штативов для образцов и держателей штативов, подходящих приборам.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Меры предосторожности и правила работы

Меры предосторожности

Как и при выполнении любых тестов, соблюдение правил надлежащей лабораторной практики является условием качественного выполнения данного теста. Вследствие высокой аналитической чувствительности теста необходимо тщательно оберегать от контаминации реагенты и амплификационные смеси.

- Только для диагностики *in vitro*.
- Самостоятельно собранные образцы из влагалища после сбора необходимо суспендировать в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium или растворе PreservCyt®.
- При анализе самостоятельно собранных образцов, которые не были суспендированы в специальной среде после сбора, возможно получение ложноотрицательных или невалидных результатов.
- Все образцы нужно рассматривать как потенциально инфекционные и соблюдать при работе с ними правила биологической безопасности, приведенные в документах Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories [25] и CLSI Document M29-A4. [26] Только персонал, обученный работе с инфекционными материалами, а также работе с тестом **cobas**® HPV и системами **cobas**® 5800 или **cobas**® 6800/8800, может выполнять данную процедуру.
- Все материалы человеческого происхождения должны рассматриваться как потенциально инфекционные, работать с ними нужно с соблюдением стандартных мер предосторожности. При разливе материалов немедленно проведите дезинфекцию свежеприготовленным 0,5%-м раствором гипохлорита натрия в дистиллированной или деионизованной воде (соответствует разведению — 1:10 бытовой хлорки) или следуйте стандартным инструкциям, принятым в вашей лаборатории.
- Не подвергайте заморозке образцы, хранящиеся в первичных или вторичных пробирках.
- Для достижения предусмотренных эксплуатационных характеристик теста используйте только входящие в состав системы или рекомендованные для нее производителем расходные материалы.
- Паспорта безопасности материалов (SDS) доступны по запросу в вашем региональном представительстве компании Roche.
- Внимательно следуйте рекомендациям и инструкциям для корректного проведения теста. Любое отклонение от инструкции может повлиять на результаты теста.
- Ложноположительные результаты могут быть получены при отсутствии адекватного контроля перекрестных контаминаций образцов на этапах пробоподготовки.
- О любых серьезных инцидентах, имевших место при работе с данным тестом, сообщайте в местный уполномоченный орган.

Обращение с реагентами

- Работайте со всеми реагентами, контролями и образцами в соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики для предотвращения перекрестной контаминации образцов, реагентов и контролей.
- Перед началом работы осмотрите все кассеты реагентов, дилюент, лизирующий реагент и промывочный реагент и убедитесь в отсутствии протекания. При наличии протекания не используйте данный материал для постановки теста.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Лизирующий реагент **cobas omni** Lysis Reagent содержит гуанидин тиоцианат — потенциально опасное вещество. Не допускайте попадания реагента на кожу, в глаза, на слизистые оболочки. В случае попадания немедленно смойте большим количеством воды; в противном случае может возникнуть ожог.
- Не допускайте контакта лизирующего реагента **cobas omni** Lysis Reagent, содержащего гуанидин тиоцианат, с раствором гипохлорита натрия (хлорки). Данная смесь может выделять высокотоксичный газ.
- Использованные наборы контролей содержат проколотые флаконы с остатками реагента, и при их утилизации следует соблюдать особую осторожность, чтобы избежать разливов реагента и контакта с ним.
- Тест **cobas**® HPV, набор положительных контролей **cobas**® HPV Positive Control Kit, набор отрицательных контролей **cobas**® Negative Control Kit, реагент **cobas omni** MGP Reagent и дилюент для образцов **cobas omni** Specimen Diluent содержат азид натрия в качестве консерванта. Не допускайте попадания реагента на кожу, в глаза, на слизистые оболочки. В случае попадания немедленно смойте большим количеством воды; в противном случае может возникнуть ожог. При проливе этих реагентов промойте их водой и затем вытрите. Азид натрия может вступать в реакцию со свинцом и медью, которые содержатся в трубах канализации, что приводит к образованию взрывоопасных азидов. При сливе в лабораторную раковину отходов, содержащих азид натрия, смывайте их большим количеством холодной воды, чтобы предотвратить накопление азидов.
- Утилизируйте все материалы, контактировавшие с образцами и реагентами, в соответствии с государственными, федеральными и региональными правилами.

Надлежащая лабораторная практика

- Не пипетируйте ртом.
- Не ешьте, не пейте и не курите в рабочих лабораторных помещениях.
- Работайте со всеми реагентами и образцами в средствах для защиты глаз, лабораторном халате и одноразовых перчатках. Не допускайте контаминации перчаток при работе с образцами и контролями. При работе с образцами и наборами **cobas**® HPV, набором положительных контролей **cobas**® HPV Positive Control Kit, набором буферных отрицательных контролей **cobas**® Buffer Negative Control Kit и реагентами **cobas omni** для предотвращения контаминации необходимо менять перчатки.
- Тщательно мойте руки после работы с образцами и реагентами и после снятия перчаток.
- Тщательно очищайте и дезинфицируйте все рабочие поверхности свежеприготовленным 0,5%-м раствором гипохлорита натрия в дистиллированной или деионизованной воде (разведите бытовую хлорку в соотношении 1:10), затем протирайте их 70%-м этанолом.
- При разлитии материала в приборе **cobas**® 5800 или **cobas**® 6800/8800 проведите очистку и дезинфекцию поверхности прибора(ов) в соответствии с инструкциями в поддержке пользователя и (или) руководстве пользователя систем **cobas**® 5800 или **cobas**® 6800/8800.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Сбор, транспортировка и хранение образцов

Примечание. Работайте со всеми образцами и контролями как с потенциально инфекционными материалами.

Сбор образцов

Цервикальные образцы, собранные в среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium, раствор PreservCyt® и консервирующую жидкость SurePath™, были валидированы для использования с тестом **cobas**® HPV.

Образцы из влагалища, собранные с помощью *набора FLOQSwabs® для самостоятельного сбора образца из влагалища* и суспендированные в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium и растворе PreservCyt®, были вылидированы для использования с тестом **cobas**® HPV.

Образцы из влагалища, собранные с помощью щетки Evalyn® Brush и суспендированные в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium и растворе PreservCyt®, были валидированы для использования с тестом **cobas**® HPV.

Следуйте инструкциям производителя по сбору образцов.

Транспортировка образцов

Образцы, собранные в среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium, раствор PreservCyt® или консервирующую жидкость SurePath™, можно транспортировать при температуре 2–30 °C. Транспортировка образцов ВПЧ должна соответствовать национальным, федеральным, государственным и местным правилам перевозки этиологических агентов. [27]

Хранение образцов

Образцы, собранные в среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium и раствор PreservCyt®, можно хранить при температуре 2–30 °C в течение 3 месяцев после даты сбора до выполнения теста **cobas**® HPV. Требования к хранению среды для сбора клеток Roche Cell Collection Medium см. на маркировке. Требования к хранению раствора PreservCyt® см. на маркировке. Среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium и раствор PreservCyt® нельзя замораживать.

Перед тестированием на ВПЧ перекрестные сшивки, вызванные матриксом консервирующей жидкости SurePath™, устраняются посредством обработки буфером для пробоподготовки **cobas**® Sample Prep Buffer (CSPB). Преаналитическая обработка является обязательным этапом для всех цервикальных образцов, собранных в консервирующую жидкость SurePath™, перед тестированием с помощью теста **cobas**® HPV. Образцы в консервирующей жидкости SurePath™ нельзя замораживать.

Первичные флаконы с цервикальными образцами, собранными в консервирующую жидкость SurePath™, можно хранить в течение 3 месяцев при температуре 2–8 °C или в течение 6 недель при температуре 15–30 °C после даты сбора. При желании образцы в консервирующей жидкости SurePath™ можно смешать с буфером для пробоподготовки **cobas**® Sample Prep Buffer во вторичной пробирке и хранить при температуре 2–30 °C в течение 6 недель перед проведением этапа нагревания, как описано в разделе «Образцы в консервирующей жидкости SurePath™». Также образцы в консервирующей жидкости SurePath™ можно хранить при температуре 2–30 °C в течение 6 недель после предварительной обработки (как описано в разделе «Образцы в консервирующей жидкости SurePath™») перед тестированием на ВПЧ.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 13 содержит общую информацию о приемлемых условиях хранения образцов перед тестированием с помощью теста **cobas**® HPV.

Табл. 13 Общая информация о приемлемых условиях хранения образцов перед тестированием с помощью теста cobas® HPV

Тип образца		2–8 °C	15–30 °C
Roche Cell Collection Medium и PreservCyt®		3 месяца	3 месяца
SurePath™*	Хранение образца в первичном флаконе до преаналитической обработки	3 месяца	6 недель
	или		
	Хранение образца, смешанного с CSPB, до этапа нагревания	6 недель	6 недель
	или		
	Хранение обработанного образца	6 недель	6 недель

* Открытый флакон буфера для пробоподготовки **cobas**® Sample Prep Buffer (CSPB) может храниться при комнатной температуре (15–30 °C) в течение 21 дня и до 4-х применений для преаналитической обработки образцов SurePath™.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Инструкция по работе с набором

Приготовление суспензии самостоятельно собранного образца

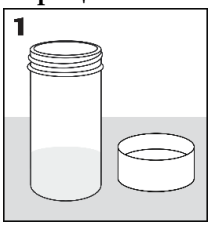
Инструкции по приготовлению суспензии образца к набору *Copan FLOQSwabs® для самостоятельного сбора образца из влагалища* (552C.80)

Инструкции по обращению с образцами, собираемыми самостоятельно с использованием набора Copan FLOQSwabs® для самостоятельного сбора образца из влагалища (552C.80) в целях анализа с помощью тестов **cobas®** 4800 HPV или **cobas®** HPV.

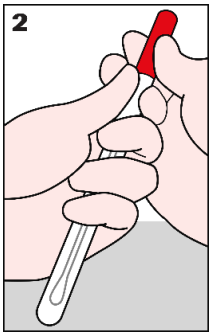
Самостоятельно собранные образцы необходимо внести в среду сразу после их сбора.

- **Ознакомьтесь со всеми инструкциями перед приготовлением суспензии образца.**
- Во время сбора образца следуйте инструкциям по применению, предоставленным производителем приспособления для сбора.
- После сбора образца выполните приведенные ниже инструкции по его хранению.

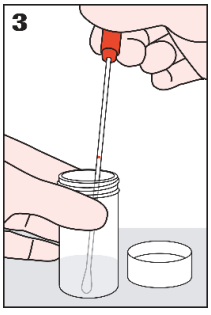
Обращайтесь с собранным образцом аккуратно.



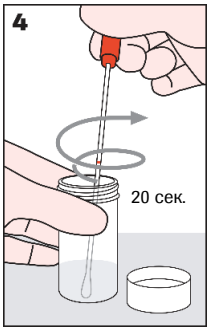
1. Осторожно откройте флакон со средой и поставьте его на ровную устойчивую поверхность.



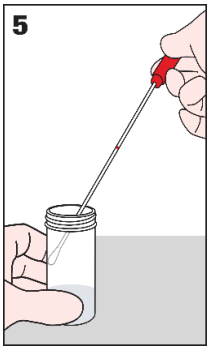
2. Медленно потяните колпачок, чтобы извлечь тампон FLOQSwab из пробирки. **Старайтесь не касаться внутренних стенок пробирки при извлечении тампона FLOQSwab.**



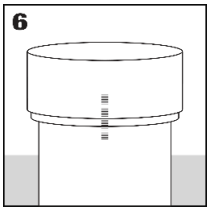
3. Держите флакон одной рукой, затем другой рукой опустите наконечник тампона FLOQSwab во флакон так, чтобы **он полностью погрузился в среду** и **коснулся дна**.



4. Удерживая тампон FLOQSwab во флаконе, **помешайте им вдоль внутренней стенки флакона** в течение **20 секунд**, **следя за тем, чтобы тампон оставался** в среде. Соблюдайте осторожность, чтобы не расплескать жидкость.



5. Осторожно выньте тампон FLOQSwab вдоль внутренней стенки флакона, пока наконечник не будет извлечен из среды. **Прижмите наконечник ко внутренней стенке флакона, чтобы отжать жидкость** из тампона. Поместите тампон FLOQSwab в пробирку и утилизируйте.



6. Закройте флакон и затяните крышку так, чтобы **линии на крышке и флаконе соединились или немного перекрылись**. Это позволит предотвратить утечку. Храните в вертикальном положении.

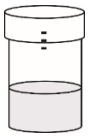
7. Теперь образец может быть обработан с помощью тестов **cobas®** 4800 HPV или **cobas®** HPV.

Пояснение терминов



FLOQSwab/тампон — приспособление, используемое для самостоятельного сбора образца.

Пробирка — защитный контейнер, поставляемый в комплекте с приспособлением для самостоятельного сбора для его временного хранения после сбора образца.



Флакон — контейнер, содержащий 20 мл прозрачного раствора. В этот контейнер необходимо внести образец, после чего контейнер будет отправлен в лабораторию для обработки.

Среда — название жидкости во флаконе.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

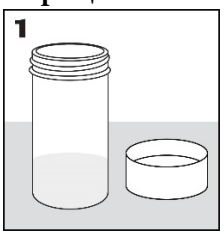
Инструкции по приготовлению суспензии образца к щетке Rovers Evalyn® Brush

Инструкции по обращению с образцами, собираемыми самостоятельно с использованием щетки Rovers Evalyn® Brush в целях анализа с помощью тестов **cobas®** 4800 HPV или **cobas®** HPV.

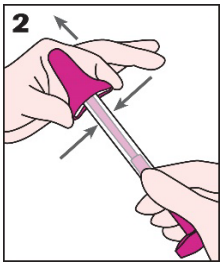
Самостоятельно собранные образцы необходимо внести в среду сразу после их сбора.

- **Ознакомьтесь со всеми инструкциями перед приготовлением суспензии образца.**
- Во время сбора образца следуйте инструкциям по применению, предоставленным производителем приспособления для сбора.
- После сбора образца выполните приведенные ниже инструкции по его хранению.

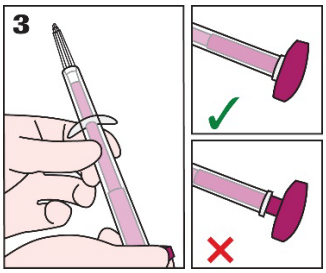
Обращайтесь с собранным образцом аккуратно.



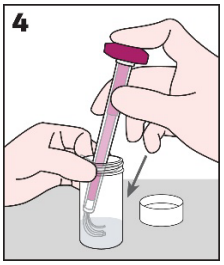
1. Осторожно откройте флакон со средой и поставьте его на ровную устойчивую поверхность.



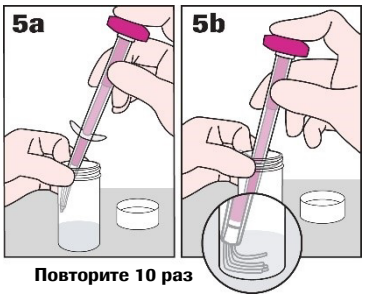
2. Снимите розовый колпачок с щетки Evalyn Brush, **стараясь не касаться оголенного конца**.



3. Вдавите розовый поршень, чтобы он встал на место со щелчком и открылась белая щетка. **Следите за тем, чтобы открытая щетка ничего не касалась** (например, пальцев или поверхностей).

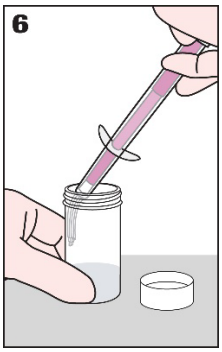


4. Держите флакон одной рукой, а другой рукой опустите белую щетку во флакон так, чтобы **щетинки полностью погрузились в среду, а крылышки вошли в горлышко флакона**.

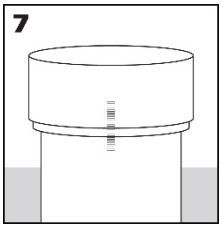


Повторите 10 раз

5. Придерживая флакон, энергично погрузите в него белую щетку, **прижимая** ее **ко дну и внутренним стенкам** флакона, **10 раз, чтобы максимально активизировать высвобождение образца**. Соблюдайте осторожность, чтобы не расплескать жидкость.



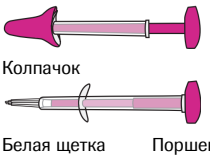
6. Достаньте белую щетку, осторожно проведя ею вдоль внутренней стенки первичного флакона, пока щетка не будет извлечена из среды. **Прижмите щетку ко внутренней стенке флакона, чтобы отжать жидкость.** Поместите щетку Evalyn Brush обратно в упаковку и утилизируйте.



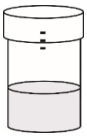
7. Закройте флакон и затяните крышку так, чтобы **линии на крышке и флаконе соединились или немного перекрылись**. Это позволит предотвратить утечку. Храните в вертикальном положении.

8. Теперь образец может быть обработан с помощью тестов **cobas®** 4800 HPV или **cobas®** HPV.

Пояснение терминов



Щетка Evalyn Brush — приспособление, используемое для самостоятельного сбора образца.



Флакон — контейнер, содержащий 20 мл прозрачного раствора. В этот контейнер необходимо внести образец, после чего контейнер будет отправлен в лабораторию для обработки.

Среда — название жидкости во флаконе.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Образцы в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium или растворе PreservCyt®

Система cobas® 5800

- Система **cobas**® 5800 может обрабатывать образцы в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium и растворе PreservCyt® непосредственно из их первичных контейнеров с соответствующим штрихкодом или из вторичной пробирки **cobas**® Secondary Tube с соответствующим штрихкодом (дополнительные инструкции по аликвотированию для системы **cobas**® 5800 см. ниже в разделе «Системы **cobas**® 5800/6800/8800»).
    1. Руками в чистых перчатках установите на **вортекс** закрытый первичный флакон и перемешайте образец в течение **10 секунд** непосредственно перед загрузкой.
    2. Откройте первичный флакон и поместите его в держатель для среды для сбора клеток.
- При загрузке первичных флаконов необходимый объем в первичных контейнерах должен быть не менее 3,0 мл.

Системы cobas® 5800/6800/8800

- Образцы в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium или растворе PreservCyt® следует аликвотировать во вторичные пробирки **cobas**® Secondary Tube указанным ниже способом для обработки в системе **cobas**® 5800 или системах **cobas**® 6800/8800.
    1. Подготовьте для каждого образца в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium или растворе PreservCyt® вторичную пробирку **cobas**® Secondary Tube объемом 13 мл со штрихкодом.
    2. Руками в чистых перчатках установите на **вортекс** первичный флакон и перемешайте каждый образец в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium или растворе PreservCyt® в течение **10 секунд** непосредственно перед переносом.
    3. Откройте первичный флакон и перенесите не менее **1,0 мл**, но не более **4,0 мл** в подготовленную вторичную пробирку со штрихкодом, подготовленную на этапе 1. *Всегда соблюдайте осторожность при переносе образцов из первичных контейнеров во вторичную пробирку. Для каждого образца всегда используйте новый наконечник.* Перенесите пробирку в штатив (или закройте вторичную пробирку **cobas**® Secondary Tube, если тестирование будет проводиться позднее).
    4. Закройте первичный флакон сменным колпачком, прежде чем переходить к следующему образцу. Храните первичный флакон в вертикальном положении.
    5. Загрузите штативы с незакрытыми вторичными пробирками в систему **cobas**® 5800 или системы **cobas**® 6800/8800 для тестирования на ВПЧ.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Образцы в консервирующей жидкости SurePath™

Системы cobas® 5800/6800/8800

- Перед тестированием с помощью теста **cobas**® HPV образцы в консервирующей жидкости SurePath™ должны пройти описанную ниже преаналитическую обработку.
    1. Для каждого тестируемого образца в консервирующей жидкости SurePath™ подготовьте вторичную пробирку **cobas**® Secondary Tube объемом 13 мл со штрихкодом * и аликвотируйте **0,5 мл** буфера для пробоподготовки **cobas**® Sample Prep Buffer (CSPB) в каждую вторичную пробирку.
    2. Руками в чистых перчатках установите на вортекс первичный флакон и перемешайте каждый образец в консервирующей жидкости SurePath™ в течение **10 секунд** непосредственно перед переносом.
    3. Откройте первичный флакон и перенесите **0,5 мл** образца в консервирующей жидкости SurePath™ в подготовленную вторичную пробирку **cobas**® Secondary Tube со штрихкодом, подготовленную на этапе 1. *Всегда соблюдайте осторожность при переносе образцов из первичных контейнеров во вторичную пробирку. Для каждого образца всегда используйте новый наконечник.*
    4. Закройте вторичную пробирку, а затем закройте первичный флакон сменным колпачком, прежде чем переходить к следующему образцу. Храните первичный флакон в вертикальном положении.
    5. Перемешайте каждую вторичную пробирку на вортексе в течение **1 секунды**.
    6. Перенесите пробирки в нагревательное устройство, установленное на **95 °C**, и инкубируйте в течение **20 минут**.
    7. Переместите пробирки в штатив для хранения и остудите до температуры окружающей среды в течение **10 минут**. *Будьте осторожны, так как вторичные пробирки могут быть горячими.*
    8. Перемешайте каждую вторичную пробирку на вортексе в течение **5 секунд**.
    9. Откройте пробирки, утилизируйте колпачки, перенесите пробирки в штативы и обработайте в системе **cobas**® 5800 или системах **cobas**® 6800/8800 для тестирования на ВПЧ.
    10. При необходимости образцы в консервирующей жидкости SurePath™, обработанные буфером для пробоподготовки **cobas**® Sample Prep Buffer, можно сохранить для тестирования на ВПЧ в будущем. После выполнения описанной выше процедуры до этапа 7 пробирки с образцами в консервирующей жидкости SurePath™, обработанными буфером для пробоподготовки **cobas**® Sample Prep Buffer, можно хранить при температуре 2–30 °C в течение 6 недель до тестирования на ВПЧ.

* *Для пробирок, которые проходят этап нагрева для устранения перекрестных сшивок, вызванных матриксом, требуются термостойкие этикетки со штрихкодом.*

Номера рекомендованных продуктов см. в разделе «Дополнительные материалы для подготовки образцов».

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Рекомендации по процедуре

- Не используйте набор **cobas**® HPV, набор положительных контролей **cobas**® HPV Positive Control Kit, набор буферных отрицательных контролей **cobas**® Buffer Negative Control Kit и реагенты **cobas omni** после истечения их срока годности.
- Не используйте повторно расходные материалы. Они предназначены только для однократного применения.
- Убедитесь, что этикетки со штрихкодом образцов на пробирках для образцов видны через отверстия сбоку штативов для образцов. В поддержке пользователя и (или) руководстве пользователя системы **cobas**® 5800 или систем **cobas**® 6800/8800 приведены описание соответствующих штрихкодов и дополнительная информация о загрузке пробирок для образцов.
- Инструкции по эксплуатации и обслуживанию приборов приведены в поддержке пользователя и (или) руководстве пользователя системы **cobas**® 5800 или систем **cobas**® 6800/8800.

Постановка теста cobas® HPV в системе cobas® 5800

Выполнять постановку теста **cobas**® HPV в системе **cobas**® 5800 можно с минимальным требуемым объемом образца 3,0 мл для образцов в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium и растворе PreservCyt® из первичного флакона. Аликвоты образцов в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium и растворе PreservCyt® во вторичных пробирках **cobas**® Secondary Tube можно анализировать с минимальным требуемым объемом 1,0 мл. Объем образца в консервирующей жидкости SurePath™, прошедшего преаналитическую процедуру во вторичной пробирке **cobas**® Secondary Tube, составит 1,0 мл. Преаналитическая процедура для образцов в консервирующей жидкости SurePath™ описана в разделе «Образцы в консервирующей жидкости SurePath™». Подробная информация об эксплуатации прибора приведена в поддержке пользователя и (или) руководстве пользователя системы **cobas**® 5800. Рис. 1 отражает схему постановки теста.

- Постановку образцов в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium и растворе PreservCyt® можно выполнять в первичных флаконах. Перемешайте на вортексе каждый образец в течение 10 секунд непосредственно перед загрузкой.

  Примечание. Движения при загрузке и разгрузке держателя контейнеров для среды для сбора (в котором находятся первичные флаконы) должны быть медленными и плавными во избежание разбрызгивания образцов.
- При желании образцы можно аликвотировать во вторичные пробирки **cobas**® Secondary Tube объемом 13 мл со штрихкодом для обработки в системе **cobas**® 5800. Для работы с образцами используйте пипетки с аэрозольным барьером или наконечниками позитивного наполнения.
- В одной постановке может быть любая комбинация образцов (в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium, растворе PreservCyt® и (или) консервирующей жидкости SurePath™) и контейнеров для образцов (первичных или вторичных), и каждый образец может быть протестирован с помощью аналитического пакета (ASAP) либо для ВПЧ высокого канцерогенного риска (HPV-HR), либо для ВПЧ высокого канцерогенного риска плюс генотипы (HPV-GT).
- Образцы должны обрабатываться после выбора типа образца в интерфейсе пользователя теста **cobas**® HPV, как описано в Табл. 14.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Для пробирок, используемых для образцов, собранных в консервирующую жидкость SurePath™, требуются термостойкие этикетки со штрихкодом.
- При назначении теста может быть добавлен комментарий с помощью программного обеспечения прибора. Инструкции по добавлению комментариев см. в поддержке пользователя и (или) руководстве пользователя системы **cobas**® 5800.

Табл. 14 Выбор типа образца для теста cobas® HPV в системе cobas® 5800

Образец	Среда для сбора	Поддерживаемый контейнер		Тип образца при обработке
		Первичный флакон	Вторичная пробирка	
Цервикальный образец	Среда для сбора клеток Roche Cell Collection Medium	Да	Да	Roche Cell Collection Medium
Цервикальный образец	Раствор PreservCyt® (ThinPrep)	Да	Да	PreservCyt®
Цервикальный образец	Консервирующая жидкость SurePath™	Нет	Да	SurePath™
Самостоятельно собранный образец из влагалища	Среда для сбора клеток Roche Cell Collection Medium	Да	Да	Самовзятый, вагинальный — RCCM/PC
Самостоятельно собранный образец из влагалища	Раствор PreservCyt® (ThinPrep)	Да	Да	Самовзятый, вагинальный — RCCM/PC

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Рис. 1 Процедура теста cobas® HPV в системе cobas® 5800

1 Войти в систему

2 Пополнить реагенты и расходные материалы по запросу системы
- Загрузить тест-специфичную(ые) кассету(ы) реагентов
- Загрузить мини-штативы контролей
- Загрузить наконечники обработки
- Загрузить наконечники элюата
- Загрузить планшеты обработки
- Загрузить амплификационные планшеты
- Загрузить планшеты для жидких отходов
- Загрузить реагент MGP
- Пополнить дилюент для образцов
- Пополнить лизирующий реагент
- Пополнить промывочный реагент

3 Загрузка образцов в систему
- Действия с каждым флаконом с образцом в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium или растворе PreservCyt®:
  - Перемешать первичный флакон на вортексе в течение 10 секунд непосредственно перед загрузкой в штатив для образцов
    или
  - Подготовить образец во вторичной пробирке **cobas®** Secondary Tube:
    - Перемешать первичный флакон на вортексе в течение 10 секунд
    - Аликвотировать не менее 1 мл образца в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium или растворе PreservCyt® во вторичную пробирку **cobas®** Secondary Tube объемом 13 мл
    - Перенести пробирку в штатив для образцов
- Действия с каждым первичным флаконом с образцом в консервирующей жидкости SurePath™:
  - Аликвотировать 0,5 мл CSPB во вторичную пробирку **cobas®** Secondary Tube объемом 13 мл
  - Перемешать первичный флакон с образцом в консервирующей жидкости SurePath™ на вортексе в течение 10 секунд
  - Аликвотировать 0,5 мл образца в консервирующей жидкости SurePath™ в подготовленную вторичную пробирку, содержащую 0,5 мл CSPB, и плотно закрыть
  - Перемешать каждую пробирку на вортексе в течение 1 секунды
  - Перенести пробирки в нагревательное устройство, установленное на 95 °C, и инкубировать в течение 20 минут
  - Переместить пробирки в штатив для хранения и остудить до температуры окружающей среды в течение 10 минут
  - Перемешать каждую пробирку на вортексе в течение 5 секунд
  - Открыть пробирку и перенести в штатив
- Загрузить штативы для образцов в систему

Подтвердить, что образцы были приняты в систему
Система подготовится автоматически
Задать тесты:
- Выбрать «Roche Cell Collection Medium», чтобы задать образцы в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium
- Выбрать «PreservCyt®», чтобы задать образец в растворе PreservCyt®
- Выбрать «SurePath™», чтобы задать образцы в консервирующей жидкости SurePath™, прошедшие необходимую пераналитическую процедуру
- Выбрать «Самовзятый, вагинальный — RCCM/PC», чтобы задать самостоятельно собранные образцы из влагалища

Выбрать название теста

4 Запустить постановку нажатием кнопки «Начать обработку» в пользовательском интерфейсе; все последующие постановки будут запускаться автоматически, если запуск не отложен вручную

5 Просмотр и экспорт результатов

6 Удалить пробирки с образцами. При необходимости закрыть все пробирки с образцами, отвечающие требованиям к минимальному объему, для будущего использования.
Очистка прибора:
- Выгрузить пустые мини-штативы контролей
- Выгрузить пустую(ые) тест-специфичную(ые) кассету(ы) реагентов
- Освободить секцию амплификационных планшетов
- Удалить жидкие отходы

Удалить твердые отходы

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Постановка теста cobas® HPV в системах cobas® 6800/8800

Выполнять постановку теста **cobas**® HPV можно с минимальным требуемым объемом образца 1,0 мл для образцов в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium и растворе PreservCyt®, а также для образцов в консервирующей жидкости SurePath™, прошедших преаналитическую процедуру. Преаналитическая процедура описана далее. Подробная информация об эксплуатации прибора приведена в руководстве пользователя систем **cobas**® 6800/8800. Рис. 2 отражает схему постановки теста.

- Необходимо аликвотировать образцы во вторичные пробирки **cobas**® Secondary Tube объемом 13 мл со штрихкодом для обработки в системах **cobas**® 6800/8800. Для работы с образцами используйте пипетки с аэрозольным барьером или наконечниками позитивного наполнения.
- В одной постановке может быть любая комбинация образцов (в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium, растворе PreservCyt® и (или) консервирующей жидкости SurePath™), и каждый образец может быть протестирован с помощью аналитического пакета (ASAP) либо для ВПЧ высокого канцерогенного риска (HPV-HR), либо для ВПЧ высокого канцерогенного риска плюс генотипы (HPV-GT).
- Образцы должны обрабатываться после выбора типа образца в интерфейсе пользователя теста **cobas**® HPV, как описано в Табл. 15.
- Для пробирок, используемых для образцов, собранных в консервирующую жидкость SurePath™, требуются термостойкие этикетки со штрихкодом.
- При назначении теста может быть добавлен комментарий с помощью программного обеспечения прибора. Инструкции по добавлению комментариев см. в руководстве пользователя систем **cobas**® 6800/8800.

Табл. 15 Выбор типа образца в интерфейсе пользователя программного обеспечения cobas® HPV

Образец	Среда для сбора	Тип образца при обработке
Цервикальный образец	Среда для сбора клеток Roche Cell Collection Medium	RCCM
Цервикальный образец	Раствор PreservCyt® (ThinPrep)	PreservCyt®
Цервикальный образец	Консервирующая жидкость SurePath™	Surepath™
Самостоятельно собранный образец из влагалища	Среда для сбора клеток Roche Cell Collection Medium	Самовзятый, вагинальный — RCCM/PC
Самостоятельно собранный образец из влагалища	Раствор PreservCyt® (ThinPrep)	Самовзятый, вагинальный — RCCM/PC

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Рис. 2 Процедура теста cobas® HPV в системах cobas® 6800/8800

1

Войти в систему
Нажать кнопку «Старт», чтобы подготовить систему
Задать тесты:
- Выбрать «RCCM», чтобы задать образцы в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium
- Выбрать «PreservCyt», чтобы задать образец в растворе PreservCyt®
- Выбрать «Surepath», чтобы задать образцы в консервирующей жидкости SurePath™, прошедшие необходимую пераналитическую процедуру
- Выбрать «Самовзятый, вагинальный — RCCM/PC», чтобы задать самостоятельно собранные образцы из влагалища

2

Пополнить реагенты и расходные материалы по запросу системы
- Загрузить тест-специфичную кассету реагентов
- Загрузить кассеты с контролями
- Загрузить наконечники для дозаторов
- Загрузить планшеты обработки
- Загрузить реагент MGP
- Загрузить амплификационные планшеты
- Пополнить дилюент для образцов
- Пополнить лизирующий реагент
- Пополнить промывочный реагент

3

Загрузка образцов в систему
- Действия с каждым первичным флаконом с образцом в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium или растворе PreservCyt®:
  - Перемешать на вортексе в течение 10 секунд
  - Аликвотировать не менее 1 мл образца в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium или растворе PreservCyt® во вторичную пробирку **cobas®** Secondary Tube объемом 13 мл
  - Перенести пробирку в штатив
- Действия с каждым первичным флаконом с образцом в консервирующей жидкости SurePath™:
  - Аликвотировать 0,5 мл CSPB во вторичную пробирку **cobas®** объемом 13 мл
  - Перемешать первичный флакон с образцом в консервирующей жидкости SurePath™ на вортексе в течение 10 секунд
  - Аликвотировать 0,5 мл образца в консервирующей жидкости SurePath™ в подготовленную вторичную пробирку, содержащую 0,5 мл CSPB, и плотно закрыть
  - Перемешать каждую пробирку на вортексе в течение 1 секунды
  - Перенести пробирки в нагревательное устройство, установленное на 95 °C, и инкубировать в течение 20 минут
  - Переместить пробирки в штатив для хранения и остудить до температуры окружающей среды в течение 10 минут
  - Перемешать каждую пробирку на вортексе в течение 5 секунд
  - Открыть пробирку и перенести в штатив
- Загрузить штатив для образцов и штативы для засоренных наконечников в модуль подачи образцов
- Подтвердить, что образцы были приняты в модуль переноса образцов

4

Запустите постановку теста.

5

Просмотр и экспорт результатов

6

Удалить пробирки с образцами. При необходимости закрыть все пробирки с образцами, отвечающие требованиям к минимальному объему, для будущего использования. Очистка прибора:
- Выгрузить пустые кассеты для контролей
- Освободить секцию амплификационных планшетов
- Удалить жидкие отходы
- Удалить твердые отходы

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Результаты

Тест **cobas**® HPV автоматически выявляет и дифференцирует 14 генотипов ВПЧ высокого канцерогенного риска (HPV-HR) и (или) 12 генотипов высокого канцерогенного риска с индивидуальным типированием ВПЧ 16 и ВПЧ 18 (HPV-GT).

Контроль качества и валидность результатов в системе cobas® 5800

- Как минимум каждые 72 часа или с каждым новым лотом набора необходимо обработать один буферный отрицательный контроль **cobas**® Buffer Negative Control [(-) Ctrl] и один положительный контроль ВПЧ [HPV (+) C]. Положительные и (или) отрицательные контроли могут быть включены чаще на основе лабораторных правил и (или) местных нормативных требований.
- Результаты для контролей отображаются в программе **cobas**® 5800 в приложении «Контроли».
- В программном обеспечении системы **cobas**® 5800 и (или) в отчете проверьте наличие сигнальных сообщений для проверки валидности соответствующих результатов тестирования (см. «Список сигнальных сообщений» в поддержке пользователя x800 Data Manager и (или) руководстве пользователя).
- Контроли валидны, если ни для одного из них нет сигнальных сообщений.
- Контроли отмечены как «Валидно» в колонке «Результат контроля», если все мишени контроля признаны валидными. Контроли отмечены как «Невалидно» в колонке «Результат контроля», если одна или обе мишени контроля признаны невалидными.
- Контроли, отмеченные как «Невалидно», отображаются с флагом в колонке «Флаги». Дополнительные сведения о том, почему контроль отображается невалидным, включая информацию о флаге, доступны в подробном представлении. Если положительный контроль невалиден, повторите тестирование положительного контроля и всех связанных с ним образцов. Если отрицательный контроль невалиден, повторите тестирование всех контролей и всех связанных с ними образцов.

Валидность результатов определяется программой **cobas**® 5800 автоматически на основании результатов для контролей.

ПРИМЕЧАНИЕ. Система **cobas**® 5800 поставляется со стандартными настройками включения набора контролей (положительных и отрицательных) в каждую постановку, но может быть настроена на менее частое его включение с периодичностью до 72 часов в зависимости от лабораторных правил и (или) местных нормативных требований. Обратитесь к инженеру по обслуживанию Roche или в службу технической поддержки Roche за дополнительной информацией.

Контроль качества и валидность результатов в системах cobas® 6800/8800

- Один буферный отрицательный контроль **cobas**® Buffer Negative Control [(–) Ctrl] и один положительный контроль ВПЧ [HPV (+) C] обрабатываются в каждой постановке с запрашиваемым типом результата (HPV-HR или HPV-GT).
- В программе **cobas**® 6800/8800 или отчете проверьте наличие флагов и соответствующих им результатов для проверки валидности постановки.
- Все флаги описаны в Руководстве пользователя систем **cobas**® 6800/8800.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Постановка валидна, если ни для одного из контролей нет сигнальных сообщений. Если постановка невалидна, необходимо повторить всю процедуру постановки теста.

Валидность результатов определяется программным обеспечением **cobas**® 6800/8800 автоматически на основании результатов для отрицательного и положительных контролей.

Тест cobas® HPV для программного обеспечения системы cobas® 5800 версии 1.0 или более поздней

Результаты образцов отображаются в программе **cobas**® 5800 в приложении «Результаты». Примеры отображения результатов для теста **cobas**® HPV в программном обеспечении системы **cobas**® 5800 показаны на Рис. 3 и Рис. 4.

Рис. 3 Пример отображения результатов для теста cobas® HPV с запросом результатов HPV-HR в системе cobas® 5800

Идентификатор образца	Тест	Результаты контролей	Флаг	Результат
PC_HPVHRinv_01	HPV-HR	Valid		**HR HPV Invalid**
PC_HPVHRneg_01	HPV-HR	Valid		**HR HPV Negative**
RCCM_HPVHRpos_01	HPV-HR	Valid		**HR HPV Positive (Ct 36.52)**
SP_HPVHRneg_01	HPV-HR	Valid		**HR HPV Negative**
SP_HPVHRpos_01	HPV-HR	Valid		**HR HPV Positive (Ct 35.44)**
SC_RCCM_HPVHRpos_02	HPV-HR	Valid		**HR HPV Positive (Ct 34.61)**
SC_PC_HPVHRpos_02	HPV-HR	Valid		**HR HPV Negative**

Примечание. Рисунок действителен для всех типов образцов. При анализе результатов символом флага обозначаются невалидные результаты. Подробное описание флагов приведено в подробных сведениях о результатах.

Рис. 4 Пример отображения результатов для теста cobas® HPV при запросе результатов HPV-GT в системе cobas® 5800

Идентификатор образца	Тест	Результаты контролей	Флаг	Результат
RCCM_HPVGTneg_03	HPV-GT	Valid		**Other HR Negative HPV 16 Negative HPV 18 Negative**
RCCM_HPVGTpos_05	HPV-GT	Valid		**Other HR Positive (Ct 33.43) HPV 16 Negative HPV 18 Positive (Ct 32.54)**
SP_HPVGTpos_03	HPV-GT	Valid		**Other HR Negative HPV 16 Positive (Ct 35.21) HPV 18 Negative**
SP_HPVGTneg_04	HPV-GT	Valid		**Other HR Negative HPV 16 Negative HPV 18 Negative**
PC_HPVGTinv_01	HPV-GT	Valid		**Other HR Invalid HPV 16 Invalid HPV 18 Invalid**
SC_RCCM_HPVGTneg_02	HPV-GT	Valid		**Other HR Negative HPV 16 Negative HPV 18 Negative**
SC_PC_HPVGTpos_01	HPV-GT	Valid		**Other HR Negative HPV 16 Negative HPV 18 Positive (Ct 33.63)**

Примечание. Рисунок действителен для всех типов образцов. При анализе результатов символом флага обозначаются невалидные результаты. Подробное описание флагов приведено в подробных сведениях о результатах.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Проверьте наличие сигнальных сообщений для каждого индивидуального образца в программном обеспечении системы **cobas**® 5800 и (или) отчете. Интерпретация результатов должна быть следующей:

- Образцы, связанные с валидными контролями, отображаются как «Валидно» в колонке «Результат контроля».
- Образцы, связанные с невалидными контролями, отображаются как «Невалидно» в колонке «Результат контроля».
- Если связанные с результатом образца контроли невалидны, к результату будет добавлен соответствующий флаг из перечисленных ниже.
- Q05D: валидность результата не подтверждена из-за наличия невалидного положительного контроля.
- Q06D: валидность результата не подтверждена из-за наличия невалидного отрицательного контроля.
- Значения в колонке «Результаты» для результата отдельной мишени образца следует интерпретировать как показано в Табл. 16 и Табл. 17.
- Если одна или несколько мишеней образца отмечены как «Невалидно», в программе **cobas**® 5800 отобразится флаг в колонке «Флаги». Дополнительные сведения о том, почему мишени образца отображаются невалидными, включая информацию о флаге, доступны в подробном представлении.
- При запросе результатов HPV-GT возможны невалидные результаты для одной или нескольких комбинаций мишеней, о которых сообщается отдельно для каждого канала. См. инструкции по повторному тестированию для соответствующего типа образца ниже.
- Результаты этого теста следует интерпретировать только в сочетании с информацией, полученной в ходе клинического обследования пациента и из его анамнеза.
- Если невалидны результаты по мишеням из образцов в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium или растворе PreservCyt®, исходный образец следует тестировать повторно не более двух раз для получения валидных результатов. Если результаты снова будут невалидны, используйте новый образец. Если невалидны результаты по мишеням из образцов в консервирующей жидкости SurePath™, исходный образец следует тестировать повторно при наличии достаточного объема. Если результаты снова будут невалидны, используйте новый образец.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Тест cobas® HPV для программного обеспечения систем cobas® 6800/8800 версии 1.4 или более поздней

Примеры отображения результатов для теста **cobas**® HPV в программном обеспечении систем **cobas**® 6800/8800 версии 1.4 или более поздней показаны на Рис. 5 и Рис. 6.

Рис. 5 Пример отображения результатов теста cobas® HPV при запросе результатов HPV-HR в программном обеспечении систем cobas® 6800/8800 версии 1.4 или более поздней

Тест	Идентификатор образца	Валид-но	Флаги	Тип образцов	Общий результат	Мишень 1	Мишень 2	Мишень 3
HPV-HR	C161420284084194727902	Yes		HPV (+) C	**Valid**	Valid		
HPV-HR	C161420284090428825772	Yes		(-) Ctrl	**Valid**	Valid		
HPV-HR 400 ul	PC_HPVHRinv_01	NA	Y40T	PreservCyt®	**NA**	Invalid		
HPV-HR 400 ul	PC_HPVHRneg_01	NA		PreservCyt®	**NA**	HR HPV Negative		
HPV-HR 400 ul	RCCM_HPVHRneg_02	NA		RCCM	**NA**	HR HPV Negative		
HPV-HR 400 ul	RCCM _HPVHRneg_03	NA		RCCM	**NA**	HR HPV Negative		
HPV-HR 400 ul	RCCM_HPVHRpos_01	NA		RCCM	**NA**	HR HPV Positive		
HPV-HR 400 ul	SC_RCCM_HPVHRpos_01	NA		Самовзятый, вагинальный — RCCM/PC	**NA**	HR HPV Positive		
HPV-HR 400 ul	SC_PC_HPVHRpos_01	NA		Самовзятый, вагинальный — RCCM/PC	**NA**	HR HPV Positive		
HPV-HR 400 ul	SP_HPVHRinv_01	NA	Y40T	Surepath™	**NA**	Invalid		
HPV-HR 400 ul	SP_HPVHRneg_01	NA		Surepath™	**NA**	HR HPV Negative		

Примечание. Столбцы «Мишень 2» и «Мишень 3» зарезервированы для результатов по ВПЧ 16 и ВПЧ 18 при запросе HPV-GT соответственно.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Рис. 6 Пример отображения результатов теста cobas® HPV при запросе результатов HPV-GT в программном обеспечении системы cobas® версии 1.4 или более поздней

Тест	Идентификатор образца	Валид-но	Флаги	Тип образцов	Общий результат	Мишень 1	Мишень 2	Мишень 3
HPV-GT 400 ul	RCCM_HPVGTpos_02	NA		RCCM	**NA**	Other HR HPV Negative	HPV 16 Negative	HPV 18 Positive
HPV-GT 400 ul	RCCM_HPVGTpos_01	NA		RCCM	**NA**	Other HR HPV Negative	HPV 16 Positive	HPV 18 Positive
HPV-GT 400 ul	RCCM_HPVGTpos_04	NA		RCCM	**NA**	Other HR HPV Positive	HPV 16 Negative	HPV 18 Positive
HPV-GT 400 ul	SC_RCCM_HPVGTpos_03	NA		Самовзятый, вагинальный — RCCM/PC	**NA**	Other HR HPV Positive	HPV 16 Negative	HPV 18 Negative
HPV-GT 400 ul	SC_PC_HPVGTpos_05	NA		Самовзятый, вагинальный — RCCM/PC	**NA**	Other HR HPV Positive	HPV 16 Positive	HPV 18 Negative
HPV-GT 400 ul	SP_HPVGTpos_06	NA		Surepath™	**NA**	Other HR HPV Positive	HPV 16 Positive	HPV 18 Positive
HPV-GT 400 ul	SP_HPVGTpos_02	NA		Surepath™	**NA**	Other HR HPV Negative	HPV 16 Negative	HPV 18 Positive
HPV-GT 400 ul	PC_HPVGTneg_01	NA		PreservCyt®	**NA**	Other HR HPV Negative	HPV 16 Negative	HPV 18 Negative
HPV-GT 400 ul	PC_HPVGTpos_06	NA	C02H1	PreservCyt®	**NA**	Invalid	HPV 16 Positive	HPV 18 Positive
HPV-GT 400 ul	PC_HPVGTpos_03	NA	C02H1	PreservCyt®	**NA**	Invalid	HPV 16 Positive	Invalid
HPV-GT 400 ul	C161420284090390657451	Yes		HPV (+) C	**Valid**	Valid	Valid	Valid
HPV-GT 400 ul	C161420284090419645071	Yes		(-) Ctrl	**Valid**	Valid	Valid	Valid

Для валидной партии проверьте наличие флагов для каждого образца в программе **cobas®** 6800/8800 или отчете. Интерпретация результатов должна быть следующей:

- Валидная постановка может содержать как валидные, так и невалидные результаты для образцов.
- Столбцы «Валидно» и «Общий результат» не применимы (НП) к результатам теста **cobas®** HPV и помечены, как «НП». Значения, указанные в этих столбцах, **не** оказывают влияния на валидность результатов, представленных в столбцах результатов по отдельным мишеням.
- Зарегистрированные результаты по мишеням для индивидуальных образцов валидны, если в столбце результатов по отдельной мишени не указано «Невалидно».
- При запросе результатов HPV-GT возможны невалидные результаты для одной или нескольких комбинаций мишеней, о которых сообщается отдельно для каждого канала. См. инструкции по повторному тестированию для соответствующего типа образца ниже.
- Если невалидны результаты по мишеням из образцов в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium или растворе PreservCyt®, исходный образец следует тестировать повторно не более двух раз для получения валидных результатов. Если результаты снова будут невалидны, используйте новый образец. Если невалидны результаты по мишеням из образцов в консервирующей жидкости SurePath™, исходный образец следует тестировать повторно при наличии достаточного объема. Если результаты снова будут невалидны, используйте новый образец.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Интерпретация результатов

Результаты и их соответствующая интерпретация для обнаружения только ВПЧ высокого канцерогенного риска (HR HPV) (Табл. 16) и других генотипов ВПЧ высокого канцерогенного риска (Other HR HPV), ВПЧ 16 и ВПЧ 18 (Табл. 17) показаны ниже.

Табл. 16 Результаты теста cobas® HPV и их интерпретация при запросе результатов HPV-HR

Мишень 1	Мишень 2	Мишень 3	Интерпретация
HR HPV Positive	<Пустая проба>	<Пустая проба>	Образец положителен на ДНК одного из типов ВПЧ высокого канцерогенного риска или их комбинацию: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68.
HR HPV Negative			ДНК типов ВПЧ высокого канцерогенного риска 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 не обнаружена или не превышает пороговое значение.
HR HPV Invalid/Invalid			Результат для типов ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 невалиден.

Табл. 17 Результаты теста cobas® HPV и их интерпретация при запросе результатов HPV-GT

Мишень 1	Мишень 2	Мишень 3	Интерпретация
Other HR HPV Positive	HPV 16 Positive, HPV 16 Negative или HPV 16 Invalid/Invalid	HPV 18 Positive, HPV 18 Negative или HPV 18 Invalid/Invalid	Образец положителен на ДНК одного из типов ВПЧ высокого канцерогенного риска или их комбинацию: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68.
Other HR HPV Negative			Типы ВПЧ высокого канцерогенного риска 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 не обнаружены или не превышают пороговое значение.
Other HR HPV Invalid/Invalid			Результат для типов ВПЧ 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 невалиден.
Other HR HPV Positive, Other HR HPV Negative или Other HR HPV Invalid/Invalid	HPV 16 Positive	HPV 18 Positive, HPV 18 Negative или HPV 18 Invalid/Invalid	Образец положителен на ДНК ВПЧ 16 типа.
	HPV 16 Negative или		ДНК ВПЧ 16 типа не обнаружена или не превышает пороговое значение.
	HPV 16 Invalid/Invalid		Результат для ВПЧ 16 типа невалиден.
Other HR HPV Positive, Other HR HPV Negative или Other HR HPV Invalid/Invalid	HPV 16 Positive, HPV 16 Negative или HPV 16 Invalid/Invalid	HPV 18 Positive	Образец положителен на ДНК ВПЧ 18 типа.
		HPV 18 Negative	ДНК ВПЧ 18 типа не обнаружена или не превышает пороговое значение.
		HPV 18 Invalid/Invalid	Результат для ВПЧ 18 типа невалиден.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Ограничения процедуры

- Тест **cobas**® HPV валидирован только для работы с набором положительных контролей **cobas**® HPV Positive Control Kit, набором буферных отрицательных контролей **cobas**® Buffer Negative Control Kit, реагентом **cobas omni** MGP Reagent, лизирующим реагентом **cobas omni** Lysis Reagent, дилюентом для образцов **cobas omni** Specimen Diluent и промывочным реагентом **cobas omni** Wash Reagent в системах **cobas**® 5800/6800/8800.
- Тест **cobas**® HPV был валидирован для использования с цервикальными образцами, собранными в среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium, раствор PreservCyt® и консервирующую жидкость SurePath™. Рабочие характеристики теста при использовании других сред для сбора и (или) типов образцов не были валидированы. Использование других сред для сбора и (или) типов образцов может привести к ложноположительным, ложноотрицательным или невалидным результатам.
- Тест **cobas**® HPV был валидирован для тестирования образцов из влагалища, собранных с помощью набора *FLOQSwabs® для сбора образцов из влагалища* и щетки Evalyn Brush®, которые затем суспендируются в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium или растворе PreservCyt®. Рабочие характеристики теста при использовании других сред для сбора и (или) приспособлений для сбора не были валидированы. Использование других сред для сбора и (или) приспособлений для сбора может привести к ложноположительным, ложноотрицательным или невалидным результатам.
- Тест **cobas**® HPV был валидирован для тестирования цервикальных образцов, собранных в консервирующую жидкость SurePath™ и обработанных буфером для пробоподготовки **cobas**® Sample Prep Buffer для устранения перекрестных сшивок, вызванных матриксом в консервирующей жидкости SurePath™. Обработка образцов в консервирующей жидкости SurePath™ без соблюдения протокола предварительной обработки буфером для пробоподготовки **cobas**® Sample Prep Buffer или предварительной обработки альтернативными реагентами может привести к ложноотрицательным или невалидным результатам.
- Тест **cobas**® HPV определяет ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска типов 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68. Этот тест не выявляет ДНК типов ВПЧ низкого риска (например, 6, 11, 42, 43, 44), поэтому не предназначен для тестирования типов ВПЧ низкого риска в клинической практике. [18]
- Тест **cobas**® HPV для детекции вируса папилломы человека типов 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 не рекомендуется для оценки вероятности сексуального насилия и других судебно-медицинских оценок.
- Обнаружение ВПЧ высокого канцерогенного риска зависит от количества копий, присутствующих в образце, и может зависеть от методов сбора образцов, факторов пациентки, стадии инфекции и наличия интерферирующих веществ.
- Распространенность инфекции ВПЧ в популяции может повлиять на рабочие характеристики теста. Прогностическая значимость положительного результата снижается при тестировании групп с низкой распространенностью или лиц без риска заражения.
- Инфекция ВПЧ не является индикатором цитологического результата HSIL или лежащей в основе CIN высокой степени злокачественности, а также не означает однозначного возникновения CIN2–3 или рака. У большинства женщин, инфицированных одним или несколькими типами ВПЧ высокого канцерогенного риска, не возникает CIN2–3 или рак.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Отрицательный результат на ВПЧ высокого канцерогенного риска не исключает возможности возникновения в будущем цитологического результата HSIL, имеющейся CIN2–3 или рака.
- Амплификация и обнаружение β-глобина включены в тест **cobas**® HPV для дифференциации ВПЧ-отрицательных образцов от тех, в которых ВПЧ-сигнал отсутствует из-за недостаточной клеточной массы в образце. Все отрицательные по ВПЧ образцы должны иметь действительный сигнал β-глобина в пределах заранее определенного диапазона, чтобы их было возможно идентифицировать как валидные отрицательные.
- Надежность результатов теста зависит от адекватности сбора, хранения и обработки образцов.
- Добавление фермента AmpErase в мастермикс теста **cobas**® HPV позволяет выполнять избирательную амплификацию ДНК-мишени; в то же время для предотвращения контаминации реагентов требуется соблюдать стандарты надлежащей лабораторной практики, а также в точности следовать процедурам, описанным в данной инструкции.
- К работе с данным продуктом допускается только персонал, обученный проведению ПЦР и работе с системой **cobas**® 5800 и (или) системами **cobas**® 6800/8800.
- Вследствие естественных различий между технологиями пользователю рекомендуется, прежде чем заменить одну технологию на другую, провести корреляционные испытания для двух методов, чтобы оценить возможные различия между технологиями. Не следует ожидать стопроцентной согласованности между результатами ввиду упомянутых технологических различий и естественной вариабельности тестов.
- Влияние других потенциальных переменных, таких как выделения из влагалища, использование тампонов, спринцевания и т. д., а также переменных, связанных с сбором образцов, не оценивалось.
- В редких случаях мутации в высококонсервативных участках геномной ДНК папилломавируса человека, с которыми связываются праймеры и (или) зонды теста **cobas**® HPV, могут помешать обнаружению вирусной ДНК.
- Присутствие ингибиторов ПЦР может привести к ложноотрицательным или невалидным результатам.
- Продукты, содержащие карбомер(ы), в том числе вагинальные лубриканты, кремы и гели, могут оказывать интерферирующее влияние при проведении теста и не должны использоваться во время или до сбора образцов. Подробнее см. в результатах оценки интерференции (Табл. 33).
- Отрицательные результаты на ВПЧ не должны быть причиной отказа от проведения кольпоскопии.
- Положительные результаты теста указывают на наличие любого одного или нескольких типов высокого канцерогенного риска, но, поскольку у пациенток может встречаться коинфекция типами низкого риска, это не исключает наличия типов низкого риска у пациенток со смешанной инфекцией.

  Результаты этого теста следует интерпретировать только в сочетании с информацией, полученной в ходе клинического обследования пациента и из его анамнеза.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Клиническая эффективность при использовании клинических образцов

Были протестированы образцы участниц многоцентрового проспективного популяционного когортного исследования, разработанного для оценки эффективности теста **cobas**® HPV для выявления заболеваний шейки матки высокой степени злокачественности (CIN2, CIN3, рака шейки матки или аденокарциномы *in situ* [ACIS]). Участницы исследования представляли собой общую скрининговую популяцию, гистологическую оценку которой проводила централизованная группа экспертов-патологов (CPRP). К участию в исследовании допускались женщины 25–65 лет, проходящие плановый скрининг на рак шейки матки, подписавшие информированное согласие и получившие оценку по критериям включения/невключения. Брали два цервикальных образца: первый в консервирующую жидкость SurePath™, а второй в раствор PreservCyt®. Образец каждого типа от всех участниц тестировали следующими тремя методами: цитологическое исследование (Pap-мазок), тест **cobas**® HPV для использования в системах **cobas**® 6800/8800 и тест **cobas**® 4800 HPV.

Женщинам с результатом цитологического исследования образца в консервирующей жидкости SurePath™ ≥ ASC-US было предложено пройти кольпоскопию. Кроме того, для проведения кольпоскопии были отобраны все женщины с положительным результатом теста на ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска (положительный результат теста **cobas**® 4800 HPV), а также случайным образом выбранная подгруппа женщин с результатами цитологического исследования NILM (отрицательные на внутриэпителиальные поражения или злокачественные новообразования) и отрицательным результатом на ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска (по тесту **cobas**® 4800 HPV). Во избежание систематической ошибки как участницам исследования, так и кольпоскопистам не разглашали результаты всех тестов на ВПЧ и цитологического исследования до тех пор, пока не была завершена кольпоскопия. Кольпоскопию проводили в соответствии со стандартизированным протоколом, согласно которому биоптат брали из всех видимых поражений; при этом всем пациенткам, у которых не визуализировалась граница между плоским и цилиндрическим эпителием, выполняли эндоцервикальное выскабливание, а если отсутствовали видимые поражения, выполняли однократную биопсию случайно выбранной области шейки матки. Все биоптаты были исследованы группой CPRP, состоящей из трех экспертов-патологов, а окончательное решение по противоречивым результатам принимали в соответствии с заранее определенным протоколом. Клиническая эффективность (чувствительность и специфичность) теста **cobas**® 4800 HPV и теста **cobas**® HPV для использования в системах **cobas**® 6800/8800 для каждого типа образцов измерялась по результатам гистологического исследования, проведенного группой CPRP. Проводились анализы для женщин с результатами гистологического исследования ≥ CIN2 по данным группы CPRP. В общей сложности было протестировано 995 образцов в растворе PreservCyt® (Табл. 18) и 841 образец в консервирующей жидкости SurePath™ (Табл. 19) с завершенной гистологической оценкой, собранных в ходе клинического исследования. У 65 женщин был выявлен гистологический диагноз ≥ CIN2.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 18 Эффективность тестов cobas® HPV и cobas® 4800 HPV для обнаружения ≥ CIN2 в образцах в растворе PreservCyt®

	cobas® HPV		Тест **cobas®** 4800 HPV	
	Оценка	**95 % ДИ**	**Оценка**	**95 % ДИ**
Чувствительность	93,8 % (61/65)	(85,2 %, 97,6 %)	93,8 % (61/65)	(85,2 %, 97,6 %)
Специфичность	41,7 % (387/929)	(38,5 %, 44,9 %)	43,3 % (403/930)	(40,2 %, 46,5 %)

ДИ = доверительный интервал.

Табл. 19 Эффективность тестов cobas® HPV и cobas® 4800 HPV для обнаружения ≥ CIN2 в образцах в консервирующей жидкости SurePath™

	cobas® HPV		Тест **cobas®** 4800 HPV	
	Оценка	**95 % ДИ**	**Оценка**	**95 % ДИ**
Чувствительность	93,1 % (54/58)	(83,6 %, 97,3 %)	94,8 % (55/58)	(85,9 %, 98,2 %)
Специфичность	43,4 % (340/783)	(40,0 %, 46,9 %)	33,6 % (263/783)	(30,4 %, 37,0 %)

ДИ = доверительный интервал.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Согласованность между результатами теста cobas® HPV и составного метода сравнения при использовании образцов в консервирующей жидкости SurePath™ и растворе PreservCyt®

Оценивалась согласованность между результатами теста **cobas®** HPV и составного метода сравнения, который включал результаты обнаружения ДНК ВПЧ с помощью Qiagen Hybrid Capture 2 (hc2; зонд для генотипов высокого риска) и теста **cobas®** 4800 HPV. Положительный результат как теста **cobas®** 4800 HPV, так и анализа с помощью hc2 определялся как положительный результат составного метода сравнения, а отрицательный результат как теста **cobas®** 4800 HPV, так и анализа с помощью hc2 определялся как отрицательный результат составного метода сравнения; при этом образцы с противоречивыми результатами между двумя методами считались неопределенными и не использовались при расчете положительной, отрицательной и общей согласованности результатов. Положительный, отрицательный и общий процент согласованности рассчитывались для каждого типа среды по сравнению с составным методом. Окончательный анализ данных включал результаты теста **cobas®** HPV и составного метода сравнения для 2318 образцов в растворе PreservCyt® (Табл. 20) и 1651 образца в консервирующей жидкости SurePath™ (Табл. 21).

Табл. 20 Согласованность между тестом cobas® HPV и составным методом сравнения (hc2 с образцами в растворе PreservCyt® и cobas® 4800 HPV с образцами в растворе PreservCyt®) при использовании образцов, собранных в раствор PreservCyt®

	Результат составного метода сравнения						
Результат cobas® HPV	**Положительный**	**Отрицательный**	**Неопределенный ***	**Всего**	**ПСП (95 % ДИ)**	**ПСО (95 % ДИ)**	**ОПС (95 % ДИ)**
Положительный	195	33	67	295	98,0 % (195/199) (94,9 %, 99,2 %)	98,3 % (1966/1999) (97,7 %, 98,8 %)	98,3 % (2161/2198) (97,7 %, 98,8 %)
Отрицательный	4	1966	53	2023			
Всего	199	1999	120	2318			

ДИ = доверительный интервал, ПСО = процент согласованности отрицательных результатов, ОПС = общий процент согласованности, ПСП = процент согласованности положительных результатов.

* Расхождение в результатах, полученных с помощью hc2 и теста **cobas®** 4800 HPV.

Тест **cobas®** HPV дал три невалидных результата.

Табл. 21 Согласованность между тестом cobas® HPV и составным методом сравнения (hc2 с образцами в растворе PreservCyt® и тест cobas® 4800 HPV с образцами в консервирующей жидкости SurePath™) при использовании образцов, собранных в консервирующую жидкость SurePath™

	Результат составного метода сравнения						
Результат cobas® HPV	**Положительный**	**Отрицательный**	**Неопределенный ***	**Всего**	**ПСП (95 % ДИ)**	**ПСО (95 % ДИ)**	**ОПС (95 % ДИ)**
Положительный	141	13	50	204	94,0 % (141/150) (89,0 %, 96,8 %)	99,1 % (1376/1389) (98,4 %, 99,5 %)	98,6 % (1517/1539) (97,8 %, 99,1 %)
Отрицательный	9	1376	62	1447			
Всего	150	1389	112	1651			

ДИ = доверительный интервал, ПСО = процент согласованности отрицательных результатов, ОПС = общий процент согласованности, ПСП = процент согласованности положительных результатов.

* Расхождение в результатах, полученных с помощью hc2 и теста **cobas®** 4800 HPV.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Доклинические испытания теста

Было выявлено, что эффективность при использовании цервикальных образцов, собранных в среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium, и цервикальных образцов, собранных в раствор PreservCyt®, сопоставима. Исследование эффективности при использовании цервикальных образцов, собранных в консервирующую жидкость SurePath™, было выполнено с помощью обработки буфером для пробоподготовки **cobas**® Sample Prep Buffer. Все концентрации, указанные в результатах исследований ниже, относятся к обработанным образцам в консервирующей жидкости SurePath™.

Основные характеристики

Предел обнаружения (LoD)

LoD для ВПЧ 16 и ВПЧ 18 оценивали с использованием клеточных линий SiHa и HeLa на фоне объединенных образцов от пациенток с отрицательным результатом на ВПЧ, собранных в раствор PreservCyt® и консервирующую жидкость SurePath™. Клеточные линии разводили до концентраций ниже, выше и на уровне ожидаемых значений LoD. Тестирование для каждого уровня концентрации клеточной линии проводилось минимум в 24 повторах в растворе PreservCyt® и консервирующей жидкости SurePath™ с использованием 3 лотов набора реагентов с равным количеством постановок, выполненных на системах **cobas**® 6800 и **cobas**® 8800. LoD определялся как уровень клеток ВПЧ в образце, который дает положительные результаты теста по крайней мере в 95 % случаев, и при этом все уровни концентрации выше ожидаемого дают положительные результаты более чем в 95 % случаев.

LoD для SiHa составил 16 клеток/мл как в растворе PreservCyt®, так и в консервирующей жидкости SurePath™; LoD для HeLa составил 16 клеток/мл в растворе PreservCyt® и 8 клеток/мл в консервирующей жидкости SurePath™. Табл. 22 и все таблицы до Табл. 25 содержат результаты для лота набора реагентов, демонстрирующего наиболее консервативный (самый высокий) LoD при анализе на ВПЧ 16 и ВНЧ 18 в растворе PreservCyt® и консервирующей жидкости SurePath™ соответственно.

Панели разведения линий клеток ВПЧ 16 и ВПЧ 18 на фоне объединенных образцов от пациенток с отрицательным результатом на ВПЧ, собранных в среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium и раствор PreservCyt®, тестировали параллельно. Предел обнаружения для теста **cobas**® HPV был сопоставим.

Табл. 22 Уровни предела обнаружения ВПЧ 16 (клеточная линия SiHa) в растворе PreservCyt®

Концентрация SiHa (клеток/мл)	Число положительных результатов среди проведенных тестов	% положительных результатов	95 %-ый доверительный интервал
32	24 / 24	100 %	85,8–100 %
16	**24 / 24**	**100 %**	**85,8–100 %**
8	22 / 24	91,7 %	73,0–100 %

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 23 Уровни предела обнаружения ВПЧ 16 (клеточная линия SiHa) в консервирующей жидкости SurePath™

Концентрация SiHa (клеток/мл)	Число положительных результатов среди проведенных тестов	% положительных результатов	95 %-ый доверительный интервал
32	24 / 24	100 %	85,8–100 %
16	**23 / 24**	**95,8 %**	**78,9–100 %**
8	21 / 24	87,5 %	67,6–97,3 %

Табл. 24 Уровни предела обнаружения ВПЧ 18 (клеточная линия HeLa) в растворе PreservCyt®

Концентрация HeLa (клеток/мл)	Число положительных результатов среди проведенных тестов	% положительных результатов	95 %-ый доверительный интервал
32	24 / 24	100 %	85,8–100 %
16	**24 / 24**	**100 %**	**85,8–100 %**
8	22 / 24	91,7 %	73,0–100 %

Табл. 25 Уровни предела обнаружения ВПЧ 18 (клеточная линия HeLa) в консервирующей жидкости SurePath™

Концентрация HeLa (клеток/мл)	Число положительных результатов среди проведенных тестов	% положительных результатов	95 %-ый доверительный интервал
16	24 / 24	100 %	85,8–100 %
8	**24 / 24**	**100 %**	**85,8–100 %**
4	20 / 24	83,3 %	62,6–95,3 %

Инклюзивность

Плазмиды для генотипов высокого канцерогенного риска 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 тестировали на фоне объединенных образцов от пациенток с отрицательным результатом на ВПЧ, собранных в раствор PreservCyt® и консервирующую жидкость SurePath™. По итогам анализа были обнаружены все 12 генотипов высокого канцерогенного риска, для которых выполнялось тестирование.

Воспроизводимость

Внутрилабораторная воспроизводимость была проверена с использованием панели, каждый образец которой состоял либо из клеточных линий ВПЧ, либо из положительных по ВПЧ клинических образцов, разведенных в отрицательном пуле матрикса цервикальных образцов, собранных в раствор PreservCyt®, и отрицательном пуле матрикса цервикальных образцов, собранных в консервирующую жидкость SurePath™.

Панель для оценки воспроизводимости была разработана таким образом, чтобы включить образцы с очень низкой, низкой и средней концентрацией ВПЧ (высокоотрицательный, < LoD, ~ LoD и > LoD), а также отрицательные по ВПЧ образцы каждого типа. Тестирование выполняли с тремя лотами набора реагентов **cobas**® HPV на двух приборах. На системах **cobas**® 6800 и **cobas**® 8800 в течение 12 дней было выполнено равное количество постановок, всего 24 постановки для каждого образца панели. Описание панелей для оценки воспроизводимости и наблюдаемые показатели частоты выявления приведены в Табл. 26 и Табл. 27.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Все протестированные образцы панели продемонстрировали ожидаемую частоту выявления. Анализ стандартного отклонения и процентного коэффициента вариации значений Ct из валидных тестов, проведенных на положительных образах панели, показал, что общий КВ (%) колеблется от 4,32 % до 6,34 % для ВПЧ других генотипов высокого канцерогенного риска (HR HPV) (Табл. 28), от 1,09 % до 4,61 % для ВПЧ 16 (Табл. 29) и от 1,21 % до 3,76 % для ВПЧ 18 (Табл. 30).

Внутрилабораторная воспроизводимость также исследовалась с использованием панелей, приготовленных путем добавления клеточных линий SiHa и HeLa в фон объединенных образцов от пациенток с отрицательным результатом на ВПЧ, собранных в среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium, в концентрации на уровне LoD и выше. Воспроизводимость при тестировании панелей образцов в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium была сопоставима с наблюдаемой с панелями образцов в растворе PreservCyt®.

Табл. 26 Обзор внутрилабораторной воспроизводимости в растворе PreservCyt®

Уровень панели	Ожидаемая частота выявления	Целевой источник	Концентрация ВПЧ	Целевой канал	N проанализировано	N положительно	Частота выявления	95 % ДИ	
								НП	ВП
Отрицательный	0 %	Нет	Нет	Другие HR HPV	72	0	**0 %**	0 %	5 %
Отрицательный	0 %	Нет		ВПЧ 16	72	0	**0 %**	0 %	5 %
Отрицательный	0 %	Нет		ВПЧ 18	72	0	**0 %**	0 %	5 %
Высоко-отрицательный	≤ 5 %	Клинический образец	Нет	Другие HR HPV	72	0	**0 %**	0 %	5 %
Высоко-отрицательный	≤ 5 %	Клинический образец		ВПЧ 16	72	0	**0 %**	0 %	5 %
Высоко-отрицательный	≤ 5 %	Клинический образец		ВПЧ 18	72	5	**7 %**	2 %	15 %
< 1 × LoD	< 95 %	Клинический образец	Нет	Другие HR HPV	72	30	**42 %**	30 %	54 %
< 1 × LoD	< 95 %	Клинический образец	Нет	ВПЧ 16	71	33	**47 %**	35 %	59 %
< 1 × LoD	< 95 %	Клинический образец	Нет	ВПЧ 18	72	49	**68 %**	56 %	79 %
< 1 × LoD	20–80 %	Клеточная линия SiHa	4,8 клеток/мл	ВПЧ 16	72	44	**61 %**	49 %	72 %
< 1 × LoD	20–80 %	Клеточная линия HeLa	4,8 клеток/мл	ВПЧ 18	72	49	**68 %**	56 %	79 %
~ 1 × LoD	≥ 95 %	Клинический образец	Нет	Другие HR HPV	72	72	**100 %**	95 %	100 %
~ 1 × LoD	≥ 95 %	Клеточная линия SiHa	16 клеток/мл	ВПЧ 16	72	72	**100 %**	95 %	100 %
~ 1 × LoD	≥ 95 %	Клеточная линия HeLa	16 клеток/мл	ВПЧ 18	72	72	**100 %**	95 %	100 %
> 1 × LoD	≥ 99 %	Клинический образец	Нет	Другие HR HPV	72	72	**100 %**	95 %	100 %
> 1 × LoD	≥ 99 %	Клеточная линия SiHa	48 клеток/мл	ВПЧ 16	72	72	**100 %**	95 %	100 %
> 1 × LoD	≥ 99 %	Клеточная линия HeLa	48 клеток/мл	ВПЧ 18	72	72	**100 %**	95 %	100 %

ДИ = доверительный интервал; НП = нижний предел; ВП = верхний предел

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 27 Обзор внутрилабораторной воспроизводимости в консервирующей жидкости SurePath™

Уровень панели	Ожидаемая частота выявления	Целевой источник	Концентрация ВПЧ	Целевой канал	N проанализировано	N положительно	Частота выявления	95 % ДИ	
								НП	ВП
Отрицательный	0 %	Нет	Нет	Другие HR HPV	72	0	**0 %**	0 %	5 %
Отрицательный	0 %	Нет		ВПЧ 16	72	0	**0 %**	0 %	5 %
Отрицательный	0 %	Нет		ВПЧ 18	72	0	**0 %**	0 %	5 %
Высоко-отрицательный	≤ 5 %	Клинический образец	Нет	Другие HR HPV	72	0	**0 %**	0 %	5 %
Высоко-отрицательный	≤ 5 %	Клинический образец		ВПЧ 16	72	0	**0 %**	0 %	5 %
Высоко-отрицательный	≤ 5 %	Клинический образец		ВПЧ 18	72	0	**0 %**	0 %	5 %
< 1 × LoD	< 95 %	Клинический образец	Нет	Другие HR HPV	72	64	**89 %**	79 %	95 %
< 1 × LoD	< 95 %	Клинический образец	Нет	ВПЧ 16	72	11	**15 %**	8 %	26 %
< 1 × LoD	< 95 %	Клинический образец	Нет	ВПЧ 18	72	36	**50 %**	38 %	62 %
< 1 × LoD	20–80 %	Клеточная линия SiHa	4,8 клеток/мл	ВПЧ 16	72	55	**76 %**	65 %	86 %
< 1 × LoD	20–80 %	Клеточная линия HeLa	2,4 клеток/мл	ВПЧ 18	72	47	**65 %**	53 %	76 %
~ 1 × LoD	≥ 95 %	Клинический образец	Нет	Другие HR HPV	72	72	**100 %**	95 %	100 %
~ 1 × LoD	≥ 95 %	Клеточная линия SiHa	16 клеток/мл	ВПЧ 16	72	72	**100 %**	95 %	100 %
~ 1 × LoD	≥ 95 %	Клеточная линия HeLa	8 клеток/мл	ВПЧ 18	72	70	**97 %**	90 %	100 %
> 1 × LoD	≥ 99 %	Клинический образец	Нет	Другие HR HPV	72	72	**100 %**	95 %	100 %
> 1 × LoD	≥ 99 %	Клеточная линия SiHa	48 клеток/мл	ВПЧ 16	72	72	**100 %**	95 %	100 %
> 1 × LoD	≥ 99 %	Клеточная линия HeLa	24 клеток/мл	ВПЧ 18	72	72	**100 %**	95 %	100 %

ДИ = доверительный интервал; НП = нижний предел; ВП = верхний предел

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 28 Общее среднее значение, стандартные отклонения и коэффициенты вариации (%) для пороговых циклов — другие генотипы ВПЧ высокого канцерогенного риска

			Случайный эффект															
			День		Прибор		Оператор		Лот		Между постановками		В ходе постановки		Остаточный		Всего	
Уровень	Частота выявления	Средний Ct	СО	КВ, %	СО	КВ, %	СО	КВ, %	СО	КВ, %	СО	КВ, %	СО	КВ, %	СО	КВ, %	СО	КВ, %
Цервикальные образцы, собранные в раствор PreservCyt®																		
< LoD	41,7 %	33,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0,47	1,43	0	0	1,72	5,18	1,78	5,37
~ LoD	100 %	32,4	0	0	0	0	0,49	1,50	0,16	0,51	0	0	0	0	1,94	5,98	2,01	6,19
> LoD	100 %	30,7	0	0	0	0	0	0	0,27	0,88	0	0	0	0	1,30	4,23	1,33	4,32
Цервикальные образцы, собранные в консервирующей жидкости SurePath™																		
< LoD	88,9 %	32,7	0	0	0,16	0,50	0	0	0	0	0	0	0	0	2,07	6,32	2,07	6,34
~ LoD	100 %	32,1	0,45	1,41	0	0	0,32	1,01	0,75	2,32	0	0	0	0	1,65	5,13	1,89	5,89
> LoD	100 %	29,9	0	0	0	0	0	0	0	0	0,31	1,04	0	0	1,82	6,09	1,85	6,18

Табл. 29 Общее среднее значение, стандартные отклонения и коэффициенты вариации (%) для пороговых циклов — ВПЧ 16

			Случайный эффект															
			День		Прибор		Оператор		Лот		Между постановками		В ходе постановки		Остаточный		Всего	
Уровень	Частота выявления	Средний Ct	СО	КВ, %	СО	КВ, %	СО	КВ, %	СО	КВ, %	СО	КВ, %	СО	КВ, %	СО	КВ, %	СО	КВ, %
Цервикальные образцы, собранные в раствор PreservCyt®																		
< LoD	46,5 %	35,7	0,84	2,34	0,29	0,80	0,85	2,39	0	0	0	0	0	0	1,10	3,07	1,65	4,61
< LoD	61,1 %	36,1	0,44	0,67	0	0	0,16	0,45	0,21	0,57	0	0	0	0	0,49	1,36	0,61	1,68
~ LoD	100 %	35,0	0	0	0,02	0,06	0,02	0,07	0,38	1,09	0	0	0,16	0,46	0,42	1,20	0,59	1,69
> LoD	100 %	34,0	0,03	0,09	0,04	0,12	0	0	0,27	0,78	0	0	0	0	0,25	0,74	0,37	1,09
Цервикальные образцы, собранные в консервирующей жидкости SurePath™																		
< LoD	15,3 %	36,9	0	0	0	0	0,93	2,52	0	0	0	0	0	0	0,96	2,61	1,34	3,63
< LoD	76,4 %	37,1	0,27	0,72	0,10	0,28	0	0	0,25	0,67	0	0	0,32	0,87	0,58	1,58	0,77	2,07
~ LoD	100 %	36,3	0	0	0,15	0,40	0	0	0,35	0,95	0,12	0,32	0,11	0,29	0,47	1,29	0,62	1,71
> LoD	100 %	35,2	0	0	0,07	0,20	0	0	0,35	0,98	0,01	0,04	0	0	0,33	0,94	0,49	1,38

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 30 Общее среднее значение, стандартные отклонения и коэффициенты вариации (%) для пороговых циклов — ВПЧ 18

			Случайный эффект															
			День		Прибор		Оператор		Лот		Между постанов-ками		В ходе постановки		Остаточный		Всего	
Уро-вень	Частота выяв-ления	Сред-ний Ct	СО	КВ, %	СО	КВ, %	СО	КВ, %	СО	КВ, %	СО	КВ, %	СО	КВ, %	СО	КВ, %	СО	КВ, %
Цервикальные образцы, собранные в раствор PreservCyt®																		
< LoD	68,1 %	35,9	0	0	0,55	1,52	0	0	0,18	0,51	0,17	0,49	0	0	1,21	3,37	1,35	3,76
< LoD	68,1 %	35,3	0,19	0,54	0	0	0,02	0,06	0	0	0	0	0	0	0,97	2,75	0,99	2,80
~ LoD	100 %	33,8	0	0	0	0	0	0	0,37	1,11	0	0	0	0	0,73	2,17	0,82	2,44
> LoD	100 %	32,2	0	0	0	0	0	0	0,22	0,68	0,03	0,10	0	0	0,33	1,02	0,39	1,23
Цервикальные образцы, собранные в консервирующей жидкости SurePath™																		
< LoD	50,0 %	37,3	0,14	0,36	0	0	0,10	0,27	0,25	0,66	0	0	0	0	0,45	1,21	0,54	1,45
< LoD	65,3 %	36,3	0,23	0,65	0	0	0	0	0,27	0,74	0,15	0,42	0,20	0,55	0,54	1,49	0,70	1,92
~ LoD	97,2 %	35,7	0	0	0	0	0	0	0,33	0,94	0,07	0,20	0	0	0,56	1,57	0,65	1,84
> LoD	100 %	34,4	0	0	0,06	0,19	0,02	0,06	0,20	0,57	0,04	0,13	0	0	0,36	1,04	0,42	1,21

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Аналитическая специфичность / перекрестная реактивность

Панель бактерий, грибов и вирусов, включая те, которые обычно встречаются в женских мочеполовых путях, а также несколько типов папилломавируса человека, классифицированных как имеющие низкий или неопределенный канцерогенный риск, были протестированы с помощью теста **cobas®** HPV для оценки аналитической специфичности. Перечисленные в Табл. 31 микроорганизмы были добавлены в концентрации примерно 1×10^6 единиц */мл для бактерий и примерно 1×10^5 единиц */мл для вирусов в пулы отрицательных по ВПЧ цервикальных образцов в растворе PreservCyt® и в консервирующей жидкости SurePath™. Тестирование проводилось с каждым потенциально интерферирующим организмом отдельно, а также с каждым организмом, смешанным с клеточными линиями SiHa (ВПЧ 16) и HeLa (ВПЧ 18) при концентрации приблизительно 3 × LoD. Результаты показали, что ни один из этих организмов не мешал обнаружению ДНК ВПЧ 16 и ВПЧ 18 и не давал ложноположительный результат в образце, отрицательном на ВПЧ.

* Все бактерии количественно определяли как колониеобразующие единицы (КОЕ), за исключением *Chlamydophila psittaci*, количество которых определяли как элементарные тельца (ЭТ). Все вирусы количественно определяли в единицах/мл согласно данным анализа конечного разведения $TCID_{50}$, за исключением вируса Эпштейна — Барр, который измерялся в копиях/мл. *Trichomonas vaginalis* определяли количественно в клетках/мл.

Табл. 31 Микроорганизмы, протестированные на аналитическую специфичность/перекрестную реактивность

Аденовирус типа 40	Вирус простого герпеса типа 1	ВПЧ 82
Bacteroides caccae	Вирус простого герпеса типа 2	ВПЧ 83
Bacteroides ureolyticus	ВПЧ 6	ВПЧ 84
Bifidobacterium adolescentis	ВПЧ 11	ВПЧ 85
Bifidobacterium breve	ВПЧ 26	ВПЧ 89
Bifidobacterium longum	ВПЧ 30	*Klebsiella oxytoca*
Candida albicans	ВПЧ 34	*Lactobacillus acidophilus*
Chlamydia trachomatis	ВПЧ 40	*Neisseria gonorrhoeae*
Chlamydophila psittaci	ВПЧ 42	*Peptostreptococcus anaerobius*
Clostridium difficile (серогруппа B)	ВПЧ 53	*Peptostreptococcus asaccharolyticus*
Clostridium perfringens	ВПЧ 54	*Peptostreptococcus magnus*
Corynebacterium genitalium	ВПЧ 55	*Proteus mirabilis*
Цитомегаловирус	ВПЧ 61	*Proteus penneri*
Enterobacter aerogenes	ВПЧ 62	*Proteus vulgaris*
Enterobacter cloacae	ВПЧ 64	*Pseudomonas aeruginosa*
Enterococcus avium	ВПЧ 67	*Pseudomonas fluorescens*
Enterococcus casseliflavus	ВПЧ 69	*Pseudomonas putida*
Enterococcus faecalis	ВПЧ 70	*Staphylococcus aureus*
Enterococcus faecium	ВПЧ 71	*Staphylococcus epidermidis*
Вирус Эпштейна — Барр	ВПЧ 72	*Streptococcus agalactiae*
Escherichia coli	ВПЧ 73	*Streptococcus pyogenes*
Fusobacterium nucleatum	ВПЧ 81	*Trichomonas vaginalis*

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Интерференция

Эффекты эндогенных и экзогенных веществ, которые могут присутствовать в цервикальных образцах, были проверены на потенциальное интерферирующее влияние. Все тесты на интерферирующее влияние проводились с каждым потенциальным интерферирующим веществом отдельно, а также с веществом, смешанным с клеточными линиями SiHa (ВПЧ 16) и HeLa (ВПЧ 18) при концентрации приблизительно 3 × LoD в пулах отрицательных по ВПЧ цервикальных образцов в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium, растворе PreservCyt® и консервирующей жидкости SurePath™.

Исследуемые эндогенные вещества представляли собой цервикальную слизь, мононуклеарные клетки периферической крови и цельную кровь. Допускаемые тестом уровни эндогенных веществ по типам образцов, приведены в Табл. 32. Тестирование экзогенных веществ включало 17 безрецептурных женских средств гигиены и рецептурных средств, которые перечислены в Табл. 33. Из протестированных безрецептурных средств женской гигиены и отпускаемых по рецепту средств гель с метронидазолом Replens™, вагинальный гель для устранения запаха RepHresh™ и освежающий набор для женщин RepHresh™ Clean Balance™ дали ложноотрицательные результаты. Эти продукты содержат карбомер(ы). Было продемонстрировано, что продукты, содержащие карбомер(ы), дают ложноотрицательные и невалидные результаты. Табл. 33 не является исчерпывающим списком продуктов, содержащих карбомеры.

Потенциальное интерферирующее влияние присутствия ледяной уксусной кислоты также было протестировано в пулах отрицательных по ВПЧ и положительных по ВПЧ цервикальных образцов в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium и растворе PreservCyt®. Тестом допускались концентрации до 5 % (о/о) ледяной уксусной кислоты включительно.

Табл. 32 Обобщенная информация о концентрациях эндогенных веществ, не оказывающих интерферирующее влияние на эффективность

Эндогенное вещество	Roche Cell Collection Medium	PreservCyt®	SurePath™
Слизь	Присутствие *	Присутствие *	Присутствие *
Мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК, клеток/мл)	1,00E+06	1,00E+06	1,00E+05
Цельная кровь (% о/о)	10 %	10 %	10 %

* Присутствие означает количество цервикальной слизи, обычно удаляемой из шейки матки перед взятием образца.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 33 Список веществ, протестированных на интерференцию в цервикальных образцах

Название продукта	
Вагинальный крем с фосфатом клиндамицина	Суппозитории Norforms®
Тиоконазол 1 CVS (тиоконазол 1 Equate™)	Вагинальный крем Premarin®
Крем против зуда Equate™ Vagicaine	Вагинальное увлажняющее средство длительного действия Replens™ *
Крем Estrace®	Вагинальный гель для устранения запаха RepHresh™ *
Гель K-Y® Ultra	Освежающий набор для женщин RepHresh™ Clean Balance™ *
Вагинальный гель с метронидазолом *	Женский дезодорант-спрей Summer's Eve®
Вагинальный противогрибковый комбинированный набор Monistat® 3	Вагинальная контрацептивная пенка VCF®
Крем против зуда Monistat® Complete Care	Yeast Gard Advanced®
Гине-Лотримин® 7	Ледяная уксусная кислота **

* Вагинальный гель с метронидазолом, Replens™, вагинальный гель для устранения запаха RepHresh™ и освежающий набор для женщин RepHresh™ Clean Balance™ показали интерференцию при уровнях, которые потенциально могут присутствовать в клинических образцах.

** Концентрация ледяной уксусной кислоты ≤ 5 % (о/о) не оказывала интерферирующего влияния. Тестирование ледяной уксусной кислоты проводилось только при использовании цервикальных образцов, собранных в раствор PreservCyt®.

Перекрестная контаминация

Были проведены исследования для оценки потенциальной перекрестной контаминации в системах **cobas®** 6800/8800 при использовании теста **cobas®** HPV. В ходе этого исследования частота перекрестной контаминации между образцами в тесте **cobas®** HPV составила 0,139 % (1/719) при чередовании очень высокоположительных образцов, представляющих более 95 % положительных результатов в популяции предполагаемого использования, с отрицательными образцами в нескольких постановках. Перекрестная контаминация между разными постановками была определена на уровне 0 % (0/470). Тестирование проводилось с использованием образцов, подготовленных в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium, растворе PreservCyt® и консервирующей жидкости SurePath™.

Системные ошибки

Образцы, протестированные в исследовании системной ошибки, представляли собой объединенные отрицательные по ВПЧ клинические цервикальные образцы, собранные в среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium, раствор PreservCyt® и консервирующую жидкость SurePath™. В каждый пул клинических образцов добавляли клетки SiHa (ВПЧ 16) и клетки HeLa (ВПЧ 18) до концентрации примерно 3 × LoD для каждого типа образца. Результаты этого исследования показали, что частота выявления превышает 99 % в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium, растворе PreservCyt® и консервирующей жидкости SurePath™.

Корреляция методов

Эффективность теста **cobas®** HPV сравнивалась с эффективностью теста **cobas®** 4800 HPV при использовании цервикальных образцов, собранных в раствор PreservCyt®, и цервикальных образцов, собранных в консервирующую жидкость SurePath™. Все образцы в консервирующей жидкости SurePath™ были обработаны буфером для пробоподготовки **cobas®** Sample Prep Buffer в соответствии с преаналитическим методом, определенным для каждого теста.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Всего для данного корреляционного анализа был протестирован 6961 цервикальный образец, собранный в раствор PreservCyt®, и 5755 цервикальных образцов, собранных в консервирующую жидкость SurePath™.

Результаты корреляционного анализа, а также рассчитанные проценты согласованности положительных, отрицательных результатов, общий процент согласованности и их 95%-ые доверительные интервалы приведены в Табл. 34 для образцов в растворе PreservCyt® и в Табл. 35 для образцов в консервирующей жидкости SurePath™. В общей сложности при использовании двух типов образцов на ВПЧ высокого канцерогенного риска было найдено 397 дискордантных образцов; из которых 212 были положительными по результатам теста **cobas**® HPV и 185 были положительными по результатам теста **cobas**® 4800 HPV.

Табл. 34 Корреляция между тестом cobas® HPV и тестом cobas® 4800 HPV при использовании цервикальных образцов, собранных в раствор PreservCyt®

		Тест **cobas**® 4800 HPV — результат на 14 генотипов высокого канцерогенного риска		
		Положительный	Отрицательный	**Всего**
Тест **cobas**® HPV — результат на 14 генотипов высокого канцерогенного риска	Положительный	834	146	980
	Отрицательный	57	5924	5981
	Всего	891	6070	6961

Результат (%)		**95 %-ый доверительный интервал**
Процент согласованности положительных результатов	93,6 %	91,8–95,0 %
Процент согласованности отрицательных результатов	97,6 %	97,2–98,0 %
Общий процент согласованности	97,1 %	96,7–97,5 %

Согласованность при обнаружении ВПЧ 16 / ВПЧ 18 между тестом **cobas**® HPV и тестом **cobas**® 4800 HPV (расчетное значение и 95%-ый доверительный интервал): ПСП: 99,5 % (97,2–99,9 %), ПСО: 98,6 % (98,2–98,8 %) и ОПС: 98,6 % (98,3–98,8 %)

Табл. 35 Корреляция между тестом cobas® HPV и тестом cobas® 4800 HPV при использовании цервикальных образцов, собранных в консервирующую жидкость SurePath™

		Тест **cobas**® 4800 HPV — результат на 14 генотипов высокого канцерогенного риска		
		Положительный	Отрицательный	**Всего**
Тест **cobas**® HPV — результат на 14 генотипов высокого канцерогенного риска	Положительный	701	66	767
	Отрицательный	128	4860	4988
	Всего	829	4926	5755

Результат (%)		**95 %-ый доверительный интервал**
Процент согласованности положительных результатов	84,6 %	81,9–86,9 %
Процент согласованности отрицательных результатов	98,7 %	98,3–98,9 %
Общий процент согласованности	96,6 %	96,1–97,1 %

Согласованность при обнаружении ВПЧ 16 / ВПЧ 18 между тестом **cobas**® HPV и тестом **cobas**® 4800 HPV (расчетное значение и 95%-ый доверительный интервал): ПСП: 97,7 % (94,3–99,1 %), ПСО: 99,0 % (98,7–99,3 %) и ОПС: 99,0 % (98,7–99,2 %)

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Сравнение эффективности теста при использовании образцов в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium и растворе PreservCyt®

Было выполнено сравнение результатов теста **cobas**® HPV для цервикальных образцов в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium и цервикальных образцов в растворе PreservCyt®. Цервикальные образцы у каждой участницы были взяты одновременно, помещены в среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium или раствор PreservCyt® в случайном порядке и протестированы. Положительными считались образцы, в которых с помощью теста был обнаружен любой из 14 генотипов ВПЧ высокого канцерогенного риска (HPV-HR); отрицательными считались образцы, в которых с помощью теста не было обнаружено ни одного из 14 генотипов ВПЧ высокого риска.

Эффективность теста **cobas**® HPV при использовании среды для сбора клеток Roche Cell Collection Medium и раствора PreservCyt® сравнивалась с использованием теста двух образцов в пропорциях. 95%-ые доверительные интервалы для разницы в пропорциях (среда для сбора клеток Roche Cell Collection Medium — раствор PreservCyt®) как для положительных по ВПЧ, так и для отрицательных по ВПЧ результатов включали «0», и это подтверждает, что результаты для цервикальных образцов, собранных в среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium, статистически не отличаются от результатов для цервикальных образцов, собранных в раствор PreservCyt® (Табл. 36).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 36 Результаты тестирования двух образцов по пропорциям для цервикальных образцов, собранных в среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium, и цервикальных образцов, собранных в раствор PreservCyt®

Подсчет Всего, % Столбец, % Строка, %	**Положительные на 14 HPV-HR**	**Отрицательные на 14 HPV-HR**	**Всего**
Roche Cell Collection Medium (RCCM)	**490** 16,57 49,80 33,04	**993** 33,58 50,33 66,96	**1483** 50,15
Раствор PreservCyt® (PCYT)	**494** 16,71 50,20 33,51	**980** 33,14 49,67 66,49	**1474** 49,85
Всего	**984** 33,28	**1973** 66,72	**2957**

Тестирование двух образцов по пропорциям	**Разница в пропорциях**	**Нижний предел доверительного интервала 95 %**	**Верхний предел доверительного интервала 95 %**
P(Положительные на 14 HPV-HR|RCCM)-P(Положительные на 14 HPV-HR|PCYT)	-0,00473	-0,03868	0,029224
P(Отрицательные на 14 HPV-HR|RCCM)-P(Отрицательные на 14 HPV-HR|PCYT)	0,004731	-0,02922	0,038676

Корреляция результатов для образцов, собранных самостоятельно с помощью набора FLOQSwab® 552C.80, и образцов, собранных медицинскими работниками

Сравнение результатов тестирования самостоятельно собранных образцов из влагалища и собранных медицинскими работниками цервикальных образцов проводилось с использованием парных образцов, полученных у 744 женщин, отвечающих критериям скрининга.

Сначала каждая женщина самостоятельно собрала образец с помощью тампона FLOQSwab® 552C.80 (Copan, Италия), и после сбора образец суспендировали в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium или растворе PreservCyt®. Затем в рамках того же визита медицинский работник собирал второй образец по протоколу стандартного лечения. Собранный медицинским работником образец суспендировали в среде того же типа, что и самостоятельно собранный образец.

Частота невалидных результатов для самостоятельно собранных и собранных медицинскими работниками образцов составила 4,7 % и 0,4 % соответственно. Для корреляционного анализа использовалось в общей сложности 706 валидных парных результатов. Положительными считались образцы, в которых с помощью теста был обнаружен любой из 14 генотипов ВПЧ высокого канцерогенного риска (HPV-HR); отрицательными считались образцы, в которых с помощью теста не было обнаружено ни одного из 14 генотипов ВПЧ высокого риска.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Результаты корреляционного анализа, а также рассчитанные проценты согласованности положительных, отрицательных результатов, общий процент согласованности и их 95 %-ные доверительные интервалы приведены в Табл. 37.

Табл. 37 Корреляция между результатами теста образцов из влагалища, самостоятельно собранных с помощью набора FLOQSwab® 552C.80, и собранных медицинскими работниками цервикальных образцов

		Собранный медицинским работником цервикальный образец Результат анализа на 14 HPV-HR		
		Положительный	**Отрицательный**	**Всего**
Образец из влагалища, собранный самостоятельно с помощью набора FLOQSwab® 552C.80 Результат анализа на 14 HPV-HR	**Положительный**	165	43	208
	Отрицательный	26	472	498
Всего		191	515	706

	Результат (%)	**95 %-ый доверительный интервал**
Процент согласованности положительных результатов	86,4 %	80,8–90,5 %
Процент согласованности отрицательных результатов	91,7 %	88,9–93,7 %
Общий процент согласованности	90,2 %	87,8–92,2 %

Корреляция результатов для образцов, собранных самостоятельно с помощью щетки Evalyn® Brush, и образцов, собранных медицинскими работниками

Сравнение результатов тестирования самостоятельно собранных образцов из влагалища и собранных медицинскими работниками цервикальных образцов проводилось с использованием парных образцов, полученных у 784 женщин, отвечающих критериям скрининга.

Сначала каждая женщина самостоятельно собрала образец с помощью щетки Evalyn® Brush (Rovers, Нидерланды), после чего образец суспендировали в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium или растворе PreservCyt®. Затем в рамках того же визита медицинский работник собирал второй образец по протоколу стандартного лечения. Собранный медицинским работником образец суспендировали в среде того же типа, что и самостоятельно собранный образец.

Частота невалидных результатов для самостоятельно собранных и собранных медицинскими работниками образцов составила 4,7 % и 0,4 % соответственно. Для корреляционного анализа использовалось в общей сложности 744 валидных парных результатов. Положительными считались образцы, в которых с помощью теста был обнаружен любой из 14 генотипов ВПЧ высокого канцерогенного риска (HPV-HR); отрицательными считались образцы, в которых с помощью теста не было обнаружено ни одного из 14 генотипов ВПЧ высокого риска.

Результаты корреляционного анализа, а также рассчитанные проценты согласованности положительных, отрицательных результатов, общий процент согласованности и их 95 %-ные доверительные интервалы приведены в Табл. 38.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 38 Корреляция между результатами теста образцов из влагалища, самостоятельно собранных с помощью щетки Evalyn® Brush, и собранных медицинскими работниками цервикальных образцов

		Собранный медицинским работником цервикальный образец Результат анализа на 14 HPV-HR		
		Положительный	**Отрицательный**	**Всего**
Образец из влагалища, собранный самостоятельно с помощью щетки Evalyn® Brush **Результат анализа на 14 HPV-HR**	**Положительный**	204	50	254
	Отрицательный	24	466	490
	Всего	228	516	744

	Результат (%)	**95 %-ый доверительный интервал**
Процент согласованности положительных результатов	89,5 %	84,8–92,9 %
Процент согласованности отрицательных результатов	90,3 %	87,4–92,6 %
Общий процент согласованности	90,1 %	87,7–92,0 %

Эквивалентность/сравнение систем

Эквивалентность систем **cobas**® 5800, **cobas**® 6800 и **cobas**® 8800 была подтверждена исследованиями рабочих характеристик.

Результаты, приведенные в инструкциях по применению, подтверждают одинаковые рабочие характеристики для всех систем.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Дополнительная информация

Основные характеристики теста

Типы образцов	• Цервикальные образцы, собранные в среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium • Цервикальные образцы, собранные в раствор PreservCyt® • Цервикальные образцы, собранные в консервирующей жидкости SurePath™ • Образцы из влагалища, собранные самостоятельно в среду для сбора клеток Roche Cell Collection Medium • Образцы из влагалища, собранные самостоятельно в раствор PreservCyt®
Обрабатываемый объем образца	• Необходимо, чтобы объем в пробирке для образца в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium составлял ≥ 1000 мкл; прибор обрабатывает 400 мкл • Необходимо, чтобы объем в пробирке для образца в растворе PreservCyt® составлял ≥ 1000 мкл; прибор обрабатывает 400 мкл • Необходимо, чтобы объем в пробирке для образца в консервирующей жидкости SurePath™, обработанного буфером для пробоподготовки **cobas®** Sample Prep Buffer, составлял 1000 мкл; прибор обрабатывает 400 мкл • В системе **cobas®** 5800 требуется объем ≥ 3000 мкл для образцов в среде для сбора клеток Roche Cell Collection Medium в первичных флаконах; прибор обрабатывает 400 мкл • В системе **cobas®** 5800 требуется объем ≥ 3000 мкл для образцов в растворе PreservCyt® в первичных флаконах; прибор обрабатывает 400 мкл
Продолжительность тестирования	• < 3,5 часов до первого результата

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Условные обозначения

Приведенные ниже символы применяются для маркировки продукции для ПЦР-диагностики компании Roche.

Табл. 39 Символы, применяемые для маркировки продукции для ПЦР-диагностики компании Roche

Age/DOB — Возраст или дата рождения

SW — Вспомогательное программное обеспечение

Assigned Range [copies/mL] — Заданный диапазон (копий/мл)

Assigned Range [IU/mL] — Заданный диапазон (МЕ/мл)

EC REP — Авторизованный представитель в Европейском сообществе

BARCODE — Список штрихкодов

LOT — Номер лота

Биологическая опасность

REF — Номер по каталогу

CE — CE маркировка соответствия требованиям ЕС — это изделие соответствует применимым требованиям для выдачи сертификата в ЕС на медицинское изделие для диагностики *in vitro*

Collect Date — Дата сбора

Обратитесь к инструкции

Σ — Рассчитано на <*n*> тестов

CONTENT — Состав набора

CONTROL — Контроль

Дата производства

Устройство для исследования по месту лечения

Устройство для самостоятельного тестирования

Устройство не для исследования по месту лечения

Устройство не предназначено для самостоятельного тестирования

Дистрибьютер
(Примечание. Соответствующая страна/регион могут быть указаны под символом.)

Не использовать повторно

Женский

Только для испытаний IVD

GTIN — Глобальный номер товара

Импортёр

IVD — Медицинское устройство для диагностики *in vitro*

LLR — Нижний предел заданного диапазона

Мужской

Производитель

CONTROL − — Отрицательный контроль

NON STERILE — Нестерильно

Ф. И. О. пациента

Номер пациента

Оторвите здесь

CONTROL + — Положительный контроль

QS copies / PCR — Копии количественного стандарта (КС) на ПЦР-реакцию; при подсчете результатов значения представляйте в виде копий КС на ПЦР-реакцию.

QS IU/PCR — МЕ КС на ПЦР-реакцию; при подсчете результатов значения представляйте в виде Международных единиц (МЕ) КС на ПЦР-реакцию.

SN — Серийный номер

Site — Лаборатория

Procedure Standard — Стандартная процедура

STERILE EO — Стерилизовано этиленоксидом

Хранить в темноте

Температурный диапазон

TDF — Файл с описанием теста

Этой стороной вверх

Procedure UltraSensitive — Сверхчувствительная процедура

UDI — Уникальный идентификатор устройства

ULR — Верхний предел заданного диапазона

Urine Fill Line — Линия заполнения мочой

Rx Only — Только для США. Федеральное законодательство ограничивает право продажи данного устройства терапевтом или по его рецепту.

Использовать до

09199586001-01RU

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Техническая поддержка

Для получения технической поддержки (помощи) обратитесь в местный филиал в вашем регионе: https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Производитель и импортёр

Табл. 40 Производитель и импортёр



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

Сделано в США



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Товарные знаки и патенты

См. https://diagnostics.roche.com/us/en/about-us/patents

Авторское право

© Roche Molecular Systems, Inc., 2022.

EC REP Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany

CE 2797

IVD

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Литература

1. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. Clin Microbio Rev. 2003;16(1):1-17.
2. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nat Rev Cancer. 2002;2(5):342-350.
3. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999;189(1):12-19.
4. Bernard HU. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. Journal Clin Virol: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology 2005;32 Suppl 1:S1-6.
5. Molijn A, Kleter B, Quint W, van Doorn LJ. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. J Clin Virol 2005;32 Suppl 1(1):S43-51.
6. zur Hausen H. Roots and perspectives of contemporary papillomavirus research. J Cancer Res Clin Oncol 1996;122(1):3-13.
7. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, et al. Classification of papillomaviruses. Virology 2004;324(1):17-27.
8. Franco EL, Rohan TE, Villa LL. Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer. J Ntl Cancer Inst 1999;91(6):506-511.
9. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, Greenberg MD, et al. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. Obstet Gynecol 1992;79(3):328-337.
10. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. J Natl Cancer Inst 1995;87(11):796-802.
11. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol 2002;55(4):244-265.
12. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003;348(6):518-527.
13. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Device and Radiologic Health, Establishing the Performance Characteristics of In Vitro Diagnostic Devices for the Detection or Detection and Differentiation of Human Papillomavirus [Draft Guidance]. 2015.
14. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, et al. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2011;155(10):687-697, W214-685.
15. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. CA Cancer J Clin 2012;62(3):147-172.
16. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. Obstet Gynecol 2015;125(2):330-337.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

17. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. Lancet Oncol 2009;10(4):321-322.

18. Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. Am J Obstet Gynecol 2007;197(4):346-355.

19. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. Lancet Oncol 2011;12(7):663-672.

20. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. Biotechnology (NY). 1992;10:413-7.

21. Heid CA, Stevens J, Livak JK, Williams PM. Real time quantitative PCR. Genome Res. 1996;6:986-94.

22. Davies P, Kornegay J, Iftner T. Current methods of testing for human papillomavirus. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2001;15:677-700.

23. Myers TW, Gelfand DH. Reverse transcription and DNA amplification by a *Thermus thermophilus* DNA polymerase. Biochemistry. 1991;30(31):7661-6.

24. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. 1990. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. Gene. 1990;93:125-8.

25. 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.

26. 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.

27. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 48th Edition. 2007.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Редакция документа

Сведения о редакции документа	
Doc Rev. 1.0 06/2022	Первая публикация.
Doc Rev. 2.0 11/2022	В раздел **Дополнительные необходимые оборудование и материалы** добавлена информация об устройствах для сбора. В раздел **Обращение с реагентами** внесена дополнительная формулировка, касающаяся утилизации реагентов, содержащих азид натрия. В раздел **Сбор, транспортировка и хранение образцов** добавлена информация о самостоятельно собранных образцах. В раздел **Инструкция по работе с набором** добавлены инструкции по суспендированию образцов, собранных самостоятельно с помощью щетки Evalyn Brush. В раздел **Ограничения процедуры** внесен дополнительный текст, касающийся продуктов, содержащих карбомер(ы), и утвержденных типов образцов для испытаний. В раздел **Доклинические испытания теста** внесен дополнительный текст, касающийся использования продуктов, содержащих карбомер(ы), и данные об эффективности при использовании образцов, собранных самостоятельно с помощью щетки Evalyn Brush. Обновлен раздел **Товарные знаки и патенты**, в том числе ссылка. Исправлено форматирование согласно требованиям. В случае возникновения вопросов свяжитесь с местным представительством компании Roche.

Уполномоченный представитель
в Республике Беларусь:
ООО "Алмазмед"
220062, г.Минск, пр-т
Победителей, 141,
пом.9

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Rx Only

cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative

Тест для выявления нуклеиновых кислот в системах cobas® 5800/6800/8800

Для диагностики *in vitro*

cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	P/N: 09040528190
Для использования в системе cobas® 5800	
cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit	P/N: 09040536190
cobas® NHP Negative Control Kit	P/N: 09051554190
Для использования в системах cobas® 6800/8800	
cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit	P/N: 07862091190 или P/N: 09040536190
cobas® NHP Negative Control Kit	P/N: 07002220190 или P/N: 09051554190
cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent	P/N: 08064695190

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Содержание

Назначение **5**

Описание теста **5**

Реагенты и материалы **8**

Реагенты и контроли **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative 8

Реагенты **cobas omni** для пробоподготовки 11

cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent 12

Требования к условиям хранения реагентов 13

Дополнительные необходимые материалы для системы **cobas**® 5800 15

Дополнительные необходимые материалы для систем **cobas**® 6800/8800 16

Необходимое оборудование и программное обеспечение 17

Меры предосторожности и правила работы **18**

Меры предосторожности 18

Обращение с реагентами 19

Надлежащая лабораторная практика 19

Сбор, транспортировка и хранение образцов **20**

Образцы 20

Образцы плазмы с ЭДТА и сыворотки крови 20

Образцы сухой капли крови 21

Инструкция по работе с набором **22**

Рекомендации по процедуре 22

Подготовка образца сухой капли крови 22

Выполнение теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative на системе **cobas**® 5800 23

Постановка теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative в системах **cobas**® 6800/8800 24

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Результаты **25**

Контроль качества и валидность результатов в системе **cobas**® 5800 25

Результаты тестирования контролей в системе **cobas**® 5800 25

Контроль качества и валидность результатов в системах **cobas**® 6800/8800 25

Флаги контролей в системах **cobas**® 6800/8800 26

Интерпретация результатов в системе **cobas**® 5800 27

Интерпретация результатов в системах **cobas**® 6800/8800 28

Ограничения процедуры 29

Доклинические испытания теста **30**

Основные рабочие характеристики, определяемые в системах **cobas**® 6800/8800 30

Предел обнаружения (LoD) 30

Внутрилабораторная воспроизводимость 33

Верификация групп/субтипов и инклюзивность 35

Специфичность 38

Сероконверсионные панели 39

Аналитическая специфичность 41

Аналитическая специфичность: интерферирующие вещества 42

Корреляция методов 44

Системные ошибки 45

Перекрестная контаминация 46

Клинические испытания теста **47**

Воспроизводимость 47

Сравнение клинических методов 48

Клиническая чувствительность к ВИЧ-1 и ВИЧ-2 48

Тестирование образцов лиц, инфицированных ВИЧ-1 48

Тестирование образцов лиц, инфицированных ВИЧ-2 49

Эквивалентность/сравнение систем 51

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Дополнительная информация 51

Основные характеристики теста 51

Условные обозначения 52

Техническая поддержка 53

Производитель и импортёр 53

Товарные знаки и патенты 53

Авторское право 53

Литература 54

Редакция документа 56

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Назначение

Качественный тест для определения нуклеиновых кислот **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative, предназначенный для использования в системах **cobas**® 5800/6800/8800, представляет собой тест *in vitro*, основанный на амплификации нуклеиновых кислот, для качественного обнаружения и дискриминации вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) типа 1 (ВИЧ-1) и типа 2 (ВИЧ-2) в сыворотке, плазме и образцах сухой капли крови (СКК) человека.

Тест применяется в качестве вспомогательного средства диагностики ВИЧ-1/ВИЧ-2. Обнаружение нуклеиновой кислоты ВИЧ-1 или ВИЧ-2 свидетельствует о наличии инфекции ВИЧ-1 или ВИЧ-2 соответственно. Присутствие нуклеиновой кислоты ВИЧ-1 или ВИЧ-2 в плазме или сыворотке лиц без антител к ВИЧ-1 или ВИЧ-2 свидетельствует об острой или первичной инфекции. У младенцев, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей и имеющих материнские антитела к ВИЧ-1 или ВИЧ-2, наличие нуклеиновой кислоты ВИЧ свидетельствует об активной инфекции. Тест **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative также может использоваться для подтверждения инфекции ВИЧ-1 или ВИЧ-2 у лиц, образцы которых реактивны в отношении антител или антигенов ВИЧ-1 или ВИЧ-2.

Описание теста

Введение

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) является этиологическим агентом, вызывающим синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). [1] Основной причиной СПИДа во всем мире является ВИЧ-1, которым инфицировано более 35 миллионов человек. [2] После заражения инфекция обычно переходит в клинически стабильную, относительно бессимптомную фазу, которая может длиться годами. Без антиретровирусного лечения инфекция обычно развивается до СПИДа, что характеризуется истощением клеток CD4+ в иммунной системе, чувствительностью к оппортунистическим инфекциям и возможной смертью. [3] ВИЧ-2, встречающийся в основном в Западной Африке, также может вызывать СПИД. Считается, что от 1 до 2 миллионов человек инфицированы ВИЧ-2 по всему миру.

Разграничение ВИЧ-1 и ВИЧ-2 важно по нескольким причинам: (1) ВИЧ-2 представляется менее вирулентным, чем ВИЧ-1, характеризуется более низкой вирусной нагрузкой, более медленной скоростью потери клеток CD4+ и более медленным прогрессированием до оппортунистических инфекций; (2) вирусная нагрузка ВИЧ-2 может быть неправильно рассчитана с помощью тестов на вирусную нагрузку ВИЧ-1; (3) некоторые лекарства от ВИЧ-1, особенно ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, неэффективны против ВИЧ-2. [4] Также возможна коинфекция ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Коинфекция не оказывает очевидного влияния на скорость развития СПИДа, но усложняет мониторинг вирусной нагрузки и антиретровирусное лечение. [4] Ввиду важности разграничения инфекций ВИЧ-1 и ВИЧ-2 национальные и международные руководства включают диагностику и дискриминацию ВИЧ-1 и ВИЧ-2 в качестве требования для правильной диагностики ВИЧ-инфекции. [5, 6]

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Обоснование ПЦР-тестирования

Раньше тестирование на ВИЧ было основано на реакции антител, которые продуцируются у инфицированных вирусом пациентов. Хотя эти антитела неэффективны при борьбе с вирусом, они встречаются почти у всех хронически инфицированных пациентов. Основным ограничением тестирования антител является «период окна» продолжительностью до нескольких недель во время острой инфекции перед наступлением детектируемого ответа на антитела. Этот период окна был уменьшен с помощью иммунологических тестов на ВИЧ «четвертого поколения», которые обнаруживают антиген HIV p24, а также антитела. [7] Однако тесты с использованием амплификации нуклеиновых кислот могут еще больше уменьшить период окна иммунологического анализа четвертого поколения для обнаружения инфекции ВИЧ-1, поскольку методы ПЦР более чувствительны по сравнению с белковыми методами. [7]

В зависимости от риска заражения ВИЧ-инфекцией в тестируемой популяции, сокращение периода окна при тестирования нуклеиновых кислот может иметь важное значение как для отдельного человека, так и для общества. [8] Для отдельного человека диагностирование ВИЧ во время острой инфекции дает возможность немедленного лечения, что может задержать прогрессирование заболевания, предотвращая повреждение иммунной системы и сохраняя иммунные ответы против ВИЧ на клеточном уровне. Раннее лечение также может ограничить размер и генетическое разнообразие возникающего вирусного резервуара, что облегчает достижение функционального излечения пациентов с острой инфекцией. В обществе пациенты с острой инфекцией играют важную роль при передаче ВИЧ, так как у этих пациентов обычно очень высокие вирусные нагрузки и они не знают о своем заражении. Выявление и лечение этих пациентов может сыграть решающую роль в пресечении распространения эпидемии ВИЧ. [9, 10] ПЦР уже является стандартным методом диагностирования ВИЧ у младенцев, при этом высокая чувствительность и специфичность ПЦР позволяют не только выявить острую инфекцию у людей всех возрастов, но и подтвердить диагноз ВИЧ у серопозитивных или серологически сомнительных пациентов. [11, 12]

Принципы теста

cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative — это качественный тест, выполняемый в системах **cobas**® 5800, **cobas**® 6800 или **cobas**® 8800. Тест **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative позволяет одновременно осуществлять детекцию и дискриминацию нуклеиновых кислот ВИЧ-1 и ВИЧ-2 в плазме с добавлением этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), сыворотке и СКК инфицированных пациентов. Два зонда используются для детекции ВИЧ-1, но не для дифференциации субтипов ВИЧ-1 группы M и ВИЧ-1 группы O и группы N. Третий зонд — для детекции ВИЧ-2, но не для дифференциации ВИЧ-2 группы A и группы B.

Процедуры, лежащие в основе теста

Тест **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative основан на полностью автоматизированной пробоподготовке (выделении и очистке нуклеиновых кислот) с последующей амплификацией в ПЦР и детекцией. Система **cobas**® 5800 представляет собой один интегрированный прибор. Системы **cobas**® 6800/8800 состоят из модуля подачи образцов, модуля переноса, модуля обработки и аналитического модуля. Автоматизированное управление данными осуществляется в программе системы **cobas**® 5800 или **cobas**® 6800/8800, которая определяет результаты всех тестов как нереактивные, реактивные или невалидные. Результаты можно просматривать непосредственно на экране системы, экспортировать и распечатывать в виде отчета в формате PDF.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Нуклеиновые кислоты образцов пациентов и вносимых в образцы молекул защищенной РНК (Armored RNA) внутреннего контроля (IC) (используемого для контроля процесса пробоподготовки и амплификации/детекции) выделяются одновременно. Дополнительно в тесте применяются три внешних контроля: два положительных и один отрицательный. Вирусные нуклеиновые кислоты освобождаются в результате внесения в образец протеазы и лизирующего реагента. Освободившаяся нуклеиновая кислота связывается с кремниевой поверхностью внесенных в образец магнитных стеклочастиц. Несвязавшиеся вещества и примеси, например денатурировавшие белки, клеточный дебрис и потенциальные ингибиторы ПЦР, удаляются на последующих этапах отмывки, и очищенная нуклеиновая кислота элюируется с магнитных стеклочастиц буфером для элюции при повышенной температуре.

Избирательная амплификация нуклеиновой кислоты-мишени из образца достигается благодаря использованию специфичных к вирусу-мишени прямого и обратного праймеров, подобранных к высококонсервативным участкам геномов ВИЧ-1 и ВИЧ-2. В тесте **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative амплифицируются фрагменты гена gag ВИЧ-1, участка LTR ВИЧ-1 (двойная мишень для ВИЧ-1) и участка LTR ВИЧ-2.

Избирательная амплификация ВК достигается благодаря использованию специфичных для последовательностей прямого и обратного праймеров, не имеющих гомологии с геномами ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Термостабильный фермент ДНК-полимераза используется для обратной транскрипции и ПЦР-амплификации. Последовательности-мишени и последовательности IC амплифицируются одновременно в ПЦР с единым профилем с заданными температурными этапами и числом циклов. В состав мастермикса входит трифосфат дезоксиуридина (dUTP) вместо трифосфата дезокситимидина (dTTP), который встраивается во вновь синтезируемые цепи ДНК (ампликон). [13–15] Любые контаминирующие ампликоны из предыдущих постановок ПЦР разрушаются ферментом AmpErase, входящим в состав мастермикса для ПЦР, на первом этапе термоциклирования. Однако вновь синтезируемые ампликоны не элиминируются, поскольку фермент AmpErase инактивируется при нагревании выше 55 °C.

Мастермикс теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative содержит два зонда для детекции последовательностей-мишеней ВИЧ-1, один для последовательностей-мишеней ВИЧ-2 и один для ВК. Каждый зонд мечен мишень-специфичным флуоресцентным репортерным красителем, что позволяет осуществлять одновременную детекцию мишени ВИЧ-1, мишени ВИЧ-2 и ВК по трем разным целевым каналам. [16, 17] При несвязывании с последовательностью-мишенью флуоресцентные сигналы интактных зондов подавляются гасителем. Во время ПЦР-амплификации зонды гибридизуются со специфичной матрицей одноцепочечной ДНК и разрушаются вследствие 5'–3' нуклеазной активности ДНК-полимеразы. Это приводит к разделению репортерного и гасящего красителей и, как следствие, генерированию флуоресцентного сигнала. На каждом цикле ПЦР увеличивается количество разрушенных зондов и происходит кумулятивный рост сигнала от репортерного красителя. Детекция в режиме реального времени и дифференциация продуктов ПЦР происходят благодаря измерению флуоресцентного сигнала от репортерных красителей вирусных мишеней и IC.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Реагенты и материалы

Реагенты и контроли cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative

Все неоткрытые реагенты и контроли должны храниться как рекомендовано в Табл. 1 до Табл. 5.

Табл. 1 **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative

cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative Хранить при температуре 2–8 °C Кассета на 192 теста (P/N 09040528190)		
Компоненты набора	**Состав реагента**	**Количество в наборе 192 тестов**
Раствор протеазы (PASE)	Трис буфер, < 0,05 % ЭДТА, хлорид кальция, ацетат кальция, 8 % (м/о) протеаза, глицерин EUH210: Паспорт безопасности предоставляется по запросу. EUH208: Содержит субтилизин. Может вызывать аллергическую реакцию.	22,3 мл
Внутренний контроль (IC)	Трис буфер, < 0,05 % ЭДТА, < 0,001 % защищенная РНК (Armored RNA) внутреннего контроля (неинфекционная РНК, заключенная в бактериофаг MS2), < 0,002 % поли rA РНК (синтетическая), < 0,1 % азид натрия	21,2 мл
Буфер для элюции (EB)	Трис буфер, 0,2 % метил-4-гидроксибензоат	21,2 мл
Мастермикс реагент 1 (MMX-R1)	Ацетат марганца, гидроксид калия, < 0,1 % азид натрия	7,5 мл
ВИЧ-1/ВИЧ-2 мастермикс реагент 2 (HIV-1/HIV-2 MMX-R2)	Трициновый буфер, ацетат калия, 18 % диметилсульфоксид, глицерин, Tween 20, ЭДТА, < 0,06 % dATP, dCTP, dGTP, < 0,14 % dUTP, < 0,01 % прямые и обратные праймеры для ВИЧ-1, ВИЧ-2 и внутреннего контроля, < 0,01 % меченые флуоресцентным красителем зонды для ВИЧ-1 и ВИЧ-2, < 0,01 % меченый флуоресцентным красителем зонд для внутреннего контроля, < 0,01 % олигонуклеотидный аптамер, < 0,01 % Z05D ДНК-полимераза, < 0,01 % фермент AmpErase (урацил-N-гликозилаза) (бактериальный), < 0,1 % азид натрия	9,7 мл

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 2 Набор контролей **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit

cobas® **HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit** Хранить при 2–8 °C Для использования в системе **cobas**® 5800 (P/N 09040536190) Для использования в системах **cobas**® 6800/8800 (P/N 07862091190 и P/N 09040536190)			
Компоненты набора	**Состав реагента**	**Количество в наборе**	**Маркировка безопасности и предупреждения ***
Положительный контроль HIV-1M/HIV-2 (HIV-1M/HIV-2 (+)C)	< 0,001 % синтетическая (защищенная) РНК ВИЧ-1 группы M, инкапсулированная в оболочечный белок бактериофага MS2, < 0,001 % синтетическая (защищенная) РНК ВИЧ-2, инкапсулированная в оболочечный белок бактериофага MS2, нормальная плазма человека, нереактивная в лицензированных тестах на антитела к ВИЧ-1/2, негативная по РНК ВИЧ-1 и РНК ВИЧ-2 при тестировании методом ПЦР 0,1 % консервант ProClin® 300 **	5,2 мл (8 × 0,65 мл)	  **ВНИМАНИЕ** H317: При контакте с кожей может вызывать аллергическую реакцию. H412: Вредно для водной флоры и фауны с долгосрочными последствиями. P261: Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/аэрозолей. P273: Избегать попадания в окружающую среду. P280: Использовать защитные перчатки. P333 + P313: При раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться за медицинской помощью. P362 + P364: Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием. P501: Утилизировать содержимое/контейнер в специализированном центре. 55965-84-9 Реакционная масса: 5-хлоро-2-метил-4-изотиазолин-3-он [EC № 247-500-7] и 2-метил-2H-изотиазол-3-он [EC № 220-239-6] (3:1).
Положительный контроль HIV-1O (HIV-1O (+)C)	< 0,001 % синтетическая (защищенная) РНК ВИЧ-1 группы O, инкапсулированная в оболочечный белок бактериофага MS2, нормальная плазма человека, нереактивная в лицензированных тестах на антитела к ВИЧ-1/2, негативная по РНК ВИЧ-1 и РНК ВИЧ-2 при тестировании методом ПЦР 0,1 % консервант ProClin® 300 **	5,2 мл (8 × 0,65 мл)	  **ВНИМАНИЕ** H317: При контакте с кожей может вызывать аллергическую реакцию. H412: Вредно для водной флоры и фауны с долгосрочными последствиями. P261: Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/аэрозолей. P273: Избегать попадания в окружающую среду. P280: Использовать защитные перчатки. P333 + P313: При раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться за медицинской помощью. P362 + P364: Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием. P501: Утилизировать содержимое/контейнер в специализированном центре. 55965-84-9 Реакционная масса: 5-хлоро-2-метил-4-изотиазолин-3-он [EC № 247-500-7] и 2-метил-2H-изотиазол-3-он [EC № 220-239-6] (3:1).

* Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

** Опасное для здоровья вещество.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 3 Набор отрицательных контролей **cobas**® NHP Negative Control Kit

cobas® **NHP Negative Control Kit** Хранить при 2–8 °C Для использования в системе **cobas**® 5800 (P/N 09051554190) Для использования в системах **cobas**® 6800/8800 (P/N 07002220190 и P/N 09051554190)			
Компоненты набора	**Состав реагента**	**Количество в наборе**	**Маркировка безопасности и предупреждения** *
Нормальная плазма человека — отрицательный контроль (NHP-NC)	Нормальная плазма человека, нереактивная в лицензированных тестах на антитела к ВИЧ-1/2, негативная по РНК ВИЧ-1 и РНК ВИЧ-2 при тестировании методом ПЦР < 0,1 % консервант ProClin® 300 **	16 мл (16 × 1 мл)	  **ВНИМАНИЕ** H317: При контакте с кожей может вызывать аллергическую реакцию. P261: Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/аэрозолей. P272: Не выносить загрязненную одежду с рабочего места. P280: Использовать защитные перчатки. P333 + P313: При раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться за медицинской помощью. P362 + P364: Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием. P501: Утилизировать содержимое/контейнер в специализированном центре. 55965-84-9 Реакционная масса: 5-хлоро-2-метил-4-изотиазолин-3-он [EC № 247-500-7] и 2-метил-2H-изотиазол-3-он [EC № 220-239-6] (3:1).

* Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

** Опасное для здоровья вещество.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Реагенты cobas omni для пробоподготовки

Табл. 4 Реагенты **cobas omni** для пробоподготовки *

Реагенты	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения **
Реагент cobas omni MGP Reagent (MGP) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997546190)	Магнитные стеклочастицы, трис буфер, 0,1 % метил-4-гидроксибензоат, < 0,1 % азид натрия	480 тестов	Неприменимо
Дилюент для образцов cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997511190)	Трис буфер, 0,1 % метил-4-гидроксибензоат, < 0,1 % азид натрия	4 × 875 мл	Неприменимо
Лизирующий реагент cobas omni Lysis Reagent (LYS) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997538190)	43 % (м/м) гуанидин тиоцианат ***, 5 % (м/о) полидоканол ***, 2 % (м/о) дитиотреитол, дигидрат цитрата натрия	4 × 875 мл	  **ОПАСНО** H302 + H332: Вредно при проглатывании или вдыхании. H314: Вызывает серьезные ожоги кожи и повреждения глаз. H412: Вредно для водной флоры и фауны с долгосрочными последствиями. EUH032: При контакте с кислотой выделяет особо токсичный газ. P261: Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/аэрозолей. P273: Избегать попадания в окружающую среду. P280: Использовать средства для защиты глаз/лица. P303 + P361 + P353: ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ (или волосы): немедленно снять всю загрязненную одежду. Промыть кожу водой. P304 + P340 + P310: ПРИ ВДЫХАНИИ: вынести пострадавшего на свежий воздух и обеспечить ему полный покой в удобном для дыхания положении. Обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту при плохом самочувствии. P305 + P351 + P338 + P310: ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: осторожно промыть глаза водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы пользуетесь ими и если это легко сделать. Продолжить промывание глаз. Немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту. 593-84-0 Гуанидин тиоцианат 9002-92-0 Полидоканол 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-димеркаптобутан-2,3-диол
Промывочный реагент cobas omni Wash Reagent (WASH) Хранить при 15–30 °C (P/N 06997503190)	Дигидрат цитрата натрия, 0,1 % метил-4-гидрокси-бензоат	4,2 л	Неприменимо

* Данные реагенты не входят в набор **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative. См. перечень необходимых дополнительных материалов (Табл. 11 и Табл. 12).

** Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

*** Опасное для здоровья вещество.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent

Табл. 5 Реагент для обработки образцов перед выделением **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent *

cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent Хранить при 2–8 °C (P/N 08064695190)			
Реагент	**Состав реагента**	**Количество в наборе**	**Маркировка безопасности и предупреждения ****
cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent (SPER)	28 % (м/м) гуанидин тиоцианат, 6 % (м/о) полидоканол, 1 % (м/о) дитиотреитол, дигидрат цитрата натрия	600 мл (15 × 40 мл)	  **ОПАСНО** H302: Вредно при проглатывании. H314 Вызывает серьезные ожоги кожи и повреждения глаз. H412: Вредно для водной флоры и фауны с долгосрочными последствиями. EUH032: При контакте с кислотой выделяет особо токсичный газ. P273: Избегать попадания в окружающую среду. P280: использовать средства для защиты глаз/лица. P301 + P330 + P331 ПРИ ПРОГЛАТЫВАНИИ: Прополоскать рот. НЕ вызывать рвоту. P303 + P361 + P353 ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ (или волосы): немедленно снять всю загрязненную одежду. Промыть кожу водой. P304 + P340 + P310: ПРИ ВДЫХАНИИ: вынести пострадавшего на свежий воздух и обеспечить ему полный покой в удобном для дыхания положении. Немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту. P305 + P351 + P338 + P310: ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: осторожно промыть глаза водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы пользуетесь ими и если это легко сделать. Продолжить промывание глаз. Немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту. 593-84-0 Гуанидин тиоцианат 9002-92-0 Полидоканол

* Данный реагент не входит в набор **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative. См. перечень необходимых дополнительных материалов (Табл. 11 и Табл. 12).

** Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Требования к условиям хранения реагентов

Условия хранения и использования реагентов приведены в Табл. 6, Табл. 7 и Табл. 8. При хранении и использовании реагента для обработки образцов перед выделением **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent (SPER), используемого в аналитическом процессе для образцов СКК, необходимо соблюдать условия, приведенные в Табл. 9 и Табл. 10.

Когда реагенты не загружены в систему **cobas**® 5800 или **cobas**® 6800/8800, они должны храниться при температурах, указанных в Табл. 6.

Табл. 6 Хранение реагентов (когда реагенты не загружены в систему)

Реагент	Температура хранения
cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	2–8 °C
cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit	2–8 °C
cobas® NHP Negative Control Kit	2–8 °C
cobas omni Lysis Reagent	2–8 °C
cobas omni MGP Reagent	2–8 °C
cobas omni Specimen Diluent	2–8 °C
cobas omni Wash Reagent	15–30 °C

Требования к условиям использования реагентов для системы cobas® 5800

Когда реагенты загружены в систему **cobas**® 5800, они хранятся при необходимых температурах и их сроки годности отслеживаются системой. Система допускает использование реагентов, только если они соответствуют всем условиям, приведенным в Табл. 7. Система автоматически блокирует использование реагентов с истекшим сроком годности. Табл. 7 содержит сведения об условиях использования реагентов в соответствии с требованиями системы **cobas**® 5800.

Табл. 7 Требования системы **cobas**® 5800 к срокам хранения реагентов

Реагент	Срок годности набора	Стабильность открытого набора	Число постановок, для которых может использоваться набор	Стабильность на борту
cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	Не истек	90 дней после первого использования	Максимум 40 постановок	Максимум 36 дней *
cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit	Не истек	Неприменимо **	Неприменимо	Максимум 36 дней *
cobas® NHP Negative Control Kit	Не истек	Неприменимо **	Неприменимо	Максимум 36 дней *
cobas omni Lysis Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni MGP Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni Specimen Diluent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni Wash Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо

* Время определяется после первой загрузки реагента в систему **cobas**® 5800.

** Реагент для однократного применения.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Требования к условиям использования реагентов для систем cobas® 6800/8800

Когда реагенты загружены в системы **cobas**® 6800/8800, они хранятся при необходимых температурах и их сроки годности отслеживаются системой. Системы **cobas**® 6800/8800 допускают использование реагентов, только если они соответствуют всем условиям, приведенным в Табл. 8. Система автоматически блокирует использование реагентов с истекшим сроком годности. Табл. 8 содержит сведения об условиях использования реагентов в соответствии с требованиями систем **cobas**® 6800/8800.

Табл. 8 Требования систем **cobas**® 6800/8800 к срокам хранения реагентов

Реагент	Срок годности набора	Стабильность открытого набора	Число постановок, для которых может использоваться набор	Стабильность после загрузки (общее время в системе, вне холодильника)
cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	Не истек	90 дней после первого использования	Максимум 40 постановок	Максимум 40 часов
cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit	Не истек	Неприменимо [a]	Неприменимо	Максимум 8 часов
cobas® NHP Negative Control Kit	Не истек	Неприменимо [a]	Неприменимо	Максимум 10 часов
cobas omni Lysis Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni MGP Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni Specimen Diluent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni Wash Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо

[a] Реагенты для однократного применения.

* Время определяется после первой загрузки реагента в системы **cobas**® 6800/8800.

Реагент для обработки образцов перед выделением **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent (используемый в аналитическом процессе для образцов СКК) необходимо хранить при соответствующей температуре, указанной в Табл. 9.

Табл. 9 Хранение реагента для обработки образцов перед выделением **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent

Реагент	Температура хранения
cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent	2–8 °C

Реагент для обработки образцов перед выделением **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent сохраняет стабильность в течение всего заявленного срока годности. После вскрытия реагент стабилен 30 дней при температуре 2–8 °C (в том числе суммарно до 13 часов при 30 °C) или до истечения срока годности, если он наступит раньше, как указано в Табл. 10.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 10 Условия истечения срока годности реагента для обработки образцов перед выделением **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent

Реагент	**Срок годности набора**	**Стабильность открытого набора**	**Число постановок, для которых может использоваться набор**	**Стабильность при хранении вне холодильника при 30 °C (кумулятивное время хранения)**
cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent	Не истек	30 дней после первого использования	Неприменимо	Максимум 13 часов

Дополнительные необходимые материалы для системы cobas® 5800

Табл. 11 Реагенты и расходные материалы для работы с системой **cobas**® 5800

Материал	**P/N**
Планшет для обработки образцов **cobas omni** 24	08413975001
Амплификационный планшет **cobas omni** 24	08499853001
Планшет для жидких отходов **cobas omni** 24	08413983001
Наконечники CORE TIPS с фильтром, 1 мл	04639642001
Наконечники CORE TIPS с фильтром, 300 мкл	07345607001
Контейнер для жидких отходов **cobas omni**	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Пакет для твердых отходов или Пакет для твердых отходов с вставкой	07435967001 или 08030073001

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Дополнительные необходимые материалы для систем cobas® 6800/8800

Табл. 12 Реагенты и расходные материалы для работы с системами **cobas**® 6800/8800

Материал	**P/N**
Планшет для обработки образцов **cobas omni**	05534917001
Амплификационный планшет **cobas omni**	05534941001
Наконечники **cobas omni**	05534925001
Контейнер для жидких отходов **cobas omni**	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Пакет для твердых отходов и контейнер для твердых отходов или Пакет для твердых отходов с вставкой и выдвижной контейнер	07435967001 и 07094361001 или 08030073001 и 08387281001

Табл. 13 Прочие расходные материалы, необходимые исключительно для работы с образцами СКК

Материалы
Карточки из фильтровальной бумаги Whatman 903®, карточки для взятия образца Munktell TFN или эквивалентные им (диаметр капли 12–13 мм)
Пробирки объемом 5 мл со внутренней резьбой, диаметр 12,5 мм, полипропиленовые (например, Cryo.s™), с крышками
Термомиксер Eppendorf Thermomixer (например, модель R 5355 или эквивалентная) с термоблоком для 24 криопробирок
Стерильные или одноразовые щипцы или пинцет
Повторно герметизируемые пакеты и пакетики с дессикантом (для хранения образцов СКК)

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Необходимое оборудование и программное обеспечение

На приборе **cobas**® 5800 должны быть установлены программное обеспечение **cobas**® 5800 и аналитический пакет **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative для системы **cobas**® 5800, SW **cobas**® 5800 HIV-1/2 Qual-Serum/Plasma ASAP и (или) SW **cobas**® 5800 HIV-1/2 Qual-DBS ASAP. Программное обеспечение для управления данными Data Manager и ПК для системы **cobas**® 5800 поставляется вместе с системой.

На приборе(ах) должны быть установлены программное обеспечение **cobas**® 6800/8800 и аналитические пакеты **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative для систем **cobas**® 6800/8800, SW **cobas**® HIV-1/2 Qual-Serum/Plasma ASAP и (или) SW **cobas**® HIV-1/2 Qual-DBS ASAP. Сервер Instrument Gateway (IG) поставляется вместе с системой.

Табл. 14 Приборы

Оборудование	**P/N**
Система **cobas**® 5800	08707464001
Система **cobas**® 6800 (опция — подвижная)	05524245001 и 06379672001
Система **cobas**® 6800 (фиксированная)	05524245001 и 06379664001
Система **cobas**® 8800	05412722001
Модуль подачи образцов	06301037001

См. дополнительную информацию в поддержке пользователя и (или) руководстве пользователя системы **cobas**® 5800 или систем **cobas**® 6800/8800.

Примечание. Обратитесь в ваше региональное представительство Roche за подробным списком штативов для образцов, штативов для засоренных наконечников и лотков для штативов, подходящих приборам.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Меры предосторожности и правила работы

Меры предосторожности

Как и при выполнении любых тестов, соблюдение правил надлежащей лабораторной практики является условием качественного выполнения данного теста. Вследствие высокой аналитической чувствительности теста необходимо тщательно оберегать от контаминации реагенты и амплификационные смеси.

- Только для диагностики *in vitro*.
- Данный тест не предназначен для скрининга доноров крови или плазмы.
- Все образцы нужно рассматривать как потенциально инфекционные и соблюдать при работе с ними правила биологической безопасности, приведенные в документах Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories и CLSI Document M29-A4. [18, 19] Только персонал, обученный работе с инфекционными материалами, а также работе с тестом **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative и системами **cobas**® 5800/6800/8800, может выполнять данную процедуру.
- Все материалы человеческого происхождения должны рассматриваться как потенциально инфекционные, работать с ними нужно с соблюдением стандартных мер предосторожности. В случае утечки немедленно проведите дезинфекцию, следуя стандартным инструкциям, принятым в вашей лаборатории.
    - При разливе образцов сухих капель крови, растворенных в реагенте для обработки образцов перед выделением **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent (содержит гуанидина тиоцианат), не допускайте обработки области разлива дезинфицирующими средствами, содержащими гипохлорит натрия (такими как отбеливатель). Данная смесь может выделять высокотоксичный газ.
- Набор контролей **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit и набор отрицательных контролей **cobas**® NHP Negative Control Kit содержат плазму, полученную из крови человека. Источник был протестирован в лицензированных тест-системах для выявления антител и оказался нереактивным по антителам к ВИЧ-1/ВИЧ-2. Тестирование нормальной плазмы человека методом ПЦР также подтвердило отсутствие РНК ВИЧ-1 (групп M и O) и РНК ВИЧ-2. Ни один из известных методов не может обеспечить полную гарантию отсутствия инфекционных агентов в продуктах крови человека.
- **Не замораживайте цельную кровь и другие образцы в первичных пробирках.**
- Реагент для обработки образцов перед выделением **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent чувствителен к воздействию света и поставляется в светонепроницаемых бутылочках.
- Для оптимального выполнения теста используйте только входящие в состав системы или рекомендованные для нее производителем расходные материалы.
- Паспорта безопасности материалов (SDS) доступны по запросу в вашем региональном представительстве компании Roche.
- Внимательно следуйте рекомендациям и инструкциям для корректного проведения теста. Любое отклонение от инструкции может повлиять на результаты теста.
- Ложноположительные результаты могут быть получены при отсутствии адекватного контроля перекрестных контаминаций образцов на этапах пробоподготовки.
- О любых серьезных инцидентах, имевших место при работе с данным тестом, сообщайте в местный уполномоченный орган.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Обращение с реагентами

- Работайте со всеми реагентами, контролями и образцами в соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики для предотвращения перекрестной контаминации образцов и контролей.
- Перед началом работы осмотрите все кассеты реагентов, дилюент, лизирующий реагент, промывочный реагент и реагент для обработки образцов перед выделением **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent (необходимый исключительно для работы с образцами СКК) и убедитесь в отсутствии протекания. При наличии протекания не используйте данный материал для постановки теста.
- Лизирующий реагент **cobas omni** Lysis Reagent и реагент для обработки образцов перед выделением **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent содержат гуанидин тиоцианат — потенциально опасное химическое вещество. Не допускайте попадания реагента на кожу, в глаза, на слизистые оболочки. В случае попадания немедленно смойте большим количеством воды; в противном случае может возникнуть ожог.
- Реагенты наборов **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative, реагент **cobas omni** MGP Reagent и дилюент для образцов **cobas omni** Specimen Diluent содержат в качестве консерванта азид натрия. Не допускайте попадания данных реагентов на кожу, в глаза, на слизистые оболочки. В случае попадания немедленно смойте большим количеством воды; в противном случае может возникнуть ожог. При проливе этих реагентов промойте их водой и затем вытрите.
- Не допускайте контакта лизирующего реагента **cobas omni** Lysis Reagent или реагента для обработки образцов перед выделением **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent, содержащих гуанидина тиоцианат, с раствором гипохлорита натрия (отбеливателя). Данная смесь может выделять высокотоксичный газ.
- Утилизируйте все материалы, контактировавшие с образцами и реагентами, в соответствии с государственными, федеральными и региональными правилами.

Надлежащая лабораторная практика

- Не пипетируйте ртом.
- Не ешьте, не пейте и не курите в рабочих лабораторных помещениях.
- Работайте со всеми реагентами и образцами в средствах для защиты глаз, лабораторном халате и одноразовых перчатках. Для предотвращения контаминаций меняйте перчатки после работы с образцами, прежде чем начать работу с реагентами наборов **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative и **cobas omni**. Не допускайте контаминации перчаток при работе с образцами и контролями.
- Тщательно мойте руки после работы с образцами и компонентами набора и после снятия перчаток.
- Тщательно очищайте и дезинфицируйте все рабочие поверхности свежеприготовленным 0,5%-м раствором гипохлорита натрия в дистиллированной или деионизованной воде (разведите бытовую хлорку в соотношении 1:10), затем протирайте их 70%-м этанолом.
- При разлитии материала в приборе **cobas**® 5800 проведите очистку и дезинфекцию поверхности прибора(ов) в соответствии с инструкциями в поддержке пользователя и (или) руководстве пользователя системы **cobas**® 5800.
- При разлитии материала в приборе **cobas**® 6800/8800 проведите очистку и дезинфекцию поверхности прибора(ов) в соответствии с инструкциями в поддержке пользователя и (или) руководстве пользователя систем **cobas**® 6800/8800.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Сбор, транспортировка и хранение образцов

Примечание. Работайте со всеми образцами и контролями как с потенциально инфекционными материалами.
Храните все образцы при рекомендованных температурах.
Стабильность образцов снижается при повышенных температурах.
При работе с замороженными образцами во вторичных пробирках поместите образцы в условия комнатной температуры (15–30 °C) до полного оттаивания, затем недолго перемешайте (например, на вортексе в течение 3–5 секунд) и осадите в центрифуге весь объем образца на дне пробирки.

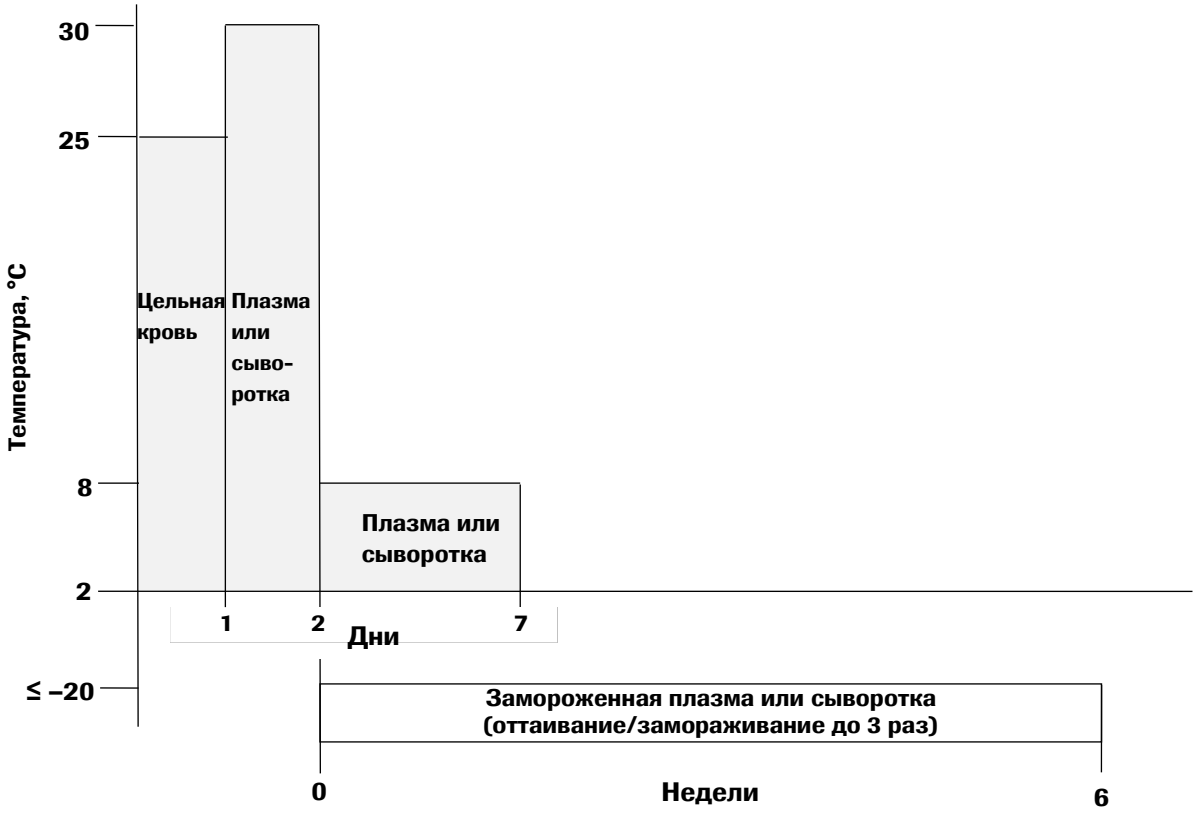
Образцы

Образцы плазмы с ЭДТА и сыворотки крови

- Цельная кровь должна быть собрана в пробирки для отделения сыворотки SST™, пробирки для отделения плазмы BD Vacutainer® PPT™ для молекулярной диагностики или в стерильные пробирки с ЭДТА в качестве антикоагулянта. Следуйте инструкциям производителя пробирок.
- Образцы цельной крови, собранные в пробирки для отделения сыворотки SST™, пробирки для отделения плазмы BD Vacutainer® PPT™ для молекулярной диагностики или в стерильные пробирки с ЭДТА в качестве антикоагулянта, перед отделением плазмы или сыворотки могут храниться и транспортироваться в течение 24 часов при температуре от 2 °C до 25 °C. Центрифугирование необходимо проводить в соответствии с инструкциями производителя.
- После отделения плазмы с ЭДТА или сыворотки образцы могут храниться во вторичных пробирках до 24 часов при температуре 30 °C и далее до 5 дней при температуре 2–8 °C или до 6 недель при температуре ≤ –20 °C. Для более длительного хранения рекомендуется температура ≤ –60 °C.
- Образцы плазмы и сыворотки стабильны до трех циклов оттаивания/замораживания при хранении при температуре ≤ –20 °C.
- Условия хранения образцов см. в Рис. 1.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Рис. 1 Условия хранения образцов цельной крови, плазмы и сыворотки



- Если необходимо транспортировать образцы, они должны быть упакованы и маркированы в соответствии с правилами транспортировки образцов и инфекционных агентов, действующими в вашей стране, и (или) международными правилами.

Образцы сухой капли крови

- Собирайте образцы СКК, используя соответствующие клинические процедуры.
- Рекомендуется наносить не менее 70 мкл капиллярной крови внутрь каждого очерченного круга на карточке для СКК.
- Убедитесь, что ОБЕ стороны бумаги пропитаны и полностью заполнен очерченный круг.
- Оставьте СКК для высыхания при комнатной температуре (18–25 °C) не менее чем на 3 часа, защитив их от прямых солнечный лучей.
- Подробные сведения приведены во вкладышах к наборам фильтровальной бумаги.
- Рекомендуется готовить, по меньшей мере, по 3 бумажных диска для каждого образца пациента.
- СКК следует хранить в отдельных повторно герметизируемых пакетах с пакетиком с дессикантом в каждом пакете.
- СКК можно транспортировать или хранить при 15–30 °C в течение трех месяцев.
- Если необходимо транспортировать образцы, они должны быть упакованы и маркированы в соответствии с правилами транспортировки образцов и инфекционных агентов, действующими в вашей стране, и (или) международными правилами.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Инструкция по работе с набором

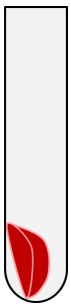
Рекомендации по процедуре

- Не используйте реагенты **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative, набор контролей **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit, набор отрицательных контролей **cobas**® NHP Negative Control Kit, реагенты **cobas omni** и реагент для обработки образцов перед выделением **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent после истечения их срока годности.
- Не используйте повторно расходные материалы. Они предназначены только для однократного применения.
- Инструкции по эксплуатации и обслуживанию приборов приведены в поддержке пользователя и (или) руководстве пользователя системы **cobas**® 5800 или систем **cobas**® 6800/8800.

Подготовка образца сухой капли крови

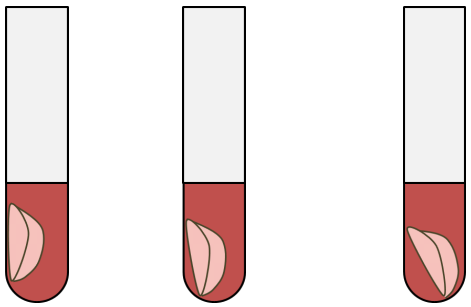
- Перед использованием реагента для обработки образцов перед выделением **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent (SPER) дайте ему нагреться до комнатной температуры.
- Вырежьте одну СКК с карточки для СКК.
- Перенесите каплю в пробирку (объемом 5 мл, с внутренней резьбой, диаметром 12,5 мм, из полипропилена [например, Cryo.s™]), используя стерильные или одноразовые щипцы или пинцеты.
- Убедитесь, что СКК расположена в нижней части пробирки, как показано на Рис. 2.
- Внесите 1150 мкл SPER в пробирку, содержащую СКК, и закройте пробирку.
- Убедитесь, что СКК полностью покрыта SPER.
- Установите пробирки в каждое из гнезд с 1 по 24 предварительно разогретого термомиксера Eppendorf Thermomixer (например, модели R 5355 либо эквивалентной) с термоблоком, рассчитанным на 24 криопробирки, и инкубируйте в течение 10 минут при температуре 56 °C на скорости 1000 об/мин, чтобы выделить вирус из сухой цельной крови.
- Откройте пробирки и убедитесь, что СКК прикреплена к стенке пробирки (Рис. 3), чтобы избежать образования сгустков.
- Удалите любые возможные пленки выше уровня жидкости в пробирке (Рис. 4) с помощью стерильного наконечника для пипетки во избежание преждевременного срабатывания датчика уровня.
- Перенесите пробирки в систему **cobas**® 5800 или системы **cobas**® 6800/8800.

Рис. 2 СКК в пробирке



Валидно

Рис. 3 Расположение СКК



Валидно | Валидно | Потенциальный риск образования сгустка

Рис. 4 Пленка жидкости



Потенциальный риск преждевременного срабатывания датчика

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Выполнение теста cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative на системе cobas® 5800

Тест **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative можно проводить с необходимым объемом образца 650 мкл (аналитический процесс для образцов плазмы/сыворотки крови; обрабатываемый объем — 500 мкл) или 1150 мкл реагента для обработки образцов перед выделением **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent (аналитический процесс для образцов СКК; обрабатываемый объем — 850 мкл). Обратите внимание, что образцы СКК можно запускать в режиме смешанной постановки с аналитическими процессами для плазмы, сыворотки или **cobas**® HIV-1 для образцов на PSC. Процедура теста подробно описана в поддержке пользователя и (или) руководстве пользователя системы **cobas**® 5800. Рис. 5 ниже отражает схему постановки теста.

Рис. 5 Процедура теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative в системе **cobas**® 5800

1 Войти в систему

2 Загрузка образцов в систему:
- Загрузить штативы для образцов в систему
- Система подготовится автоматически
- Задать тесты

3 Пополнение реагентов и расходных материалов по запросу системы:
- Загрузить тест-специфичную(ые) кассету(ы) реагентов
- Загрузить мини-штативы контролей
- Загрузить наконечники обработки
- Загрузить наконечники элюата
- Загрузить планшеты обработки
- Загрузить планшеты для жидких отходов
- Загрузить амплификационные планшеты
- Загрузить кассету MGP
- Пополнить дилюент для образцов
- Пополнить лизирующий реагент
- Пополнить промывочный реагент

4 Запустить постановку нажатием кнопки «Начать обработку» в пользовательском интерфейсе; все последующие постановки будут запускаться автоматически, если запуск не отложен вручную

5 Просмотр и экспорт результатов

6 Извлеките и закройте все пробирки с образцами, отвечающие требованиям к минимальному объему, если они необходимы для будущего использования

Очистка прибора:
- Выгрузить пустые мини-штативы контролей
- Выгрузить пустую(ые) тест-специфичную(ые) кассету(ы) реагентов
- Освободить секцию амплификационных планшетов
- Удалить жидкие отходы
- Удалить твердые отходы

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Постановка теста cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative в системах cobas® 6800/8800

Тест **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative можно проводить с минимальным необходимым объемом образца 650 мкл (аналитический процесс для образцов плазмы/сыворотки крови; обрабатываемый объем — 500 мкл) или 1150 мкл реагента для обработки образцов перед выделением **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent (аналитический процесс для образцов СКК; обрабатываемый объем — 850 мкл). Обратите внимание, что аналитический процесс **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative для образцов сухой капли крови проходил оценку в режиме смешанной постановке только с аналитическим процессом **cobas**® HIV-1 для образцов на PSC. Процедура теста подробно описана в поддержке пользователя и (или) руководстве пользователя систем **cobas**® 6800/8800. Рис. 6 ниже отражает схему постановки теста.

Рис. 6 Процедура теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative в системах **cobas**® 6800/8800

1	Войти в систему Нажать кнопку «Старт», чтобы подготовить систему Задать тесты
2	Пополнение реагентов и расходных материалов по запросу системы: • Загрузить тест-специфичную кассету реагентов • Загрузить кассеты с контролями • Загрузить наконечники для дозаторов • Загрузить планшеты обработки • Загрузить реагент MGP • Загрузить амплификационные планшеты • Пополнить дилюент для образцов • Пополнить лизирующий реагент • Пополнить промывочный реагент
3	Загрузка образцов в систему: • Загрузить штатив для образцов и штативы для засоренных наконечников в модуль подачи образцов • Подтвердить, что образцы были приняты в модуль переноса образцов
4	Начните постановку, нажав кнопку «Ручной старт» в пользовательском интерфейсе, в ином случае постановка начнется автоматически через 120 минут или если партия заполнена
5	Просмотр и экспорт результатов
6	Извлеките и закройте все пробирки с образцами, отвечающие требованиям к минимальному объему, если они необходимы для будущего использования Очистка прибора: • Выгрузить пустые кассеты для контролей • Освободить секцию амплификационных планшетов • Удалить жидкие отходы • Удалить твердые отходы

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Результаты

Система **cobas**® 5800 и системы **cobas**® 6800/8800 автоматически обнаруживают и дифференцируют ВИЧ-1 и ВИЧ-2 одновременно в образцах и контролях, отображая достоверность теста, общие результаты, а также результаты по отдельным мишеням.

Контроль качества и валидность результатов в системе cobas® 5800

- Один отрицательный контроль нормальной плазмы человека [(–) C] и два положительных контроля [HIV-1M/HIV-2 (+)C и HIV-1O (+)C] обрабатываются по крайней мере каждые 72 часа или с каждым новым лотом набора. Положительные и (или) отрицательные контроли могут быть включены чаще на основе лабораторных правил и (или) местных нормативных требований.
- В программе системы **cobas**® 5800 и (или) отчете проверьте наличие флагов и соответствующих им результатов для проверки валидности постановки.

Невалидность результатов определяется программой **cobas**® 5800 автоматически на основании невалидных результатов для отрицательного или положительных контролей.

ПРИМЕЧАНИЕ. Система **cobas**® 5800 поставляется со стандартными настройками включения набора контролей (положительных и отрицательных) в каждую постановку, но может быть настроена на менее частое его включение с периодичностью до 72 часов в зависимости от лабораторных правил и (или) местных нормативных требований. Обратитесь к инженеру по обслуживанию Roche и (или) в службу технической поддержки Roche за дополнительной информацией.

Результаты тестирования контролей в системе cobas® 5800

Результаты для контролей отображаются в программе **cobas**® 5800 в приложении «Контроли».

- Контроли отмечены как «Валидно» в колонке «Результат контроля», если все мишени контроля признаны валидными. Контроли отмечены как «Невалидно» в колонке «Результат контроля», если все или одна мишень контроля признаны невалидными.
- Контроли, отмеченные как «Невалидно», отображаются с флагом в колонке «Флаги». Дополнительные сведения о том, почему контроль отображается невалидным, включая информацию о флаге, доступны в подробном представлении.
- Если один из положительных контролей невалиден, повторите тестирование всех положительных контролей и всех связанных образцов. Если отрицательный контроль невалиден, повторите тестирование всех контролей и всех связанных с ними образцов.

Контроль качества и валидность результатов в системах cobas® 6800/8800

- Один отрицательный контроль нормальной плазмы человека [(–) C] и два положительных контроля [HIV-1M/HIV-2 (+)C и HIV-1O (+)C] обрабатываются с каждой постановкой.
- В программе **cobas**® 6800/8800 или отчете проверьте наличие флагов и соответствующих им результатов для проверки валидности постановки.
- Постановка валидна, если ни для одного из трех контролей нет сигнальных сообщений.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Невалидность результатов определяется программой **cobas**® 6800/8800 автоматически на основании невалидных результатов для отрицательного и положительных контролей.

Флаги контролей в системах cobas® 6800/8800

Табл. 15 Флаги отрицательного и положительных контролей

Отрицательный контроль	**Флаг**	**Результат**	**Интерпретация**
(–) C	Q02 (Невалидные результаты постановки для партии контролей)	Invalid	Вся постановка признается невалидной, если невалиден результат для (–) C.
Положительный контроль	**Флаг**	**Результат**	**Интерпретация**
HIV-1M/HIV-2 (+)C	Q02 (Невалидные результаты постановки для партии контролей)	Invalid	Вся постановка признается невалидной, если невалиден результат для HIV-1M/HIV-2 (+)C.
HIV-1O (+)C	Q02 (Невалидные результаты постановки для партии контролей)	Invalid	Вся постановка признается невалидной, если невалиден результат для HIV-1O (+)C.

Если постановка невалидна, необходимо повторить всю процедуру постановки теста, включая образцы и контроли.

(-) C обозначает отрицательный контроль NHP, HIV-1M/HIV-2 (+)C обозначает положительный контроль **cobas**® HIV-1M/HIV-2, а HIV-1O (+)C обозначает положительный контроль **cobas**® HIV-1O в программном обеспечении **cobas**® 6800/8800.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Интерпретация результатов в системе cobas® 5800

Результаты образцов отображаются в программе **cobas**® 5800 в приложении «Результаты».

При получении валидных результатов постановки для партии контролей проверьте наличие флагов для каждого отдельного образца в программе системы **cobas**® 5800 и (или) отчете. Интерпретация результатов должна быть следующей:

- Валидная постановка контроля может содержать как валидные, так и невалидные результаты для образцов.
- Образцы, связанные с валидной постановкой для партии контролей, отображаются как «Валидно» в колонке «Результат контроля», если все результаты для мишеней контроля признаны валидными. Образцы, связанные с невалидной постановкой для партии контролей, отображаются как «Невалидно» в колонке «Результат контроля», если все результаты для мишеней контроля признаны невалидными.
- Если связанные с результатом образца контроли невалидны, к результату будет добавлен соответствующий флаг из перечисленных ниже.
    - Q05D: валидность результата не подтверждена из-за наличия невалидного положительного контроля.
    - Q06D: валидность результата не подтверждена из-за наличия невалидного отрицательного контроля.
- Значения в колонке «Результаты» для результата отдельной мишени образца следует интерпретировать как показано в Табл 16.
- Если одна или несколько мишеней образца отмечены как «Невалидно», в программе **cobas**® 5800 отобразится флаг в колонке «Флаги». Дополнительные сведения о том, почему мишени образца отображаются невалидными, включая информацию о флаге, доступны в подробном представлении.

Результаты и их соответствующая интерпретация для обнаружения вируса ВИЧ-1 и ВИЧ-2 показаны ниже (Табл 16).

Табл 16 Интерпретация результатов по отдельным мишеням в системе **cobas**® 5800

Результат		Интерпретация
HIV-1 Reactive	**HIV-2 Reactive**	Все запрашиваемые результаты валидны. Сигнал мишени ВИЧ-1 и ВИЧ-2 обнаружен.
HIV-1 Reactive	HIV-2 Non-Reactive	Все запрашиваемые результаты валидны. Сигнал мишени ВИЧ-1 обнаружен. Сигнал мишени ВИЧ-2 отсутствует.
HIV-1 Non-Reactive	**HIV-2 Reactive**	Все запрашиваемые результаты валидны. Сигнал мишени ВИЧ-1 отсутствует. Сигнал мишени ВИЧ-2 обнаружен.
HIV-1 Non-Reactive	HIV-2 Non-Reactive	Все запрашиваемые результаты валидны. Сигнал мишени ВИЧ-1 или ВИЧ-2 отсутствует.
Invalid	**Invalid**	Результаты по ВИЧ-1 и ВИЧ-2 невалидны. Для получения валидных результатов по ВИЧ-1 и ВИЧ-2 исходный образец следует протестировать повторно. Если результаты снова будут невалидны, используйте новый образец.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Интерпретация результатов в системах cobas® 6800/8800

Для валидной постановки проверьте наличие флагов для каждого образца в программе систем **cobas**® 6800/8800 или отчете. Интерпретация результатов должна быть следующей:

- Валидная постановка может содержать как валидные, так и невалидные результаты для образцов.
- Образцы получают отметку «Да» в колонке «Валидно», если все требуемые результаты для мишеней признаны валидными. Для образцов с отметкой «Нет» в колонке «Валидно» могут потребоваться дополнительные сведения и действия.
- Значения в колонке «Общий результат» для индивидуальных образцов следует интерпретировать, как показано далее.
    - Реактивный — все запрашиваемые результаты являются реактивными или один из запрашиваемых результатов является реактивным, а другой нереактивным.
    - Нереактивный — все запрашиваемые результаты являются нереактивными.
    - Невалидный — по меньшей мере один запрашиваемый результат невалиден.
- Зарегистрированные результаты по мишеням для индивидуальных образцов валидны, если не указано иное.

Результаты и их соответствующая интерпретация для обнаружения вируса ВИЧ-1 и ВИЧ-2 показаны в Табл. 17.

Табл. 17 Интерпретация результатов по отдельным мишеням в системах **cobas**® 6800/8800

Valid	Overall Result	Target 1	Target 2	Интерпретация
Yes	**Reactive**	HIV-1 Reactive	HIV-2 Reactive	Все запрашиваемые результаты валидны. Сигнал мишени ВИЧ-1 и ВИЧ-2 обнаружен.
Yes	**Reactive**	HIV-1 Reactive	HIV-2 Non-Reactive	Все запрашиваемые результаты валидны. Сигнал мишени ВИЧ-1 обнаружен. Сигнал мишени ВИЧ-2 отсутствует.
Yes	**Reactive**	HIV-1 Non-Reactive	HIV-2 Reactive	Все запрашиваемые результаты валидны. Сигнал мишени ВИЧ-1 отсутствует. Сигнал мишени ВИЧ-2 обнаружен.
Yes	**Non-Reactive**	HIV-1 Non-Reactive	HIV-2 Non-Reactive	Все запрашиваемые результаты валидны. Сигнал мишени ВИЧ-1 или ВИЧ-2 отсутствует.
No	**Invalid**	Invalid	Invalid	Результаты по ВИЧ-1 и ВИЧ-2 невалидны. Для получения валидных результатов по ВИЧ-1 и ВИЧ-2 исходный образец следует протестировать повторно. Если результаты снова будут невалидны, используйте новый образец.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Ограничения процедуры

- Тест **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative валидирован только для работы с набором контролей **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit, набором отрицательных контролей **cobas**® NHP Negative Control Kit, реагентом **cobas omni** MGP Reagent, лизирующим реагентом **cobas omni** Lysis Reagent, дилюентом для образцов **cobas omni** Specimen Diluent, промывочным реагентом **cobas omni** Wash Reagent и реагентом для обработки образцов перед выделением **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent (используемым в аналитическом процессе для сухой каплей крови) в системах **cobas**® 5800/6800/8800.
- Надежность результатов зависит от правильного выбора типа образца (плазма с ЭДТА или сыворотка) и правильного сбора образцов, а также соблюдения процедур их хранения и использования. Использование теста с другими типами образцов влечет риск получения неточных результатов.
- Детекция нуклеиновой кислоты ВИЧ-1 и ВИЧ-2 зависит от количества вирусных частиц, содержащихся в образце, и может быть обусловлена порядком сбора, хранения и использования образцов, факторами пациента (например, возраст, наличие симптомов) и (или) стадией инфекции.
- Редкие мутации в высококонсервативных участках вирусного генома, являющихся мишенями теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative, могут препятствовать посадке праймеров или зондов и в результате приводить к неспособности обнаружить наличие вируса.
- Вследствие естественных различий между технологиями пользователю рекомендуется, прежде чем заменить одну технологию на другую, провести корреляционные испытания для двух методов, чтобы оценить возможные различия между технологиями. Пользователи должны следовать политике и процедурам, принятым в их учреждении.
- Тест **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative не предназначен для применения в качестве скринингового теста на присутствие ВИЧ-1/ВИЧ-2 в донорской крови или ее продуктах.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Доклинические испытания теста

Основные рабочие характеристики, определяемые в системах cobas® 6800/8800

Предел обнаружения (LoD)

Международные стандарты ВОЗ/первичные стандарты Roche

Предел обнаружения теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative был определен с использованием следующих стандартов:

- 3-й международный стандарт ВОЗ для РНК ВИЧ-1 группы M (код NIBSC 10/152) для образцов плазмы с ЭДТА, сыворотки и СКК;
- международный стандарт ВОЗ для РНК ВИЧ-2 (код NIBSC 08/150) для образцов плазмы и сыворотки;
- первичные стандарты Roche для РНК ВИЧ-2 группы O для образцов СКК;
- первичные стандарты Roche для РНК ВИЧ-1 группы O для образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки.

В настоящее время отсутствует международный стандарт для РНК ВИЧ-1 группы O. Стандарт Roche РНК ВИЧ-1 группы O прослеживается до референсной панели № 1 лот 01 РНК ВИЧ-1 субтипа CBER. Первичные стандарты Roche для РНК ВИЧ-1 группы O получены из коммерчески доступных запасов культурального вируса, P/N 2420 (номер по каталогу 500493, SeraCare Life Sciences). Стандарт Roche РНК ВИЧ-2 прослеживается до Международного стандарта ВОЗ для РНК ВИЧ-2 (код NIBSC 08/150). Первичные стандарты Roche для РНК ВИЧ-2 группы O получены из коммерчески доступных запасов культурального вируса, P/N HIV-2 NIH-Z (номер по каталогу 10-27-000, Applied Biotechnologies, Inc.). Одна копия РНК ВИЧ-1 эквивалентна 1,7 международным единицам (МЕ), а одна копия РНК ВИЧ-2 эквивалентна 0,2 МЕ.

Были подготовлены серии разведения стандартов в ВИЧ-отрицательной плазме человека с ЭДТА, сыворотке или цельной крови для СКК. Панели из пяти или шести концентраций, а также негативный образец тестировали с использованием трех лотов наборов реагентов **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative в нескольких постановках в течение нескольких дней несколькими операторами на нескольких приборах.

Для каждого вируса определяли предел обнаружения (LoD) методом 95 % PROBIT анализа данных, объединенных для серий разведений и лотов набора реагентов, а также определяли нижний и верхний пределы 95%-го доверительного интервала (Табл. 18). Показатели частоты реактивности при определении LoD для каждого вируса приведены в Табл. 19 до Табл. 21.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 18 Результаты определения LoD методом 95 % PROBIT анализа данных, полученных по вирусным стандартам в плазме с ЭДТА, сыворотке и образцах СКК

Матрикс	Аналит	Единицы измерения	LoD	Нижний предел доверительного интервала 95 %	Верхний предел доверительного интервала 95 %
Плазма с ЭДТА	ВИЧ-1 группа M	копии/мл	12,6	10,9	15,2
	ВИЧ-1 группа O	копии/мл	14,8	12,8	17,7
	ВИЧ-2	копии/мл	27,9	22,9	36,6
Сыворотка крови	ВИЧ-1 группа M	копии/мл	12,1	10,5	14,5
	ВИЧ-1 группа O	копии/мл	12,6	10,9	15,2
	ВИЧ-2	копии/мл	23,4	19,6	29,7
СКК	ВИЧ-1 группа M	копии/мл	255	224	299
	ВИЧ-2	копии/мл	984	856	1169

Табл. 19 Частота реактивности по ВИЧ-1 группы M в плазме с ЭДТА, сыворотке крови и образцах СКК

Матрикс	Концентрация РНК ВИЧ-1 группы M (копий/мл)	Количество реактивных результатов	Число валидных повторов	% реактивных результатов
Плазма с ЭДТА	40	189	189	100 %
	30	189	189	100 %
	20	187	189	99 %
	10	174	189	92 %
	5	124	189	66 %
	2,5	91	189	48 %
	0	0	189	0 %
Сыворотка крови	40	189	189	100 %
	30	189	189	100 %
	20	187	189	99 %
	10	176	189	93 %
	5	126	189	67 %
	2,5	86	189	46 %
	0	0	189	0 %
СКК	750	252	252	100 %
	600	252	252	100 %
	360	246	250	98 %
	180	220	249	88 %
	90	163	252	65 %
	45	109	250	44 %
	0	0	107	0 %

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 20 Частота реактивности по ВИЧ-1 группы О в плазме с ЭДТА и сыворотке крови

Матрикс	Концентрация РНК ВИЧ-1 группы О (копий/мл)	Количество реактивных результатов	Число валидных повторов	% реактивных результатов
Плазма с ЭДТА	40	189	189	100 %
	30	189	189	100 %
	20	185	188	98 %
	10	163	189	86 %
	5	117	189	62 %
	2,5	78	189	41 %
	0	0	189	0 %
Сыворотка крови	40	189	189	100 %
	30	189	189	100 %
	20	186	189	98 %
	10	173	189	92 %
	5	132	189	70 %
	2,5	91	189	48 %
	0	0	189	0 %

Табл. 21 Частота реактивности по ВИЧ-2 в плазме с ЭДТА, сыворотке крови и образцах СКК

Матрикс	Концентрация РНК ВИЧ-2 (копий/мл)	Количество реактивных результатов	Число валидных повторов	% реактивных результатов
Плазма с ЭДТА	80	126	126	100 %
	40	124	126	98 %
	20	115	126	91 %
	10	81	126	64 %
	5	61	126	48 %
	0	0	189	0 %
Сыворотка крови	80	126	126	100 %
	40	125	126	99 %
	20	114	126	90 %
	10	96	126	76 %
	5	49	126	39 %
	0	0	189	0 %
СКК	3000	252	252	100 %
	1450	241	247	98 %
	725	226	246	92 %
	362	167	248	67 %
	181	103	250	41 %
	0	0	108	0 %

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Внутрилабораторная воспроизводимость

Воспроизводимость теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative была определена с использованием следующих стандартов:

- вторичный стандарт Roche для ВИЧ-1 группы M
- первичный стандарт Roche для ВИЧ-2

В этом исследовании были протестированы две панели индивидуально подготовленной мишени ВИЧ-1 группы M и ВИЧ-2, каждая из которых состояла из 3 образцов панели в концентрациях приблизительно 0,6 ×, 1 × и 3 × LoD теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative. Тестирование выполняли при следующих переменных факторах:

- вариабельность между днями на протяжении 4 дней;
- вариабельность между лотами для 3 разных лотов набора реагентов теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative;
- вариабельность между приборами для 3 разных систем **cobas**® 6800/8800.

Приблизительно 84 повтора были протестированы с каждым из 3 образцов панели для каждого лота набора реагентов, всего 252 повтора для всех лотов набора реагентов на мишень. Воспроизводимость результатов оценивали путем расчета процента реактивных результатов теста для каждой концентрации для каждого из анализируемых переменных факторов.

Пределы двустороннего 95%-го доверительного интервала рассчитывали для каждой частоты обнаружения каждой из трех концентраций ВИЧ-1 группы M и ВИЧ-2, протестированных в течение 4 дней с 3 лотами набора реагентов на 3 системах **cobas**® 6800/8800. Было продемонстрировано, что результаты теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative воспроизводимы в течение нескольких дней с несколькими лотами набора реагентов на нескольких приборах. Результаты вариабельности между лотами набора реагентов приведены в Табл. 22 и в Табл. 23.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 22 Сводная информация по воспроизводимости между лотами набора реагентов теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative (плазма с ЭДТА)

Аналит	Концентрация	Лот набора реагентов	% реактивных (реактивные/валидные повторы)	Нижний предел доверительного интервала 95 %	Верхний предел доверительного интервала 95 %
ВИЧ-1 группа M	~3 × LoD	1	100 % (84/84)	95,7 %	100 %
		2	100 % (84/84)	95,7 %	100 %
		3	100 % (84/84)	95,7 %	100 %
	~1 × LoD	1	98,8 % (83/84)	93,5 %	100 %
		2	98,8 % (83/84)	93,5 %	100 %
		3	100 % (84/84)	95,7 %	100 %
	~0,6 × LoD	1	77,4 % (65/84)	67,0 %	85,8 %
		2	76,2 % (64/84)	65,7 %	84,8 %
		3	82,1 % (69/84)	72,3 %	89,6 %
ВИЧ-2	~3 × LoD	1	98,8 % (83/84)	93,5 %	100 %
		2	96,4 % (81/84)	89,9 %	99,3 %
		3	100 % (84/84)	95,7 %	100 %
	~1 × LoD	1	98,8 % (83/84)	93,5 %	100 %
		2	98,8 % (83/84)	93,5 %	100 %
		3	97,6 % (82/84)	91,7 %	99,7 %
	~0,6 × LoD	1	66,7 % (56/84)	55,5 %	76,6 %
		2	69,0 % (58/84)	58,0 %	78,7 %
		3	69,0 % (58/84)	58,0 %	78,7 %

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 23 Сводная информация по воспроизводимости между лотами набора реагентов теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative (СКК)

Аналит	Концентрация	Лот набора реагентов	% реактивных (реактивные/валидные повторы)	Нижний предел доверительного интервала 95 %	Верхний предел доверительного интервала 95 %
ВИЧ-1 группа M	~3 × LoD	1	100 % (84/84)	95,7 %	100 %
		2	100 % (83/83)	95,7 %	100 %
		3	97,6 % (82/84)	91,7 %	99,7 %
	~1 × LoD	1	96,4 % (81/84)	89,9 %	99,3 %
		2	96,4 % (81/84)	89,9 %	99,3 %
		3	95,2 % (80/84)	88,3 %	98,7 %
	~0,6 × LoD	1	88,0 % (73/83)	79,0 %	94,1 %
		2	83,3 % (70/84)	73,6 %	90,6 %
		3	88,1 % (74/84)	79,2 %	94,1 %
ВИЧ-2	~3 × LoD	1	100 % (83/83)	95,7 %	100 %
		2	100 % (84/84)	95,7 %	100 %
		3	100 % (83/83)	95,7 %	100 %
	~1 × LoD	1	97,6 % (82/84)	91,7 %	99,7 %
		2	97,6 % (82/84)	91,7 %	99,7 %
		3	98,8 % (83/84)	93,5 %	100 %
	~0,6 × LoD	1	88,1 % (74/84)	79,2 %	94,1 %
		2	91,7 % (77/84)	83,6 %	96,6 %
		3	85,7 % (72/84)	76,4 %	92,4 %

Верификация групп/субтипов и инклюзивность

Способность теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative выявлять субтипы ВИЧ-1 группы M, а также ВИЧ-1 группы O, группы N и ВИЧ-2 группы B определяли указанными ниже методами.

- Верификация предела обнаружения для субтипов ВИЧ-1 группы M, ВИЧ-1 группы O (верифицируется разведением в цельной крови для ССК), группы N и ВИЧ-2 группы B.
- Верификация инклюзивности для субтипов ВИЧ-1 группы M, ВИЧ-1 группы O, группы N и ВИЧ-2 группы A и группы B.

Верификация предела обнаружения для субтипов ВИЧ-1 группы M, ВИЧ-1 группы O, группы N и ВИЧ-2 группы B

Клинические или культуральные образцы с ВИЧ для ВИЧ-1 группы M (A, C, D, F, G, H) и циркулирующих рекомбинантных форм (CRF01_AE, CRF02_AG), ВИЧ-1 группы N и ВИЧ-2 группы B разводили в плазме с ЭДТА, сыворотке крови или цельной крови для СКК (а для ВИЧ-1 группы O в цельной крови для ССК) до концентрации LoD преобладающей группы/субтипа (ВИЧ-1 группы M, субтип B или ВИЧ-2 группы A) по LoD, определенному методом 95 % PROBIT анализа объединенных данных всех лотов. Частоту реактивности определяли в 42 повторе. Тестирование проводили с одним лотом набора реагентов **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative. Результаты для ВИЧ-1 продемонстрированы в Табл. 24, результаты для ВИЧ-2 продемонстрированы в Табл. 25. Полученные результаты

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

подтверждают, что тест **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative позволяет обнаружить ВИЧ в вариантах ВИЧ-1 группы M (A, C, D, F, G, H, CRF01_AE, CRF02_AG), ВИЧ-1 группы O и ВИЧ-1 группы N, а также ВИЧ-2 группы B в заявленной концентрации для каждого матрикса или ниже при верхнем доверительном интервале 95 % с ожидаемой частотой реактивности, равной или превышающей 95 %.

Табл. 24 Верификация предела обнаружения субтипов ВИЧ-1 группы M, ВИЧ-1 группы O и группы N в плазме с ЭДТА, сыворотке или цельной крови для СКК

		Плазма: 12,6 копий/мл			Сыворотка крови: 12,1 копий/мл			СКК: 255 копий/мл		
Группа	**Субтип**	**Число валидных повторов**	**Число реактивных результатов**	**% реактивных (95 % ДИ *)**	**Число валидных повторов**	**Число реактивных результатов**	**% реактивных (95 % ДИ *)**	**Число валидных повторов**	**Число реактивных результатов**	**% реактивных (95 % ДИ *)**
M	A	42	40	95 % (99 %)	42	40	95 % (99 %)	41	37	90 % (97 %)
	C	42	41	98 % (100 %)	42	42	100 % (99,4 %)	42	42	100 % (100 %)
	D	42	37	88 % (96 %)	42	37	88 % (96 %)	42	39	93 % (99 %)
	F	42	38	90 % (97 %)	42	38	90 % (97 %)	42	40	95 % (99 %)
	G	42	40	95 % (99 %)	42	39	93 % (99 %)	42	42	100 % (100 %)
	H	42	38	90 % (97 %)	42	41	98 % (100 %)	42	41	98 % (100 %)
	CRF01_AE	42	38	90 % (97 %)	42	38	90 % (97 %)	42	41	98 % (100 %)
	CRF02_AG	42	36	86 % (95 %)	42	39	93 % (99 %)	42	42	100 % (100 %)
O		Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	41	39	95 % (99 %)
N		42	39	93 % (99 %)	42	37	88 % (96 %)	41	40	98 % (100 %)

* Верхний предел доверительного интервала 95 %.

Табл. 25 Верификация предела обнаружения ВИЧ-2 группы B в плазме с ЭДТА, сыворотке или цельной крови для СКК

	Плазма: 27,9 копий/мл			Сыворотка крови: 23,4 копий/мл			СКК: 984 копий/мл		
Группа	**Число валидных повторов**	**Число реактивных результатов**	**% реактивных (95 % ДИ *)**	**Число валидных повторов**	**Число реактивных результатов**	**% реактивных (95 % ДИ *)**	**Число валидных повторов**	**Число реактивных результатов**	**% реактивных (95 % ДИ *)**
B	42	42	100 % (100 %)	42	42	100 % (100 %)	42	42	100 % (100 %)

* Верхний предел доверительного интервала 95 %.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Верификация инклюзивности для субтипов ВИЧ-1 группы M, ВИЧ-1 группы O, группы N и ВИЧ-2 группы A и группы B

Способность теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative выявлять субтипы ВИЧ-1 группы M (A, C, D, F, G, H, J, K) и циркулирующие рекомбинантные формы (CRF01_AE, CRF02_AG, CRF12_BF, CRF14_BG), ВИЧ-1 группы O, ВИЧ-1 группы N, ВИЧ-2 группы A и ВИЧ-2 группы B определяли методом тестирования индивидуальных клинических образцов и (или) культуральных изолятов для каждой группы или субтипа в плазме с ЭДТА или сыворотке.

ВИЧ-1 группа M

Всего с помощью теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative было протестировано 105 индивидуальных клинических образцов с ВИЧ-1 группы M с известным субтипом ВИЧ-1 в неразведенном виде и после разведения до ~5 × LoD. Во всех 105 клинических образцах, содержащих известные субтипы, были обнаружены искомые аналиты при тестировании неразведенных образцов и в разведении до ~5 × LoD (Табл. 26).

Кроме того, были протестированы четыре клинических образца ВИЧ-1 группы M субтипа CRF12_BF и один клинический образец ВИЧ-1 группы M субтипа CRF14_BG после приготовления серии разведений. Тестирование каждого неразведенного образца и каждого разведения от 1:1,0E+01 до 1:5,0E+02 (2–4 разведения на образец) для ВИЧ-1 группы M субтипа CRF12_BF и от 1:2,0E+01 до 1:1,2E+02 (4 разведения) для ВИЧ-1 группы M субтипа CRF14_BG проводили в одном повторе; во всех случаях были получены реактивные результаты. Во всех протестированных клинических образцах искомые аналиты были обнаружены при ≤ 5 × LoD.

Табл. 26 Клинические образцы с ВИЧ-1 группы M

Субтип / циркулирующие рекомбинантные формы	% реактивных (реактивные/тестированные образцы) без разведения	% реактивных (реактивные/тестированные образцы) разведение до ~5 × LoD
A	100 % (10/10)	100 % (10/10)
C	100 % (10/10)	100 % (10/10)
D	100 % (10/10)	100 % (10/10)
F	100 % (10/10)	100 % (10/10)
G	100 % (10/10)	100 % (10/10)
H	100 % (10/10)	100 % (10/10)
J	100 % (5/5)	100 % (5/5)
K	100 % (9/9)	100 % (9/9)
CRF01_AE	100 % (10/10)	100 % (10/10)
CRF02_AG	100 % (10/10)	100 % (10/10)
CRF12_BF	100 % (2/2)	100 % (2/2)
CRF14_BG	100 % (9/9)	100 % (9/9)

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ВИЧ-1 группа O и ВИЧ-1 группа N

Всего было протестировано 10 клинических или культуральных образцов с ВИЧ-1 группы O и один образец с ВИЧ-1 группы N после приготовления серии разведений. Были протестированы каждый неразведенный образец в двух повторах и каждое разведение от 1:1,0E+01 до 1:4,8E+05 (3–5 разведений на образец) для ВИЧ-1 группы O в четырех повторах; во всех случаях были получены реактивные результаты. Были протестированы неразведенный образец с ВИЧ-1 группы N в двух повторах и каждое разведение от 1:1,0E+04 до 1:1,4E+05 (5 разведений) в четырех повторах. Неразведенный образец и разведения от 1:1,0E+04 до 1:4,5E+04 дали 100 % реактивных результатов, в то время как разведение 1:1,4E+05 дало 50 % реактивных результатов. Во всех протестированных образцах искомые аналиты были обнаружены при ≤ 3 × LoD.

ВИЧ-2

Всего с помощью теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative было протестировано 16 индивидуальных клинических или культуральных образцов с ВИЧ-2 группы A и группы B в неразведенном виде и после разведения до ~5 × LoD. Во всех 16 клинических образцах с ВИЧ-2 искомые аналиты были обнаружены при тестировании в неразведенном виде и при разведении до ~5 × LoD (Табл. 27).

Кроме того, были протестированы шесть клинических образцов ВИЧ-2 группы A и четыре ВИЧ-2 группы B после приготовления серии разведений. Тестирование каждого неразведенного образца и каждого разведения от 1:1,0E+01 до 1:9,0E+02 (2–5 разведений на образец) для ВИЧ-2 группы A и от 1:2,0E+01 до 1:6,0E+01 (2–4 разведения) для ВИЧ-2 группы B проводили в одном повторе; во всех случаях были получены реактивные результаты. Во всех протестированных клинических образцах искомые аналиты были обнаружены при ≤ 3 × LoD.

Табл. 27 Клинические или культуральные образцы с ВИЧ-2

Субтип	% реактивных (реактивные/тестированные образцы) без разведения	% реактивных (реактивные/тестированные образцы) разведение до ~5 × LoD
A	100 % (4/4)	100 % (4/4)
B	100 % (6/6)	100 % (6/6)

Специфичность

Специфичность теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative определяли путем анализа ВИЧ-отрицательной плазмы с ЭДТА, ВИЧ-отрицательной сыворотки и ВИЧ-отрицательных образцов СКК от индивидуальных доноров крови. В общей сложности 613 индивидуальных образцов плазмы с ЭДТА и 607 индивидуальных образцов сыворотки были протестированы с двумя лотами набора реагентов **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative. Кроме того, 604 индивидуальных образца СКК были протестированы с тремя лотами набора реагентов **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative. Было обнаружено, что все протестированные образцы нереактивны по ВИЧ-1 и ВИЧ-2. В каждом из образцов плазмы с ЭДТА, сыворотки и СКК специфичность теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative составила 100 % (доверительный интервал 95 %: ≥ 99,5 %).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Сероконверсионные панели

Характеристики теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative оценивали с помощью коммерчески доступных сероконверсионных панелей ВИЧ-1 группы M.

Сероконверсионные панели ВИЧ-1 группы M

Тестировали 25 коммерчески доступных сероконверсионных панелей. Каждый образец панели был протестирован в неразведенном виде с помощью теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative, а результаты сравнивались с результатами, полученными с помощью сертифицированного FDA серологического теста 4-го поколения HIV Ag/Ab и лицензированного FDA теста сравнения на нуклеиновые кислоты для тестирования в неразведенном виде. Обобщенные результаты приведены в Табл. 28.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 28 Результаты испытаний теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative на сероконверсионных панелях ВИЧ

Серо-конверси-онная панель ВИЧ	Количество протести-рованных образцов панели	Количество протестированных образцов панели с реактивным результатом			Количество дней до первого реактивного результата			Количество дней до обнаружения искомого аналита тестом cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	
		cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	Тест сравнения NAT	Тест HIV Ag/Ab	cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	Тест сравнения NAT	Тест HIV Ag/Ab	Тест сравнения NAT	Тест HIV Ag/Ab
HIV6243	10	6	6	4	18	18	25	0	7
HIV9011	11	3	3	2	30	30	38	0	8
HIV9012	8	5	5	3	9	7	16	-2	7
HIV9013	7	3	2	2	18	23	23	5	5
HIV9018	10	5	5	3	21	21	28	0	7
HIV9020	21	5	5	3	83	83	90	0	7
HIV9022	9	3	4	2	23	17	25	-6	2
HIV9030	16	6	5	3	40	40	47	0	7
HIV9031	19	8	6	4	120	131	146	11	26
HIV9034	13	4	4	3	41	41	46	0	5
HIV9076	9	3	3	3	66	66	66	0	0
HIV9089	6	5	5	3	7	7	16	0	9
HIV12008	13	7	7	5	21	21	28	0	7
PRB954	7	5	5	2	7	7	17	0	10
PRB956	5	4	4	2	40	40	47	0	7
PRB958	6	6	6	4	0	0	7	0	7
PRB961	9	4	4	2	19	19	27	0	8
PRB962	6	4	4	2	7	7	14	0	7
PRB963	7	4	5	2	9	7	17	-2	8
PRB967	6	5	5	3	3	3	17	0	14
PRB968	10	6	6	4	15	15	26	0	11
PRB969	10	7	6	3	53	53	70	0	17
PRB973	4	4	4	2	0	0	7	0	7
PRB976	4	4	4	2	0	0	7	0	7
PRB977	4	4	2	2	0	-*	13	-*	13
Всего	230	120	115	70					

* Невалидный результат теста сравнения NAT для первого образца панели PRB977, по которому ожидался реактивный результат NAT. Таким образом, панель (PRB977) не была включена в оценку результатов теста сравнения NAT.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Аналитическая специфичность

Аналитическая специфичность теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative определяли методом оценки перекрестной реактивности при тестировании панели микроорганизмов в концентрации 10^5 или 10^6 частиц, копий или БОЕ/мл вирусных изолятов и бактериальных штаммов / изолятов дрожжей соответственно (Табл. 29). Микроорганизмы вводили в ВИЧ-отрицательную плазму человека с ЭДТА и тестировали в отсутствие и в присутствии вирусов ВИЧ-1 и ВИЧ-2, внесенных в концентрации примерно 3 × LoD теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative для каждого из вирусов. Нереактивные результаты в тесте **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative получили для всех микроорганизмов в образцах без мишени ВИЧ-1 и ВИЧ-2, а реактивный результат был получен для всех образцов с микроорганизмами в присутствии мишеней ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Тестировавшиеся микроорганизмы не вызывали перекрестную реактивность и не оказывали интерферирующего влияния при проведении теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative.

Табл. 29 Микроорганизмы, тестировавшиеся для определения перекрестной реактивности

Вирусы		**Бактерии**	**Дрожжи**
Аденовирус типа 5	Вирус варицелла зостер	*Propionibacterium acnes*	*Candida albicans*
Цитомегаловирус	Вирус Западного Нила	*Staphylococcus aureus*	
Вирус Эпштейна – Барр	Вирус энцефалита Ст. Луис		
Вирус гепатита A	Вирус энцефалита долины Муррей		
Вирус гепатита B	Вирус Денге, типы 1, 2, 3 и 4		
Вирус гепатита C	Вирус клещевого энцефалита (штамм HYPR)		
Вирус гепатита D	Вирус гриппа A		
Т-клеточный лимфотропный вирус человека 1 и 2 типа	Вирус Зика		
Вирус герпеса человека типа 6	Папилломавирус человека		
Вирус простого герпеса, типы 1 и 2	Вирус желтой лихорадки		

Образцы плазмы с ЭДТА от лиц с клинически подтвержденными заболеваниями (один от лица с аденовирусом типа 5 и десять от лиц с каждым из других заболеваний), перечисленных в Табл. 30, были протестированы с добавлением и без добавления ВИЧ-1 и ВИЧ-2 до концентрации примерно 3 × LoD теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative для каждого вируса. Данные заболевания не вызывали перекрестную реактивность и не оказывали интерферирующего влияния при проведении теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative.

Табл. 30 Образцы от пациентов с клинически подтвержденным заболеванием, тестировавшиеся для определения аналитической специфичности

Заболевание		
Аденовирус типа 5	Вирус гепатита B	Вирус простого герпеса типа 2
Цитомегаловирус	Вирус гепатита C	Т-клеточный лимфотропный вирус человека, тип I
Вирус Денге	Вирус гепатита E	Т-клеточный лимфотропный вирус человека, тип II
Вирус Эпштейна – Барр	Вирус простого герпеса типа 1	Вирус Западного Нила

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Аналитическая специфичность: интерферирующие вещества

Образцы с повышенными уровнями триглицеридов (33 г/л), прямого билирубина (0,2 г/л), непрямого билирубина (0,2 г/л), альбумина (60 г/л), гемоглобина (2 г/л) и ДНК человека (2 мг/л), а также наличие аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит (РА) и антиядерные антитела (АЯА), изучались в присутствии и в отсутствие РНК ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

Кроме того, лекарственные препараты, приведенные в Табл. 31, тестировали в концентрациях, превышающих в три раза C_{max} в присутствии и в отсутствие РНК ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

Все потенциально интерферирующие вещества не оказывали интерферирующего влияния на рабочие характеристики теста, за исключением триглицеридов и ДНК человека. При концентрациях выше 25 г/л триглицеридов и 1,5 мг/л ДНК человека могут быть получены невалидные результаты по причине интерференции. Нереактивные результаты в тесте **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative получили для всех образцов без мишени ВИЧ, а реактивный результат был получен для всех образцов в присутствии мишеней ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 31 Лекарственные препараты, тестировавшиеся для определения интерферирующего влияния в тесте **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative

Класс лекарственного препарата	**Международное непатентованное название препарата**	
Иммуномодуляторы	Пегинтерферон альфа-2a	Рибавирин
	Пегинтерферон альфа-2b	
Ингибиторы ВГС	Симепревир	Софосбувир
Ингибиторы обратной транскриптазы или ДНК-полимеразы	Эмтрицитабин	Тенофовир
	Энтекавир	Адефовир дипивоксил
	Фоскарнет	Телбивудин
	Цидофовир	Ацикловир
	Ламивудин	Валганцикловир
	Ганцикловир	
Препараты для лечения оппортунистических инфекцией	Азитромицин Кларитромицин Этамбутол Флуконазол Изониазид	Пиразинамид Рифабутин Рифампицин Сульфометоксазол Триметоприм
Статин	Аторвастатин	
Селективный ингибитор обратного захвата серотонина	Флуоксетин	Пароксетин
	Сертралин	
Антигистаминный препарат	Лоратадин	
Бета-блокатор	Надолол	
Сосудосуживающий препарат	Фенилэфрин HCL	
Нестероидный противовоспалительный препарат	Напроксен	Ибупрофен
Обезболивающий препарат	Ацетаминофен	Ацетилсалициловая кислота
Витамины	Аскорбиновая кислота	

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Корреляция методов

Плазма с ЭДТА и сыворотка крови

Были проведены сравнительные испытания теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative с тестом COBAS® AmpliPrep/ COBAS® TaqMan® HIV-1 Qualitative Test, v2.0 (образцы плазмы с ЭДТА с ВИЧ-1) и с тестом для дискриминации антител к ВИЧ-1/ВИЧ-2 с маркировкой CE (образцы плазмы с ЭДТА и сыворотки с ВИЧ-1 и ВИЧ-2).

Для корреляции с тестом COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Qualitative Test, v2.0 клинические образцы плазмы с ЭДТА были проанализированы в одной независимой лаборатории. При тестировании положительных по ВИЧ-1 и отрицательных по ВИЧ-1 клинических образцов плазмы с ЭДТА общий процент согласованности между двумя тестами составил 100 %, что свидетельствует об эквивалентности рабочих характеристик тестов **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative и COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Qualitative Test, v2.0 (Табл. 32).

Табл. 32 Сводная информация о результатах корреляции методов для образцов плазмы с ЭДТА с ВИЧ-1

Корреляция методов **Образцы плазмы с ЭДТА с ВИЧ-1**		**COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Qualitative Test, v2.0**	
		Реактивный	Нереактивный
cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	Реактивный	68	0
	Нереактивный	0	80

Для сравнения с тестом для дискриминации антител к ВИЧ-1/ВИЧ-2 с маркировкой CE клинические образцы плазмы с ЭДТА или сыворотки были проанализированы в одной независимой лаборатории. При тестировании положительных по ВИЧ-1 и отрицательных по ВИЧ-1 образцов плазмы с ЭДТА или сыворотки общий процент согласованности результатов двух тестов составил 100 %. При тестировании положительных по ВИЧ-2 и отрицательных по ВИЧ-2 образцов плазмы с ЭДТА или сыворотки общий процент согласованности результатов двух тестов составил 99,7 %. Это свидетельствует об эквивалентности рабочих характеристик теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative и теста для дискриминации антител к ВИЧ-1/ВИЧ-2 с маркировкой CE (Табл. 33 и Табл. 34).

Табл. 33 Сводная информация о результатах корреляции методов для образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки с ВИЧ-1

Корреляция методов **Образцы плазмы с ЭДТА и сыворотки с ВИЧ-1**		**Тест для дискриминации антител к ВИЧ-1/ВИЧ-2 с маркировкой CE**		
		Реактивный	Нереактивный	Неопределенный
cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	Реактивный	138	0	0
	Нереактивный	0	164	1*

* Образец, который показал нереактивный результат при использовании теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative и неопределенный результат при использовании теста для дискриминации антител к ВИЧ-1/ВИЧ-2 с маркировкой CE, был подтвержден как отрицательный с помощью альтернативного серологического теста 4-го поколения HIV Ag/Ab с маркировкой CE.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 34 Сводная информация о результатах корреляции методов для образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки с ВИЧ-2

Корреляция методов **Образцы плазмы с ЭДТА и сыворотки с ВИЧ-2**		**Тест для дискриминации антител к ВИЧ-1/ВИЧ-2 с маркировкой CE**		
		Реактивный	Нереактивный	Неопределенный
cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	Реактивный	14	0	0
	Нереактивный	1	287	1*

* Образец, который показал нереактивный результат при использовании теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative и неопределенный результат при использовании теста для дискриминации антител к ВИЧ-1/ВИЧ-2 с маркировкой CE, был подтвержден как отрицательный с помощью альтернативного серологического теста 4-го поколения HIV Ag/Ab с маркировкой CE.

СКК

Эффективность теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative сравнивали с качественным тестом COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Qualitative Test, v2.0, посредством анализа полученных клинических образцов СКК новорожденных в одной независимой лаборатории. Для ВИЧ-1-положительных и ВИЧ-1-негативных образцов СКК был продемонстрирован общий процент согласованности 99,6 % между двумя тестами, что показало эквивалентность эффективности тестов **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative и COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Qualitative Test, v2.0 (Табл. 35).

Табл. 35 Сводная информация о результатах корреляции методов для образцов СКК с ВИЧ-1

Корреляция методов **Образцы СКК ВИЧ-1**		**COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Qualitative Test, v2.0**	
		Реактивный	Нереактивный
cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	Реактивный	127	1*
	Нереактивный	0	151

* Образец, который показал реактивный результат при использовании теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative и нереактивный результат при использовании теста COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Qualitative Test, v2.0, был подтвержден как положительный по ВИЧ-1 при тестировании методом вложенной ПЦР.

Системные ошибки

Частота системной ошибки для теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative была определена путем тестирования в 100 повторах плазмы с ЭДТА и в 100 повторах цельной крови для СКК с внесением как ВИЧ-1 группы M субтипа B, так и ВИЧ-2. Данные образцы тестировали при концентрации мишени, равной примерно 3 × LoD.

Полученные результаты показали, что все повторы дали валидный результат, положительный по мишеням ВИЧ-1 и ВИЧ-2, при этом частота системной ошибки составила 0 % для плазмы с ЭДТА и СКК. Нижняя граница двустороннего доверительного интервала 95 % для каждой мишени и каждого матрикса составила 0 %, верхняя — 3,6 %.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Перекрестная контаминация

Частоту перекрестной контаминации в тесте **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative определяли при тестировании отрицательных по ВИЧ образцов СКК в 240 повторах и высокотитражного образца СКК с ВИЧ-1 в концентрации 2,0E+07 копий/мл в 225 повторах. Исследование проводилось в соответствии с рабочим процессом пробоподготовки СКК. Всего было проведено пять постановок, в которых положительные и отрицательные образцы были расставлены в шахматном порядке.

Все 240 повторов отрицательных образцов были нереактивны. Таким образом, частота перекрестной контаминации составила 0 %. Нижняя граница доверительного интервала 95 % составила 0 %, верхняя — 1,5 %.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Клинические испытания теста

Воспроизводимость

Воспроизводимость результатов теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative оценивалась в образцах плазмы с ЭДТА по лотам набора реагентов, лаборатории / системе приборов, операторам, дням, постановкам и внутри постановок. Тестирование воспроизводимости проводилось в трех лабораториях с использованием трех лотов набора реагентов, двух систем **cobas**® 6800 и одной системы **cobas**® 8800 двумя операторами в течение 6 дней; каждый образец панели при каждой постановке тестировался в трех повторах. Каждая панель состояла из одного отрицательного образца панели и шести положительных образцов панели. Процент согласованности отрицательных результатов составил 100 % с соответствующим точным 95 % ДИ (98,9 %, 100,0 %), и процент согласованности положительных результатов составил 100 % для каждого образца панели как для ВИЧ-1, так и для ВИЧ-2.

При тестировании положительных по ВИЧ-1 образцов панели коэффициент вариации (КВ (%)) для всех образцов панели составил ≤ 1,9 %, что свидетельствует об очень низкой вариабельности результатов теста **cobas**® HIV-1/ HIV-2 Qualitative по лотам набора реагентов, лабораториям/приборам, дням, операторам и постановкам.

Табл. 36 Процентные доли общей дисперсии, стандартные отклонения показателя общей воспроизводимости и КВ (%) для пороговых значений реактивных по ВИЧ-1 результатов в тесте **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative по положительным по ВИЧ-1 образцам панели

Образец панели	N [а]	Лот [б]	Лаборатория [б]	Оператор [б]	День [б]	Постановка [б]	Внутри постановки [б]	Стандартные отклонения показателя общей воспроизводимости [в]	Общая воспроизводимость, КВ (%) [г]
~3 × LoD (3,78E1) ВИЧ-1, отрицательный по ВИЧ-2	324	0,0 % (0,0 %)	0,0 % (0,0 %)	2,2 % (0,3 %)	6,6 % (0,5 %)	0,0 % (0,0 %)	91,1 % (1,8 %)	0,69	1,9 %
> 3 × LoD (1,00E5) ВИЧ-1, отрицательный по ВИЧ-2	322	0,0 % (0,0 %)	15,5 % (0,4 %)	0,0 % (0,0 %)	33,1 % (0,5 %)	4,5 % (0,2 %)	46,9 % (0,6 %)	0,24	0,9 %
>3 × LoD (1,00E5) ВИЧ-1, ~3 × LoD (8,37E1) ВИЧ-2	323	0,0 % (0,0 %)	7,8 % (0,3 %)	0,0 % (0,0 %)	45,0 % (0,6 %)	10,9 % (0,3 %)	36,3 % (0,6 %)	0,25	1,0 %
~3 × LoD (3,78E1) ВИЧ-1, >3 × LoD (1,00E5) ВИЧ-2	323	1,5 % (0,2 %)	0,0 % (0,0 %)	0,0 % (0,0 %)	0,0 % (0,0 %)	0,0 % (0,0 %)	98,5 % (1,8 %)	0,67	1,8 %

Примечание. В таблице приведены только результаты с обнаруживаемым аналитом.

[а] Количество валидных тестов с обнаруживаемым аналитом.

[б] В ячейках в столбцах для компонентов «Лот», «Лаборатория», «Оператор», «День», «Постановка» и «Внутри постановки» указаны проценты общей дисперсии (%), а в круглых скобках — процентный коэффициент вариации (КВ%) соответствующего компонента.

[в] С учетом общей вариации, полученной в ходе процедуры SAS MIXED.

[г] КВ (%) = (стандартное отклонение ÷ среднее значение) × 100 %.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

При тестировании положительных по ВИЧ-2 образцов панели коэффициент вариации (КВ (%)) для всех образцов панели составил ≤ 1,7 %, что свидетельствует об очень низкой вариабельности результатов теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative по лотам набора реагентов, лабораториям/приборам, дням, операторам и постановкам.

Табл. 37 Процентные доли общей дисперсии, стандартные отклонения показателя общей воспроизводимости и КВ (%) для пороговых значений реактивных по ВИЧ-2 результатов в тесте **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative по положительным по ВИЧ-2 образцам панели

Образец панели	N [а]	Лот [б]	Лаборатория [б]	Оператор [б]	День [б]	Постановка [б]	Внутри постановки [б]	Стандартные отклонения показателя общей воспроизводимости [в]	Общая воспроизводимость, КВ (%) [г]
Отрицательный по ВИЧ-1, ~3 × LoD (8,37E1) ВИЧ-2	324	60,0 % (1,3 %)	3,3 % (0,3 %)	0,0 % (0,0 %)	14,6 % (0,7 %)	4,5 % (0,4 %)	17,6 % (0,7 %)	0,59	1,7 %
Отрицательный по ВИЧ-1, > 3 × LoD (1,00E5) ВИЧ-2	324	31,9 % (0,9 %)	10,0 % (0,5 %)	0,0 % (0,0 %)	32,9 % (1,0 %)	0,0 % (0,0 %)	25,1 % (0,8 %)	0,42	1,7 %
>3 × LoD (1,00E5) ВИЧ-1, ~3 × LoD (8,37E1) ВИЧ-2	323	26,0 % (0,7 %)	4,0 % (0,3 %)	0,0 % (0,0 %)	9,9 % (0,4 %)	4,2 % (0,3 %)	55,9 % (1,0 %)	0,46	1,3 %
~3 × LoD (3,78E1) ВИЧ-1, >3 × LoD (1,00E5) ВИЧ-2	323	38,2 % (0,9 %)	8,2 % (0,4 %)	0,0 % (0,0 %)	24,7 % (0,8 %)	0,0 % (0,0 %)	28,9 % (0,8 %)	0,39	1,5 %

Примечание. В таблице приведены только результаты с обнаруживаемым аналитом.

[а] Количество валидных тестов с обнаруживаемым аналитом.

[б] В ячейках в столбцах для компонентов «Лот», «Лаборатория», «Оператор», «День», «Постановка» и «Внутри постановки» указаны проценты общей дисперсии (%), а в круглых скобках — процентный коэффициент вариации (КВ%) соответствующего компонента.

[в] С учетом общей вариации, полученной в ходе процедуры SAS MIXED.

[г] КВ (%) = (стандартное отклонение ÷ среднее значение) × 100 %.

Сравнение клинических методов

Клиническая чувствительность к ВИЧ-1 и ВИЧ-2

Эффективность теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative в системах **cobas**® 6800/8800 сравнивали с эффективностью альтернативного качественного теста NAT на ВИЧ-1 или NAT на ВИЧ-2 у субъектов с подтвержденным инфицированием вирусом иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) или вирусом иммунодефицита человека типа 2 (ВИЧ-2).

Тестирование образцов лиц, инфицированных ВИЧ-1

Всего было протестировано 1030 образцов от субъектов с заведомо положительным статусом по ВИЧ-1 с вирусной нагрузкой ВИЧ-1 ≥ 100 копий/мл. Из 1030 образцов, пригодных для статистического анализа, 537 (52,1 %) были взяты у женщин, 752 (73,0 %) — у африканцев/афроамериканцев, а средний возраст субъектов составил 37 лет (диапазон: 18–81 год). Было протестировано 736 образцов с ВИЧ-1 субтипа B и 294 образца с ВИЧ-1, не относящимся к субтипу B.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Чувствительность теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative к ВИЧ-1 составила 100 % (1030/1030, 95 % ДИ: 99,6–100 %). Чувствительность указана для образцов с концентрацией вирусной РНК, равной или превышающей 100 копий/мл (Табл. 38). Аналогичная эффективность наблюдалась между образцами плазмы и сыворотки.

Табл. 38 Чувствительность к ВИЧ-1 теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative в заведомо положительной по ВИЧ-1 популяции

Популяция, тип образца	Общее число заведомо положительных образцов	Количество реактивных результатов в тестировании	Оценка чувствительности к ВИЧ-1	95 % точный ДИ
Общее количество образцов с ВИЧ-1	1030	1030	100 %	(99,6 %, 100 %)
Плазма с ВИЧ-1	712	712	100 %	(99,5 %, 100 %)
Сыворотка с ВИЧ-1	318	318	100 %	(98,8 %, 100 %)

Тестирование образцов лиц, инфицированных ВИЧ-2

Всего с помощью количественного теста HIV-2 Plasma RNA Quantitative Assay было протестировано 183 образцов от субъектов, заведомо положительных по ВИЧ-2, с вирусной нагрузкой ВИЧ-2 ≥ 100 копий/мл. Из 183 образцов, пригодных для статистического анализа, 92 (50,3 %) были взяты у мужчин, все субъекты были африканского происхождения, а их средний возраст составил 50 лет (диапазон: 23–77 лет).

Чувствительность теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative к ВИЧ-2 составила 99,5 % (182/183, 95 % ДИ: 97,0–99,99 %) (Табл. 39). Чувствительность указана для образцов с концентрацией вирусной РНК, равной или превышающей 100 копий/мл. Аналогичная эффективность наблюдалась между образцами плазмы и сыворотки.

Табл. 39 Чувствительность к ВИЧ-2 теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative в заведомо положительной по ВИЧ-2 популяции

Популяция, тип образца	Общее число заведомо положительных образцов	Количество реактивных результатов в тестировании	Оценка чувствительности к ВИЧ-2	95 % точный ДИ
Общее количество образцов с ВИЧ-2	183	182	99,5 %	(97,0 %, 99,99 %)
Плазма с ВИЧ-2	115	115	100,0 %	(96,8 %, 100 %)
Сыворотка с ВИЧ-2	68	67	98,5 %	(92,1 %, 99,96 %)

Клиническая специфичность

Клиническая специфичность теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative в системах **cobas**® 6800/8800 была определена по сравнению с клиническим алгоритмом использования двух иммуноанализов с последующим NAT-тестированием для разрешения неопределенных результатов в популяции с низким риском заражения ВИЧ (Алгоритм лабораторного тестирования на ВИЧ Центров по контролю и профилактике заболеваний США). Популяция с низким риском заражения ВИЧ состояла из 1988 здоровых доноров крови и 3929 субъектов с низким уровнем риска из района с распространенностью ВИЧ менее 1 %. Из 5917 образцов, пригодных для статистического анализа, 3301 (55,8 %) были взяты у женщин, 3942 (66,6 %) — у европеоидов, а средний возраст субъектов составил 36 лет (диапазон: 17–92 года).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Общая специфичность к ВИЧ-1 и специфичность к ВИЧ-2 в тесте **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative составила 100 % без различий между образцами плазмы и сыворотки крови (Табл. 40).

Табл. 40 Специфичность теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative по аналитической мишени в популяции с низким риском заражения ВИЧ

Аналитическая мишень, тип образца	Общее число нереактивных субъектов по результатам теста cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	Субъекты с отрицательным статусом по алгоритму тестирования на ВИЧ ЦКЗ	Оценка специфичности	95 % точный ДИ
Общее количество образцов с ВИЧ-1 [а]	5902	5902	100 %	(99,94 %, 100 %)
Плазма с ВИЧ-1 [а]	3608	3608	100 %	(99,90 %, 100 %)
Сыворотка с ВИЧ-1 [а]	2294	2294	100 %	(99,84 %, 100 %)
Общее количество образцов с ВИЧ-2 [б]	5914	5914	100 %	(99,94 %, 100 %)
Плазма с ВИЧ-2 [б]	3618	3618	100 %	(99,90 %, 100 %)
Сыворотка с ВИЧ-2 [б]	2296	2296	100 %	(99,84 %, 100 %)

[а] Пятнадцать образцов, которые были положительными по ВИЧ-1 по алгоритму тестирования на ВИЧ ЦКЗ, не были включены в анализ специфичности для мишени ВИЧ-1 (10 образцов плазмы и 5 образцов сыворотки).

[б] Три образца сыворотки не были включены, поскольку результат алгоритма тестирования на ВИЧ ЦКЗ не был получен из-за недостаточного объема образца для NAT-тестирования на ВИЧ-2.

Проспективное исследование при участии лиц с высоким риском инфицирования ВИЧ-1

Эффективность теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative сравнивали с альтернативным качественным тестом NAT на ВИЧ-1 у субъектов с высоким риском заражения ВИЧ-1. Все 519 образцов от субъектов с высоким риском заражения ВИЧ-1 были получены от субъектов с по крайней мере 1 фактором риска заражения ВИЧ: употребление инъекционных наркотиков (в настоящее время или когда-либо), незащищенный половой акт с ВИЧ-инфицированным человеком (в настоящее время или когда-либо), наличие диагностированных венерических заболеваний в течение последнего года, несколько половых партнеров (более 1 партнера за последние 12 месяцев), мужской гомосексуализм (в настоящее время или когда-либо), незащищенный половой акт с лицом, у которого в течение последнего года диагностировано венерическое заболевание. Из 519 образцов, пригодных для статистического анализа, 345 (66,5 %) были взяты у мужчин, 289 (55,7 %) у африканцев/афроамериканцев, а средний возраст субъектов составил 39 лет (диапазон: 18–80 лет).

ПСП теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative по ВИЧ-1 составил 100 % (5/5), ПСО по ВИЧ-1 — 100 % (514/514, 95 % ДИ: 99,3–100 %). Аналогичная эффективность наблюдалась при тестировании образцов плазмы и сыворотки.

Проспективное исследование при участии лиц с высоким риском инфицирования ВИЧ-2

Эффективность теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative сравнивалась с эффективностью клинического алгоритма использования двух иммуноанализов с последующим NAT-тестированием для разрешения неопределенных результатов у субъектов с высоким риском заражения ВИЧ-2 (Алгоритм лабораторного тестирования на ВИЧ Центров по контролю и профилактике заболеваний США).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Все образцы от субъектов с высоким риском заражения ВИЧ-2 были взяты из эндемичных по ВИЧ-2 районов Западной Африки (например, Гвинея-Бисау, Камерун, Кот-д'Ивуар). Из 499 образцов, пригодных для статистического анализа, 366 (73,3 %) были взяты у мужчин, все субъекты были африканского происхождения, а их средний возраст составил 28 лет (диапазон: 19–66 лет).

ПСП теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative по ВИЧ-1 в популяции с высоким риском инфицирования ВИЧ-2 составил 79,0 % (79/100; 95 % ДИ: 69,7–86,5 %), ПСО — 99,5 % (395/397; 95 % ДИ: 98,2–99,9 %). ПСП теста **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative по ВИЧ-2 в популяции с высоким риском инфицирования ВИЧ-2 составил 44,4 % (4/9; 95 % ДИ: 13,7–78,8 %), ПСО —100 % (490/490; 95 % ДИ: 99,2–100 %). Аналогичная эффективность наблюдалась при тестировании образцов плазмы и сыворотки.

Эквивалентность/сравнение систем

Эквивалентность систем **cobas**® 5800, **cobas**® 6800 и **cobas**® 8800 была подтверждена исследованиями рабочих характеристик.

Результаты, приведенные в инструкциях по применению, подтверждают одинаковые рабочие характеристики для всех систем.

Дополнительная информация

Основные характеристики теста

Тип образцов	Плазма с ЭДТА, сыворотка и образцы сухой капли крови (СКК)		
Минимальный необходимый объем образца	650 мкл для образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки или одного образца СКК (70 мкл высушенной крови на пятно) в 1150 мкл реагента для подготовки образцов перед выделением **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent (SPER)		
Обрабатываемый объем образца	500 мкл для образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки или 850 мкл для образцов СКК		
Аналитическая чувствительность		ВИЧ-1M	ВИЧ-2
	Плазма с ЭДТА	12,6 копий/мл	27,9 копий/мл
	Сыворотка крови	12,1 копий/мл	23,4 копий/мл
	СКК	255 копий/мл	984 копий/мл
Специфичность	100 % (односторонний 95%-ный доверительный интервал: 99,5 %) (плазма с ЭДТА / сыворотка) 100 % (односторонний 95%-ный доверительный интервал: 99,5 %) (СКК)		
Группы/субтипы — инклюзивность	HIV-1 M (A–D, F–H, J, K, CRF01_AE, CRF02_AG, CRF12_BF, CRF14_BG), HIV-1 O, HIV-1 N, HIV-2 (A и B)		

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Условные обозначения

Приведенные ниже символы применяются для маркировки продукции для ПЦР-диагностики компании Roche.

Табл. 41 Символы, применяемые для маркировки продукции для ПЦР-диагностики компании Roche

Age/DOB Возраст или дата рождения	Устройство не для исследования по месту лечения	QS IU/PCR МЕ КС на ПЦР-реакцию; при подсчете результатов значения представляйте в виде Международных единиц (МЕ) КС на ПЦР-реакцию.
SW Вспомогательное программное обеспечение	Устройство не предназначено для самостоятельного тестирования	
Assigned Range [copies/mL] Заданный диапазон (копий/мл)	Дистрибьютер *(Примечание. Соответствующая страна/регион могут быть указаны под символом.)*	SN Серийный номер
Assigned Range [IU/mL] Заданный диапазон (МЕ/мл)	Не использовать повторно	Site Лаборатория
EC REP Авторизованный представитель в Европейском сообществе	Женский	Procedure Standard Стандартная процедура
BARCODE Список штрихкодов	Только для испытаний IVD	STERILE EO Стерилизовано этиленоксидом
LOT Номер лота	GTIN Глобальный номер товара	Хранить в темноте
Биологическая опасность	Импортёр	Температурный диапазон
REF Номер по каталогу	IVD Медицинское устройство для диагностики *in vitro*	TDF Файл с описанием теста
CE маркировка соответствия требованиям ЕС — это изделие соответствует применимым требованиям для выдачи сертификата в ЕС на медицинское изделие для диагностики *in vitro*	LLR Нижний предел заданного диапазона	Этой стороной вверх
	Мужской	Procedure UltraSensitive Сверхчувствительная процедура
Collect Date Дата сбора	Производитель	UDI Уникальный идентификатор устройства
Обратитесь к инструкции	CONTROL − Отрицательный контроль	ULR Верхний предел заданного диапазона
Σ Рассчитано на <*n*> тестов	NON STERILE Нестерильно	Urine Fill Line Линия заполнения мочой
CONTENT Состав набора	Ф. И. О. пациента	Rx Only Только для США. Федеральное законодательство ограничивает право продажи данного устройства терапевтом или по его рецепту.
CONTROL Контроль	Номер пациента	
Дата производства	Оторвите здесь	Использовать до
Устройство для исследования по месту лечения	CONTROL + Положительный контроль	
Устройство для самостоятельного тестирования	QS copies / PCR Копии количественного стандарта (КС) на ПЦР-реакцию; при подсчете результатов значения представляйте в виде копий КС на ПЦР-реакцию.	

09198814001-01RU

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Техническая поддержка

Для получения технической поддержки (помощи) обратитесь в местный филиал в вашем регионе: https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Производитель и импортёр

Табл. 42 Производитель и импортёр



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

Сделано в США



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Товарные знаки и патенты

См. https://diagnostics.roche.com/us/en/about-us/patents

Авторское право

© Roche Molecular Systems, Inc., 2022.

EC REP Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany

CE 2797

IVD

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Литература

1. American Academy of HIV Medicine. *Fundamentals of HIV Medicine for the HIV Specialist*. Washington, D.C.: American Academy of HIV Medicine, 2007.
2. UNAIDS. Global AIDS Update. Available at: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-update-2016_en.pdf. Accessed December 6, 2020.
3. Hoover DR, Saah AJ, Bacellar H, et al. Clinical manifestations of AIDS in the era of pneumocystis prophylaxis. Multicenter AIDS Cohort Study. *N Engl J Med*. 1993;329:1922-6. PMID: 7902536.
4. Campbell-Yesufu OT, Gandhi RT. Update on human immunodeficiency virus (HIV)-2 infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52:780-7. PMID: 21367732.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection. Available at: https://stacks.cdc.gov/view/cdc/23447. Accessed December 6, 2020.
6. Gökengin D, Geretti AM, Begovac J, et al. 2014 European Guideline on HIV testing. *Int J STD AIDS*. 2014;25:695-704. PMID: 24759563.
7. Masciotra S, McDougal JS, Feldman J, et al. Evaluation of an alternative HIV diagnostic algorithm using specimens from seroconversion panels and persons with established HIV infections. *J Clin Virol*. 2011;52 Suppl 1:S17-22. PMID: 21981983.
8. O'Brien M, Markowitz M. Should we treat acute HIV infection? *Curr HIV/AIDS Rep*. 2012;9:101-10. PMID: 22415472.
9. Branson BM, Mermin J. Establishing the diagnosis of HIV infection: new tests and a new algorithm for the United States. *J Clin Virol*. 2011;52 Suppl 1:S3-4. PMID: 21993308.
10. Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF. Acute HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2011;364:1943-54. PMID: 21591946.
11. World Health Organization. WHO Recommendations on the Diagnosis of HIV Infection in Infants and Children. Available at: https://www.who.int/hiv/pub/paediatric/diagnosis/en/. Accessed December 6, 2020.
12. Wittek M, Stürmer M, Doerr HW, Berger A. Molecular assays for monitoring HIV infection and antiretroviral therapy. *Expert Rev Mol Diagn*. 2007;7:237-46. PMID: 17489731.
13. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990;93:125-8. PMID: 2227421.
14. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature*. 1995;373:487-93. PMID: 7845459.
15. Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: structural basis for specificity and catalysis. *Cell*. 1995;80:869-78. PMID: 7697717.
16. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (N Y)*. 1992;10:413-7. PMID: 1368485.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

17. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94. PMID: 8908518.

18. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. https://www.cdc.gov/labs/pdf/CDC-BiosafetyMicrobiologicalBiomedicalLaboratories-2009-P.PDF. Accessed December 2, 2020.

19. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. https://clsi.org/media/1459/m29a4_sample.pdf. Accessed December 2, 2020.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Редакция документа

Сведения о редакции документа	
Doc Rev. 3.0 09/2022	На титульный лист, в **таблицу 2** и **таблицу 3** добавлены новые P/N наборов контролей. Обновлен раздел **Товарные знаки и патенты**, в том числе ссылка. В случае возникновения вопросов свяжитесь с местным представительством компании Roche.

Уполномоченный представитель
в Республике Беларусь:
ООО "Алмазмед"
220062, г.Минск, пр-т
Победителей, 141,
пом.9

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Rx Only

cobas® DPX

Дуплексный тест для выявления нуклеиновых кислот ВГА и парвовируса B19

Для диагностики *in vitro*

cobas® DPX – 192	P/N: 09171126190
cobas® DPX Control Kit	P/N: 09040749190
cobas® Buffer Negative Control Kit	P/N: 09051953190
cobas omni MGP Reagent	P/N: 06997546190
cobas omni Specimen Diluent	P/N: 06997511190
cobas omni Lysis Reagent	P/N: 06997538190
cobas omni Wash Reagent	P/N: 06997503190

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Содержание

Назначение **4**

Описание теста **4**

Реагенты и материалы **8**

Реагенты и контроли **cobas**® DPX 8

Реагенты **cobas omni** для пробоподготовки 11

Хранение реагентов и правила работы с ними 12

Необходимые дополнительные материалы 13

Необходимое оборудование и программное обеспечение 13

Меры предосторожности и правила работы **14**

Меры предосторожности 14

Обращение с реагентами 15

Надлежащая лабораторная практика 15

Сбор, транспортировка, хранение и пулирование образцов **15**

Образцы от живых доноров 16

Инструкция по работе с набором **18**

Автоматизированное раскапывание и пулирование образцов (опционально) 18

Установка отсекающей величины для парвовируса B19 18

Рекомендации по процедуре 18

Выполнение теста **cobas**® DPX 19

Результаты **20**

Контроль качества и валидности результатов 20

Интерпретация результатов 21

Повторное тестирование индивидуальных образцов 22

Ограничения процедуры 22

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Доклинические испытания теста 23

Основные характеристики набора. Образцы от живых доноров 23

Предел обнаружения (LoD) 23

Линейный диапазон количественного определения парвовируса B19 24

Воспроизводимость 25

Прецизионность 25

Способность выявлять разные генотипы ВГА 26

Верификация генотипов парвовируса B19 26

Аналитическая специфичность 27

Аналитическая специфичность: интерферирующие вещества 29

Корреляция 30

Системные ошибки 31

Перекрестная контаминация 31

Клинические испытания теста 32

Воспроизводимость 32

Дополнительная информация 34

Основные характеристики теста 34

Условные обозначения 35

Техническая поддержка 36

Производитель и импортёр 36

Товарные знаки и патенты 36

Авторское право 36

Литература 37

Редакция документа 40

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Назначение

Тест **cobas**® DPX является *in vitro* тестом для прямого количественного определения ДНК парвовируса B19 генотипов 1, 2 и 3 и прямого качественного выявления РНК вируса гепатита A (ВГА) генотипов I, II и III в плазме крови человека.

Тест предназначен для внутрипроизводственного количественного анализа ДНК парвовируса B19 либо для одновременного количественного анализа ДНК парвовируса B19 и детекции РНК ВГА в плазме, предназначенной для производства и полученной от доноров цельной крови, компонентов крови или плазмы. Донорская плазма и производственные пулы могут тестироваться индивидуально или в пулах, состоящих из аликвот индивидуальных образцов.

Данный тест не предназначен для тестирования образцов пуповинной крови.

Данный тест не предназначен для помощи при диагностике инфекций, вызываемых парвовирусом B19 или ВГА.

Описание теста

Введение: скрининг крови на гемотрансмиссивные инфекции

Парвовирус человека B19 — это небольшой безоболочечный вирус с геномом, представленным одноцепочечной ДНК, относящийся к роду *Erythrovirus* семейства *Parvoviridae*. [1] Эритровирусы человека разделяют на три генотипа: генотип 1 (штаммы B19), генотип 2 (штаммы A6) и генотип 3 (штаммы V9/D91/1). [2, 3] Подавляющее большинство вирусных изолятов относится к генотипу 1. [1] Генотип 2 спорадически выявляют в США, Европе и Южной Америке, преимущественно среди пациентов, рожденных до 1940 года. [1] Генотип 3 встречается преимущественно в Северной и Западной Африке, но также был выявлен во Франции. [1]

Парвовирус B19 является широко и повсеместно распространенным патогеном. Частота выявления антител класса IgG к B19, указывающих на перенесенную инфекцию, увеличивается с возрастом и составляет около 20 % у детей в возрасте от 1 до 4 лет, более 60 % у взрослых, а у пожилых людей достигает 85 %. [4–6] Несмотря на большую частоту выявления антител в общей популяции, виремия или присутствие вирусной ДНК выявляются редко. [4] Клинические проявления инфекции и их тяжесть зависят от иммунологического и гематологического статуса инфицированного организма. [1, 7, 8] У иммунокомпетентных лиц инфекция часто протекает бессимптомно или приводит к умеренному, самопрекращающемуся заболеванию, проявляющемуся в виде инфекционной эритемы («пятой болезни») у детей или артропатии у взрослых. [1, 7, 9, 10] Парвовирус B19, однако, может вызывать тяжелые заболевания, например преходящую апластическую анемию у пациентов с гематологическими нарушениями, водянку плода, конгенитальную анемию или выкидыш у беременных женщин. [1, 7, 11–13] Частота выявления парвовируса B19 среди доноров крови и плазмы варьируется от 0,16 % до 0,9 %, преимущественно с очень низкой концентрацией вирусной ДНК. [14–18] Данные от производителей плазмы указывают на еще более низкие показатели распространенности. [19]

Парвовирус B19 обычно передается респираторным путем, однако также может передаваться с продуктами плазмы крови или при переливании эритроцитов. [1, 20] В литературе описаны случаи выявления ДНК парвовируса B19 в продуктах плазмы, в том числе в концентрате фактора VIII и других факторах свертываемости, в подвергнутых сольвент-детергентной обработке пулах плазмы, а также у их реципиентов. [20–30] Установлена связь между передачей вируса с продуктами плазмы и размерами пулов плазмы, случаями острой бессимптомной инфекции парвовируса B19, высокой концентрацией вирусной ДНК (до 10^{12} МЕ/мл) в вирус-содержащих донациях, а также резистентностью парвовируса B19 к большинству методов вирусной инактивации

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

и элиминации, таких как сольвент-детергентная (С/Д) обработка и пастеризация. [20, 21, 27–30] Описано всего несколько случаев передачи парвовируса B19 при переливании эритроцитов. [20] Кроме того, крайне редко регистрируются случаи инфицирования реципиентов компонентов крови, в которых ДНК парвовируса B19 содержится в низкой или средней концентрации (< 10^6 МЕ/мл). [20]

Вирус гепатита A (ВГА) — это небольшой безоболочечный РНК-содержащий вирус, принадлежащий к роду Hepatovirus семейства *Picornaviridae*. [31] ВГА распространен повсеместно и передается фекально-орально, преимущественно при тесных бытовых контактах. [32–34] Известны несколько генотипов и субтипов вируса. [34] Инфекция наиболее широко распространена в развивающихся странах с низкими санитарными стандартами. В этих странах инфекция обычно переносится в раннем возрасте, что приводит к появлению протективных антител к ВГА у значительной части населения. [31–34] В развитых странах снижение интенсивности циркуляции ВГА и доступность вакцин привели к сдвигу заболеваемости в более старшие возрастные группы. [31, 34] В Северной Европе, Японии, Канаде и США распространенность вируса в общей популяции крайне низка (~0,01 %), а вспышки инфекции в основном случаются в группах риска, например среди путешественников в эндемичные регионы. [32, 33]

Протекание инфекции ВГА может варьироваться от бессимптомной инфекции (преимущественно у детей) до фульминантного гепатита, приводящего в некоторых случаях к смерти. [31, 32] ВГА вызывает острую инфекцию, которая никогда не переходит в хроническую форму, поэтому посттрансфузионная передача ВГА случается редко и центры крови не тестируют донации на наличие ВГА, полагаясь вместо этого на анамнез донора для исключения доноров с гепатитом в анамнезе. [35] Описано всего несколько случаев посттрансфузионной инфекции ВГА, приведшей к развитию умеренного заболевания печени у реципиента. [36, 37] Несмотря на возможность присутствия инфекционного ВГА в крови в период серологического окна, риск посттрансфузионной передачи ВГА очень мал. [35, 38] Также описаны случаи передачи ВГА от доноров с бессимптомной виремией. [35–38] ВГА не имеет липидной оболочки и поэтому с трудом инактивируется при С/Д-обработке или пастеризации, например при производстве продуктов плазмы. [35] По этой причине описаны случаи передачи ВГА с продуктами плазмы, преимущественно с факторами свертывания крови. [36, 39, 40]

Одна донация гипотетически может содержать одновременно и ДНК парвовируса B19, и РНК ВГА, однако распространенность коинфекции парвовируса B19/ВГА среди доноров недостаточно изучена и мало описана в литературе. [41–43] Описаны редкие случаи коинфекции парвовируса B19/ВГА у детей, однако эта когорта не относится к донорской популяции. [41–43] Риск коинфекции может быть рассчитан на основании данных о распространенности каждого вируса. Распространенность ВГА среди доноров полностью не установлена, однако известно, что в общей популяции частота его выявления составляет ~0,01 % и еще ниже среди доноров плазмы (~0,0004 %). [32, 33, 44, 45] Учитывая, что распространенность парвовируса B19 составляет ~0,9 % [14–18], рассчитанный риск коинфекции B19/ВГА составляет ~0,0000036 % (0,0004 % × 0,9 %) или 1 на ~28 000 000 донаций.

Обоснование тестирования нуклеиновых кислот (NAT)

Тестирование нуклеиновых кислот (NAT) может применяться для выявления контаминации ВГА и парвовируса B19. В начале 2000-х годов некоторые производители плазмы инициировали NAT-скрининг производственной плазмы на РНК ВГА и ДНК парвовируса B19 в ответ на сообщения о случаях передачи обоих вирусов с продуктами плазмы. [46] Целями NAT-скрининга в ходе внутрипроизводственного тестирования были выбраковка всех ВГА-содержащих донаций и снижение нагрузки парвовируса B19 в пулах плазмы. [47] С 2004 г. согласно требованиям Европейской фармакопеи все производители должны гарантировать, что концентрация ДНК парвовируса B19 в пулах для производства анти-D иммуноглобулина человека и в пулах плазмы человека, подвергшихся вирусной инактивации, не превышает 10^4 МЕ/мл. [48] Аналогично FDA с 2009 г. рекомендует всем

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

производителям проводить NAT-тест на парвовирус B19 для всех производимых из плазмы продуктов, чтобы гарантировать вирусную нагрузку ДНК парвовируса B19 в производственных пулах не выше 10^4 МЕ/мл. [47]
В настоящее время регулирующие органы США и Европы не требуют проведения NAT-скрининга производственных пулов плазмы на ВГА, однако согласно европейским нормативным требованиям тесты NAT, используемые для выявления ВГА в ходе внутрипроизводственного тестирования пулов, при выявлении РНК ВГА контроля должны обладать чувствительностью не менее 100 МЕ/мл. [49]

Принципы теста

Тест **cobas**® DPX является дуплексным тестом, выполняемым в системе **cobas**® 6800 или **cobas**® 8800. Тест **cobas**® DPX позволяет одновременно проводить количественный анализ ДНК парвовируса B19 генотипов 1, 2 и 3 и качественное выявление РНК вируса гепатита A (ВГА) генотипов I, II и III в плазме человека.

Процедуры, лежащие в основе теста

Тест **cobas**® DPX основан на методе ПЦР в реальном времени с полностью автоматизированной пробоподготовкой (выделением и очисткой нуклеиновых кислот) с последующей ПЦР-амплификацией и детекцией. Системы **cobas**® 6800/8800 состоят из модуля подачи образцов, модуля переноса, модуля обработки и аналитического модуля. Автоматизированное управление данными осуществляется программой **cobas**® 6800/8800, которая определяет результаты количественного теста (в МЕ/мл) для парвовируса B19 относительно количественного стандарта (КС), калиброванного относительно Международного стандарта ВОЗ для B19. [47] Программа **cobas**® 6800/8800 также выдает результаты для вируса гепатита A как нереактивные, реактивные или невалидные. Результаты можно просматривать непосредственно на экране системы и распечатывать в виде отчета.

Образцы можно тестировать индивидуально или в пулах, состоящих из нескольких образцов. Прибор **cobas p** 680 или прибор Hamilton Microlab® STAR/STARlet IVD с программным обеспечением **cobas**® **Synergy** могут применяться на преаналитическом этапе для пулирования образцов.

Нуклеиновые кислоты донорского образца и вносимых в образец молекул защищенной РНК (Armored RNA) внутреннего контроля (IC), а также молекул ДНК количественного стандарта (DNA QS) (используемого для контроля процесса пробоподготовки и амплификации/детекции) выделяются одновременно. Вирусные нуклеиновые кислоты освобождаются в результате внесения в образец протеазы и лизирующего реагента. Освободившаяся нуклеиновая кислота связывается с кремниевой поверхностью внесенных в образец магнитных стеклочастиц. Несвязавшиеся вещества и примеси, например денатурировавшие белки, клеточный дебрис, потенциальные ингибиторы ПЦР (такие как гемоглобин), удаляются на последующих этапах отмывки, и очищенная нуклеиновая кислота элюируется со стеклочастиц буфером для элюции при повышенных температурах.

Избирательная амплификация нуклеиновых кислот-мишеней из донорского образца достигается благодаря использованию прямого и обратного праймеров, специфичных к вирусу, подобранных к высококонсервативным участкам вирусной нуклеиновой кислоты. Термостабильный фермент ДНК-полимераза используется для обратной транскрипции и амплификации. В состав мастермикса входит трифосфат дезоксиуридина (dUTP) вместо трифосфата дезокситимидина (dTTP), который встраивается во вновь синтезируемые цепи ДНК (ампликон). [50–52] Любые контаминирующие ампликоны из предыдущих постановок ПЦР разрушается ферментом AmpErase [урацил-N-гликозилаза], входящим в состав мастермикса для ПЦР, во время нагревания на первом этапе термоциклирования. Однако вновь синтезируемые ампликоны не разрушаются, поскольку фермент AmpErase инактивируется при нагревании выше 55 °C.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Мастермикс теста **cobas**® DPX содержит зонды для детекции, специфичные к последовательностям B19 и ВГА, а также ВК и КС. Каждый зонд для детекции, специфичный к B19, ВГА, ВК и КС, мечен одним из четырех флуоресцентных красителей, действующих как репортерный краситель. Каждый зонд также несет еще один (пятый) краситель, который является гасителем. Сигналы от четырех репортерных красителей измеряются при специфичной для каждого красителя длине волны, что обеспечивает одновременную детекцию и дифференциацию амплифицированных мишеней B19, ВГА, ВК и КС. [53, 54] Флуоресцентный сигнал интактного зонда подавляется гасителем. Во время этапа амплификации ПЦР зонды гибридизуются со специфичными одноцепочечными молекулами ДНК и разрушаются вследствие 5'–3' нуклеазной активности ДНК-полимеразы. Это приводит к разделению репортерного и гасящего красителей и, как следствие, генерированию флуоресцентного сигнала. На каждом цикле ПЦР увеличивается количество разрушенных зондов и происходит кумулятивный рост сигнала от репортерного красителя. Одновременная детекция и дифференциация ампликонов мишеней B19, ВГА, а также ВК и КС возможны благодаря измерению флуоресцентного сигнала от четырех репортерных красителей при специфичной для каждого красителя длине волны.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Реагенты и материалы

Реагенты и контроли cobas® DPX

Все неоткрытые реагенты и контроли должны храниться как рекомендовано в Табл. 1 до Табл. 4.

Табл. 1 Тест **cobas**® DPX

Тест cobas® DPX

Хранить при температуре 2–8 °C
Кассета на 192 теста (P/N 09171126190)

Компоненты набора	Состав реагента	Количество в наборе
Раствор протеазы (PASE)	Трис буфер, < 0,05 % ЭДТА, хлорид кальция, ацетат кальция, 8 % протеиназа, глицерин EUH210: Паспорт безопасности предоставляется по запросу. EUH208: Содержит субтилизин, полученный из бактерий *Bacillus subtilis*. Может вызывать аллергическую реакцию.	22,3 мл
Внутренний контроль DPX и количественный стандарт (DPX IC/QS)	Трис буфер, < 0,05 % ЭДТА, < 0,01 % защищенная РНК (Armored RNA) внутреннего контроля (неинфекционная РНК, заключенная в бактериофаг MS2), < 0,01 % неинфекционная синтетическая ДНК КС B19 в оболочечном белке бактериофага Лямбда, < 0,002 % поли гА РНК (синтетическая), < 0,1 % азид натрия	21,2 мл
Буфер для элюции (EB)	Трис буфер, 0,2 % метил-4-гидроксибензоат	21,2 мл
Мастермикс реагент 1 (MMX-R1)	Ацетат марганца, гидроксид калия, < 0,1 % азид натрия	7,5 мл
DPX мастермикс реагент 2 (DPX MMX-R2)	Трициновый буфер, ацетат калия, глицерин, 18 % диметилсульфоксид, Tween 20, ЭДТА, < 0,06 % dATP, dGTP, dCTP, < 0,14 % dUTP, < 0,01 % прямые и обратные праймеры для парвовируса B19, ВГА, внутреннего контроля и количественного стандарта, < 0,01 % меченые флуоресцентным красителем зонды для парвовируса B19 и ВГА, < 0,01 % меченые флуоресцентным красителем зонды для КС B19 и ВК ВГА, < 0,01 % олигонуклеотидный аптамер, < 0,01 % Z05D ДНК-полимераза, < 0,01 % фермент AmpErase (урацил-N-гликозилаза) (бактериальный), < 0,1 % азид натрия	9,7 мл

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 2 Набор контролей **cobas**® DPX Control Kit

cobas® DPX Control Kit

Хранить при 2–8 °C
(P/N 09040749190)

Компоненты набора	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения *
Двойной положительный контроль DPX (DPX D(+)C)	< 0,001 % синтетическая (защищенная) РНК ВГА в оболочечном белке бактериофага MS2, < 0,001 % синтетическая (плазмидная) ДНК парвовируса B19 в оболочечном белке бактериофага Лямбда, нормальная плазма человека, нереактивная в лицензированных тестах на антитела к B19, негативная по РНК ВГА при тестировании методом ПЦР, с концентрацией ДНК B19, не обнаруживаемой при тестировании методом ПЦР, либо не влияющей на функциональность контроля (≤ 5 МЕ/мл) 0,1 % консервант ProClin® 300 **	8 мл (8 × 1 мл)	  **ВНИМАНИЕ** H317: При контакте с кожей может вызывать аллергическую реакцию. H412: Вредно для водной флоры и фауны с долгосрочными последствиями. P261: Избегать вдыхания тумана или паров. P273: Избегать попадания в окружающую среду. P280: Использовать защитные перчатки. P333 + P313: При раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться за медицинской помощью. P362 + P364: Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием. P501: Утилизировать содержимое/контейнер в специализированном центре. 55965-84-9 Реакционная масса: 5-хлоро-2-метил-2H-изотиазол-3-он и 2-метил-2H-изотиазол-3-он (3:1).
Высокотитражный положительный контроль DPX (DPX H(+)C)	< 0,001 % синтетическая (плазмидная) ДНК парвовируса B19 в оболочечном белке бактериофага Лямбда, нормальная плазма человека, нереактивная в лицензированных тестах на антитела к B19, негативная по РНК ВГА при тестировании методом ПЦР, с концентрацией ДНК B19, не обнаруживаемой при тестировании методом ПЦР, либо не влияющей на функциональность контроля (≤ 5 МЕ/мл) 0,1 % консервант ProClin® 300 **	8 мл (8 × 1 мл)	  **ВНИМАНИЕ** H317: При контакте с кожей может вызывать аллергическую реакцию. H412: Вредно для водной флоры и фауны с долгосрочными последствиями. P261: Избегать вдыхания тумана или паров. P273: Избегать попадания в окружающую среду. P280: Использовать защитные перчатки. P333 + P313: При раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться за медицинской помощью. P362 + P364: Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием. P501: Утилизировать содержимое/контейнер в специализированном центре. 55965-84-9 Реакционная масса: 5-хлоро-2-метил-2H-изотиазол-3-он и 2-метил-2H-изотиазол-3-он (3:1).

* Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

** Опасное для здоровья вещество.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 3 Набор буферных отрицательных контролей **cobas**® Buffer Negative Control Kit

cobas® Buffer Negative Control Kit

Хранить при 2–8 °C
(P/N 09051953190)

Компонент набора	**Состав реагента**	**Количество в наборе**	**Маркировка безопасности и предупреждения**
Буферный отрицательный контроль (Buffer-NC)	Трис буфер, ЭДТА, 0,002 % поли rA РНК (синтетическая), < 0,1 % азид натрия	16 мл (16 × 1 мл)	Неприменимо

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Реагенты cobas omni для пробоподготовки

Табл. 4 Реагенты **cobas omni** для пробоподготовки *

Реагенты	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения **
Реагент cobas omni MGP Reagent (MGP) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997546190)	Магнитные стеклочастицы, трис буфер, 0,1 % метил-4-гидроксибензоат, < 0,1 % азид натрия	480 тестов	Неприменимо
Дилюент для образцов cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997511190)	Трис буфер, 0,1 % метил-4-гидроксибензоат, < 0,1 % азид натрия	4 × 875 мл	Неприменимо
Лизирующий реагент cobas omni Lysis Reagent (LYS) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997538190)	42,56 % (м/м) гуанидин тиоцианат **, 5 % (м/о) полидоканол **, 2 % (м/о) дитиотреитол **, дигидрат цитрата натрия	4 × 875 мл	 **ОПАСНО** H302: Вредно при проглатывании. H314: Вызывает серьезные ожоги кожи и повреждения глаз. H411: Токсично для водных организмов с долгосрочными последствиями. EUH032: При контакте с кислотой выделяет особо токсичный газ. EUH071: Коррозионное воздействие на дыхательные пути. P273: Избегать попадания в окружающую среду. P280: Использовать перчатки, спецодежду и средства для защиты глаз/лица/органов слуха. P303 + P361 + P353: ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ (или волосы): немедленно снять всю загрязненную одежду. Промыть кожу водой. P304 + P340 + P310: ПРИ ВДЫХАНИИ: вынести пострадавшего на свежий воздух и обеспечить ему полный покой в удобном для дыхания положении. Немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту. P305 + P351 + P338 + P310: ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: осторожно промыть глаза водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы пользуетесь ими и если это легко сделать. Продолжить промывание глаз. Немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту. P391: Ликвидировать просыпания/проливы/утечки. 593-84-0 Гуанидин тиоцианат 9002-92-0 Полидоканол 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-димеркаптобутан-2,3-диол
Промывочный реагент cobas omni Wash Reagent (WASH) Хранить при 15–30 °C (P/N 06997503190)	Дигидрат цитрата натрия, 0,1 % метил-4-гидрокси-бензоат	4,2 л	Неприменимо

* Данные реагенты не входят в набор **cobas**® DPX. См. перечень необходимых дополнительных материалов (Табл. 7).

** Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Хранение реагентов и правила работы с ними

Условия хранения реагентов и работы с ними приведены в Табл. 5 и Табл. 6.

Когда реагенты не загружены в системы **cobas**® 6800/8800, они должны храниться при температурах, указанных в Табл. 5.

Табл. 5 Хранение реагентов (когда реагенты не загружены в систему)

Реагент	**Температура хранения**
cobas® DPX – 192	2–8 °C
cobas® DPX 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

Когда реагенты загружены в системы **cobas**® 6800/8800, они хранятся при необходимых температурах и их сроки годности отслеживаются системой. Система допускает использование реагентов, только если они соответствуют всем условиям, приведенным в Табл. 6. Система автоматически блокирует использование реагентов с истекшим сроком годности. Табл. 6 содержит сведения об условиях использования реагентов в соответствии с требованиями систем **cobas**® 6800/8800.

Табл. 6 Требования систем **cobas**® 6800/8800 к срокам хранения реагентов

Реагент	**Срок годности набора**	**Стабильность открытого набора**	**Число постановок, для которых может использоваться набор**	**Стабильность после загрузки (общее время в системе, вне холодильника)**
cobas® DPX – 192	Не истек	90 дней после первого использования	Максимум 40 постановок	Максимум 40 часов
cobas® DPX Control Kit	Не истек	Неприменимо	Неприменимо	Максимум 8 часов
cobas® Buffer Negative Control Kit	Не истек	Неприменимо	Неприменимо	Максимум 10 часов
cobas omni Lysis Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni MGP Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni Specimen Diluent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
cobas omni Wash Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо

* Время определяется после первой загрузки реагента в системы **cobas**® 6800/8800.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Необходимые дополнительные материалы

Табл. 7 Реагенты и расходные материалы для работы с системами **cobas**® 6800/8800

Материал	**P/N**
Планшет для обработки образцов **cobas omni**	05534917001
Амплификационный планшет **cobas omni**	05534941001
Наконечники **cobas omni**	05534925001
Контейнер для жидких отходов **cobas omni**	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Пакет для твердых отходов или Пакет для твердых отходов с вставкой	07435967001 или 08030073001
Контейнер для твердых отходов	07094361001

Необходимое оборудование и программное обеспечение

Программа **cobas**® 6800/8800 и аналитический пакет **cobas**® DPX должны быть установлены на приборе (приборах). Сервер Instrument Gateway (IG) поставляется вместе с системой.

Табл. 8 Приборы

Системы cobas® 6800/8800	**P/N**
Система **cobas**® 6800 (опция — подвижная)	05524245001 и 06379672001
Система **cobas**® 6800 (фиксированная)	05524245001 и 06379664001
Система **cobas**® 8800	05412722001
Модуль подачи образцов	06301037001
Для автоматизированного раскапывания и пулирования	**P/N**
Прибор **cobas p** 680	06570577001
Электронная лицензия на программное обеспечение **cobas® Synergy**	09311238001
Прибор Hamilton Microlab® STAR IVD	04640535001
Hamilton Microlab® STARlet IVD	04872649001

Дополнительные сведения о первичных и вторичных пробирках для образцов, подходящих приборам, приведены в поддержке пользователя систем **cobas**® 6800/8800 и прибора **cobas p** 680 или в поддержке пользователя программного обеспечения **cobas® Synergy**.

Примечание. Обратитесь в ваше региональное представительство Roche за подробным списком штативов для образцов, штативов для засоренных наконечников и лотков для штативов, подходящих приборам.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Меры предосторожности и правила работы

Меры предосторожности

Как и при выполнении любых тестов, соблюдение правил надлежащей лабораторной практики является условием качественного выполнения данного теста. Вследствие высокой аналитической чувствительности теста необходимо тщательно оберегать от контаминации реагенты и амплификационные смеси.

- Только для диагностики *in vitro*.
- Все образцы нужно рассматривать как потенциально инфекционные и соблюдать при работе с ними правила биологической безопасности, приведенные в документах Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories и CLSI Document M29-A4. [55, 56] Только персонал, обученный работе с инфекционными материалами, а также работе с тестом **cobas**® DPX, системами **cobas**® 6800/8800 и, опционально, прибором **cobas p** 680 или прибором Hamilton Microlab® STAR/STARlet IVD с программным обеспечением **cobas**® **Synergy**, может выполнять данную процедуру.
- Все материалы человеческого происхождения должны рассматриваться как потенциально инфекционные, работать с ними нужно с соблюдением стандартных мер предосторожности. При разливе материалов немедленно проведите дезинфекцию свежеприготовленным 0,6%-м раствором гипохлорита натрия в дистиллированной или деионизованной воде или следуйте стандартным инструкциям, принятым в вашей лаборатории.
- Набор контролей **cobas**® DPX Control Kit содержит плазму, полученную из человеческой крови. Источник был протестирован в лицензированных тест-системах для выявления антител и оказался нереактивным по антителам к B19 IgG и IgM. Тестирование нормальной плазмы человека методом ПЦР подтвердило отсутствие РНК ВГА, а также что концентрация ДНК B19 либо не обнаруживается, либо не влияет на функциональность позитивных контролей DPX. Ни один из известных методов не может обеспечить полную гарантию отсутствия инфекционных агентов в продуктах крови человека.
- Не замораживайте цельную кровь.
- Рекомендуется использовать стерильные одноразовые дозаторы и свободные от нуклеаз наконечники. Для оптимального выполнения теста используйте только входящие в состав системы или рекомендованные для нее производителем расходные материалы.
- Паспорта безопасности материалов (SDS) доступны по запросу в вашем региональном представительстве компании Roche.
- Внимательно следуйте рекомендациям и инструкциям для корректного проведения теста. Любое отклонение от инструкции может повлиять на результаты теста.
- Нарушение границы раздела клеток и плазмы или диффузия материала после центрифугирования могут привести к более высокому уровню невалидных результатов.
- Ложноположительные результаты могут быть получены при отсутствии адекватного контроля перекрестных контаминаций образцов на этапах пробоподготовки.
- О любых серьезных инцидентах, имевших место при работе с данным тестом, сообщайте в местный уполномоченный орган.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Обращение с реагентами

- Работайте со всеми реагентами, контролями и образцами в соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики для предотвращения перекрестной контаминации образцов и контролей.
- Перед началом работы осмотрите все кассеты реагентов, дилюент, лизирующий реагент и промывочный реагент и убедитесь в отсутствии протекания. При наличии протекания не используйте данный материал для постановки теста.
- Лизирующий реагент **cobas omni** Lysis Reagent содержит гуанидин тиоцианат — потенциально опасное вещество. Не допускайте попадания реагента на кожу, в глаза, на слизистые оболочки. В случае попадания немедленно смойте большим количеством воды; в противном случае может возникнуть ожог.
- Реагенты наборов **cobas**® DPX, реагент **cobas omni** MGP Reagent и дилюент для образцов **cobas omni** Specimen Diluent содержат в качестве консерванта азид натрия. Не допускайте попадания реагента на кожу, в глаза, на слизистые оболочки. В случае попадания немедленно смойте большим количеством воды; в противном случае может возникнуть ожог. При проливе этих реагентов промойте их водой и затем вытрите.
- Не допускайте контакта лизирующего реагента **cobas omni** Lysis Reagent, содержащего гуанидин тиоцианат, с раствором гипохлорита натрия (хлорки). Данная смесь может выделять высокотоксичный газ.
- Утилизируйте все материалы, контактировавшие с образцами и реагентами, в соответствии с государственными, федеральными и региональными правилами.

Надлежащая лабораторная практика

- Не пипетируйте ртом.
- Не ешьте, не пейте и не курите в рабочих лабораторных помещениях.
- Работайте со всеми реагентами и образцами в средствах для защиты глаз, лабораторном халате и одноразовых перчатках. Для предотвращения контаминаций меняйте перчатки после работы с образцами, прежде чем начать работу с реагентами наборов **cobas**® DPX и **cobas omni**. Не допускайте контаминации перчаток при работе с образцами и контролями.
- Тщательно мойте руки после работы с образцами и компонентами набора и после снятия перчаток.
- Тщательно очищайте и дезинфицируйте все рабочие поверхности в лаборатории свежеприготовленным 0,6%-м раствором гипохлорита натрия в дистиллированной или деионизованной воде, затем протирайте их 70%-м этанолом.
- При разлитии реагентов или образцов в приборе **cobas**® 6800/8800 проведите очистку и дезинфекцию поверхности приборов в соответствии с инструкциями в руководстве пользователя систем **cobas**® 6800/8800.

Сбор, транспортировка, хранение и пулирование образцов

Примечание. Работайте со всеми образцами и контролями как с потенциально инфекционными материалами.

Храните все донорские образцы при указанной температуре.

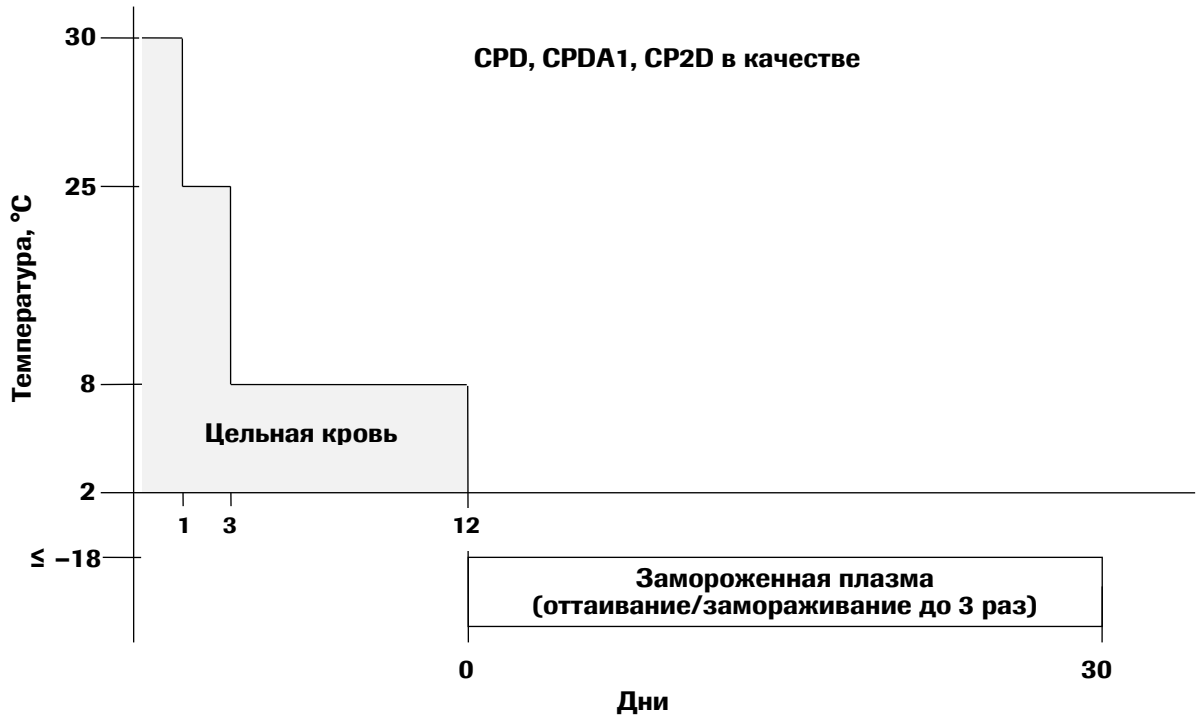
Стабильность образцов снижается при повышенных температурах.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Образцы от живых доноров

- Для работы с тестом **cobas**® DPX можно использовать плазму, собранную с ЭДТА, CPD, CPDA1, CP2D или 4 % цитратом натрия в качестве антикоагулянта. Следуйте инструкциям производителя пробирок/мешков для сбора образцов по работе с образцами и их центрифугированию.
- Кровь, собранную с ЭДТА в качестве антикоагулянта, в пробирках для отделения плазмы Becton-Dickinson EDTA Plasma Preparation Tubes (BD PPT™) можно подвергнуть дополнительному центрифугированию при 600 × g в течение 5 минут перед загрузкой, дополнительным пулированием или повторным тестированием.
- Кровь, собранная с CPD, CPDA1, CP2D в качестве антикоагулянта, а также кровь в пробирках для отделения плазмы Becton-Dickinson EDTA Plasma Preparation Tubes (BD PPT™) может храниться до 12 дней при следующих условиях:
    - образцы должны быть центрифугированы в течение 72 часов после забора крови;
    - при хранении при температуре выше 8 °C образцы можно хранить не более 72 часов при температуре до 25 °C и не более 24 часов (в пределах этих 72 часов) при температуре до 30 °C.
    - Помимо описанных выше условий, образцы хранят при температуре 2–8 °C. Кроме того, плазма, отделенная от клеток, может храниться до 30 дней при температуре ≤ –18 °C с тремя допустимыми циклами заморозки/оттаивания. См. Рис. 1.

Рис. 1 Условия хранения донорских образцов



Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Кровь, собранная в пробирки с ЭДТА в качестве антикоагулянта, может храниться до 12 дней при следующих условиях:
    - образцы должны быть центрифугированы в течение 72 часов после забора крови;
    - при хранении при температуре выше 8 °C образцы можно хранить не более 72 часов при температуре до 25 °C и не более 24 часов (в пределах этих 72 часов) при температуре до 30 °C.
    - Помимо описанных выше условий, образцы хранят при температуре 2–8 °C. Кроме того, плазма, отделенная от клеток, может храниться до 12 месяцев при температуре ≤ –18 °C с тремя допустимыми циклами заморозки/оттаивания. См. Рис. 2.

Рис. 2 Условия хранения донорских образцов



- Плазма, собранная с 4 % цитратом натрия в качестве антикоагулянта, может храниться до 30 дней при температуре 2–8 °C.
    - при хранении при температуре выше 8 °C образцы могут храниться в пределах 72 часов при температуре до 25 °C (в течение 72 часов) и при температуре до 30 °C (в течение 24 часов).
    - Помимо описанных выше условий, образцы хранят при температуре 2–8 °C. Кроме того, плазма, отделенная от клеток, может храниться до 12 месяцев при температуре ≤ –18 °C с тремя допустимыми циклами заморозки/оттаивания.
- Если необходимо транспортировать образцы, они должны быть упакованы и маркированы в соответствии с правилами транспортировки образцов и инфекционных агентов, действующими в вашей стране, и/или международными правилами.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Инструкция по работе с набором

Автоматизированное раскапывание и пулирование образцов (опционально)

Прибор **cobas p** 680 или Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet IVD с программным обеспечением **cobas**® **Synergy** можно использовать как дополнительные к системам **cobas**® 6800/8800 компоненты для автоматизированного пипетирования и пулирования аликвот нескольких первичных образцов в один пулированный образец.

Более подробные сведения приведены в поддержке пользователя прибора **cobas p** 680 и в поддержке пользователя ПО **cobas**® **Synergy**.

Установка отсекающей величины для парвовируса B19

Системы **cobas**® 6800/8800

Руководитель лаборатории задает отсекающую величину титра парвовируса B19, выбрав настройку отсекающей для пула из 1. Введенная здесь величина используется программой для назначения результата «B19V < отсекающая величина» или «B19V ≥ отсекающая величина» (Табл. 10). Программа автоматически рассчитывает результат на основании заданной отсекающей величины и размера пула.

Ввести отсекающую величину титра парвовируса B19 можно описанными ниже способами.

Отсекающую величину DPX-B19V можно найти в интерфейсе пользователя через Administration (Администрирование) --> Settings (Настройки) --> Processing settings (Настройки обработки) --> Roche tests (Тесты Roche). В разделе «Settings» (Настройки) тест-специфичного аналитического пакета для теста DPX-B19V ASAP отсекающую величину можно установить с помощью кнопки «Edit» (Редактировать).

ПО **cobas**® **Synergy**

Получение конечных результатов тестов B19 и DPX доступно только в ПО **cobas**® **Synergy**. При работе с системами **cobas**® 6800/8800 они недоступны.

Чтобы ввести отсекающие величины титра парвовируса B19 (в МЕ/мл на объем пула), следуйте инструкциям в поддержке пользователя ПО **cobas**® **Synergy**. Для программного обеспечения **cobas**® 6800/8800 рекомендуется устанавливать отсекающую величину равную 1.

Рекомендации по процедуре

- Не используйте реагенты набора **cobas**® DPX, набор контролей **cobas**® DPX Control Kit, набор отрицательных контролей **cobas**® Buffer Negative Control Kit и реагенты **cobas omni** после истечения их сроков годности.
- Не используйте повторно расходные материалы. Они предназначены только для однократного применения.
- Инструкции по эксплуатации и обслуживанию приборов приведены в руководстве пользователя систем **cobas**® 6800/8800.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Выполнение теста cobas® DPX

Подробное описание процедуры теста приведено в поддержке пользователя систем **cobas**® 6800/8800. Подробное описание дополнительных процедур пулирования см. в поддержке пользователя прибора **cobas p** 680 или в поддержке пользователя программного обеспечения **cobas**® **Synergy**, соответственно.

Рис. 3 ниже отражает схему постановки теста.

Рис. 3 Процедура теста **cobas**® DPX

1. Пипетирование и пулирование
2. Создание задания
3. Пополнение реагентов и расходных материалов по запросу системы:
   - Повторно загрузить промывочный реагент, лизирующий реагент и дилюент
   - Повторно загрузить планшеты для обработки и амплификации
   - Повторно загрузить магнитные стеклочастицы
   - Повторно загрузить тест-специфичные реагенты
   - Повторно загрузить кассеты с контролями
   - Повторно загрузить штативы с наконечниками
   - Заменить штатив для засоренных наконечников
4. Запуск постановки теста:
   - Загрузить штативы с образцами
   - Выбрать кнопку «Старт» на интерфейсе
5. Просмотр и экспорт результатов
6. Выгрузка расходных материалов
   - Удалить амплификационные планшеты из аналитического модуля
   - Выгрузить пустые кассеты для контролей
   - Удалить твердые отходы
   - Удалить жидкие отходы

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Результаты

Системы **cobas**® 6800/8800 автоматически определяют концентрацию ДНК парвовируса B19 в донорских образцах и контролях. Концентрация ДНК парвовируса B19 выражается в Международных единицах в миллилитре (МЕ/мл). Кроме того, системы **cobas**® 6800/8800 автоматически выявляют РНК ВГА в образцах и контролях.

Контроль качества и валидности результатов

- Один отрицательный [(–) C] и два положительных контроля [DPX D(+)C и DPX H(+)C] включаются в каждую постановку.
- В программе **cobas**® 6800/8800 или отчете проверьте наличие флагов и соответствующих им результатов для проверки валидности постановки.
- Постановка валидна, если ни для одного из трех контролей нет сигнальных сообщений.

Невалидность результатов определяется программой **cobas**® 6800/8800 автоматически на основании невалидных результатов для отрицательного и положительных контролей.

Сигнальные сообщения для контролей

Табл. 9 Флаги отрицательного и положительных контролей

Отрицательный контроль	**Флаг**	**Результат**	**Интерпретация**
(–) C	Q02	Invalid	Вся постановка признается невалидной, если невалиден результат для (–) C.
Положительный контроль	**Флаг**	**Результат**	**Интерпретация**
DPX D(+)C	Q02	Invalid	Невалидный результат, рассчитанный титр парвовируса B19 находится вне заданного диапазона, или нереактивный результат по ВГА. Только для B19: невалидный результат по соответствующему КС, или рассчитанный титр парвовируса B19 находится вне заданного диапазона. Только для ВГА: невалидный результат по соответствующему ВК, или нереактивный результат по ВГА.
DPX H(+)C	Q02	Invalid	Невалидный результат, или рассчитанный титр для высокотитражного положительного контроля находится вне заданного диапазона.

Если постановка невалидна, необходимо повторить всю процедуру постановки теста, включая образцы и контроли.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Интерпретация результатов

Для валидной постановки проверьте наличие флагов для каждого образца в программе **cobas**® 6800/8800 или отчете. Интерпретация результатов должна быть следующей:

- валидная постановка может содержать как валидные, так и невалидные результаты для индивидуальных донорских образцов в зависимости от сигнальных сообщений, соответствующих образцам;
- результаты образцов валидны только в том случае, если соответствующие положительные и отрицательный контроли данной постановки валидны.

Для каждого образца одновременно измеряются четыре параметра: для парвовируса B19, для ВГА, для количественного стандарта и для внутреннего контроля. Конечные результаты теста **cobas**® DPX для каждого образца выдаются программой. Донорские образцы, вошедшие в невалидный пул, необходимо тестировать повторно. Помимо общего результата, программа **cobas**® 6800/8800 выдает результаты по отдельным мишеням, которые необходимо интерпретировать указанным ниже образом.

Табл. 10 Интерпретация результатов по отдельным мишеням

Результат мишени	**Интерпретация**
HAV Non-Reactive	Сигнал мишени ВГА отсутствует, сигнал ВК обнаружен.
HAV Reactive	Сигнал мишени ВГА обнаружен, сигнал ВК может быть или отсутствовать.
B19 < отсекающая величина	Титр B19 ниже отсекающей величины, заданной пользователем; величина титра указывается. B19 Non-Reactive: сигнал мишени ДНК B19 не обнаружен, сигнал КС присутствует. B19 < Titer Min: B19 обнаружен, но рассчитанный титр ниже предела количественного определения теста (LLoQ). Примечание. **cobas p** 680: отсекающая величина для теста B19 отображается в программном обеспечении систем **cobas**® 6800/8800. **cobas**® **Synergy**: отсекающая величина для теста B19 отображается в ПО **cobas**® **Synergy**.
B19 ≥ отсекающая величина	Титр B19 превышает отсекающую величину, заданную пользователем; величина титра указывается. B19 > Titer Max: рассчитанный титр выше верхнего предела количественного определения теста (ULoQ) [a]. Примечание. **cobas p** 680: отсекающая величина для теста B19 отображается в программном обеспечении систем **cobas**® 6800/8800. **cobas**® **Synergy**: отсекающая величина для теста B19 отображается в ПО **cobas**® **Synergy**.
Invalid	Сигналы мишени ВГА и внутреннего контроля не обнаружены. Нереактивные по ВГА результаты будут выдаваться как невалидные, если титр B19 > 10^6 МЕ/мл. Сигнал КС B19 не обнаружен, сигнал мишени B19 может быть или отсутствовать.

[a] Если необходим количественный результат, исходный образец необходимо развести негативной по парвовирусу B19 плазмой с ЭДТА и повторить тест. Затем умножьте полученный результат на коэффициент разведения. При использовании программного обеспечения **cobas**® **Synergy** просматривать расчеты окончательного результата следует в программном обеспечении **cobas**® **Synergy**.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Повторное тестирование индивидуальных образцов

Пробирки с образцами, для которых по одной мишени получен результат «Невалидно», должны быть тестированы повторно независимо от валидности результатов по остальным мишеням. Повторный результат теста, который был невалидным для мишени ВГА вследствие высокого титра B19 (> 10^6 МЕ/мл), также будет невалидным. Дополнительное центрифугирование при 600 × g в течение 5 минут может способствовать сокращению количества повторных невалидных результатов для образцов крови, собранных с ЭДТА в качестве антикоагулянта, в пробирках для отделения плазмы Becton-Dickinson EDTA Plasma Preparation Tubes (BD PPT™).

Ограничения процедуры

- Тест **cobas**® DPX валидирован только для работы с набором контролей **cobas**® DPX Control Kit, набором отрицательных контролей **cobas**® Buffer Negative Control Kit, реагентом **cobas omni** MGP Reagent, лизирующим реагентом **cobas omni** Lysis Reagent, дилюентом для образцов **cobas omni** Specimen Diluent и промывочным реагентом **cobas omni** Wash Reagent в системах **cobas**® 6800/8800.
- Надежность результатов теста зависит от адекватности сбора, хранения и обработки образцов.
- Не используйте для данного теста гепаринизированную плазму, так как гепарин может ингибировать ПЦР.
- Детекция ДНК парвовируса B19 и РНК ВГА зависит от количества вирусных частиц, содержащихся в образце, методов сбора, хранения и анализа образцов, факторов пациента (например, возраст, наличие симптомов) и/или стадии инфекции, а также объема пула.
- Редкие мутации в высококонсервативных участках вирусных геномов, являющихся мишенями теста **cobas**® DPX, могут препятствовать посадке праймеров или зонда и приводить к занижению титра или получению ложноотрицательного результата теста.
- Вследствие естественных различий между технологиями пользователю рекомендуется, прежде чем заменить одну технологию на другую, провести корреляционные испытания для двух методов, чтобы оценить возможные различия между технологиями. Пользователи должны следовать политике и процедурам, принятым в их учреждении.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Доклинические испытания теста

Основные характеристики набора. Образцы от живых доноров

Предел обнаружения (LoD)

Международные стандарты ВОЗ

Предел обнаружения (LoD) теста **cobas**® DPX при детекции РНК ВГА и ДНК парвовируса B19 определяли с помощью Международных стандартов ВОЗ для ВГА (код NIBSC 00/560) и парвовируса B19 (код NIBSC 99/802).

Готовили три независимых серии разведений каждого вирусного стандарта в пулированной вирус-негативной человеческой плазме с ЭДТА в качестве антикоагулянта. Каждую серию разведений тестировали с тремя лотами наборов реагентов **cobas**® DPX в среднем в 21 повторе для лота, всего в среднем 189 повторов для каждой концентрации. Для расчета LoD и двустороннего 95%-го фидуциального доверительного интервала для каждого вируса применялся PROBIT-анализ объединенных данных, полученных для всех тестируемых повторов. Суммарные результаты измерения предела обнаружения приведены в Табл. 11 – Табл. 13.

Табл. 11 Результаты PROBIT-анализа LoD для данных, полученных по вирусным стандартам в плазме с ЭДТА

Аналит	Единицы измерения	LoD	Нижний предел доверительного интервала 95 %	Верхний предел доверительного интервала 95 %
ВГА	МЕ/мл	1,1	0,9	1,3
Парвовирус B19	МЕ/мл	13,9	11,7	17,4

Табл. 12 Частота выявления ВГА в плазме с ЭДТА

Концентрация РНК ВГА (МЕ/мл)	Число реактивных результатов	Число валидных повторов	% реактивных результатов	Нижний предел доверительного интервала 95 % (одностороннего)
6	189	189	100 %	98,4 %
3	189	189	100 %	98,4 %
1,5	186	189	98,4 %	95,9 %
0,75	165	189	87,3 %	82,6 %
0,375	119	189	63,0 %	56,8 %

Табл. 13 Частота выявления парвовируса B19 в плазме с ЭДТА

Концентрация ДНК парвовируса B19 (МЕ/мл)	Число реактивных результатов	Число валидных повторов	% реактивных результатов	Нижний предел доверительного интервала 95 % (одностороннего)
40	187	189	98,9 %	96,7 %
20	184	189	97,4 %	94,5 %
10	175	189	92,6 %	88,7 %
5	145	189	76,7 %	71,1 %
2,5	91	189	48,1 %	42,0 %

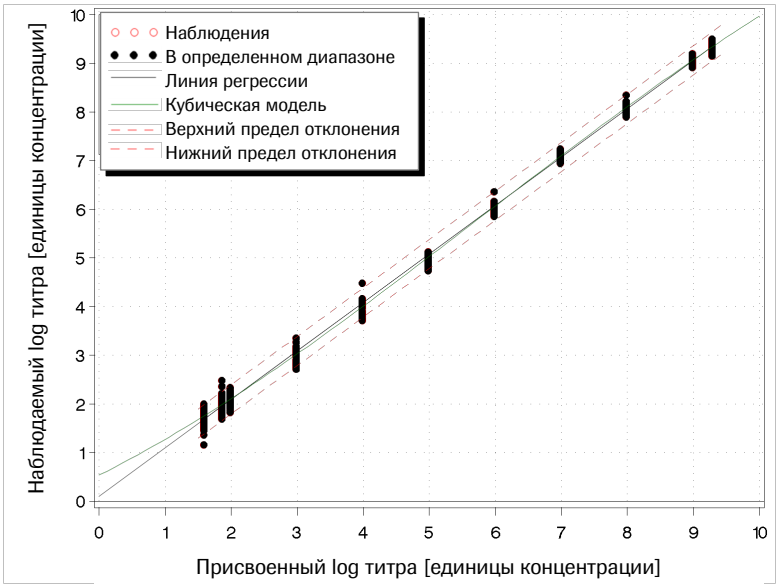
Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Линейный диапазон количественного определения парвовируса B19

Линейность количественного определения парвовируса B19 в тесте **cobas**® DPX определяли методом тестирования серии разведений, которая включала 12 образцов панели, перекрывающих предполагаемый линейный диапазон для преобладающего генотипа 1 парвовируса B19. Исследования проводили в соответствии с рекомендациями Руководства CLSI Guideline EP6-A. Тестирование проводили с тремя лотами набора реагентов в трех системах **cobas**® 6800/8800 с участием трех операторов, всего 16 повторов для каждой концентрации и каждого лота набора на протяжении 12 дней.

Исследование проводили с тремя лотами набора реагентов. Линейный диапазон составил от 40 МЕ/мл до 1,00E+09 МЕ/мл (38,5–1,93E+09 МЕ/мл) при абсолютном отклонении от оптимальной нелинейной регрессии менее ±0,3 $\log_{10}$ в человеческой плазме с ЭДТА (см. Рис. 4).

Рис. 4 Определение линейного диапазона для парвовируса B19 в плазме с ЭДТА



Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Воспроизводимость

Воспроизводимость теста **cobas**® DPX определяли между тремя лотами набора реагентов в течение трех дней между четырьмя сочетаниями системы/оператора и между постановками. Результаты для лотов набора реагентов приведены в Табл. 14.

Табл. 14 Воспроизводимость между лотами набора реагентов

Аналит	Концентрация	Лот набора реагентов	% реактивных (реактивные/валидные повторы)	Нижний предел доверительного интервала 95 %	Верхний предел доверительного интервала 95 %
ВГА	2 × LoD	1	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		2	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		3	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
	1 × LoD	1	98,4 % (62/63)	91,5 %	100,0 %
		2	96,8 % (61/63)	89,0 %	99,6 %
		3	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
	0,5 × LoD	1	79,4 % (50/63)	67,3 %	88,5 %
		2	90,5 % (57/63)	80,4 %	96,4 %
		3	92,1 % (58/63)	82,4 %	97,4 %

Прецизионность

Точность теста **cobas**® DPX определяли для парвовируса B19 методом анализа серий разведений образца, содержащего парвовирус B19, в негативной плазме с ЭДТА. Восемь разведений тестировали в 48 повторах для каждой концентрации с тремя лотами набора реагентов **cobas**® DPX с участием трех приборов и трех операторов в течение 12 дней. Каждый образец проходил полную постановку теста **cobas**® DPX в полностью автоматизированных системах **cobas**® 6800/8800. Таким образом, данные по воспроизводимости отражают все аспекты тестирования. Полученные результаты приведены в Табл. 15.

Тест **cobas**® DPX продемонстрировал высокую точность выявления парвовируса B19 для трех лотов набора реагентов в диапазоне концентраций от 1,00E+03 МЕ/мл до 2,0E+09 МЕ/мл.

Табл. 15 Внутрилабораторная точность теста **cobas**® DPX *

Номинальная концентрация (МЕ/мл)	Определенная концентрация (МЕ/мл)	Тип материала	Плазма с ЭДТА			
			Лот 1	Лот 2	Лот 3	Все лоты
			CO	CO	CO	Общее CO
2,00E+09	1,93E+09	Клинический образец	0,08	0,05	0,04	0,06
1,00E+09	9,63E+08	Клинический образец	0,05	0,06	0,04	0,05
1,00E+08	9,63E+07	Клинический образец	0,04	0,07	0,04	0,05
1,00E+07	9,63E+06	Клинический образец	0,04	0,04	0,03	0,04
1,00E+06	9,63E+05	Клинический образец	0,12	0,04	0,04	0,08
1,00E+05	9,63E+04	Клинический образец	0,06	0,05	0,02	0,05
1,00E+04	9,63E+03	Клинический образец	0,06	0,12	0,04	0,08
1,00E+03	9,63E+02	Клинический образец	0,05	0,09	0,04	0,06

* Значения концентраций рассматривали как имеющие log-нормальное распределение и анализировали выраженными в $\log_{10}$. Столбцы со значениями стандартного отклонения (CO) представляют значения концентрации в логарифмической шкале для каждого из трех лотов набора реагентов.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Способность выявлять разные генотипы ВГА

Способность теста **cobas**® DPX выявлять три генотипа ВГА определяли методом тестирования 12 индивидуальных клинических образцов, стандарта ВОЗ для ВГА (код NIBSC 00/560) и восьми культуральных изолятов ВГА с известным генотипом. Все образцы были количественно охарактеризованы в тесте **cobas**® DPX относительно калибратора. Все клинические образцы тестировали неразведенными и после разведения нормальной вирус-негативной (по ВГА) человеческой плазмой с ЭДТА до 3,6 × LoD теста **cobas**® DPX. Все восемь культуральных изолятов и стандарт ВОЗ для ВГА тестировали после разведения нормальной вирус-негативной (по ВГА) человеческой плазмой с ЭДТА до 3,6 × LoD теста **cobas**® DPX. Все клинические образцы и культуральные изоляты дали положительный результат при тестировании неразведенных образцов и/или в разведении до 3,6 × LoD (Табл. 16).

Табл. 16 Клинические образцы и культуральные изоляты ВГА

Генотип	Клинические образцы		Культуральные изоляты
	% реактивных (реактивные/тестированные образцы) без разведения	% реактивных (реактивные/тестированные образцы) разведение до 3,6 × LoD	% реактивных (реактивные/тестированные образцы) разведение до 3,6 × LoD
I A	100,0 % (11/11)	100,0 % (12/12) **	Не исследовался *
I B	100,0 % (1/1)	100,0 % (1/1)	100,0 % (1/1)
II A	Не исследовался *	Не исследовался *	100,0 % (1/1)
II B	Не исследовался *	Не исследовался *	100,0 % (1/1)
III A	Не исследовался *	Не исследовался *	100,0 % (3/3)
III B	Не исследовался *	Не исследовался *	100,0 % (2/2)

* Недостаточный объем для тестирования в неразведенном/разведенном виде.

** Включая международный стандарт ВОЗ для ВГА (код NIBSC 00/560).

Верификация генотипов парвовируса B19

Способность теста **cobas**® DPX выявлять парвовирус B19 разных генотипов определяли на основании:

- верификации предела обнаружения генотипов 1, 2 и 3;
- верификации линейности для генотипов 2 и 3.

Верификация предела обнаружения генотипов с 1 по 3

Клинические образцы, содержащие ДНК парвовируса B19 трех разных генотипов (1, 2, 3a), разводили до одной концентрации в плазме с ЭДТА. Плазмид для генотипа 3b парвовируса B19 разводили до одной концентрации в плазме с ЭДТА. Частоту реактивности определяли в 21 повторе. Тестирование проводили с одним лотом набора реагентов **cobas**® DPX. Результаты, полученные для образцов плазмы с ЭДТА, приведены в Табл. 17. Полученные результаты свидетельствуют, что тест **cobas**® DPX выявил ДНК парвовируса B19 трех разных генотипов в диапазоне концентрации 10,3–17,4 МЕ/мл с частотой реактивности 100 %.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 17 Выявление генотипов парвовируса B19

Генотип	Концентрация	% реактивных (реактивные/валидные повторы)	Нижний предел доверительного интервала 95 %	Верхний предел доверительного интервала 95 %
1	17,4 МЕ/мл	100 % (21/21)	83,9 %	100,0 %
2	10,3 МЕ/мл	100 % (21/21)	83,9 %	100,0 %
3a	10,3 МЕ/мл	100 % (21/21)	83,9 %	100,0 %
3b	17,4 МЕ/мл	100 % (20/20)	83,2 %	100,0 %

Верификация линейного диапазона для генотипов 2 и 3a

Серия разведений, использовавшаяся для верификации линейности при детекции разных генотипов в тесте **cobas**® DPX, состояла из семи образцов панели, перекрывающих предполагаемый линейный диапазон. Высокотитражные образцы панели готовили из стоковой концентрации плазмидной ДНК, тогда как низкотитражные образцы панели готовили из Первой международной референсной панели ВОЗ для генотипов парвовируса B19 (1st WHO International Reference Panel for parvovirus B19 Genotypes) (код NIBSC 09/110). Линейная панель была подготовлена таким образом, чтобы давать перекрывание величиной примерно 2 $\log_{10}$ между образцами двух разных типов. Линейный диапазон теста **cobas**® DPX составлял от LLoQ (40 МЕ/мл) до ULoQ (1,00E+09 МЕ/мл) и содержал одно клинически важное значение. Тестирование проводили с одним лотом набора реагентов **cobas**® DPX; каждое разведение в плазме с ЭДТА тестировали в 11 повторах. Линейный диапазон теста **cobas**® DPX был верифицирован для обоих генотипов (2 и 3a). Максимальное отклонение между линейной регрессией и оптимальной нелинейной регрессией не превышало 0,3 $\log_{10}$.

Аналитическая специфичность

Аналитическую специфичность теста **cobas**® DPX оценивали методом оценки перекрестной реактивности при тестировании 27 микроорганизмов в концентрации 10^6 частиц, МЕ, копий или КОЕ/мл, приведенных в Табл. 18. Микроорганизмы вводили в нормальную вирус-негативную пулированную человеческую плазму и тестировали в отсутствие и в присутствии ВГА и парвовируса B19, внесенных в концентрации примерно 3 × LoD для ВГА и 5 × LLoQ для парвовируса B19 теста **cobas**® DPX. Нереактивные результаты были получены в тесте **cobas**® DPX для всех содержащих микроорганизмы образцов, в которые не вносили ВГА или парвовирус B19; реактивные результаты были получены для всех содержащих микроорганизмы образцов, в которые вносили ВГА или парвовирус B19. Кроме того, средний $\log_{10}$ титра каждого образца, содержащего парвовирус B19 и потенциально кросс-реактивные микроорганизмы, не отличался более чем на ±0,5 $\log_{10}$ от среднего $\log_{10}$ титра соответствующего контроля. Тестировавшиеся микроорганизмы не вызывали перекрестную реактивность при проведении теста **cobas**® DPX.

Тестировавшиеся микроорганизмы не оказывали интерферирующего влияния при проведении теста **cobas**® DPX.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Табл. 18 Микроорганизмы, тестировавшиеся для определения аналитической специфичности

Вирусы	**Флавивирус**	**Бактерии**	**Дрожжи**
Аденовирус типа 5	Вирус Западного Нила (ВЗН)	*Escherichia coli*	*Candida albicans*
Вирус чикунгунья	Вирус Денге типа 1	*Propionibacterium acnes*	-
Цитомегаловирус (ЦМВ)	Вирус Усуту	*Staphylococcus aureus*	-
Вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ)	-	*Staphylococcus epidermidis*	-
Вирус гепатита B (ВГВ)	-	*Staphylococcus haemolyticus*	-
Вирус гепатита C (ВГС)	-	*Streptococcus viridans*	-
Вирус гепатита E (ВГЕ)	-	-	-
Вирус гепатита G (ВГG)	-	-	-
Вирус простого герпеса типа 1 (ВПГ-1)	-	-	-
Вирус простого герпеса типа 2 (ВПГ-2)	-	-	-
Вирус герпеса человека, тип 6A (ВГЧ-6)	-	-	-
Вирус иммунодефицита человека (субтипы ВИЧ-1 группы M и ВИЧ-2)	-	-	-
Т-клеточный лимфотропный вирус человека, тип I (ТЛВЧ-I)	-	-	-
Т-клеточный лимфотропный вирус человека, тип II (ТЛВЧ-II)	-	-	-
Вирус гриппа A	-	-	-
Вирус варицелла зостер (ВВЗ)	-	-	-

Образцы плазмы, полученные от пациентов с инфекциями, приведенными в Табл. 19, тестировали в отсутствие или в присутствии ВГА и парвовируса B19, внесенных в концентрации примерно 3 × LoD для ВГА и 5 × LLoQ для парвовируса B19 теста **cobas**® DPX. Нереактивные результаты были получены в тесте **cobas**® DPX для всех образцов, в которые не вносили ВГА или парвовирус B19. Реактивные результаты были получены в тесте **cobas**® DPX для всех образцов, в которые вносили ВГА или парвовирус B19. Кроме того, средний $\log_{10}$ титра каждого образца, содержащего парвовирус B19 и потенциально кросс-реактивные микроорганизмы, не отличался более чем на ±0,5 $\log_{10}$ от среднего $\log_{10}$ титра соответствующего контроля. Данные заболевания не вызывали интерференции в тесте **cobas**® DPX.

Табл. 19 Образцы от пациентов с клинически подтвержденным заболеванием, тестировавшиеся для определения аналитической специфичности

Заболевание		
Аденовирус типа 5	Вирус гепатита C	Т-клеточный лимфотропный вирус человека, тип I
Цитомегаловирус	Вирус гепатита E	Т-клеточный лимфотропный вирус человека, тип II
Вирус Денге	Вирус простого герпеса типа 1	Вирус Западного Нила
Вирус Эпштейна – Барр	Вирус простого герпеса типа 2	-
Вирус гепатита B	Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-1 группы M)	-

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Аналитическая специфичность: интерферирующие вещества

Эндогенные интерферирующие вещества

Образцы плазмы с аномально повышенными уровнями триглицеридов (до 33 г/л), гемоглобина (до 2 г/л), непрямого билирубина (до 0,2 г/л), прямого билирубина (до 0,2 г/л), альбумина (до 60 г/л) или человеческой ДНК (до 1,8 мг/л) тестировали в отсутствие и в присутствии ВГА или парвовируса B19, внесенных в концентрации примерно 3 × LoD для ВГА и 5 × LLoQ для парвовируса B19 теста **cobas**® DPX. Было показано, что тестировавшиеся эндогенные вещества не оказывали интерферирующего влияния на чувствительность, показатели количественного анализа и специфичность теста **cobas**® DPX.

Экзогенные интерферирующие вещества

Образцы нормальной вирус-негативной человеческой плазмы с ЭДТА, содержащие аномально повышенные концентрации лекарственных препаратов (Табл. 20), тестировали в отсутствие и в присутствии ВГА и парвовируса B19, внесенных в концентрации 3 × LoD для ВГА и 5 × LLoQ для парвовируса B19 теста **cobas**® DPX. Данные экзогенные вещества не оказывали интерферирующего влияния на чувствительность, показатели количественного анализа и специфичность теста **cobas**® DPX.

Табл. 20 Клинические образцы, тестировавшиеся с лекарственными препаратами

Название исследуемого лекарственного препарата	**Концентрация**
Ацетаминофен	1324 мкмоль/л
Ацетилсалициловая кислота	3620 мкмоль/л
Аскорбиновая кислота	342 мкмоль/л
Аторвастатин	600 мкг-экв/л
Флуоксетин	11,2 мкмоль/л
Ибупрофен	2425 мкмоль/л
Лоратадин	0,78 мкмоль/л
Надолол	3,88 мкмоль/л
Напроксен	2170 мкмоль/л
Пароксетин	3,04 мкмоль/л
Фенилэфрин HCL	491 мкмоль/л
Сертралин	1,96 мкмоль/л

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Корреляция

Сравнительные испытания теста cobas® DPX и теста cobas® TaqScreen DPX

Сравнительные испытания тестов **cobas**® DPX и **cobas**® TaqScreen DPX проводили методом параллельного тестирования 84 образцов плазмы, позитивных в NAT по ВГА, 100 образцов, позитивных в NAT по парвовирусу B19, и 100 образцов, негативных по ВГА и парвовирусу B19.

При тестировании негативных образцов специфичность составила 100 %, в обоих тестах были получены 100 нереактивных результатов для 100 образцов.

При тестировании ВГА-положительных образцов тесты **cobas**® DPX и **cobas**® TaqScreen DPX дали согласованные результаты в 84 из 84 образцов (Табл. 21). Полученные результаты свидетельствуют о 100%-ной согласованности положительных результатов тестов.

Табл. 21 Корреляция при тестировании ВГА-положительных/негативных образцов

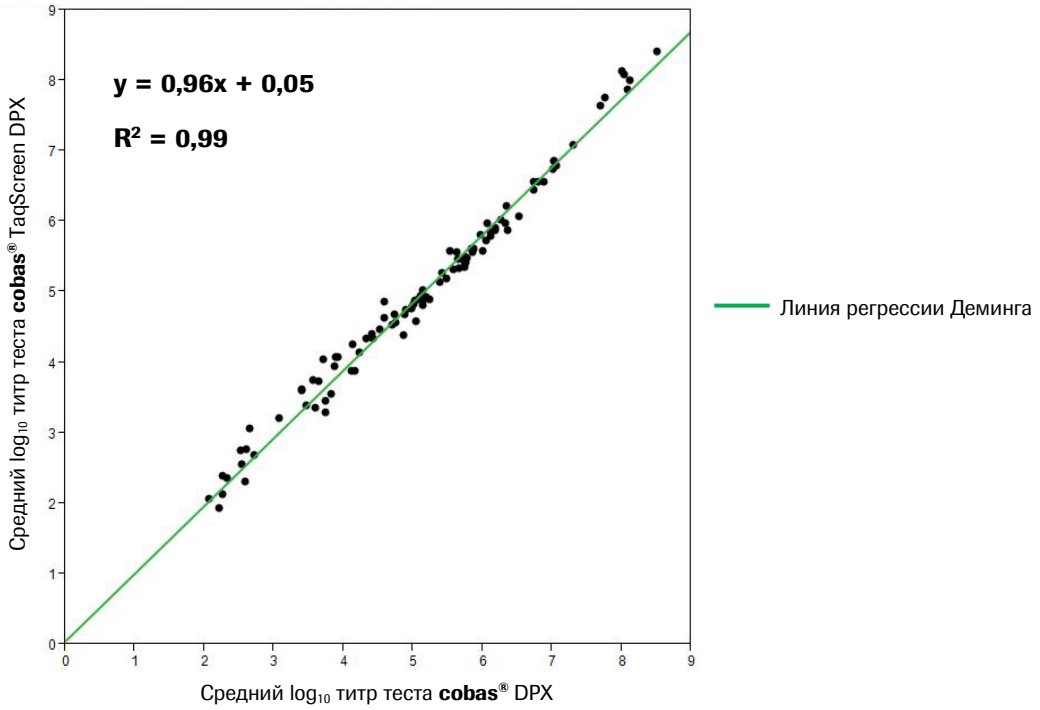
Методы		**Результаты выявления ВГА**	
cobas® TaqScreen DPX	**cobas® DPX**	**Положительные образцы**	**Негативные образцы**
Нереактивный	Нереактивный	0	100
Реактивный	Нереактивный	0	0
Нереактивный	Реактивный	0	0
Реактивный	Реактивный	84	0
Всего		84	100
Тест Мак-Немара, значение p (двусторонний, α = 0,05)		1,00	1,00

Содержащие парвовирус B19 образцы тестировали параллельно в тесте **cobas**® DPX и в тесте **cobas**® TaqScreen DPX. Для полученных результатов был проведен регрессионный анализ методом Деминга. Среднее отклонение значений концентраций для тестировавшихся образцов в двух тестах составило 0,15 $\log_{10}$. Кроме того, в диапазоне концентраций 1,0E+03–1,0E+06 МЕ/мл среднее отклонение титра в двух тестах составило 0,14 $\log_{10}$.

Результаты анализа методом регрессии Деминга приведены на Рис. 5.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Рис. 5 Регрессионный анализ результатов тестов **cobas**® DPX и **cobas**® TaqScreen DPX для 100 образцов, содержащих парвовирус B19



Системные ошибки

Частоту системной ошибки для теста **cobas**® DPX определяли при тестировании в 100 повторах образцов плазмы с ЭДТА, в которую вносили ВГА и парвовирус B19. Данные образцы тестировали при концентрации мишени, равной примерно 3 × LoD в пулах по одному образцу (неразведенными). Тестирование проводили в системе **cobas**® 8800 с прибором **cobas p** 680 (раскапывание и пулирование).

Полученные результаты показали, что все повторы дали реактивный по парвовирусу B19 результат, то есть частота системной ошибки составила 0 %. Нижняя граница двустороннего 95 %-го доверительного интервала была равна 0 %, верхняя — 3,62 % [0 %: 3,62 %].

Полученные результаты показали, что 99 из 100 повторов дали реактивный по ВГА результат, то есть частота системной ошибки составила 1 %. Нижняя граница двустороннего 95 %-го доверительного интервала была равна 0 %, верхняя — 5,45 % [0 %: 5,45 %].

Перекрестная контаминация

Частоту перекрестной контаминации в тесте **cobas**® DPX определяли путем тестирования 239 повторов буферного отрицательного контроля и 223 повторов высокотитражного образца, содержащего парвовирус B19 в концентрации 1,00E+08 МЕ/мл. Исследование проводили в системе **cobas**® 8800. Всего было проведено пять постановок, в которых положительные и отрицательные образцы были расставлены в шахматном порядке.

Все 239 повторов буферного отрицательного контроля дали нереактивный результат, то есть частота перекрестной контаминации составила 0 %. Нижняя граница двустороннего 95 %-го доверительного интервала была равна 0 %, верхняя — 1,53 % [0 %: 1,53 %].

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Клинические испытания теста

Воспроизводимость

Воспроизводимость теста **cobas**® DPX определяли путем тестирования панели из 16 образцов. Панель содержала два образца плазмы, негативной по ВГА и с концентрацией парвовируса B19 меньше нижнего предела количественного определения (LLOQ), а также 14 положительных образцов плазмы: по два образца, положительных по ВГА в каждой из 3-х концентраций (приблизительно 0,5 ×, 1,0 × и 3,0 × LoD теста **cobas**® DPX для детекции ВГА), и по два образца с парвовирусом B19 в 4-х различных концентрациях (от 10^3 до 10^6 МЕ/мл).

В каждом из трех центров исследования теста **cobas**® DPX операторы выполняли тестирование в течение пяти дней с использованием 3-х лотов набора реагентов **cobas**® DPX, чтобы получить по две валидные постановки за каждый день. Каждую концентрацию тестировали в двух повторах для того, чтобы получить результаты до 180 тестов для каждого вируса, содержащегося в образцах панели: в каждой из трех концентраций ВГА и в каждой из четырех концентраций парвовируса B19.

В отношении ВГА все валидные постановки и результаты тестов анализировались путем расчета процента реактивных результатов теста для каждого образца панели и процента нереактивных результатов теста для отрицательного контроля панели (Табл. 22). Результаты исследования продемонстрировали, что результаты теста **cobas**® DPX воспроизводимы для всех оцениваемых переменных (лот, исследовательский центр/прибор, день, постановка, результаты внутри постановки) при тестировании каждой из трех различных концентраций ВГА.

Табл. 22 Результаты тестов на ВГА, обобщенные по категориям: исследовательский центр/прибор, лот, день и постановка (положительные образцы панели)

				Количество реактивных тестов / общее количество валидных результатов												
Концентрация ВГА	**Средний Ct**	**СО Ct**	**КВ% Ct**	**Лот**			**Лаборатория/прибор**			**День**			**Постановка**			
				ИД	**Реактивные/валидные**	**%**	**ИД**	**Реактивные/валидные**	**%**	**ИД**	**Реактивные/валидные**	**%**	**ИД**	**Реактивные/валидные**	**%**
0,5 × LoD	37,50	0,799	2,1	1	53/60	88,3	1	48/60	80,0	1	30/36	83,3	1	76/90	84,4
				2	48/60	80,0	2	51/60	85,0	2	33/36	91,7	2	77/90	85,6
				3	52/60	86,7	3	54/60	90,0	3	31/36	86,1			
										4	26/36	72,2			
										5	33/36	91,7			
1,0 × LoD	37,04	0,763	2,1	1	57/59	96,6	1	55/60	91,7	1	34/36	94,4	1	88/89	98,9
				2	58/60	96,7	2	59/59	100,0	2	35/35	100,0	2	85/90	94,4
				3	58/60	96,7	3	59/60	98,3	3	36/36	100,0			
										4	34/36	94,4			
										5	34/36	94,4			
3,0 × LoD	35,95	0,725	2,0	1	60/60	100,0	1	60/60	100,0	1	36/36	100,0	1	90/90	100,0
				2	60/60	100,0	2	60/60	100,0	2	36/36	100,0	2	90/90	100,0
				3	60/60	100,0	3	60/60	100,0	3	36/36	100,0			
										4	36/36	100,0			
										5	36/36	100,0			

Примечание. Ct = пороговый цикл.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

В отношении парвовируса B19 все валидные постановки и результаты тестов анализировались путем расчета стандартного отклонения для каждой переменной (лот, исследовательский центр/прибор, день, постановка, результаты внутри постановки) и общего стандартного отклонения показателя воспроизводимости для каждой концентрации B19 (Табл. 23). Результаты исследования продемонстрировали, что результаты теста **cobas**® DPX воспроизводимы для всех оцениваемых переменных (лот, исследовательский центр/прибор, день, постановка, результаты внутри постановки) при тестировании каждой из четырех различных концентраций парвовируса B19.

Табл. 23 Результаты тестов на парвовирус B19, обобщенные по категориям: исследовательский центр/прибор, лот, день и постановка (положительные образцы панели)

Ожидаемая концентрация ДНК B19 (log_{10} МЕ/мл)	Ожидаемая концентрация ДНК B19 (МЕ/мл)	Среднее концентрации ДНК B19 (log_{10} МЕ/мл)	Лог-нормальное среднее концентрации ДНК B19 (МЕ/мл) [a]	Кол-во тестов [б]	Лот	Центр/ прибор	День	Поста-новка	Внутри поста-новки	Общее стандартное отклонение log_{10} концентрации ДНК B19
3,000	1000	3,09	1252	176	0,0444	0,0092	0,0000	0,0000	0,0559	0,072
4,000	10 000	4,04	11 008	178	0,0348	0,0141	0,0248	0,0135	0,0543	0,072
5,000	100 000	5,04	111 745	179	0,0305	0,0221	0,0000	0,0265	0,0663	0,081
6,000	1 000 000	6,08	1 216 471	179	0,0248	0,0181	0,0166	0,0141	0,0718	0,081

[a] Логнормальное среднее = $10^{\hat{\mu}+\hat{\sigma}^2 \bullet 1.151}$, где среднее значение и стандартное отклонение прогнозируются по модели со случайными эффектами.

[б] Количество тестов с детектируемой вирусной нагрузкой. Было запланировано получение данных по крайней мере для 180 тестов/образцов панели. Тесты с невалидными результатами не выполнялись повторно.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Дополнительная информация

Основные характеристики теста

Тип образцов	Плазма *
Необходимый объем образца	1000 мкл
Обрабатываемый объем образца	850 мкл

* У пробирок, используемых для тестирования, может быть иной мертвый объем, и требуемый минимальный объем может быть больше или меньше. Обратитесь к местному представителю сервисной службы Roche за дополнительной информацией.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Условные обозначения

Приведенные ниже символы применяются для маркировки продукции для ПЦР-диагностики компании Roche.

Табл. 24 Символы, применяемые для маркировки продукции для ПЦР-диагностики компании Roche

Age/DOB	Возраст или дата рождения
SW	Вспомогательное программное обеспечение
Assigned Range [copies/mL]	Заданный диапазон (копий/мл)
Assigned Range [IU/mL]	Заданный диапазон (МЕ/мл)
EC REP	Авторизованный представитель в Европейском сообществе
BARCODE	Список штрихкодов
LOT	Номер лота
	Биологическая опасность
REF	Номер по каталогу
CE	CE маркировка соответствия требованиям ЕС — это изделие соответствует применимым требованиям для выдачи сертификата в ЕС на медицинское изделие для диагностики *in vitro*
Collect Date	Дата сбора
	Обратитесь к инструкции
Σ	Рассчитано на <*n*> тестов
CONTENT	Состав набора
CONTROL	Контроль
	Дата производства
	Устройство для исследования по месту лечения
	Устройство для самостоятельного тестирования
	Устройство не для исследования по месту лечения
	Устройство не предназначено для самостоятельного тестирования
	Дистрибьютер *(Примечание. Соответствующая страна/регион могут быть указаны под символом.)*
	Не использовать повторно
	Женский
	Только для испытаний IVD
GTIN	Глобальный номер товара
	Импортёр
IVD	Медицинское устройство для диагностики *in vitro*
LLR	Нижний предел заданного диапазона
	Мужской
	Производитель
CONTROL −	Отрицательный контроль
NON STERILE	Нестерильно
	Ф. И. О. пациента
	Номер пациента
	Оторвите здесь
CONTROL +	Положительный контроль
QS copies / PCR	Копии количественного стандарта (КС) на ПЦР-реакцию; при подсчете результатов значения представляйте в виде копий КС на ПЦР-реакцию.
QS IU/PCR	МЕ КС на ПЦР-реакцию; при подсчете результатов значения представляйте в виде Международных единиц (МЕ) КС на ПЦР-реакцию.
SN	Серийный номер
Site	Лаборатория
Procedure Standard	Стандартная процедура
STERILE EO	Стерилизовано этиленоксидом
	Хранить в темноте
	Температурный диапазон
TDF	Файл с описанием теста
	Этой стороной вверх
Procedure UltraSensitive	Сверхчувствительная процедура
UDI	Уникальный идентификатор устройства
ULR	Верхний предел заданного диапазона
Urine Fill Line	Линия заполнения мочой
Rx Only	Только для США. Федеральное законодательство ограничивает право продажи данного устройства терапевтом или по его рецепту.
	Использовать до

09306838001-01RU

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Техническая поддержка

Для получения технической поддержки (помощи) обратитесь в местный филиал в вашем регионе: https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Производитель и импортёр

Табл. 25 Производитель и импортёр



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

Сделано в США



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Товарные знаки и патенты

См. https://diagnostics.roche.com/us/en/about-us/patents

Авторское право

© Roche Molecular Systems, Inc., 2023.

EC REP

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany

CE
2797

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Литература

1. Blümel J, Burger R, Drosten C, et al. Parvovirus B19-Revised. *Transfus Med Hemother*. 2010;37:339-50.
2. Molenaar-de Backer MW, Lukashov VV, van Binnendijk RS, Boot HJ, Zaaijer HL. Global co-existence of two evolutionary lineages of parvovirus B19 1a, different in genome-wide synonymous positions. *PloS One*. 2012;7:e43206.
3. Servant A, Laperche S, Lallemand F, et al. Genetic diversity within human erythroviruses: identification of three genotypes. *J Virol*. 2002;76:9124-34.
4. Heegaard ED, Brown KE. Human parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:485-505.
5. Vyse AJ, Andrews NJ, Hesketh LM, Pebody R. The burden of parvovirus B19 infection in women of childbearing age in England and Wales. *Epidemiol Infect*. 2007;135:1354-62.
6. Röhrer C, Gärtner B, Sauerbrei A, et al. Seroprevalence of parvovirus B19 in the German population. *Epidemiol Infect*. 2008;136:1564-75.
7. Valentin MN, Cohen PJ. Pediatric parvovirus B19: spectrum of clinical manifestations. *Cutis*. 2013;92:179-84.
8. Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med*. 2004;350:586-97.
9. Oiwa H, Shimada T, Hashimoto M, et al. Clinical findings in parvovirus B19 infection in 30 adult patients in Kyoto. *Mod Rheumatol*. 2011;21:24-31.
10. Waza K, Inoue K, Matsumura S. Symptoms associated with parvovirus B19 infection in adults: a pilot study. *Intern Med*. 2007;46:1975-8.
11. Lassen J, Jensen AK, Bager P, et al. Parvovirus B19 infection in the first trimester of pregnancy and risk of fetal loss: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol*. 2012;176:803-7.
12. Lamont RF, Sobel JD, Vaisbuch E, et al. Parvovirus B19 infection in human pregnancy. *BJOG*. 2011;118:175-86.
13. Sarfraz AA, Samuelsen SO, Bruu AL, Jenum PA, Eskild A. Maternal human parvovirus B19 infection and the risk of fetal death and low birthweight: a case-control study within 35 940 pregnant women. *BJOG*. 2009;116:1492-8.
14. Kleinman SH, Glynn SA, Lee TH, et al. Prevalence and quantitation of parvovirus B19 DNA levels in blood donors with a sensitive polymerase chain reaction screening assay. *Transfusion*. 2007;47:1756-64.
15. Thomas I, Di Giambattista M, Gérard C, et al. Prevalence of human erythrovirus B19 DNA in healthy Belgian blood donors and correlation with specific antibodies against structural and non-structural viral proteins. *Vox Sang*. 2003;84:300-7.
16. Candotti D, Etiz N, Parsyan A, Allain JP. Identification and characterization of persistent human erythrovirus infection in blood donor samples. *J Virol*. 2004;78:12169-78.
17. Plentz A, Hahn J, Knöll A, et al. Exposure of hematologic patients to parvovirus B19 as a contaminant of blood cell preparations and blood products. *Transfusion*. 2005;45:1811-5.
18. Lee TH, Kleinman SH, Wen L, et al. Distribution of parvovirus B19 DNA in blood compartments and persistence of virus in blood donors. *Transfusion*. 2011;51:1896-908.
19. Koppelman MH, Cuypers HT, Emrich T, Zaaijer HL. Quantitative real-time detection of parvovirus B19 DNA in plasma. *Transfusion*. 2004;44:97-103.
20. Kleinman SH, Glynn SA, Lee TH, et al. A linked donor-recipient study to evaluate parvovirus B19 transmission by blood component transfusion. *Blood*. 2009;114:3677-83.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

21. Wu C-G, Mason B, Jong J, et al. Parvovirus B19 transmission by a high-purity factor VIII concentrate. *Transfusion*. 2005;45:1003-10.
22. Saldanha J, Minor P. Detection of human parvovirus B19 DNA in plasma pools and blood products derived from these pools: implications for efficiency and consistency of removal of B19 DNA during manufacture. *Br J Haematol*. 1996;93:714-9.
23. Eis-Hübinger AM, Sasowski U, Brackmann HH, et al. Parvovirus B19 DNA is frequently present in recombinant coagulation factor VIII products. *Thromb Haemost*. 1996;76:1120.
24. Schmidt I, Blümel J, Seitz H, Willkommen H, Löwer J. Parvovirus B19 DNA in plasma pools and plasma derivatives. *Vox Sang*. 2001;81:228-35.
25. Mortimer PP, Luban NL, Kelleher JF, Cohen BJ. Transmission of serum parvovirus-like virus by clotting-factor concentrates. *Lancet*. 1983;2:482-4.
26. Azzi A, Ciappi S, Zakvrzewska K, et al. Human parvovirus B19 infection in hemophiliacs first infused with two high-purity, virally attenuated factor VIII concentrates. *Am J Hematol*. 1992;39:228-30.
27. Blümel J, Schmidt I, Effenberger W, et al. Parvovirus B19 transmission by heat-treated clotting factor concentrates. *Transfusion*. 2002;42:1473-81.
28. Koenigbauer UF, Eastlund T, Day JW. Clinical illness due to parvovirus B19 infection after infusion of solvent/detergent-treated pooled plasma. *Transfusion*. 2000;40:1203-6.
29. Santagostino E, Mannucci PM, Gringeri A, et al. Transmission of parvovirus B19 by coagulation factor concentrates exposed to 100 degrees C heat after lyophilization. *Transfusion*. 1997;37:517-22.
30. Geng Y, Wu CG, Bhattacharyya SP, et al. Parvovirus B19 DNA in Factor VIII concentrates: effects of manufacturing procedures and B19 screening by nucleic acid testing. *Transfusion*. 2007;47:883-9.
31. Martin A, Lemon SM. Hepatitis A virus: from discovery to vaccines. *Hepatology*. 2006;43:S164-72.
32. Matheny SC, Kingery JE. Hepatitis A. *Am Fam Physician*. 2012;86:1027-34.
33. Keeffe EB. Hepatitis A and B superimposed on chronic liver disease: vaccine-preventable diseases. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2006;117:227-37.
34. Vaughan G, Goncalves Rossi LM, Forbi JC, et al. Hepatitis A virus: host interactions, molecular epidemiology and evolution. *Infect Genet Evol*. 2014;21:227-43.
35. Perkins HA, Busch MP. Transfusion-associated infections: 50 years of relentless challenges and remarkable progress. *Transfusion*. 2010;50:2080-99.
36. Gowland P, Fontana S, Niederhauser C, Taleghani BM. Molecular and serologic tracing of a transfusion-transmitted hepatitis A virus. *Transfusion*. 2004;44:1555-61.
37. Diwan AH, Stubbs JR, Carnahan GE. Transmission of hepatitis A via WBC-reduced RBCs and FFP from a single donation. *Transfusion*. 2003;43:536-40.
38. Normann A, Jung C, Vallbracht A, Flehmig B. Time course of hepatitis A viremia and viral load in the blood of human hepatitis A patients. *J Med Virol*. 2004;72:10-6.
39. Soucie JM, Robertson BH, Bell BP, McCaustland KA, Evatt BL. Hepatitis A virus infections associated with clotting factor concentrate in the United States. *Transfusion*. 1998;38:573-9.
40. Chudy M, Budek I, Keller-Stanislawski B, et al. A new cluster of hepatitis A infection in hemophiliacs traced to a contaminated plasma pool. *J Med Virol*. 1999;57:91-9.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

41. Kishore J, Sen M. Parvovirus B19-induced thrombocytopenia and anemia in a child with fatal fulminant hepatic failure coinfected with hepatitis A and E viruses. *J Trop Pediatr*. 2009;55:335-7.

42. Ozçay F, Bikmaz YE, Canan O, Ozbek N. Hepatitis A and parvovirus B19 infections in an infant with fulminant hepatic failure. *Turk J Gastroenterol*. 2006;17:148-50.

43. Dwivedi M, Manocha H, Tiwari S, Tripathi G, Dhole TN. Coinfection of parvovirus b19 with other hepatitis viruses leading to fulminant hepatitis of unfavorable outcome in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:649-50.

44. Hughes JA, Fontaine MJ, Gonzalez CL, et al. Case report of a transfusion-associated hepatitis A infection. *Transfusion*. 2014;54:2202-6.

45. Jones S, Leighton K, Chapa J, et al. Prevalence of hepatitis A virus (HAV) and high-titer parvovirus B19 in recovered and source plasma donations. Poster SP395 presented at: ABB Annual Meeting and CTTXPO; 2013 October 12-15; Denver, CO. *Transfusion*. 2013;53(Suppl 2):211A.

46. Müller MM, Fraile MI, Hourfar MK, et al. Evaluation of two, commercial, multi-dye, nucleic acid amplification technology tests, for HBV/HCV/HIV-1/HIV-2 and B19V/HAV, for screening blood and plasma for further manufacture. *Vox Sang*. 2013;104:19-29.

47. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: nucleic acid testing (NAT) to reduce the possible risk of human parvovirus B19 transmission by plasma-derived products. Updated July 2009; Accessed: 09 September 2022. https://www.fda.gov/files/vaccines%2C%20blood%20%26%20biologics/published/Guidance-for-Industry---Nucleic-Acid-Testing--to-Reduce-the-Possible-Risk-of-Parvovirus-B19-Transmission-by-Plasma-Derived-Products.pdf.

48. Council of Europe. Human anti-D immunoglobulin (monograph 0557) (since 1/1/2004); Human anti-D immunoglobulin for intravenous administration (monograph 1527) (since 1/1/2004); Human plasma pooled and treated for virus inactivation (monograph 1646) (since 1/7/2004). In: *European Pharmacopoeia*. 6th Edition. Strasbourg, France: Council of Europe; 2011.

49. Council of Europe. Human plasma pooled and treated for virus inactivation (monograph 1646) (since 1/2011). In: *European Pharmacopoeia*. 6th Edition. Supplement 6.3. Strasbourg, France: Council of Europe; 2011.

50. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990;93:125-8.

51. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature*. 1995;373:487-93.

52. Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: structural basis for specificity and catalysis. *Cell*. 1995;80:869-78.

53. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (N Y)*. 1992;10:413-7.

54. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94.

55. Chosewood LC, Wilson DE, eds. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. HHS Publication No. (CDC) 21-1112. US Department of Health and Human Services; 2009.

56. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections*. 4th ed. M29-A4. Clinical and Laboratory Standards Institute: Wayne, PA; 2014.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Редакция документа

Сведения о редакции документа	
Doc Rev. 1.0 01/2023	Первая публикация.

С кратким отчетом по безопасности и эффективности можно ознакомиться по следующей ссылке:
https://ec.europa.eu/tools/eudamed

Уполномоченный представитель
в Республике Беларусь:
ООО "Алмазмед"
220062, г.Минск, пр-т
Победителей, 141,
пом.9

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

cobas omni | Processing Plate

Планшет для обработки образцов на системе автоматизированной cobas® 6800 (cobas omni | Processing Plate)

REF	CONTENT	SYSTEM
05534917001	**32 шт./упаковка**	**cobas® 6800**

Русский

Назначение
Планшет для обработки образцов на системе автоматизированной cobas® 6800 (cobas omni | Processing Plate) предназначен для автоматизированной пробоподготовки клинических образцов с целью их последующего ПЦР-анализа на системе cobas® 6800.

Для in vitro диагностики.

Меры предосторожности и предупреждения
-Только для диагностики in vitro.
-Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые для работы со всеми лабораторными медицинскими изделиями.
-Не использовать повторно.
-Используйте индивидуальные средства защиты.
-Во избежание загрязнения планшетов, рекомендуется вскрывать первичную упаковку перед загрузкой.
-Убедитесь в том, что планшеты не повреждены, и что нет следов истирания или загрязнения. В противном случае утилизируйте планшеты.
-Если планшет упал на пол, его необходимо утилизировать.
-Перед загрузкой планшетов их необходимо всегда доводить до комнатной температуры.
-Не заклеивайте планшет покровной пленкой перед загрузкой в прибор.
-Во избежание загрязнения никогда не прикасайтесь к лункам планшета обработки.
-Утилизация использованных планшетов должна проводиться в соответствии с локальными правилами ликвидации отходов.
-Строго следуйте указаниям инструкции по применению.

Подробную информацию по работе с системой cobas® 6800 см. в соответствующем руководстве пользователя и инструкциях по применению тест-специфичных реагентов.

Принцип работы
Планшет для обработки образцов на системе автоматизированной cobas® 6800 (cobas omni | Processing Plate) представляет собой глубоколуночный планшет, используемый для подготовки 48 образцов и контролей.

Планшет передается из модуля переноса в модуль обработки после завершения пипетирования образцов и контролей.

После подготовки образца элюат передается из планшета обработки в амплификационный планшет.

У планшетов обработки срезан один угол. В процессе загрузки планшетов убедитесь в том, что срезанный угол расположен в передней левой части.

В каждую секцию расходных материалов может быть загружено восемь планшетов обработки.

После обработки планшет сбрасывается в контейнер для твердых отходов.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

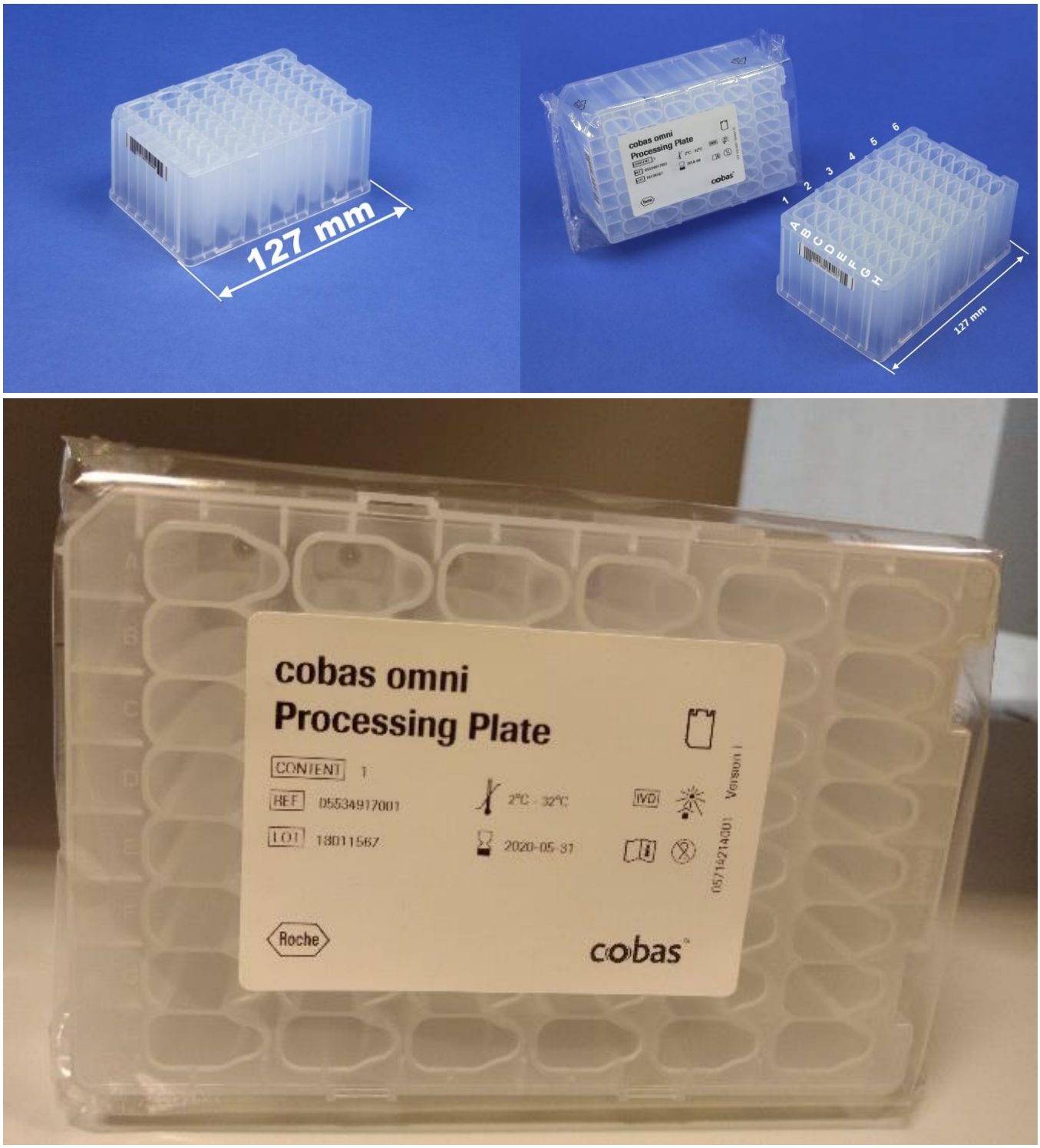


Рис. 1. Планшет для обработки образцов на системе автоматизированной cobas® 6800 (cobas omni | Processing Plate).

Хранение и стабильность

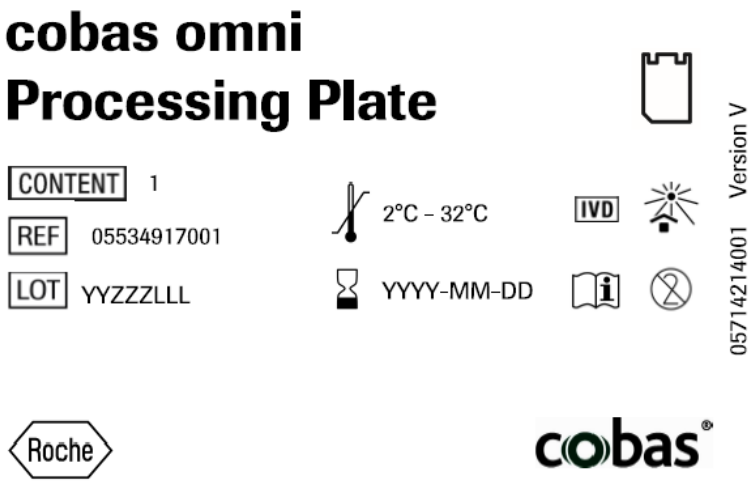
Планшет для обработки образцов на системе автоматизированной cobas® 6800 (cobas omni | Processing Plate):
Срок хранения при 2 – 32 °C составляет максимально 27 месяцев. Срок годности указан на упаковке.
Предназначен для однократного применения.

Комплект поставки

Планшет для обработки образцов на системе автоматизированной cobas® 6800 (cobas omni | Processing Plate).
В упаковку вложен информационный лист со ссылкой на электронный ресурс, где находится инструкция по применению на русском языке.

Символ	Определение	Символ	Определение
CONTENT	Состав		Использовать до (срок годности)
REF	Номер по каталогу	IVD	Только для диагностики in vitro
LOT	Номер лота		Внимание, см. инструкцию по применению
	Производитель		Не допускать воздействия солнечного света
	Температурные ограничения		Не использовать повторно
CE	CE-маркировка	GTIN	Глобальный номер предмета торговли

Маркировка планшета



Уполномоченный представитель
в Республике Беларусь:
ООО "Алмазмед"
220062, г.Минск, пр-т
Победителей, 141,
пом.9

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

cobas omni | Amplification Plate

Планшет амплификационный для системы автоматизированной cobas® 6800 (cobas omni | Amplification Plate)

REF	CONTENT	SYSTEM
05534941001	**32 шт./упаковка**	**cobas® 6800**

Русский

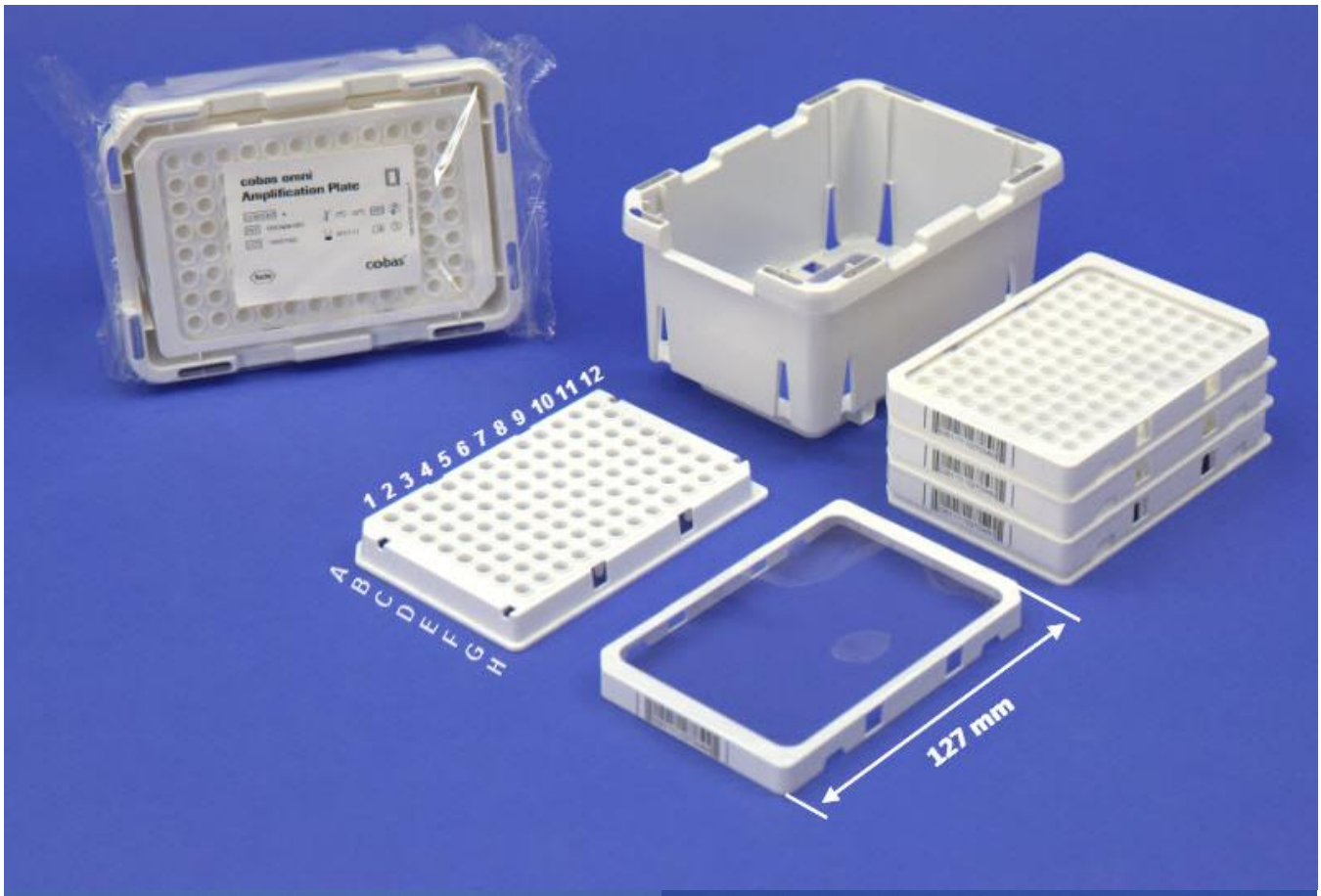
Назначение
Планшет амплификационный для системы автоматизированной cobas® 6800 (cobas omni | Amplification Plate) используется в процессе амплификации и детекции нуклеиновых кислот клинических образцов на системе cobas® 6800.
Для in vitro диагностики.

Меры предосторожности и предупреждения
-Только для диагностики in vitro.
-Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые для работы со всеми лабораторными медицинскими изделиями.
-Не использовать повторно.
-Используйте индивидуальные средства защиты.
-Во избежание загрязнения планшетов, рекомендуется вскрывать первичную упаковку непосредственно перед загрузкой.
-Убедитесь в том, что планшеты не повреждены, и что нет следов истирания или загрязнения. В противном случае утилизируйте планшеты.
-Если планшет упал на пол, его необходимо утилизировать.
-Перед загрузкой планшетов их необходимо всегда доводить до комнатной температуры.
-Не заклеивайте планшет покровной пленкой перед загрузкой в прибор.
-Утилизация использованных планшетов должна проводиться в соответствии с локальными правилами ликвидации отходов.
-Строго следуйте указаниям инструкции по применению.

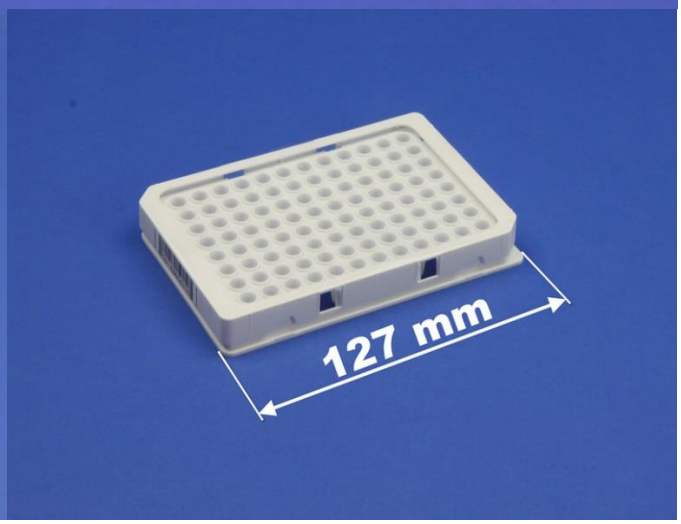
Подробную информацию по работе с системой cobas® 6800 см. в соответствующем руководстве пользователя и инструкциях по применению тест-специфичных реагентов.

Принцип работы
В кассету с амплификационными планшетами помещается четыре амплификационных планшета.
Система не утилизирует пустые кассеты с амплификационными планшетами. Их необходимо выгружать вручную.
В каждую секцию расходных материалов можно загрузить две кассеты с амплификационными планшетами (восемь амплификационных планшетов).
Амплификационный планшет представляет собой микролуночный планшет на 96 лунок. В него помещается до 96 образцов и контролей.
В амплификационный планшет помещается элюат для подготовки образцов с двух планшетов обработки.
Амплификационный планшет перемещается из модуля обработки в аналитический модуль, в котором выполняется амплификация и детекция элюата.
Во избежание испарения, прежде чем перемещаться в аналитический модуль, амплификационный планшет закрывается герметизирующей пленкой.
У кассет с амплификационными планшетами срезан один угол.
В процессе загрузки убедитесь в том, что срезанный угол расположен в передней левой части.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru







Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

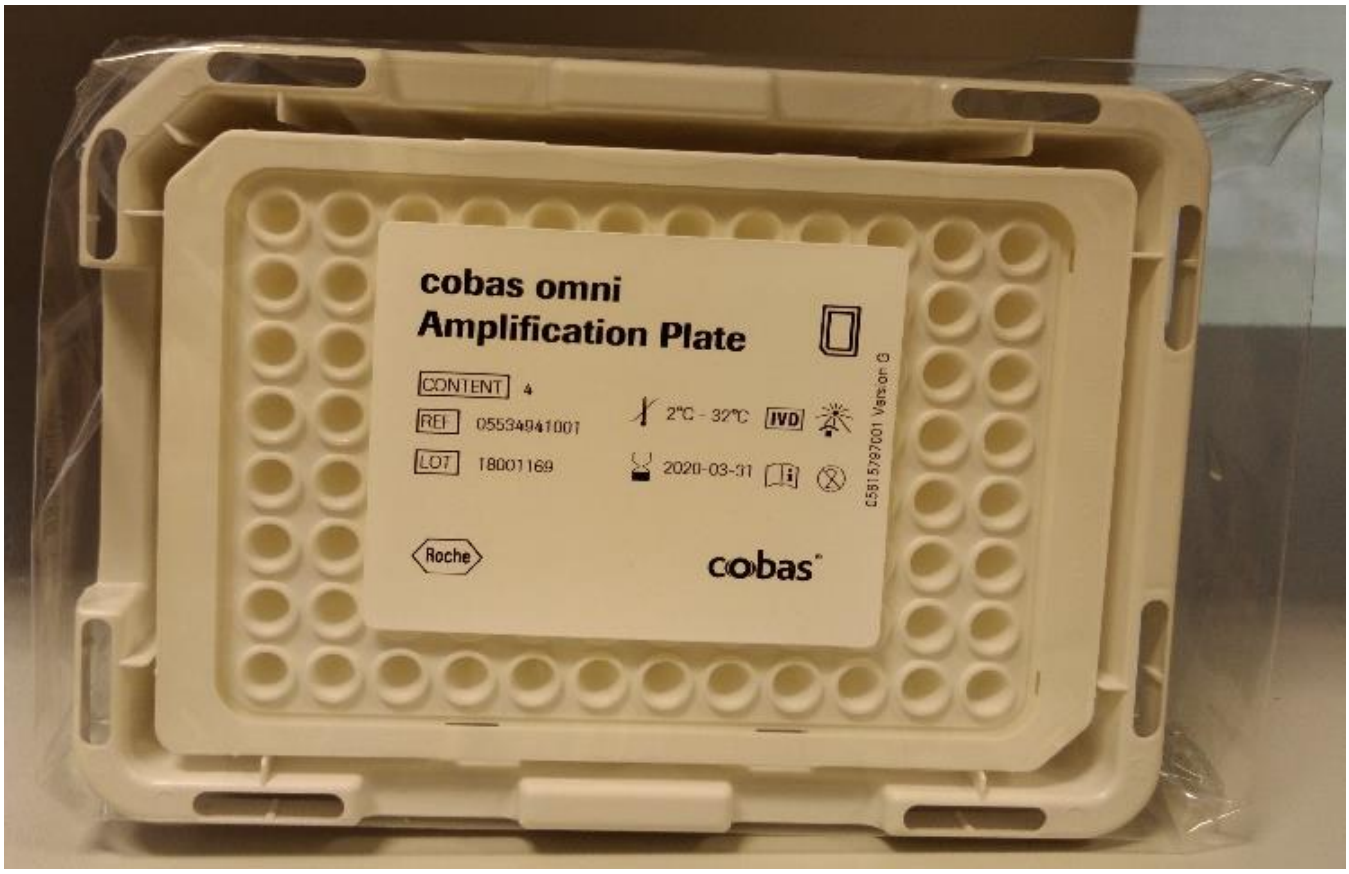


Рис. 1. Планшет амплификационный для системы автоматизированной cobas® 6800 (cobas omni | Amplification Plate).

Хранение и стабильность
Планшет амплификационный для системы автоматизированной cobas® 6800 (cobas omni | Amplification Plate):
Срок хранения при 2 – 32 °C составляет максимально 28 месяцев. Срок годности указан на упаковке.
Предназначен для однократного применения.

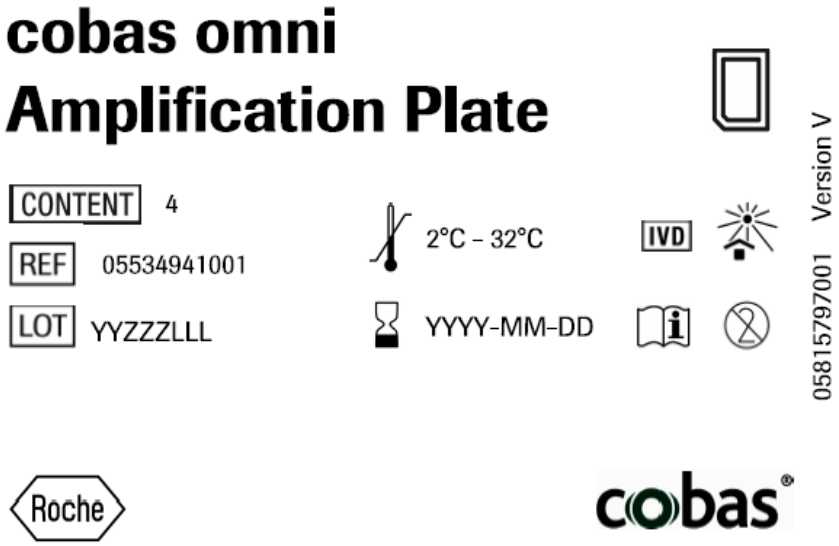
Комплект поставки
Планшет амплификационный для системы автоматизированной cobas® 6800 (cobas omni | Amplification Plate).
В упаковку вложен информационный лист со ссылкой на электронный ресурс, где находится инструкция по применению на русском языке.

Необходимые материалы (не входящие в поставку)
Планшет амплификационный для системы автоматизированной cobas® 6800 (cobas omni | Amplification Plate) используется на системе автоматизированной cobas® 6800 для проведения анализа нуклеиновых кислот с помощью полимеразной цепной реакции с принадлежностями (cobas® 6800), в вариантах исполнения: стационарный, подвижный, производства «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностикс ГмбХ"), Германия.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Символ	Определение	Символ	Определение
CONTENT	Состав		Использовать до (срок годности)
REF	Номер по каталогу	IVD	Только для диагностики in vitro
LOT	Номер лота		Внимание, см. инструкцию по применению
	Производитель		Не допускать воздействия солнечного света
	Температурные ограничения		Не использовать повторно
CE	CE-маркировка	GTIN	Глобальный номер предмета торговли

Маркировка планшета



Уполномоченный представитель
в Республике Беларусь:
ООО "Алмазмед"
220062, г.Минск, пр-т
Победителей, 141,
пом.9

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

cobas omni | Pipette Tips

Наконечники в штативах для системы автоматизированной cobas® 6800 (cobas omni | Pipette Tips)

REF	CONTENT	SYSTEM
05534925001	16 шт./упаковка	cobas® 6800

Русский

Назначение

Наконечники в штативах для системы автоматизированной cobas® 6800 (cobas omni | Pipette Tips) используются в процессе пипетирования образцов и элюата при автоматизированной пробоподготовке клинических образцов с целью их последующего ПЦР-анализа на системе cobas® 6800.
Для in vitro диагностики.

Меры предосторожности и предупреждения

-Только для диагностики in vitro.
-Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые для работы со всеми лабораторными медицинскими изделиями.
-Не использовать повторно.
-Прежде чем загружать штативы для наконечников, их необходимо довести до комнатной температуры.
-Во избежание загрязнения штативов для наконечников частицами, рекомендуется отрывать первичную упаковку непосредственно перед загрузкой.
-Убедитесь в том, что наконечники в штативах не повреждены и нет следов истирания или загрязнения. В противном случае утилизируйте наконечники.
-Используйте индивидуальные средства защиты.
-Утилизация использованных наконечников должна проводиться в соответствии с локальными правилами ликвидации отходов.
-Строго следуйте указаниям инструкции по применению.

Подробную информацию по работе с системой cobas® 6800 см. в соответствующем руководстве пользователя и инструкциях по применению тест-специфичных реагентов.

Принцип работы

Используются два типа наконечников. В штатив для наконечников помещается 48 наконечников каждого типа.

• Наконечники для обработки (1000 мкл) используются для пипетирования образцов и контролей в модуле переноса и в процессе подготовки образцов в модуле обработки.

• Наконечники для элюата (300 мкл) используются для переноса элюата из планшета обработки в амплификационный планшет.

Наконечники используются для пипетирования образцов и элюата, а также для смешивания. Они хранятся в штативе для наконечников до востребования. Каждый наконечник в штативе наконечников хранится в закрытом отсеке штатива для наконечников во избежание его загрязнения. Каждый наконечник используется для определенной лунки на планшете обработки или амплификационном планшете. Наконечник для обработки используется несколько раз на протяжении всего процесса подготовки образца. Наконечник для элюата используется только один раз для переноса элюата и для смешивания.

Вставка для отходов под штативом для наконечников устанавливается на станции жидких отходов. Она исключает образование брызг с наконечников в процессе утилизации жидких отходов, а также эффект переноса.

После завершения операции наконечник сбрасывается в контейнер для твердых отходов.

У штативов для наконечников срезан один угол. В процессе загрузки убедитесь в том, что срезанный угол расположен в передней левой части.

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ АЛМАЗМЕД ДЛЯ ДОКУМЕНТОВ Республика Беларусь г.Минск
Директор ООО «АЛМАЗМЕД» Лукашевич Ольга Станиславовна

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

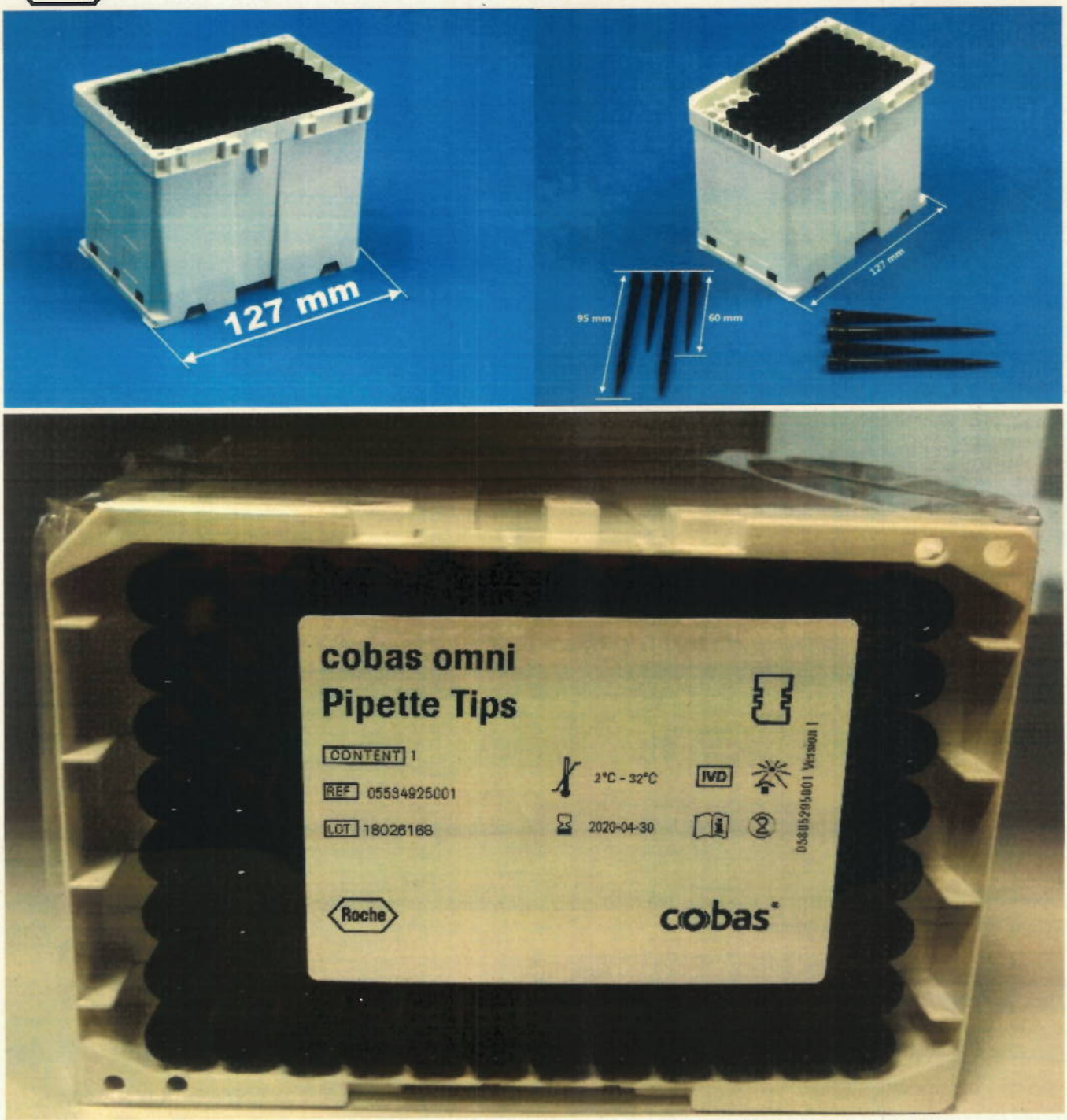


Рис. 1. Наконечники в штативах для системы автоматизированной cobas® 6800 (cobas omni | Pipette Tips).

Хранение и стабильность

Наконечники в штативах для системы автоматизированной cobas® 6800 (cobas omni | Pipette Tips):
Срок хранения при 2 – 32 °C составляет максимально 27 месяцев. Срок годности указан на упаковке.
Предназначен для однократного применения.

Комплект поставки

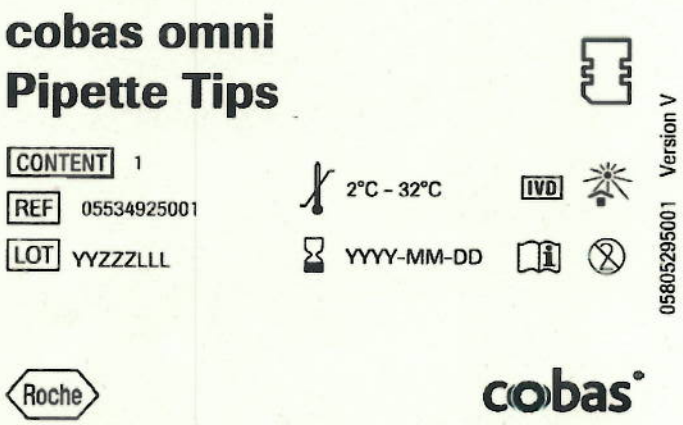
Наконечники в штативах для системы автоматизированной cobas® 6800 (cobas omni | Pipette Tips).
В упаковку вложен информационный лист со ссылкой на электронный ресурс, где находится инструкция по применению на русском языке.

Необходимые материалы (не входящие в поставку)

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Символ	Определение	Символ	Определение
CONTENT	Состав		Использовать до (срок годности)
REF	Номер по каталогу	IVD	Только для диагностики in vitro
LOT	Номер лота		Внимание, см. инструкцию по применению
	Производитель		Не допускать воздействия солнечного света
	Температурные ограничения		Не использовать повторно
CE	CE-маркировка	GTIN	Глобальный номер предмета торговли

Маркировка наконечников в штативах



Наименование изделия
Состав
Номер по каталогу
Номер лота
Логотип производителя
Температурные ограничения
Использовать до (срок годности)
Только для диагностики in vitro
Внимание, см. инструкцию по применению
Не допускать воздействия солнечного света
Не использовать повторно

Уполномоченный представитель
в Республике Беларусь:
ООО "Алмазмед"
220062, г.Минск, пр-т Победителей, 141,
пом.9

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru