

cobas[®] SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2

**Teste qualitativo de ácidos nucleicos
para utilização com os cobas[®] 5800/6800/8800 Systems**

Para diagnóstico *in vitro*

cobas[®] SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2

P/N: 10033401190

cobas[®] SARS-CoV-2 & Influenza A/B Control Kit

P/N: 09446133190

cobas[®] Buffer Negative Control Kit

P/N: 09051953190

Índice

Resumo e explicação do teste	4
Reagentes e materiais	6
Reagentes e controlos do cobas ® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2	6
Reagentes cobas ® omni para preparação da amostra	8
Requisitos de armazenamento de reagentes	9
Requisitos de manuseamento de reagentes para o cobas ® 5800 System	9
Requisitos de manuseamento de reagentes para os cobas ® 6800/8800 Systems	10
Materiais adicionais necessários para o cobas ® 5800 System	11
Materiais adicionais necessários para os cobas ® 6800/8800 Systems	12
Kits de colheita alternativos para amostras de exsudados para utilização com os cobas ® 5800/6800/8800 Systems	12
Equipamentos e software necessários	13
Precauções e requisitos de manuseamento	14
Advertências e precauções	14
Manuseamento de reagentes	14
Boas práticas de laboratório	15
Colheita, transporte e armazenamento de amostras	15
Colheita de amostras	16
Colheita de amostra de exsudado nasal (das narinas anteriores) – colhida por zaragatoa pelo profissional de saúde ou pelo próprio paciente in loco	16
Transporte e armazenamento	18
Instruções de utilização	19
Notas do procedimento	19
Execução do cobas ® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2	19
Amostras colhidas no cobas ® PCR Media, soro fisiológico a 0,9%, UTM-RT® ou UVT	19
Amostras colhidas utilizando o cobas ® PCR Media Uni ou Dual Swab Sample Kit	20
Executar o cobas ® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2 no cobas ® 5800 System	21
Executar o cobas ® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2 nos cobas ® 6800/8800 Systems	22

Resultados	23
Controlo de qualidade e validade dos resultados no cobas® 5800 System.....	23
Resultados de controlo no cobas® 5800 System.....	23
Interpretação dos resultados no cobas® 5800 System	24
Controlo de qualidade e validade dos resultados nos cobas® 6800/8800 Systems.....	25
Interpretação dos resultados nos cobas® 6800/8800 Systems	25
Limitações do procedimento	29
Avaliação do desempenho não clínico	30
Características principais do desempenho.....	30
Sensibilidade analítica (limite de deteção)	30
Sensibilidade analítica usando o Padrão Internacional da OMS.....	33
Inclusividade	34
Especificidade analítica (reatividade cruzada e interferência de origem microbiana)	35
Interferência	37
Co-infecção (interferência competitiva).....	38
Equivalência dos meios de colheita	39
Falha global do sistema	39
Precisão (repetibilidade)	39
Avaliação do desempenho clínico	42
Desempenho com amostras clínicas.....	42
Equivalência dos sistemas/comparação dos sistemas.....	43
Informações adicionais	44
Características principais do teste.....	44
Símbolos	45
Apoio técnico	46
Fabricante e importador	46
Marcas comerciais e patentes	46
Direitos de autor	46
Bibliografia	47
Revisão do documento	48

Resumo e explicação do teste

Utilização prevista

O teste **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2 para utilização com os **cobas**® 5800/6800/8800 Systems (**cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2) é um teste automatizado de RT-PCR multiplex em tempo real, destinado à deteção qualitativa e diferenciação simultânea do ARN dos vírus SARS-CoV-2, influenza A e/ou influenza B, em amostras de exsudados nasais e nasofaríngeos colhidas por um profissional de saúde, e exsudados nasais colhidos com zaragatoa pelo próprio paciente (colhidos num ambiente de cuidados de saúde seguindo as instruções de um profissional de saúde), de indivíduos dos quais os respetivos prestadores de cuidados de saúde suspeitam terem uma infeção respiratória viral consistente com o COVID-19. O **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2 destina-se a ser utilizado como um auxiliar no diagnóstico diferencial do SARS-CoV-2, do influenza A e do influenza B em seres humanos e não se destina a detetar o influenza C.

O ARN do SARS-CoV-2, do influenza A e do influenza B é geralmente detetável em espécimes respiratórias durante a fase aguda da infeção. Resultados positivos são indicadores da presença de ARN do SARS-CoV-2, do influenza A e/ou do influenza B. Para determinar o estado de infeção do paciente, é necessária a correlação clínica com o histórico do paciente e outras informações de diagnóstico. Resultados positivos não excluem a infeção bacteriana ou a co-infeção com outros vírus. O agente detetado pode não ser a causa precisa da doença.

Resultados negativos não excluem a infeção pelo SARS-CoV-2, o influenza A e/ou o influenza B e não devem ser utilizados como a única base para o tratamento ou outras decisões de gestão do paciente. Os resultados negativos têm de ser combinados com observações clínicas, histórico do paciente e informações epidemiológicas.

O **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2 destina-se a ser utilizado por técnicos qualificados de laboratórios clínicos, com experiência e formação específica em técnicas de PCR em tempo real e na utilização dos **cobas**® 5800/6800/8800 Systems.

Explicação do teste

O **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2 é um teste qualitativo de ácidos nucleicos para a utilização no **cobas**® 5800 System, no **cobas**® 6800 System ou no **cobas**® 8800 System para a deteção de ARN do novo coronavírus 2019 (SARS-CoV-2), do influenza A e do influenza B em amostras de exsudados nasais e nasofaríngeos colhidas em Copan Universal Transport Medium System (UTM-RT®) ou em BD™ Universal Viral Transport System (UVT) e, adicionalmente, em amostras de exsudados nasais colhidas em **cobas**® PCR Media ou em soro fisiológico a 0,9%. O Controlo Interno de ARN, utilizado para monitorizar todo o processo de preparação de amostras e a amplificação por PCR, é introduzido em cada amostra durante o processamento da amostra. Adicionalmente, o teste utiliza controlos externos (um controlo positivo de baixo título e um controlo negativo).

Princípios do procedimento

O **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2 baseia-se na preparação da amostra totalmente automática (extração e purificação dos ácidos nucleicos) seguida de amplificação por PCR e deteção. O **cobas**® 5800 System foi concebido como um equipamento integrado. Os **cobas**® 6800/8800 Systems são constituídos pelo módulo de abastecimento de amostras, o módulo de transferência, o módulo de processamento e o módulo analítico. A gestão automática de dados é executada pelo(s) software(s) dos **cobas**® 5800 System ou **cobas**® 6800/8800 Systems, que atribui resultados a todos os testes. Os resultados podem ser examinados diretamente no ecrã do sistema ou impressos num relatório.

Os ácidos nucleicos de amostras de pacientes e as moléculas adicionadas do ARN (RNA IC) do controlo interno são extraídas simultaneamente. O ácido nucleico é libertado ao adicionar protease e reagente de lise à amostra. Os ácidos nucleicos libertados ligam-se à superfície de sílica das partículas de vidro magnéticas adicionadas. As substâncias não ligadas e impurezas, tais como proteínas desnaturadas, detritos celulares e potenciais inibidores da PCR, são removidas com os posteriores passos de lavagem, e os ácidos nucleicos purificados são eluídos das partículas de vidro magnéticas, com tampão de eluição, a elevada temperatura. Os controlos externos (positivo e negativo) são processados da mesma forma.

A amplificação seletiva dos ácidos nucleicos alvo do SARS-CoV-2 da amostra é conseguida pela utilização de primers senso e anti-senso específicos do alvo para a região não estrutural ORF1a/b, que é exclusiva do SARS-CoV-2. Adicionalmente, uma região conservada do gene E da proteína estrutural de envelope, foi escolhida para a deteção do pan-Sarbecovirus. O conjunto de deteção do pan-Sarbecovirus também irá detetar o vírus SARS-CoV-2. Para o influenza A, a amplificação seletiva dos ácidos nucleicos alvo da amostra é conseguida utilizando 2 conjuntos de primers senso e anti-senso, específicos para o alvo: um para a região genómica que codifica as proteínas 1 e 2 (M1/M2) da matriz e outro para o gene que codifica a proteína básica 2 (PB2) da polimerase. Para o influenza B, a amplificação seletiva do ácido nucleico alvo da amostra é conseguida através da utilização de primers senso e anti-senso específicos do alvo, para a região genómica da proteína de exportação nuclear (NEP)/proteína não-estrutural 1 (NS1). A amplificação seletiva do Controlo Interno de ARN é conseguida pela utilização de primers senso e anti-senso específicos de uma sequência não-competitiva que não têm qualquer homologia com os genomas do coronavírus ou do influenza. O alvo amplificado é detetado pela clivagem da sonda de oligonucleótido marcada com fluorescência. É utilizada uma enzima de polimerase do ADN termoestável para a amplificação.

A mistura principal do **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2 contém sondas de deteção que são específicas para o tipo de coronavírus SARS-CoV-2, para membros do subgénero Sarbecovirus, o vírus influenza A, o vírus influenza B e para o ácido nucleico do Controlo Interno de ARN. As sondas de deteção do coronavírus, do influenza A, do influenza B e do Controlo Interno de ARN estão marcadas cada uma delas com corantes fluorescentes exclusivos, que atuam como um sinalizador. Cada sonda tem também um segundo corante, que atua como um supressor. Quando não ligados à sequência alvo, os sinais fluorescentes das sondas intactas são suprimidos pelo corante supressor. Durante o passo de amplificação por PCR, a hibridização das sondas com o ADN alvo específico, em cadeia simples resulta na sua clivagem pela atividade exonuclease 5' a 3' da polimerase do ADN, originando a separação dos corantes de sinalização e de supressão e a geração de um sinal fluorescente. Em cada ciclo da PCR, são geradas quantidades crescentes de sondas clivadas e o sinal cumulativo do corante sinalizador aumenta concomitantemente. Cada corante sinalizador é medido a comprimentos de onda definidos, o que permite a deteção e discriminação simultânea dos alvos amplificados do coronavírus, alvos de influenza e o Controlo Interno de ARN. A mistura principal inclui trifosfato de desoxiuridina (dUTP), em vez de trifosfato de desoxitimidina (dTTP), que é incorporado no ADN acabado de sintetizar (amplicon). Quaisquer amplicons contaminantes de corridas de PCR anteriores são destruídos pela enzima AmpErase [uracil-N-glicosilase], que é incluída na mistura principal da PCR, quando aquecidos durante o primeiro passo do ciclo térmico. No entanto, os amplicons acabados de formar não são destruídos, uma vez que a enzima AmpErase fica inativada quando exposta a temperaturas acima dos 55 °C.

Reagentes e materiais

Os materiais fornecidos para o cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2 encontram-se na Tabela 1. Os materiais necessários, mas não fornecidos, encontram-se na Tabela 2, Tabela 3, Tabela 4, Tabela 8, Tabela 9, Tabela 10 e na Tabela 11.

Para obter informações sobre os riscos do produto, consulte a secção **Reagentes e materiais** e a secção **Precauções e requisitos de manuseamento**.

Reagentes e controlos do cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2

Todos os reagentes e controlos não abertos devem ser armazenados conforme recomendado na Tabela 1 até à Tabela 4.

Tabela 1 cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2

(SCoV2-FluA/B v2)

Conservar entre 2 e 8 °C

Cassete de 192 testes (P/N 10033401190)

Componentes do kit	Ingredientes dos reagentes	Quantidade por kit 192 testes
Solução de proteinase (PASE)	Tampão Tris, < 0,05% de EDTA, cloreto de cálcio, acetato de cálcio, 8% de proteinase, glicerol EUH210: Ficha de segurança fornecida a pedido. EUH208: Contém subtilisina do <i>Bacillus subtilis</i> . Pode desencadear uma reação alérgica.	22,3 ml
Controlo interno de ARN (RNA IC)	Tampão Tris, < 0,05% EDTA, < 0,001% padrão de quantificação de armored ARN sem alvo contendo regiões de sequências específicas de primer e sondas (ARN não infeccioso em bacteriófago MS2), < 0,1% de azida de sódio	21,2 ml
Tampão de Eluição (EB)	Tampão Tris, 0,2% de 4-hidroxibenzoato de metilo	21,2 ml
Reagente 1 da Mistura Principal (MMX-R1)	Acetato de manganês, hidróxido de potássio, < 0,1% de azida de sódio	7,5 ml
Reagente 2 da Mistura Principal SCoV2-FluA/B v2 (SCoV2-FluA/B v2 MMX-R2)	Tampão de tricina, acetato de potássio, < 18% de sulfóxido de dimetilo, glicerol, < 0,1% de Tween 20, EDTA, < 0,15% de dATP, dCTP, dGTP, dUTPs, < 0,01% de primers a montante e a jusante do SARS-CoV-2, Sarbecovirus, influenza A e influenza B, < 0,01% de primers senso e anti-senso do Controlo Interno, < 0,01% de sondas de oligonucleótido marcadas com fluorescência específicas do SARS-CoV-2, Sarbecovirus, influenza A, influenza B e do Controlo Interno de ARN, < 0,01% aptâmero oligonucleotídico, < 0,1% de polimerase do ADN Z05D, < 0,10% de enzima AmpErase (uracil-N-glicosilase) (de origem microbiana), < 0,1% de azida de sódio	9,7 ml

Tabela 2 cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Control Kit**(SCoV2-FluA/B CTL)**

Conservar entre 2 e 8 °C

(P/N 09446133190)

Componentes do kit	Ingredientes dos reagentes	Quantidade por kit
Controlo Positivo do SCoV2-FluA/B (SCoV2-FluA/B (+) C)	Tampão Tris, < 0,05% de azida de sódio, < 0,005% EDTA, 0,003% Poly rA, < 0,01% ADN de plasmídeo não infeccioso (de origem microbiana) contendo sequência de SARS-CoV-2, < 0,01% ADN de plasmídeo não infeccioso (de origem microbiana) contendo sequência de pan-Sarbecovirus, < 0,01% ADN de plasmídeo não infeccioso (de origem microbiana) contendo sequência de influenza A, < 0,01% de ADN de plasmídeo não infeccioso (de origem microbiana) contendo sequência de influenza B	16 ml (16 × 1 ml)

Tabela 3 cobas® Buffer Negative Control Kit**(BUF (-) C)**


Conservar entre 2 e 8 °C

(P/N 09051953190)

Componentes do kit	Ingredientes dos reagentes	Quantidade por kit
cobas® Buffer Negative Control (BUF (-) C)	Tampão Tris, < 0,1% de azida de sódio, EDTA, 0,002% de ARN de Poli-rA (sintético)	16 ml (16 × 1 ml)

Reagentes cobas® omni para preparação da amostra

Tabela 4 Reagentes cobas® omni para preparação da amostra*

Reagentes	Ingredientes dos reagentes	Quantidade por kit	Símbolo e advertência de segurança**
cobas® omni MGP Reagent (MGP) Conservar entre 2 e 8 °C (P/N 06997546190)	Partículas de vidro magnéticas, Tampão Tris, 0,1% de 4-hidroxibenzoato de metilo, < 0,1% de azida de sódio	480 testes	Não aplicável
cobas® omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Conservar entre 2 e 8 °C (P/N 06997511190)	Tampão Tris, 0,1% de 4-hidroxibenzoato de metilo, < 0,1% de azida de sódio	4 × 875 ml	Não aplicável
cobas® omni Lysis Reagent (LYS) Conservar entre 2 e 8 °C (P/N 06997538190)	43% (p/p) de tiocianato de guanidina***, 5% (p/v) de polidocanol***, 2% (p/v) de ditiotreitol***, citrato de sódio dihidratado	4 × 875 ml	 <p>PERIGO</p> <p>H302: Nocivo por ingestão.</p> <p>H314: Provoca queimaduras na pele e lesões oculares graves.</p> <p>H411: Tóxico para os organismos aquáticos com efeitos duradouros.</p> <p>EUH032: Em contacto com ácidos liberta gases muito tóxicos.</p> <p>EUH071: Corrosivo para as vias respiratórias.</p> <p>P273: Evitar a libertação para o ambiente.</p> <p>P280: Usar luvas de proteção/vestuário de proteção/proteção ocular/proteção facial/proteção auditiva.</p> <p>P303 + P361 + P353: SE ENTRAR EM CONTACTO COM A PELE (ou o cabelo): retirar imediatamente toda a roupa contaminada. Enxaguar a pele com água.</p> <p>P304 + P340 + P310: EM CASO DE INALAÇÃO: retirar a pessoa para uma zona ao ar livre e mantê-la numa posição que não dificulte a respiração. Contacte imediatamente um CENTRO DE INFORMAÇÃO ANTIVENENOS/médico.</p> <p>P305 + P351 + P338 + P310: SE ENTRAR EM CONTACTO COM OS OLHOS: enxaguar cuidadosamente com água durante vários minutos. Se usar lentes de contacto, retire-as, se tal lhe for possível. Continue a enxaguar. Contacte imediatamente um CENTRO DE INFORMAÇÃO ANTIVENENOS/médico.</p> <p>P391: Recolher o produto derramado.</p> <p>593-84-0 Tiocianato de guanidina 9002-92-0 Polidocanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutano-2,3-diol</p>
cobas® omni Wash Reagent (WASH) Conservar entre 15 e 30 °C (P/N 06997503190)	Citrato de sódio dihidratado, 0,1% de 4-hidroxibenzoato de metilo	4,2 l	Não aplicável

* Estes reagentes não estão incluídos no kit do teste cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2. Consulte a lista dos materiais adicionais necessários (Tabela 8, Tabela 9, Tabela 10 e Tabela 11).

** A rotulagem relativa à segurança de produtos baseia-se essencialmente na diretiva GHS da UE

*** Substância perigosa

10017236001-01PT

Requisitos de armazenamento de reagentes

Os reagentes deverão ser armazenados e manuseados conforme especificado na Tabela 5.

Quando os reagentes não estiverem no cobas® 5800 System ou nos cobas® 6800/8800 Systems, armazene-os à temperatura correspondente especificada na Tabela 5.

Tabela 5 Armazenamento de reagentes (quando o reagente não se encontra no sistema)

Reagente	Temperatura de armazenamento
cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2	2 a 8 °C
cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Control Kit	2 a 8 °C
cobas® Buffer Negative Control Kit	2 a 8 °C
cobas® omni Lysis Reagent	2 a 8 °C
cobas® omni MGP Reagent	2 a 8 °C
cobas® omni Specimen Diluent	2 a 8 °C
cobas® omni Wash Reagent	15 a 30 °C

Requisitos de manuseamento de reagentes para o cobas® 5800 System

Os reagentes carregados no cobas® 5800 System são armazenados a temperaturas apropriadas e as respetivas datas de validade são controladas pelo sistema. O sistema apenas permite que os reagentes sejam usados, se as condições indicadas na Tabela 6 forem satisfeitas. O sistema impede automaticamente a utilização de reagentes expirados. A Tabela 6 permite ao utilizador compreender as condições de manuseamento de reagentes exigidas pelo cobas® 5800 System.

Tabela 6 Condições de manuseamento de reagentes exigidas pelo cobas® 5800 System

Reagente	Prazo de validade do kit	Estabilidade do kit aberto	Número de corridas para as quais este kit pode ser usado	Estabilidade a bordo do equipamento
cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2	Prazo não ultrapassado	90 dias desde a primeira utilização	Máx. 40 corridas	Máx. 36 dias ^b
cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Control Kit	Prazo não ultrapassado	Não aplicável ^a	Não aplicável	Máx. 36 dias ^b
cobas® Buffer Negative Control Kit	Prazo não ultrapassado	Não aplicável ^a	Não aplicável	Máx. 36 dias ^b
cobas® omni Lysis Reagent	Prazo não ultrapassado	30 dias desde o carregamento ^b	Não aplicável	Não aplicável
cobas® omni MGP Reagent	Prazo não ultrapassado	30 dias desde o carregamento ^b	Não aplicável	Não aplicável
cobas® omni Specimen Diluent	Prazo não ultrapassado	30 dias desde o carregamento ^b	Não aplicável	Não aplicável
cobas® omni Wash Reagent	Prazo não ultrapassado	30 dias desde o carregamento ^b	Não aplicável	Não aplicável

^a Reagentes de utilização única

^b O tempo é medido a partir da primeira vez que o reagente é carregado no cobas® 5800 System.

Requisitos de manuseamento de reagentes para os cobas® 6800/8800 Systems

Os reagentes carregados nos cobas® 6800/8800 Systems são armazenados a temperaturas apropriadas e as datas de validade são controladas pelo sistema. Os cobas® 6800/8800 Systems apenas permitem que os reagentes sejam utilizados se todas as condições indicadas na Tabela 7 forem satisfeitas. O sistema impede automaticamente a utilização de reagentes expirados. A Tabela 7 permite ao utilizador compreender as condições de manuseamento de reagentes exigidas pelos cobas® 6800/8800 Systems.

Tabela 7 Condições de manuseamento de reagentes exigidas pelos cobas® 6800/8800 Systems

Reagente	Prazo de validade do kit	Estabilidade do kit aberto	Número de corridas para as quais este kit pode ser usado	Estabilidade a bordo do equipamento (tempo acumulado a bordo do equipamento fora do frigorífico)
cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2	Prazo não ultrapassado	90 dias desde a primeira utilização	Máx. 40 corridas	Máx. 40 horas
cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Control Kit	Prazo não ultrapassado	Não aplicável ^a	Não aplicável	Máx. 8 horas
cobas® Buffer Negative Control Kit	Prazo não ultrapassado	Não aplicável ^a	Não aplicável	Máx. 10 horas
cobas® omni Lysis Reagent	Prazo não ultrapassado	30 dias desde o carregamento ^b	Não aplicável	Não aplicável
cobas® omni MGP Reagent	Prazo não ultrapassado	30 dias desde o carregamento ^b	Não aplicável	Não aplicável
cobas® omni Specimen Diluent	Prazo não ultrapassado	30 dias desde o carregamento ^b	Não aplicável	Não aplicável
cobas® omni Wash Reagent	Prazo não ultrapassado	30 dias desde o carregamento ^b	Não aplicável	Não aplicável

^a Reagentes de utilização única

^b O tempo é medido a partir da primeira vez que o reagente é carregado nos cobas® 6800/8800 Systems.

Materiais adicionais necessários para o cobas® 5800 System

Tabela 8 Material e consumíveis para utilização no **cobas® 5800 System**

Material	P/N
cobas® omni Processing Plate 24	08413975001
cobas® omni Amplification Plate 24	08499853001
cobas® omni Liquid Waste Plate 24	08413983001
Ponta CORE TIPS com filtro, 1 ml	04639642001
Ponta CORE TIPS com filtro, 300 µl	07345607001
cobas® omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas® omni Lysis Reagent	06997538190
cobas® omni MGP Reagent	06997546190
cobas® omni Specimen Diluent	06997511190
cobas® omni Wash Reagent	06997503190
Saco de resíduos sólidos ou Saco de resíduos sólidos com suporte de cartão	07435967001 ou 08030073001
Tubos secundários 13×75 cobas® omni (opcional)	06438776001
cobas® PCR Media Tube Replacement Cap Kit	07958056190
cobas® PCR Media Disposable Tube Stand (opcional)	07958064190
MPA RACK 13 ou 16 MM ^a	N/A
RD5 RACK – rack RD padrão ^a	N/A
Suporte de tubos de 16 posições ^a	09224319001
Suporte de racks de 5 posições ^{a, b}	09224475001

^a Contacte o representante local da Roche para uma lista de pedidos detalhada para racks de amostras, racks de pontas obstruídas e suportes de racks aceites nos equipamentos e compatíveis com o teste.

^b São necessárias racks RD5 ou MPA em combinação com o suporte de racks de 5 posições no **cobas® 5800 System**.

Materiais adicionais necessários para os cobas® 6800/8800 Systems

Tabela 9 Material e consumíveis para utilizar nos cobas® 6800/8800 Systems

Material	P/N
cobas® omni Processing Plate	05534917001
cobas® omni Amplification Plate	05534941001
cobas® omni Pipette Tips	05534925001
cobas® omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas® omni Lysis Reagent	06997538190
cobas® omni MGP Reagent	06997546190
cobas® omni Specimen Diluent	06997511190
cobas® omni Wash Reagent	06997503190
Saco de resíduos sólidos e reservatório de resíduos sólidos ou Saco de resíduos sólidos com suporte de cartão e kit de upgrade de gaveta	07435967001 e 07094361001 ou 08030073001 e 08387281001
Tubos secundários 13×75 cobas® omni (opcional)	06438776001
cobas® PCR Media Tube Replacement Cap Kit	07958056190
cobas® PCR Media Disposable Tube Stand (opcional)	07958064190
MPA RACK 13 ou 16 MM ^a	N/A
RD5 RACK – rack RD padrão ^a	N/A

^a Contacte o representante local da Roche para uma lista de pedidos detalhada para racks de amostras, racks de pontas obstruídas e suportes de racks aceites nos equipamentos e compatíveis com o teste.

Kits de colheita alternativos para amostras de exsudados para utilização com os cobas® 5800/6800/8800 Systems

Tabela 10 Kits de colheita de amostras alternativos utilizados com o cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2

Kit de colheita	P/N
cobas® PCR Media Uni Swab Sample Kit	07958030190
cobas® PCR Media Dual Swab Sample Kit	07958021190
cobas® PCR Media 100 Tube Kit	06466281190
cobas® Uni Swab 100 Kit	09205098190

Equipamentos e software necessários

O software **cobas**® 5800 System e o pacote de análise **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2 (SW **cobas**® SCoV2-FluA/B ASAP) para o **cobas**® 5800 System têm que estar instalados no equipamento **cobas**® 5800. O software Data Manager e a unidade de computador para o **cobas**® 5800 System serão fornecidos com o sistema.

O software **cobas**® 6800/8800 e o pacote de análise **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2 (SW **cobas**® SCoV2-FluA/B ASAP) terão de ser instalados no(s) equipamento(s). O servidor IG (Instrument Gateway) será fornecido com o sistema.

Tabela 11 Equipamentos

Equipamento	P/N
cobas ® 5800 System	08707464001
cobas ® 6800 System (Plataforma móvel)	05524245001 e 06379672001
cobas ® 6800 System (Plataforma fixa)	05524245001 e 06379664001
cobas ® 8800 System	05412722001
Módulo de abastecimento de amostras (só cobas ® 6800/8800 Systems)	06301037001
Instrument Gateway	06349595001

Para informações adicionais, consulte a Assistência ao utilizador e/ou os Guias do utilizador do **cobas**® 5800 System ou dos **cobas**® 6800/8800 Systems.

Precauções e requisitos de manuseamento

Advertências e precauções

À semelhança do que sucede com qualquer procedimento de teste, boas práticas de laboratório são essenciais para um desempenho adequado deste teste. Em virtude da elevada sensibilidade deste teste, deverão ser tomadas as devidas precauções para manter os reagentes e as misturas de amplificação livres de contaminação.

- Para diagnóstico *in vitro*.
- Todas as amostras de pacientes devem ser manuseadas como se estivessem infetadas, utilizando boas práticas laboratoriais, conforme descrito em Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories e no Documento M29-A4 do CLSI.^{1,2} Este procedimento só deve ser efetuado por pessoal com experiência no manuseamento de material com risco biológico e na utilização do **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2 e dos **cobas**® 5800/6800/8800 Systems.
- Todos os materiais de origem humana devem ser considerados potencialmente infecciosos e devem ser manipulados com as precauções universais. Se ocorrer derrame, desinfete imediatamente com uma solução preparada de fresco de hipoclorito de sódio a 0,6% em água destilada ou desionizada (lixívia doméstica diluída a 1:10) ou siga os procedimentos apropriados do laboratório.
- Recomenda-se a utilização de pipetas esterilizadas descartáveis e de pontas de pipetagem isentas de nucleases. Para garantir o desempenho ideal do teste, utilize apenas os materiais consumíveis necessários fornecidos ou especificados.
- Estão disponíveis Folhas de Dados de Segurança (SDS, Safety Data Sheets) que podem ser solicitadas ao representante local da Roche.
- Para garantir que o teste é executado corretamente, siga rigorosamente os procedimentos e diretrizes fornecidos. Qualquer desvio destes procedimentos e diretrizes poderá afetar o desempenho ideal do teste.
- Poderão ocorrer resultados falsos positivos se, durante o manuseamento e processamento das amostras, o carryover de amostras não for controlado adequadamente.
- Informe as autoridades competentes locais e o fabricante sobre quaisquer incidentes graves que possam ocorrer ao utilizar este ensaio.

Manuseamento de reagentes

- Para evitar carryover de amostras ou controlos, manipule todos os reagentes, controlos e amostras de acordo com as boas práticas de laboratório.
- Inspeccione visualmente todas as cassetes de reagente, diluentes, reagente de lise e reagente de lavagem, antes dos mesmos serem utilizados, para se certificar de que não existem quaisquer sinais de fugas. Se existir algum indício de derrame, não utilize esse material para testes.
- O **cobas**® **omni** Lysis Reagent contém tiocianato de guanidina, um produto químico potencialmente perigoso. Evite o contacto dos reagentes com a pele, os olhos ou com membranas mucosas. Em caso de contacto, lave imediatamente a zona afetada com água abundante para evitar queimaduras.
- O kit **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2, o **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Control Kit, o **cobas**® Buffer Negative Control Kit, o **cobas**® **omni** MGP Reagent e o **cobas**® **omni** Specimen Diluent contêm azida de sódio como conservante. Evite o contacto dos reagentes com a pele, os olhos ou com membranas mucosas. Em caso de contacto, lave imediatamente a zona afetada com água abundante para evitar queimaduras. No caso de derrame destes reagentes, dilua com água antes de passar com um pano para secar.

- Não permita que **cobas® omni** Lysis Reagent, que contém tiocianato de guanidina, entre em contacto com solução de hipoclorito de sódio (lixívia). Esta mistura pode produzir um gás altamente tóxico.
- Elimine todos os materiais que tenham entrado em contacto com amostras e reagentes, de acordo com regulamentações nacionais, estaduais e locais.

Boas práticas de laboratório

- Não efetue pipetagem com a boca.
- Não coma, não beba nem fume nas áreas de trabalho.
- Use luvas de laboratório, bata de laboratório e proteção ocular quando manusear amostras e reagentes. Para evitar a contaminação, as luvas têm de ser trocadas entre o manuseamento de amostras e o manuseamento dos **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2 kits**, **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Control kit**, **cobas® Buffer Negative Control kit** e de reagentes **cobas® omni**. Evite contaminar as luvas quando manusear amostras e controlos.
- Lave muito bem as mãos depois de manusear amostras e reagentes do kit, e depois de retirar as luvas.
- Limpe e desinfete cuidadosamente todas as superfícies de trabalho do laboratório com uma solução preparada de fresco de hipoclorito de sódio a 0,6% em água desionizada ou destilada (diluir lixívia doméstica a 1:10). Em seguida esfregue a superfície com um pano com etanol a 70%.
- Se ocorrerem derrames no equipamento **cobas® 5800**, siga as instruções indicadas na Assistência ao Utilizador e/ou no Guia do utilizador do **cobas® 5800 System** para limpar e descontaminar adequadamente a superfície do equipamento.
- Se ocorrerem derrames no equipamento **cobas® 6800/8800**, siga as instruções indicadas na Assistência ao Utilizador e/ou do Guia do utilizador do **cobas® 6800/8800 Systems** para limpar e descontaminar adequadamente a superfície do(s) equipamento(s).

Colheita, transporte e armazenamento de amostras

Nota: manuseie todas as amostras e controlos tendo em conta a possibilidade de transmitirem agentes infecciosos.

Armazene todas as amostras às temperaturas especificadas.

A estabilidade das amostras é afetada por altas temperaturas.

Proceda sempre com cuidado quando transferir amostras de um tubo de colheita primário para um tubo secundário.

Para manusear amostras, utilize pipetas com pontas com barreira para aerossóis ou de deslocamento positivo.

Utilize sempre uma nova ponta de pipeta para cada amostra.

Certifique-se de que as amostras estão à temperatura ambiente antes da transferência para um tubo secundário

Colheita de amostras

A Tabela 12 resume os dispositivos de colheita que podem ser utilizados com os vários tipos específicos de amostras.

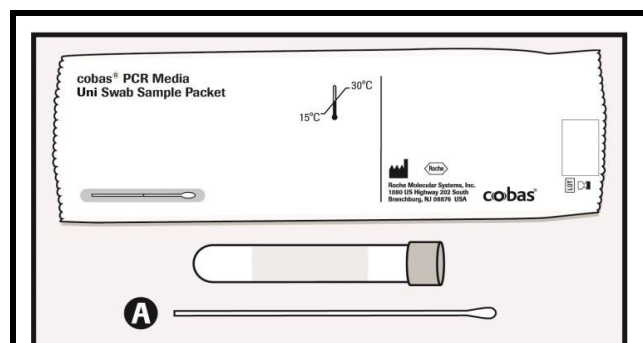
Tabela 12 Panorâmica de dispositivos de colheita e tipos de amostra

Dispositivo de colheita	Nasofaríngea	Nasal
Copan Universal Transport Media (UTM-RT®)	✓	✓
BD™ Universal Viral Transport (UVT)	✓	✓
Soro fisiológico a 0,9%	-	✓
cobas® PCR Media Uni Swab Sample Kit	-	✓
cobas® PCR Media Dual Swab Sample Kit	-	✓
cobas® PCR Media Kit (e kit de 100 tubos de PCR Media)	-	✓

- Efetue a colheita de amostras nasais e nasofaríngeas de acordo com as técnicas de colheita padrão, utilizando zaragatoas flocadas ou com pontas de poliéster, e coloque-as imediatamente em 3 ml de Copan Universal Transport Medium (UTM-RT®) ou BD™ Universal Viral Transport (UVT), ou equivalente.
- Efetue a colheita de amostras nasais de acordo com as técnicas padrão de colheita, utilizando zaragatoas flocadas ou com pontas de poliéster, e coloque-as imediatamente num tubo de **cobas®** PCR Media do **cobas®** PCR Media Kit (P/N 06466281190).
- Efetue a colheita de amostras nasais utilizando o **cobas®** PCR Media Uni Swab Sample Kit (P/N 07958030190) ou o **cobas®** PCR Media Dual Swab Sample Kit (P/N 07958021190) de acordo com as instruções indicadas a seguir.
- Consulte as instruções de utilização dos dispositivos de colheita para informações sobre riscos.

Colheita de amostra de exsudado nasal (das narinas anteriores) – colhida por zaragatoa pelo profissional de saúde ou pelo próprio paciente in loco

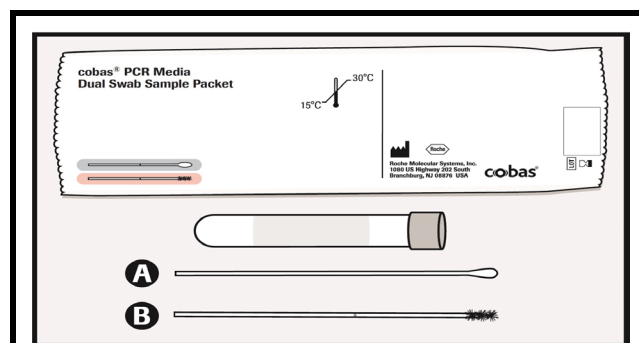
ADVERTÊNCIA: NÃO HUMEDEÇA PREVIAMENTE A ZARAGATOA NO cobas® PCR MEDIA ANTES DA COLHEITA!



O **cobas®** PCR Media Uni Swab Sample Kit contém:

Tubo **cobas®** PCR Media
Zaragatoa de tecido: A

OU



O **cobas®** PCR Media Dual Swab Sample Kit contém:

Tubo **cobas®** PCR Media
Zaragatoa de tecido: A
Zaragatoa flocada: B

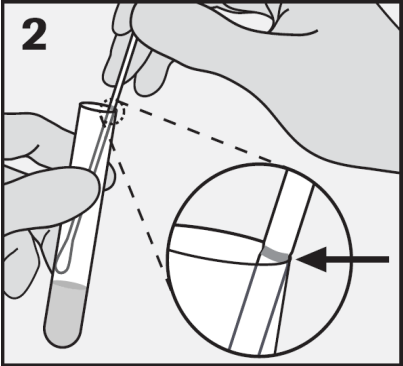


1

NÃO HUMEDEÇA PREVIAMENTE A ZARAGATOA NO cobas® PCR MEDIA ANTES DA COLHEITA!

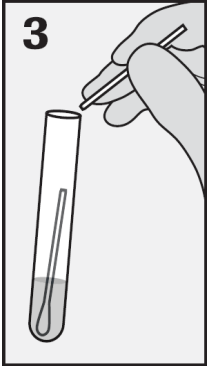
1. **COLHER:** segure a zaragatoa de tecido (zaragatoa A) ou a zaragatoa flocada (zaragatoa B) com a linha de referência acima da sua mão. Insira a zaragatoa 1 a 2 cm no interior de uma das narinas anteriores. Rode a zaragatoa contra a mucosa nasal durante cerca de 3 segundos e retire-a. Repita o procedimento na outra narina anterior utilizando a mesma zaragatoa.

Não deixe que a zaragatoa toque em qualquer superfície antes de a colocar no tubo de colheita.



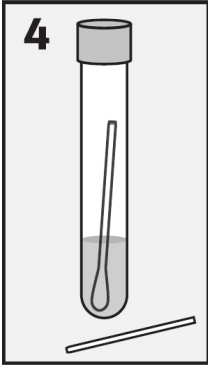
2

2. **ALINHAR:** retire a tampa do tubo cobas® PCR Media e introduza a amostra colhida em zaragatoa no tubo, até que a linha visível da haste da zaragatoa fique alinhada com o bordo do tubo.



3

3. **QUEBRAR:** encoste cuidadosamente a zaragatoa contra o bordo do tubo para partir a haste da zaragatoa pela linha.



4

4. **FECHAR:** volte a tapar **firmemente** o tubo cobas® PCR Media. A amostra está agora pronta para transporte. Elimine a parte superior da zaragatoa.

- Efetue a colheita de amostras nasais de acordo com as técnicas padrão de colheita, utilizando zaragatoas flocadas ou com pontas de poliéster, e coloque-as imediatamente em 3 ml de soro fisiológico a 0,9%.

Transporte e armazenamento

- O transporte de amostras colhidas deve cumprir as regulamentações aplicáveis ao transporte de agentes etiológicos.
- Amostras colhidas em UTM-RT®
 - Após a colheita, as amostras podem ser conservadas até 48 horas entre 2 °C e 25 °C seguido de até 3 dias entre 2 °C e 8 °C e até 30 dias a ≤ -18 °C.
- Amostras colhidas em cobas® PCR Media,
 - Após a colheita, as amostras podem ser conservadas até 24 horas entre 2 °C e 25 °C seguido de até 3 dias entre 2 °C e 8 °C e até 30 dias a ≤ -18 °C.
- Amostras colhidas em soro fisiológico a 0,9%,
 - Após a colheita, as amostras podem ser conservadas até 48 horas entre 2 °C e 25 °C seguido de até 3 dias entre 2 °C e 8 °C e até 30 dias a ≤ -18 °C.
- As amostras mantêm-se estáveis até 2 ciclos de congelamento/descongelamento a uma temperatura ≤ -18 °C.

Instruções de utilização

Notas do procedimento

- Não utilize reagentes do **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2, do **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Control Kit, do **cobas**® Buffer Negative Control Kit ou do **cobas**® **omni** depois de expirados os respetivos prazos de validade.
- Não reutilize consumíveis. Os consumíveis são para uma única utilização.
- Certifique-se de que as etiquetas de código de barras nos tubos de amostra estão visíveis através das aberturas laterais das racks de amostras. Para as especificações corretas dos códigos de barras e informações adicionais sobre o carregamento de tubos de amostra, consulte o Guia do Utilizador do **cobas**® 5800 System ou dos **cobas**® 6800/8800 Systems.
- Para a manutenção adequada do equipamento, consulte a Assistência ao utilizador e/ou o Guia do utilizador do **cobas**® 5800 System ou dos **cobas**® 6800/8800 Systems.

Execução do **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2

O **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2 pode ser executado com um volume mínimo de amostra de 0,6 ml no tubo secundário **cobas**® **omni** para amostras colhidas em Copan Universal Transport Medium (UTM-RT®), BD™ Universal Viral Transport (UVT), **cobas**® PCR Media ou em soro fisiológico a 0,9%. As amostras colhidas utilizando o **cobas**® PCR Media Uni Swab Sample Kit ou o **cobas**® PCR Media Dual Swab Sample Kit podem ser executadas no seu tubo de recolha primário, com um volume mínimo de amostra de 1,0 ml.

Amostras colhidas no **cobas**® PCR Media, soro fisiológico a 0,9%, UTM-RT® ou UVT

As amostras colhidas em tubos compatíveis com o **cobas**® 5800 System ou os **cobas**® 6800/8800 Systems podem ser carregadas diretamente no **cobas**® 5800 System ou nos **cobas**® 6800/8800 Systems. A zaragatoa tem de ser removida do tubo de amostra antes de o introduzir diretamente no sistema. As amostras colhidas em tubos que não são compatíveis com o **cobas**® 5800 System e os **cobas**® 6800/8800 Systems têm de ser transferidas para um tubo secundário antes do processamento no **cobas**® 5800 System ou nos **cobas**® 6800/8800 Systems. O tubo secundário **cobas**® **omni** é a opção preferida. Se utilizar amostras congeladas em tubos secundários, coloque as amostras à temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) até ficarem completamente descongeladas e, em seguida, misture rapidamente (por ex., com agitação forte durante 3 a 5 segundos) e centrifugue para colher todo o volume de amostra no fundo do tubo. As amostras devem ser processadas utilizando a seleção do tipo de amostra na interface de utilizador (IU), conforme descrito na Tabela 13. Estão disponíveis tubos adicionais para os testes **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2. Entre em contacto com o representante local da Roche para instruções detalhadas dos testes e uma lista de pedidos de tubos primários e secundários compatíveis com os equipamentos.

Siga os passos que se seguem para transferir a amostra do paciente de um tubo de colheita primário para um tubo secundário **cobas® omni**:

- Desaperte a tampa do tubo primário de amostra.
- Levante a tampa e qualquer zaragatoa anexada para permitir que uma pipeta seja inserida no tubo de amostra.
- Transfira pelo menos 0,6 ml para o tubo secundário identificado com código de barras.
- Coloque o tubo secundário na rack. Feche a tampa do tubo primário de amostra.

Amostras colhidas utilizando o cobas® PCR Media Uni ou Dual Swab Sample Kit

As amostras colhidas utilizando o **cobas® PCR Media Uni Swab Sample Kit** ou o **cobas® PCR Media Dual Swab Sample Kit** devem estar sem tampa e podem ser carregadas diretamente em racks para processamento nos **cobas® 5800/6800/8800 Systems**. Não é necessário transferir para um tubo secundário. Os tubos **cobas® PCR Media** ficam colocados na MPA RACK 16 ou no suporte de tubos de 16 posições no (P/N 09224319001) **cobas® 5800** e podem ser processados com a zaragatoa que ficou no tubo. As amostras colhidas utilizando o **cobas® PCR Media Uni Swab Sample Kit** ou os **cobas® PCR Media Dual Swab Sample Kits** devem ser processadas utilizando a seleção de tipo de amostra “**cobas® PCR Media swab**” na interface de utilizador (IU) do **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2** conforme descrito na Tabela 13.

Uma amostra colhida adequadamente deverá ter uma única zaragatoa com a haste quebrada pela linha a tracejado. As hastes de zaragatoas que forem quebradas acima da linha a tracejado ficarão mais compridas que o normal e também poderão ser dobradas para caber dentro do tubo de **cobas® PCR Media**. Isto poderá criar uma obstrução no sistema de pipetagem, o que poderá causar a perda de amostra, de resultados de teste e/ou danos mecânicos no equipamento. Se uma zaragatoa tiver uma haste quebrada incorretamente, remova-a antes do processamento de amostra nos **cobas® 5800/6800/8800 Systems**. Tome cuidado ao eliminar as zaragatoas; para evitar contaminação, evite derramar ou tocar com as zaragatoas noutras superfícies durante a eliminação.

Tubos de entrada primários de amostras de exsudados em **cobas® PCR Media**, sem zaragatoa ou com duas zaragatoas que não foram colhidas de acordo com as instruções descritas nas instruções de utilização dos respetivos kits e não deverão ser testados. Se a amostra contendo duas zaragatoas nos tubos primários **cobas® PCR Media** tiver de ser testada, transferir 0,6 ml para dentro do tubo secundário com código de barras preparado.

Ocasionalmente, as amostras de exsudados contêm muco excessivo que poderá provocar um erro de pipetagem (por ex., um coágulo ou outra obstrução) nos **cobas® 5800/6800/8800 Systems**. Antes de testar novamente as amostras que apresentavam coágulos durante o processamento inicial, remova e elimine a zaragatoa, e coloque a tampa e agite fortemente estas amostras durante 30 segundos para dispersar o muco em excesso. As amostras com zaragatoas podem ser processadas duas vezes nos **cobas® 5800/6800/8800 Systems** enquanto a zaragatoa se encontrar no tubo de colheita. Se forem necessários testes adicionais, ou se o primeiro teste falhar devido a erro de pipetagem de amostra (por ex., um coágulo ou outra obstrução), a zaragatoa deverá ser removida e o líquido restante deverá ter um volume mínimo de 1,0 ml.

Tabela 13 Seleção de tipo de amostra na interface de utilizador do **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2**

Kit de colheita/tipo de matriz	Volume mínimo (ml) Tubo de processamento	Processar como tipo de amostra
Copan Universal Transport Medium (UTM-RT®) BD™ Universal Viral Transport Soro fisiológico a 0,9% cobas® PCR Media Kit	0,6 ml Tubo secundário cobas® omni	VTM
Copan Universal Transport Medium (UTM-RT®) BD™ Universal Viral Transport Soro fisiológico a 0,9% cobas® PCR Media Kit	Tubos compatíveis sem zaragatoa dentro do tubo; para o volume morto. contacte o representante local da Roche	VTM
cobas® PCR Media Uni ou Dual Swab Sample Kit	1,0 ml Tubo primário	cobas® PCR Media swab

Executar o **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2** no **cobas® 5800 System**

A Figura 1 a seguir resume o fluxo de trabalho do sistema.

Figura 1 Procedimento do teste **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2** no **cobas® 5800 System**

1	Iniciar sessão no sistema
2	Carregar amostras no sistema: <ul style="list-style-type: none"> • Carregar racks de amostras no sistema • O sistema prepara automaticamente • Pedir testes
3	Reabastecer reagentes e consumíveis conforme pedido pelo sistema: <ul style="list-style-type: none"> • Carregar a(s) cassette(s) de reagente específica(s) do teste • Carregar mini racks de controlo • Carregar pontas de processamento • Carregar pontas de eluição • Carregar placas de processamento • Carregar placas de resíduos líquidos • Carregar placas de amplificação • Carregar cassette de MGP • Reabastecer diluente de amostras • Reabastecer reagente de lise • Reabastecer reagente de lavagem
4	Inicie a corrida premindo o botão de iniciar processamento na interface de utilizador; todas as corridas subsequentes iniciarão automaticamente se não forem adiadas manualmente
5	Rever e exportar os resultados
6	Retirar e colocar a tampa nos tubos de amostra que cumprem os requisitos mínimos de volume se necessário para utilização futura Limpar o equipamento: <ul style="list-style-type: none"> • Descarregar cassetes de controlo vazias • Esvaziar gaveta de placas de amplificação já utilizadas • Esvaziar o reservatório de resíduos líquidos • Esvaziar o reservatório de resíduos sólidos

Executar o cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2 nos cobas® 6800/8800 Systems

A Figura 2 a seguir resume o fluxo de trabalho do sistema.

Figura 2 Procedimento do teste cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2 nos cobas® 6800/8800 Systems

1	<p>Iniciar sessão no sistema</p> <p>Premir "Iniciar" para preparar o sistema</p> <p>Pedir testes</p>
2	<p>Reabastecer reagentes e consumíveis conforme pedido pelo sistema:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carregar a cassete de reagente específica do teste • Carregar cassetes de controlo • Carregar pontas de pipetagem • Carregar placas de processamento • Carregar reagente MGP • Carregar placas de amplificação • Reabastecer diluente de amostras • Reabastecer reagente de lise • Reabastecer reagente de lavagem
3	<p>Carregar amostras no sistema:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carregar a rack de amostras e as racks de pontas obstruídas no módulo de abastecimento de amostras • Confirmar que as amostras foram aceites no módulo de transferência
4	<p>Iniciar a execução, seleccionando o botão "Iniciar manualmente" na interface de utilizador ou fazer com que se inicie automaticamente após 120 minutos ou se o batch estiver cheio</p>
5	<p>Rever e exportar os resultados</p>
6	<p>Retirar e colocar a tampa nos tubos de amostra que cumprem os requisitos mínimos de volume se necessário para utilização futura</p> <p>Limpar o equipamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descarregar cassetes de controlo vazias • Esvaziar gaveta de placas de amplificação já utilizadas • Esvaziar o reservatório de resíduos líquidos • Esvaziar o reservatório de resíduos sólidos

Resultados

O **cobas**® 5800 System ou os **cobas**® 6800/8800 Systems detetam automaticamente o SARS-CoV-2, o influenza A e o influenza B para cada amostra e controlo processados individualmente, apresentando resultados individuais dos alvos das amostras, assim como a validade do teste e os resultados globais dos controlos.

Controlo de qualidade e validade dos resultados no **cobas**® 5800 System

- Pelo menos de 72 em 72 horas, ou com cada novo lote de kit, são processados um **cobas**® Buffer Negative Control [BUF (-) C] e um controlo positivo [SCoV2-FluA/B CTL]. Os controlos positivo e/ou negativo podem ser programados mais frequentemente com base nos regulamentos locais e/ou nos procedimentos do laboratório.
- No relatório e/ou no software do **cobas**® 5800 System, verifique os alarmes e os respetivos resultados associados, para se certificar da validade do resultado.

A invalidação dos resultados é feita automaticamente pelo **cobas**® 5800 software, com base na falha de algum controlo positivo ou negativo.

NOTA: o **cobas**® 5800 System é fornecido com a predefinição de executar conjunto de controlos (positivo e negativo) com cada corrida, mas pode ser configurado para uma programação menos frequente para até cada 72 horas com base nos regulamentos locais e/ou nos procedimentos do laboratório. Para mais informações, contacte o seu técnico de assistência Roche e/ou o serviço de apoio ao cliente da Roche.

Resultados de controlo no **cobas**® 5800 System

Os resultados dos controlos estão indicados no software do **cobas**® 5800 na aplicação “Controlos”.




- Os controlos estão assinalados com um “Válido” na coluna “Resultado de controlo” se todos os alvos do controlo forem considerados válidos. Os controlos estão assinalados com um “Inválido” na coluna “Resultado de controlo” se um ou todos os alvos do controlo forem considerados inválidos.
- Os controlos assinalados com um “Inválido” apresentam um alarme na coluna “Alarmes”. Na vista de detalhes, são apresentadas mais informações sobre o motivo pelo qual o controlo é mostrado como inválido, incluindo informações sobre o alarme.
- Se um dos controlos for inválido, é necessário repetir todos os controlos e todas as amostras associadas ao teste.

Interpretação dos resultados no cobas® 5800 System

Os resultados das amostras estão indicados no software do **cobas® 5800** na aplicação “Resultados”.

Para um batch válido de controlo, verifique todas as amostras individuais relativamente a alarmes no software do **cobas® 5800 System** e/ou nos relatórios. A interpretação do resultado deverá ser como se segue:

Tabela 14 Exemplo de apresentação de resultados do **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2** no **cobas® 5800 System**

ID da amostra*	Teste	Resultado de controlo	Alarmes**	Estado	Resultado				Data/hora de criação
Sample_01	SCoV2-FluA/B	Valid		Released	FluA Negative	SCoV2 Negative	PanSarB Negative	FluB Negative	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_C1	SCoV2-FluA/B	Invalid		Released	Invalid	Invalid	Invalid	Invalid	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_B1	SCoV2-FluA/B	Valid		Released	FluA Negative	SCoV2 Negative	PanSarB Negative	FluB Negative	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_B2	SCoV2-FluA/B	Valid		Released	FluA Positive (Ct 36.41)	SCoV2 Negative	PanSarB Negative	FluB Negative	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_D1	SCoV2-FluA/B	Valid		Released	FluA Negative	SCoV2 Negative	PanSarB Negative	FluB Negative	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_A6	SCoV2-FluA/B	Valid		Released	FluA Negative	SCoV2 Positive (Ct 35.25)	PanSarB Negative	FluB Negative	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_E1	SCoV2-FluA/B	Valid		Released	FluA Positive (Ct 37.69)	Invalid	PanSarB Negative	FluB Negative	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_A2	SCoV2-FluA/B	Valid		Released	Invalid	SCoV2 Negative	PanSarB Positive (Ct 36.68)	FluB Negative	7/7/2021 8:27:39 AM

* A tabela é válida para todos os tipos de amostra usados.

** A descrição geral do resultado mostra um símbolo de alarme no caso de resultados inválidos. As descrições de alarme detalhadas estão disponíveis nos detalhes do resultado.

- As amostras associadas ao batch de controlo válido são indicados como “Válido” na coluna “Resultado de controlo” se todos os Resultados dos alvos de controlo forem reportados como válidos. As amostras associadas com um batch de controlo falhado são indicadas como “Inválido” na coluna “Resultado de controlo”, se forem reportados resultados de controlo como inválidos.
- Se os controlos associados a uma amostra forem inválidos, será adicionado um alarme específico ao resultado de amostra como se segue:
 - Q05D: falha de validação de resultado, devido a um controlo positivo inválido.
 - Q06D: falha de validação de resultado, devido a um controlo negativo inválido.
- Os valores na coluna “Resultados” para o resultado do alvo de amostra individual devem ser interpretados como indicado na Tabela 16 abaixo.

Se um ou mais alvos de amostra estiverem marcados com “Inválido”, o software **cobas® 5800** indica um alarme na coluna “Alarmes”. Na vista de detalhes, são apresentadas mais informações sobre o motivo pelo qual o(s) alvos de amostra é(são) mostrado(s) como inválido, incluindo informações sobre o alarme.

Controlo de qualidade e validade dos resultados nos cobas® 6800/8800 Systems

- Em cada batch são processados um cobas® Buffer Negative Control [BUF (-) C] e um controlo positivo [SCoV2-FluA/B CTL].
- No relatório e/ou no software dos cobas® 6800/8800 Systems, verifique os alarmes e os respetivos resultados associados, para se certificar da validade do batch.
- O batch é válido se não aparecer nenhum alarme para quaisquer controlos. Se o batch for inválido, repita os testes de todo o batch.
- Todos os alarmes são descritos no Guia do Utilizador dos cobas® 6800/8800 Systems.

A validação dos resultados é feita automaticamente pelo software dos cobas® 6800/8800 Systems, com base no desempenho do controlo positivo e negativo.

Interpretação dos resultados nos cobas® 6800/8800 Systems

Para um batch válido, verifique todas as amostras individuais relativamente a alarmes no software dos cobas® 6800/8800 Systems e/ou nos relatórios. A interpretação do resultado deverá ser como se segue:

- Um batch válido pode incluir resultados válidos e inválidos.
- As colunas “Válido” e “Resultado global” não são aplicáveis a resultados de amostras do cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2.
- É possível que ocorram resultados inválidos para uma ou mais combinações de alvos, que são reportados especificamente para cada alvo. Se qualquer resultado alvo individual estiver inválido, a presença ou ausência desse alvo individual não pode ser determinada.
- Outros resultados alvo válidos iniciais podem ser interpretados conforme descrito na tabela. Os resultados de deteção do SARS-CoV-2 & Influenza A/B e respetiva interpretação são indicados na Tabela 16.

Na Tabela 15 são apresentados exemplos de resultados do cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2.

Tabela 15 Exemplo de apresentação de resultados do cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2 nos cobas® 6800/8800 Systems

Teste	ID da amostra	Válido*	Alarmes	Tipo de amostra	Resultado global*	Alvo 1	Alvo 2	Alvo 3	Alvo 4
SCoV2-FluA/B 400 µL	Sample_01	NA		VTM	NA	FluA Negative	SCoV2 Negative	PanSarb Negative	FluB Negative
SCoV2-FluA/B 400 µL	Sample_02	NA	Y40T	VTM	NA	Invalid	Invalid	Invalid	Invalid
SCoV2-FluA/B 400 µL	Sample_03	NA		VTM	NA	FluA Positive	SCoV2 Negative	PanSarb Negative	FluB Negative
SCoV2-FluA/B 400 µL	Sample_04	NA		VTM	NA	FluA Negative	SCoV2 Positive	PanSarb Positive	FluB Negative
SCoV2-FluA/B 400 µL	Sample_05	NA		VTM	NA	FluA Negative	SCoV2 Negative	PanSarb Negative	FluB Positive
SCoV2-FluA/B 400 µL	Sample_06	NA		VTM	NA	FluA Negative	SCoV2 Negative	PanSarb Positive	FluB Negative
SCoV2-FluA/B 400 µL	Sample_07	NA	C01H2	VTM	NA	FluA Positive	Invalid	Invalid	Invalid
SCoV2-FluA/B 400 µL	Sample_08	NA	C01H1	VTM	NA	Invalid	SCoV2 Positive	Invalid	FluB Positive
SCoV2-FluA/B	C161420284090428828404	Yes		(-) Ctrl	Valid	Valid	Valid	Valid	Valid
SCoV2-FluA/B	C161420284093009580264	Yes		SCoV2- FluA/B (+) C	Valid	Valid	Valid	Valid	Valid

* As colunas “Válido” e “Resultado global” não são aplicáveis a resultados de amostras do cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2. Para obter instruções específicas sobre a interpretação de resultados do teste, consulte a Tabela 16, interpretação de resultados do cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2.

Interpretação dos resultados

Para um batch válido, verifique todas as amostras individuais relativamente a alarmes no software e/ou software do cobas® 5800 System e do cobas® 6800/8800. A interpretação do resultado deverá ser como se segue:

- Um batch válido pode incluir resultados válidos e inválidos.
- É possível que surjam resultados inválidos para uma ou mais combinações de alvos, que são reportados especificamente para cada canal.
- Os resultados deste teste só deverão ser interpretados em conjunto com a informação disponível da avaliação clínica do paciente e do histórico do paciente.

Os resultados de deteção do SARS-CoV-2 & Influenza A/B e respetiva interpretação são indicados a seguir (Tabela 16).

Tabela 16 Interpretação dos resultados de amostras

Alvo 1 Influenza A	Alvo 2 SARS-CoV-2	Alvo 3 Pan- Sarbecovirus	Alvo 4 Influenza B	Interpretação
Negative	Negative	Negative	Negative	Nenhum ARN alvo detetado.
Negative	Negative	Negative	Positive	ARN do influenza B detetado.
Positive	Negative	Negative	Negative	ARN do influenza A detetado.
Positive	Negative	Negative	Positive	ARN do influenza A e ARN do influenza B detetados.

Alvo 1 Influenza A	Alvo 2 SARS-CoV-2	Alvo 3 Pan- Sarbecovirus	Alvo 4 Influenza B	Interpretação
Negative	Negative	Positive	Negative	<p>Presumível positivo para ARN do SARS-CoV-2. Um resultado negativo para o SARS-CoV-2 e um resultado positivo para o pan-Sarbecovirus sugerem 1) uma amostra com concentrações próximas ou abaixo do limite de detecção do teste, 2) uma mutação na região alvo do SARS-CoV-2 no local de ligação do oligo, 3) uma infecção por outro Sarbecovirus (por ex., o SARS-CoV ou algum outro Sarbecovirus anteriormente desconhecido como sendo capaz de infectar o ser humano), ou 4) outros fatores.</p> <p>Para amostras com um resultado presumível positivo, podem ser realizados testes confirmatórios complementares, se for necessário diferenciar entre o SARS-CoV-2 e o SARS-CoV-1 ou outro Sarbecovirus, atualmente desconhecido como sendo capaz de infectar o ser humano, para fins epidemiológicos ou de gestão clínica.</p>
Negative	Negative	Positive	Positive	<p>Presumível positivo para ARN do SARS-CoV-2 e ARN do influenza B detetado. Um resultado negativo para o SARS-CoV-2 e um resultado positivo para o pan-Sarbecovirus sugerem 1) uma amostra com concentrações próximas ou abaixo do limite de detecção do teste, 2) uma mutação na região alvo do SARS-CoV-2 no local de ligação do oligo, 3) uma infecção por outro Sarbecovirus (por ex., o SARS-CoV ou algum outro Sarbecovirus anteriormente desconhecido como sendo capaz de infectar o ser humano), ou 4) outros fatores.</p> <p>Para amostras com um resultado presumível positivo, podem ser realizados testes confirmatórios complementares, se for necessário diferenciar entre o SARS-CoV-2 e o SARS-CoV-1 ou outro Sarbecovirus, atualmente desconhecido como sendo capaz de infectar o ser humano, para fins epidemiológicos ou de gestão clínica.</p>
Positive	Negative	Positive	Negative	<p>ARN do influenza A detetado e presumível positivo para ARN do SARS-CoV-2. Um resultado negativo para o SARS-CoV-2 e um resultado positivo para o pan-Sarbecovirus sugerem 1) uma amostra com concentrações próximas ou abaixo do limite de detecção do teste, 2) uma mutação na região alvo do SARS-CoV-2 no local de ligação do oligo, 3) uma infecção por outro Sarbecovirus (por ex., o SARS-CoV ou algum outro Sarbecovirus anteriormente desconhecido como sendo capaz de infectar o ser humano), ou 4) outros fatores.</p> <p>Para amostras com um resultado presumível positivo, podem ser realizados testes confirmatórios complementares, se for necessário diferenciar entre o SARS-CoV-2 e o SARS-CoV-1 ou outro Sarbecovirus, atualmente desconhecido como sendo capaz de infectar o ser humano, para fins epidemiológicos ou de gestão clínica.</p>
Positive	Negative	Positive	Positive	<p>ARN do influenza A detetado, presumível positivo para ARN do SARS-CoV-2 e ARN do influenza B detetado. Um resultado negativo para o SARS-CoV-2 e um resultado positivo para o pan-Sarbecovirus sugerem 1) uma amostra com concentrações próximas ou abaixo do limite de detecção do teste, 2) uma mutação na região alvo do SARS-CoV-2 no local de ligação do oligo, 3) uma infecção por outro Sarbecovirus (por ex., o SARS-CoV ou algum outro Sarbecovirus anteriormente desconhecido como sendo capaz de infectar o ser humano), ou 4) outros fatores.</p> <p>Para amostras com um resultado presumível positivo, podem ser realizados testes confirmatórios complementares, se for necessário diferenciar entre o SARS-CoV-2 e o SARS-CoV-1 ou outro Sarbecovirus, atualmente desconhecido como sendo capaz de infectar o ser humano, para fins epidemiológicos ou de gestão clínica.</p>

Alvo 1 Influenza A	Alvo 2 SARS-CoV-2	Alvo 3 Pan- Sarbecovirus	Alvo 4 Influenza B	Interpretação
Negative	Positive	Negative	Negative	ARN do SARS-CoV-2 detetado. Um resultado positivo para o SARS-CoV-2 e um resultado negativo para o pan-Sarbecovirus sugerem 1) uma amostra com concentrações próximas ou abaixo do limite de detecção do teste, 2) uma mutação na região alvo do pan-Sarbecovirus, ou 3) outros fatores.
Negative	Positive	Negative	Positive	ARN do SARS-CoV-2 e ARN do influenza B detetados. Um resultado positivo para o SARS-CoV-2 e um resultado negativo para o pan-Sarbecovirus sugerem 1) uma amostra com concentrações próximas ou abaixo do limite de detecção do teste, 2) uma mutação na região alvo do pan-Sarbecovirus, ou 3) outros fatores.
Positive	Positive	Negative	Negative	ARN do influenza A e ARN do SARS-CoV-2 detetados. Um resultado positivo para o SARS-CoV-2 e um resultado negativo para o pan-Sarbecovirus sugerem 1) uma amostra com concentrações próximas ou abaixo do limite de detecção do teste, 2) uma mutação na região alvo do pan-Sarbecovirus, ou 3) outros fatores.
Positive	Positive	Negative	Positive	ARN do influenza A, ARN do SARS-CoV-2 e ARN do influenza B detetados. Um resultado positivo para o SARS-CoV-2 e um resultado negativo para o pan-Sarbecovirus sugerem 1) uma amostra com concentrações próximas ou abaixo do limite de detecção do teste, 2) uma mutação na região alvo do pan-Sarbecovirus, ou 3) outros fatores.
Negative	Positive	Positive	Negative	ARN do SARS-CoV-2 detetado.
Negative	Positive	Positive	Positive	ARN do SARS-CoV-2 e ARN do influenza B detetados.
Positive	Positive	Positive	Negative	ARN do influenza A e ARN do SARS-CoV-2 detetados.
Positive	Positive	Positive	Positive	ARN do influenza A, ARN do SARS-CoV-2 e ARN do influenza B detetados.

Se qualquer resultado alvo individual estiver inválido, a presença ou ausência desse alvo individual não pode ser determinada. Outros resultados alvo válidos iniciais podem ser interpretados conforme descrito na Tabela 16.

Limitações do procedimento

- O **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2 foi avaliado apenas para utilização em combinação com o **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Control Kit, **cobas**® Buffer Negative Control Kit, **cobas**® **omni** MGP Reagent, **cobas**® **omni** Lysis Reagent, **cobas**® **omni** Specimen Diluent e **cobas**® **omni** Wash Reagent para utilização nos **cobas**® 5800/6800/8800 Systems.
- A obtenção de resultados fiáveis está dependente de procedimentos corretos de colheita, armazenamento e manuseamento da amostra.
- Este teste destina-se a ser utilizado para a deteção de ARN do SARS-CoV-2, do influenza A e do influenza B em amostras de exsudados nasofaríngeos e nasais e colhidas num Copan Universal Transport Medium (UTM-RT®) ou num BD™ Universal Viral Transport System (UVT), e amostras de exsudados nasais colhidas em **cobas**® PCR Media e soro fisiológico a 0,9%. Testar outros tipos de amostras com o **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2 pode originar resultados imprecisos.
- A deteção de ARN do SARS-CoV-2, do influenza A e do influenza B poderá ser afetada por métodos de colheita de amostras, fatores específicos ao próprio paciente (por ex., a presença de sintomas) e/ou fase de infeção.
- Tal como em qualquer teste molecular, as mutações dentro das regiões alvo do **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2 poderão afetar a ligação de primers e/ou sondas, inviabilizando a deteção da presença do vírus.
- Devido a diferenças básicas entre tecnologias, recomenda-se que, antes de mudarem de uma tecnologia para outra, os utilizadores realizem estudos de correlação de métodos nos seus laboratórios, para qualificar as diferenças tecnológicas. Não se prevê uma concordância de cem por cento entre os resultados, devido às diferenças anteriormente referidas entre tecnologias. Os utilizadores deverão seguir as suas políticas e procedimentos específicos.
- Podem registar-se resultados falsos negativos ou inválidos devido a interferência. O Controlo Interno está incluído no **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2 para ajudar a identificar as amostras que contêm substâncias passíveis de interferir com o isolamento do ácido nucleico e a amplificação por PCR.
- A adição da enzima AmpErase ao reagente de mistura principal do **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2 permite a amplificação seletiva do ARN alvo; no entanto, para evitar a contaminação dos reagentes, são necessárias boas práticas de laboratório e o cumprimento rigoroso dos procedimentos especificados no presente documento de Instruções de Utilização.

Avaliação do desempenho não clínico

O cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2 é uma versão atualizada do cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B constituído por um desenho de alvo duplo para o influenza A que melhora a inclusividade e a resiliência do teste para futuras mutações que possam surgir. Os ensaios cujos alvos são o influenza B- e o SARS-CoV-2-do cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B permanecem inalterados no cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2.

Foram efetuados estudos de desempenho para demonstrar que o desempenho geral de cada alvo do ensaio não se alterou e para comprovar a eficácia da alteração, do desenho do alvo de influenza A. Foram gerados os seguintes dados de características principais do desempenho tanto com o cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B como com o cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2.

Características principais do desempenho

Sensibilidade analítica (limite de deteção)

O estudo do limite de deteção (LoD) determina a concentração mínima detetável do SARS-CoV-2, do influenza A e do influenza B à qual 95% ou mais de todas (verdadeiro positivo) as réplicas são positivas no teste.

Para determinar o LoD, 6 vírus de cultura – 2 estripes do influenza A e 2 do influenza B, assim como as formas viva e inativada pelo calor do isolado do SARS-CoV-2 de um paciente dos EUA – foram diluídos em série numa matriz clínica simulada para criar 2 painéis de alvos co-formulados e 3 painéis formulados individualmente com uma estripe por vírus. Foram preparados em 3 dias 7 a 8 níveis de concentração com diluições em série de 2 vezes entre os níveis e testados com um total de 63 réplicas por concentração em 3 lotes de reagentes para os painéis co-formulados e com um total de 21 réplicas por concentração utilizando 1 lote de reagentes para os painéis formulados individualmente. Da Tabela 17 à Tabela 20 estão resumidos os valores de LoD estabelecidos.

Tabela 17 Resumo do LoD do influenza A determinado com o cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B*

Estirpe viral	Lote do kit	Painel	Probit a 95% [TCID ₅₀ /ml]	IC de 95% de Probit [TCID ₅₀ /ml]	Taxa de positividade ≥ 95% [TCID ₅₀ /ml]	Ct médio a ≥ taxa de positividade de 95%
A/Kansas/14/2017 (H3N2)** N.º Ref. 0810586CF Lote 323540	Lote 1	Formulado individualmente	0,050	0,034-0,098	0,036	38,2
	Lote 1	Co-formulado	0,12	0,073-0,28	0,071	36,6
	Lote 2	Co-formulado	0,083	0,054-0,17	0,14	36,7
	Lote 3	Co-formulado	0,062	0,040-0,14	0,071	37,0
	Lote 1-3	Co-formulado	0,086	0,065-0,12	0,071	37,5
A/Brisbane/02/2018 (H1N1)*** N.º Ref. 0810585CF Lote 323771	Lote 1	Co-formulado	0,020****	0,013-0,048	0,026	37,4
	Lote 2	Co-formulado	0,020	0,013-0,064	0,026	38,4
	Lote 3	Co-formulado	0,025	0,016-0,059	0,026	38,1
	Lote 1-3	Co-formulado	0,022	0,017-0,034	0,026	38,0

* A equivalência do LoD foi demonstrada através de estudos de desempenho com o cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2.

** O fator específico do lote para converter TCID₅₀ para número de cópias foi determinado utilizando material de stock NATrol™ Influenza A H3 (n.º de referência de catálogo: NATFLUAH3-STQ, lote: 331079). 1 TCID₅₀/ml corresponde a 631 cp/ml.

*** O fator específico do lote para converter TCID₅₀ para número de cópias foi determinado utilizando material de stock NATrol™ Influenza A H1 (n.º de referência de catálogo: NATFLUAH1-STQ, lote: 331080). 1 TCID₅₀/ml corresponde a 5811 cp/ml.

**** O LoD alegado foi verificado testando estripes H1N1pdm09 do influenza A contendo o C124A (GISAID: EPI_ISL_14387941), e as mutações C124A e G141A no gene M (GISAID: EPI_ISL_15803829) com o cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2.

Tabela 18 Resumo do LoD do influenza B determinado com o cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B*

Estirpe viral	Lote do kit	Painel	Probit a 95% [TCID ₅₀ /ml]	IC de 95% de Probit [TCID ₅₀ /ml]	Taxa de positividade ≥ 95% [TCID ₅₀ /ml]	Ct médio a ≥ taxa de positividade de 95%
B/Phuket/3073/2013 (linhagem Yamagata) N.º Ref. 0810515CF Lote 320436	Lote 1	Formulado individualmente	0,011	0,0076-0,023	0,017	35,4
	Lote 1	Co-formulado	0,019	0,012-0,044	0,034	35,1
	Lote 2	Co-formulado	0,016	0,0095-0,050	0,017	35,4
	Lote 3	Co-formulado	0,019	0,010-0,084	0,017	35,3
	Lote 1-3	Co-formulado	0,017	0,012-0,026	0,017	35,3
B/Colorado/06/2017 (linhagem Victoria) N.º Ref. 0810573CF Lote 323459	Lote 1	Co-formulado	0,027	0,017-0,065	0,026	34,9
	Lote 2	Co-formulado	0,032	0,019-0,084	0,053	34,5
	Lote 3	Co-formulado	0,019	0,012-0,050	0,026	35,0
	Lote 1-3	Co-formulado	0,026	0,019-0,040	0,026	34,9

* A equivalência do LoD foi demonstrada através de estudos de desempenho com o cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2.

Tabela 19 Resumo do LoD do SARS-CoV-2 determinado com o cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B*

Estirpe viral	Lote do kit	Painel	Probit a 95% [TCID ₅₀ /ml]	IC de 95% de Probit [TCID ₅₀ /ml]	Taxa de positividade ≥ 95% [TCID ₅₀ /ml]	Ct médio a ≥ taxa de positividade de 95%
USA-WA1/2020 inativado pelo calor N.º Ref. 0810587CFHI Lote 324045	Lote 1	Formulado individualmente	0,068	0,044-0,15	0,058	36,9
	Lote 1	Co-formulado	0,14	0,086-0,35	0,12	36,3
	Lote 2	Co-formulado	0,13	0,083-0,26	0,12	36,4
	Lote 3	Co-formulado	0,10	0,065-0,25	0,12	35,9
	Lote 1-3	Co-formulado	0,13	0,094-0,19	0,12	36,2
USA-WA1/2020 cultura infecciosa N.º Ref. No NR-52281 Lote 70033175**	Lote 1	Co-formulado	0,0081	0,0041-0,049	0,0079	36,2
	Lote 2	Co-formulado	0,0071	0,0044-0,018	0,0079	36,2
	Lote 3	Co-formulado	0,0052	0,0032-0,013	0,0079	35,9
	Lote 1-3	Co-formulado	0,0063	0,0046-0,010	0,0079	36,1

* A equivalência do LoD foi demonstrada através de estudos de desempenho com o cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2.

** Baseado nas informações fornecidas no Certificado de Análise do fornecedor, 1 TCID₅₀/ml é igual a 7393 equivalentes de genoma por ddPCR.

Tabela 20 Resumo do LoD do pan-Sarbecovirus determinado com o cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B*

Estirpe viral	Lote do kit	Painel	Probit a 95% [TCID ₅₀ /ml]	IC de 95% de Probit [TCID ₅₀ /ml]	Taxa de positividade ≥ 95% [TCID ₅₀ /ml]	Ct médio a ≥ taxa de positividade de 95%
USA-WA1/2020 inativado pelo calor N.º Ref. 0810587CFHI Lote 324045	Lote 1	Formulado individualmente	0,14	0,082-0,37	0,12	35,6
	Lote 1	Co-formulado	0,28	0,17-0,67	0,55	34,5
	Lote 2	Co-formulado	0,23	0,14-0,49	0,23	35,1
	Lote 3	Co-formulado	0,18	0,11-0,37	0,23	34,8
	Lote 1-3	Co-formulado	0,23	0,17-0,34	0,55	34,2
USA-WA1/2020 cultura infecciosa N.º Ref. No NR-52281 Lote 70033175**	Lote 1	Co-formulado	0,0090	0,0057-0,020	0,016	34,6
	Lote 2	Co-formulado	0,0076	0,0049-0,016	0,016	34,7
	Lote 3	Co-formulado	0,0080	0,0053-0,017	0,0079	35,3
	Lote 1-3	Co-formulado	0,0082	0,0062-0,012	0,016	34,7

* A equivalência do LoD foi demonstrada através de estudos de desempenho com o cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2.

** Baseado nas informações fornecidas no Certificado de Análise do fornecedor, 1 TCID₅₀/ml é igual a 7393 equivalentes de genoma por ddPCR.

Sensibilidade analítica usando o Padrão Internacional da OMS

O limite específico de detecção do SARS-CoV-2 e do pan-Sarbecovirus testado com o cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B foi avaliado adicionalmente usando o seguinte padrão.

- Padrão Internacional da OMS para o ARN do SARS-CoV-2 (código NIBSC: 20/146)

O Padrão Internacional da OMS foi diluído em matriz clínica simulada estabilizada em UTM™ para preparar um painel positivo baixo.

Foram preparados em 3 dias 5 níveis de concentração mais um branco, com diluições em série de 2 vezes entre os níveis e testados com um total de 62 réplicas por concentração e lotes. A Tabela 21 e a Tabela 22 resumem os valores de LoD estabelecidos.

Tabela 21 Resumo de LoD do Padrão da OMS para o alvo 1 (SARS-CoV-2)

Lote do kit	Probit a 95% [UI/ml]	IC de 95% de Probit [UI/ml]	Taxa de positividade ≥ 95% [UI/ml]	Ct médio a ≥ taxa de positividade de 95%
Lote 1	45	29–114	63	36,9
Lote 2	28	20–71	63	36,5
Lote 3	24	18–47	31	36,6
Combinado	32	26–46	63	36,7

Tabela 22 Resumo de LoD do Padrão da OMS para o alvo 2 (Pan-Sarbecovirus)

Lote do kit	Probit a 95% [UI/ml]	IC de 95% de Probit [UI/ml]	Taxa de positividade ≥ 95% [UI/ml]	Ct médio a ≥ taxa de positividade de 95%
Lote 1	82	53–192	63	35,0
Lote 2	54	35–141	63	34,8
Lote 3	33	24–64	63	35,0
Combinado	56	43–82	63	35,1

Inclusividade

A inclusividade para a detecção do influenza A foi confirmada testando 13 estirpes do influenza A (Tabela 23) com o cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2. Todas as estirpes testadas apresentaram uma taxa de positividade de 100% a aproximadamente 3 × LoD.

Tabela 23 Resumo da inclusividade do influenza A testado com o cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2

Alvo viral	Estirpe	Número de referência
Influenza A	A/Canada/6294/09 (H1N1)	0810109CFJ
	A/California/07/09 (H1N1)	0810165CF
	A/Mexico/4108/09 (H1N1)	0810166CF
	A/Singapore/63/04 (H1N1)	0810246CF
	A/Michigan/45/15 (H1N1)	0810538CF
	A/California/04/09 (pdm09) (H1N1)	VR-1805
	A/England/224020815/2022 (H1N1)*	n/a
	A/England/221740513/2022 (H1N1)**	n/a
	A/Perth/16/09 (H3N2)	0810251CF
	A/Wisconsin/67/05 (H3N2)	0810252CF
	A/Switzerland/9715293/13 (H3N2)	0810511CF
	A/HongKong/4801/14 (H3N2)	0810526CF
	A/Texas/50/12 (H3N2)	0810238CF

* GISAID ID EPI_ISL_15803829, contendo as mutações C124A e G141A no gene M (estirpe não disponível comercialmente)

** GISAID ID EPI_ISL_14387941, contendo a mutação C124A no gene M (estirpe não disponível comercialmente)

A inclusividade para a detecção do influenza B e do SARS-CoV-2 foi confirmada testando 5 estirpes do influenza B e 6 estirpes do SARS-CoV-2 com o cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B. As concentrações mais baixas de analito alvo para que todas as 4 réplicas testadas fossem positivas estão indicadas (Tabela 24 e Tabela 25).

Tabela 24 Resumo da inclusividade do influenza B testado com o cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B

Alvo viral	Estirpe	Número de referência	Número de lote	Concentração mais baixa detetada
Influenza B	B/Brisbane/60/2008 (linhagem Victoria)	0810254CF	313257 (sub-lote: 513438)	0,002 TCID ₅₀ /ml
	B/Utah/9/14 (linhagem Yamagata)	0810516CF	317295 (sub-lote: 527062)	0,017 TCID ₅₀ /ml
	B/Alabama/2/17 (linhagem Victoria)	0810572CF	322548	0,0064 TCID ₅₀ /ml
	B/Florida/78/2015 (linhagem Victoria)	VR-1931	70020870	0,076 TCID ₅₀ /ml
	B/Wisconsin/1/2010 (linhagem Yamagata)	VR-1883	70012127	0,070 CEID ₅₀ /ml

Tabela 25 Resumo da inclusividade do SARS-CoV-2 testado com o cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B

Alvo viral	Estirpe	Número de referência	Número de lote	Concentração mais baixa detetada
SARS-CoV-2	Reino Unido (B.1.1.7)	0810614CFHI	326230	7,1E+00 cp/ml
	Japão/Brasil (P.1)	NR-54982	70042875	1,4E+02 cp/ml
	África do Sul (B.1.351)	0810613CFHI	326229	7,0E+00 cp/ml
	EUA Nova Iorque (B.1.526)	NR-55359	70043342	2,8E+02 cp/ml
	Índia (B.1.617.1)	NR-55486	70044706	2,5E+02 cp/ml
	Índia (B.1.617.2)	NR-55611	70045238	4,7E+01 cp/ml

Especificidade analítica (reatividade cruzada e interferência de origem microbiana)

Para avaliar a especificidade analítica, um painel composto de 40 vírus, bactérias e fungos (incluindo os normalmente encontrados no trato respiratório) mais um pool de irrigação nasal humana, foram testados com o cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2. Os microrganismos indicados na Tabela 26 foram adicionados a concentrações de 1×10^5 unidades/ml para os vírus e 1×10^6 unidades/ml para os outros organismos, salvo indicação em contrário. Foram executados testes com cada organismo potencialmente interferente na ausência e na presença de alvos do influenza A, influenza B e SARS-CoV-2 (adicionados a $\sim 3 \times$ o LoD – 0,42, 0,10 e 0,36 TCID₅₀/ml, respetivamente). Nenhum dos microrganismos interferiu com o desempenho do teste gerando resultados falsos positivos. Testes do SARS-CoV-1 geraram um resultado esperado positivo para o pan-Sarbecovirus. A detecção de alvos do influenza A, influenza B e SARS-CoV-2 não foi afetada na presença dos organismos testados. Foi avaliada *in silico* a potencial reatividade cruzada do influenza C, *Leptospira interrogans*, *Pneumocystis jirovecii*, *Chlamydia psittaci*, *Bacillus anthracis* e *Coxiella burnetii*. Com base em análises *in silico*, os organismos selecionados são altamente improváveis de interferir com o desempenho do cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2.

Tabela 26 Microrganismos testados relativamente a especificidade analítica/reactividade cruzada

Microrganismo	Concentração
Adenovírus (AdV-1)	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
<i>Bordetella pertussis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Candida albicans</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	7,9E+04 TCID ₅₀ /ml
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	1,0E+06 CFU/ml
Citomegalovírus	1,0E+05 UI/ml
Enterovírus (EV68)	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Vírus de Epstein Barr	1,0E+05 cp/ml
<i>Escherichia coli</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,0E+06 CFU/ml
Coronavírus humano 229E	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Coronavírus humano HKU1	6,9E+04 genoma cp/ml
Coronavírus humano NL63	7,0E+03 TCID ₅₀ /ml
Coronavírus humano OC43	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Metapneumovírus humano	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	5,0E+05 CFU/ml
<i>Legionella pneumophila</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Legionella longbeachae</i>	1,0E+06 CFU/ml
Vírus do sarampo	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Coronavírus MERS	1,0E+05 cp/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1,0E+06 CFU/ml
Vírus da parotidite infecciosa	1,0E+05 U/ml
<i>Mycobacterium bovis</i>	1,0E+05 CFU/ml
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,0E+06 CCU/ml
<i>Neisseria elongata</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Neisseria meningitidis</i>	1,0E+06 CFU/ml
Vírus parainfluenza 1	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Vírus parainfluenza 2	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Vírus parainfluenza 3	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Vírus parainfluenza 4	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Parechovirus	1,0E+05 U/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,0E+06 CFU/ml
Vírus sincicial respiratório	1,0E+05 PFU/ml
Rinovírus humano	1,0E+05 PFU/ml
Coronavírus SARS (SARS-CoV-1)	1,0E+07 PFU/ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Streptococcus salivarius</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,0E+06 CFU/ml

Interferência

Foi avaliado o efeito de substâncias exógenas que podem ser segregadas em amostras respiratórias (Tabela 27). Foram testadas todas as substâncias potencialmente interferentes a níveis iguais ou acima dos clinicamente relevantes em matriz clínica simulada negativa estabilizada em UTM™ na ausência e na presença de alvos do influenza A, influenza B e SARS-CoV-2 (adicionados a $\sim 3 \times \text{LoD}$ – 0,42, 0,10 e 0,36 TCID₅₀/ml, respectivamente), utilizando o cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B.

Nenhuma das substâncias interferiu com o desempenho do teste gerando resultados falsos negativos ou falsos positivos. Nenhuma das substâncias interferiu com o desempenho do teste gerando resultados inválidos.

Tabela 27 Lista de substâncias exógenas testadas relativamente a interferência

Substância	Concentração
Oximetazolina	0,011 mg/ml
Luffa operculata	2,99 mg/ml
Thryallis glauca	2,99 mg/ml
Histaminum	1,50 mg/ml
Enxofre	1,50 mg/ml
Lidocaína	2,68 mg/ml
Budesonida	0,039 mg/ml
Glicerina	10,31 mg/ml
Fenol	0,47 mg/ml
Propionato de fluticasona	166,67 µg/ml
Mupirocina	0,20 mg/ml
Zanamivir	0,0015 mg/ml
Oseltamivir	0,0073 mg/ml
Benzocaína	5,00 mg/ml
Mentol	1,20 mg/ml
Tobramicina	0,018 mg/ml

Adicionalmente, foi testada a FluMist® Quadrivalent, uma vacina viva quadrivalente para administração por spray intranasal, contendo duas estripes do vírus da vacina contra o influenza A e outras duas contra o influenza B (Tabela 28) em matriz clínica simulada negativa estabilizada em UTM™ na ausência e na presença de alvos do influenza A, influenza B e SARS-CoV-2 (adicionados a $\sim 3 \times \text{LoD}$ – 0,42, 0,10 e 0,36 TCID₅₀/ml, respectivamente). Conforme previsto, o cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B, ao testar apenas a FluMist® Quadrivalent, gerou resultados positivos para os alvos do influenza A e do influenza B e resultados negativos para os alvos do SARS-CoV-2, e gerou resultados todos positivos para os alvos dos influenza A, influenza B e SARS-CoV-2 quando suplementarmente adicionados com níveis baixos dos influenza A, influenza B e SARS-CoV-2 co-formulados.

Tabela 28 FluMist® Quadrivalent testada relativamente a interferência

Produto	Substância	Concentração
FluMist® Quadrivalent (vacina viva contra o influenza, intranasal)	Vírus da gripe A A/Hawaii/6 6/20 19 (H1N1) vivo antígeno (atenuado)	1 336 620,81 FFU/ml
	Vírus da gripe A A/Hong Kong/26 71/20 19 (H3N2) vivo antígeno (atenuado)	
	Vírus da gripe B B/Phuket/30 73/20 13 vivo antígeno (atenuado)	
	Vírus da gripe B B/Washington/0 2/20 19 vivo antígeno (atenuado)	

Foram testadas, relativamente a interferência, substâncias endógenas que podem estar presentes em amostras respiratórias (Tabela 29). Foram testadas todas as substâncias potencialmente interferentes a níveis iguais ou acima dos clinicamente relevantes em matriz clínica simulada negativa estabilizada em UTM™ na ausência e na presença de alvos do influenza A, influenza B e SARS-CoV-2 (adicionados a $\sim 3 \times \text{LoD} - 0,42, 0,10$ e $0,36 \text{ TCID}_{50}/\text{ml}$, respetivamente), utilizando o cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B.

Nenhuma das substâncias interferiu com o desempenho do teste gerando resultados falsos negativos, falsos positivos ou inválidos/não notificáveis.

Tabela 29 Lista de substâncias endógenas testadas relativamente a interferência

Substância	Concentração
Mucina	0,5% (p/v)
Sangue total humano	1,5% (v/v)

Co-infecção (interferência competitiva)

Para avaliar a potencial interferência competitiva entre amostras do influenza A, do influenza B e do SARS-CoV-2, foram testadas utilizando o cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2, amostras em réplicas de 4, em que concentrações baixas (aproximadamente $3 \times \text{LoD}$) de dois alvos foram misturadas com concentrações muito altas ($1,0\text{E}+05$ unidades/ml) do terceiro alvo. Nenhum dos alvos presentes a concentração muito alta interferiu com a deteção dos níveis baixos dos outros dois alvos.

Equivalência dos meios de colheita

A equivalência entre meios de colheita diferentes (UTM-RT®, cobas® PCR Media e soro fisiológico) foi avaliada utilizando uma estirpe do influenza A (A/Kansas/14/2017 (H3N2)), uma do influenza B (B/Phuket/3073/2013 (linhagem Yamagata)) e uma do SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020, cultura inativada pelo calor). Os testes foram executados utilizando o cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B. Culturas de vírus foram co-formuladas para uma concentração alvo de aproximadamente $2 \times$ o LoD para uma matriz clínica simulada, formulada em Universal Transport Media (UTM-RT®), cobas® PCR Media (CPM), ou em soro fisiológico a 0,9%. Um total de 21 réplicas foram testadas para cada tipo de meio de colheita. Todas as réplicas testadas foram positivas em todas as matrizes simuladas para o influenza A e o influenza B. Para o SARS-CoV-2, as taxas de positividade foram de 100% tanto para o UTM-RT® como para o CPM e foram de 95,2% para o soro fisiológico.

Falha global do sistema

A taxa de falha global do sistema foi avaliada utilizando o cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B, testando 100 amostras de matriz clínica simulada co-adicionada com uma estripe do influenza A (A/Kansas/14/2017 (H3N2)), uma estripe do influenza B (B/Phuket/3073/2013 (linhagem Yamagata)) e uma estripe do SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020, cultura inativada pelo calor) para uma concentração de aproximadamente $3 \times$ o LoD do alvo respectivo. Os resultados deste estudo determinaram que todas as réplicas eram válidas e positivas para o influenza A, o influenza B e o SARS-CoV-2, originando uma taxa de falha global do sistema de 0%, com um intervalo de confiança de 95% superior unilateral de 3,0%.

Precisão (repetibilidade)

A precisão interna foi examinada utilizando o cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B, testando um painel composto por culturas onde foram co-adicionados o influenza A (A/Kansas/14/2017), o influenza B (B/Phuket/3073/2013) e o SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020, inativado pelo calor) diluídos em matriz clínica simulada em UTM-RT®. Fontes de variabilidade foram examinadas com um painel composto por 3 níveis de concentração, utilizando 3 lotes de reagentes do cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B e 2 equipamentos ao longo de um período de tempo de 15 dias, para um total de 30 corridas. A Tabela 30 apresenta uma descrição do painel de precisão e as taxas de positividade observadas. Todos os membros do painel negativo tiveram resultados negativos ao longo do estudo. A análise do desvio padrão e a percentagem do coeficiente de variação (CV) dos valores de Ct dos testes executados nos membros positivos do painel (ver a Tabela 31) produziram uma percentagem de CV global entre 1,1% e 5,2% para o influenza A, influenza B, e o SARS-CoV-2.

Tabela 30 Resumo da precisão intra-laboratório

Concentração do alvo	N.º de testados	N.º de positivos	Taxa de positividade	Intervalo de confiança de 95%	
				Limite inferior	Limite superior
Influenza A					
Negativo	90	0	0%	0%	4,1%
Positivo fraco ~0,3 × o LoD (0,043 TCID ₅₀ /ml)	90	87	96,7%	90,7%	98,9%
Positivo baixo ~1 × o LoD (0,14 TCID ₅₀ /ml)	90	90	100%	95,9%	100%
Positivo moderado ~3 × o LoD (0,43 TCID ₅₀ /ml)	90	90	100%	95,9%	100%
Influenza B					
Negativo	90	0	0%	0%	4,1%
Positivo fraco ~0,3 × o LoD (0,010 TCID ₅₀ /ml)	90	81	90,0%	82,1%	94,7%
Positivo baixo ~1 × o LoD (0,034 TCID ₅₀ /ml)	90	90	100%	95,9%	100%
Positivo moderado ~3 × o LoD (0,10 TCID ₅₀ /ml)	90	90	100%	95,9%	100%
SARS-CoV-2					
Negativo	90	0	0%	0%	4,1%
Positivo fraco ~0,3 × o LoD (0,035 TCID ₅₀ /ml)	90	83	92,2%	84,8%	96,2%
Positivo baixo ~1 × o LoD (0,12 TCID ₅₀ /ml)	90	87	96,7%	90,7%	98,9%
Positivo moderado ~3 × o LoD (0,35 TCID ₅₀ /ml)	90	90	100%	95,9%	100%
Pan-Sarbecovirus					
Negativo	90	0	0%	0%	4,1%
Positivo fraco ~0,06 × o LoD (0,035 TCID ₅₀ /ml)	90	73	81,1%	71,8%	87,9%
Positivo baixo ~0,2 × o LoD (0,12 TCID ₅₀ /ml)	90	87	96,7%	90,7%	98,9%
Positivo moderado ~0,6 × o LoD (0,35 TCID ₅₀ /ml)	90	90	100%	95,9%	100%

Tabela 31 Média geral, desvio padrão e percentagem do coeficiente de variação para valores de Ct por membro positivo do painel

Concentração do alvo	Taxa de positividade	Ct médio	Entre equipamentos		Entre lotes		Entre dias		Entre corridas		Dentro da corrida		Total	
			DP	CV%	DP	CV%	DP	CV%	DP	CV%	DP	CV%	DP	CV%
Influenza A														
Positivo fraco ~0,3 × o LoD (0,042 TCID ₅₀ /ml)	96,7%	38,3	0,00	0,0	0,29	0,8	0,43	1,1	0,00	0,0	1,90	5,0	1,97	5,1
Positivo baixo ~1 × o LoD (0,14 TCID ₅₀ /ml)	100%	35,7	0,00	0,0	0,00	0,0	0,19	0,5	0,15	0,4	0,90	2,5	0,93	2,6
Positivo moderado ~3 × o LoD (0,42 TCID ₅₀ /ml)	100%	34,3	0,11	0,3	0,00	0,0	0,11	0,3	0,00	0,0	0,43	1,2	0,46	1,3
Influenza B														
Positivo fraco ~0,3 × o LoD (0,010 TCID ₅₀ /ml)	90,0%	35,6	0,11	0,3	0,00	0,0	0,23	0,6	0,09	0,3	0,62	1,7	0,67	1,9
Positivo baixo ~1 × o LoD (0,034 TCID ₅₀ /ml)	100%	34,7	0,00	0,0	0,00	0,0	0,19	0,5	0,21	0,6	0,51	1,5	0,58	1,7
Positivo moderado ~3 × o LoD (0,10 TCID ₅₀ /ml)	100%	33,8	0,07	0,2	0,00	0,0	0,17	0,5	0,00	0,0	0,82	2,4	0,84	2,5
SARS-CoV-2														
Positivo fraco ~0,3 × o LoD (0,035 TCID ₅₀ /ml)	92,2%	36,6	0,00	0,0	0,00	0,0	0,32	0,9	0,07	0,2	0,6	1,6	0,68	1,9
Positivo baixo ~1 × o LoD (0,12 TCID ₅₀ /ml)	96,7%	35,7	0,06	0,2	0,07	0,2	0,00	0,0	0,05	0,1	0,40	1,1	0,42	1,2
Positivo moderado ~3 × o LoD (0,35 TCID ₅₀ /ml)	100%	34,6	0,17	0,5	0,00	0,0	0,19	0,6	0,00	0,0	0,57	1,7	0,63	1,8
Pan-Sarbecovirus														
Positivo fraco ~0,06 × o LoD (0,035 TCID ₅₀ /ml)	81,1%	35,8	0,00	0,0	0,00	0,0	0,16	0,4	0,11	0,3	0,63	1,8	0,66	1,8
Positivo baixo ~0,2 × o LoD (0,12 TCID ₅₀ /ml)	96,7%	34,9	0,00	0,0	0,06	0,2	0,00	0,0	0,00	0,0	0,52	1,5	0,52	1,5
Positivo moderado ~0,6 × o LoD (0,35 TCID ₅₀ /ml)	100%	33,9	0,13	0,4	0,00	0,0	0,10	0,3	0,00	0,0	0,54	1,6	0,57	1,7

Avaliação do desempenho clínico

Desempenho com amostras clínicas

Primeiro, o desempenho clínico foi avaliado num laboratório externo utilizando amostras arquivadas de exsudados nasofaríngeos (NPS) obtidas de pacientes com indícios e sintomas de infecção respiratória, colhidas em UTM-RT® ou em UVT entre 2014 e 2020 para os componentes SARS-CoV-2 e influenza B com o **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B. As amostras clínicas foram colhidas por técnicos qualificados, de acordo com o folheto informativo do dispositivo de colheita.

Este estudo de avaliação clínico incluiu um total de 349 amostras de NPS, 57 das quais eram amostras longitudinais de pacientes com COVID-19. O **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative e o **cobas**® Influenza A/B & RSV para utilização no **cobas**® Liat® System foram utilizados como testes de comparação para a avaliação do desempenho do **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B, respetivamente para o SARS-CoV-2 e o influenza B. Uma de 349 amostras de NPS não teve um resultado de comparação válido do SARS-CoV-2 e 5 das 349 amostras de NPS não tiveram resultados de comparação válidos do influenza A/B, por conseguinte, foram excluídos dos cálculos do desempenho, respetivamente para o SARS-CoV-2 e para o influenza A e o influenza B.

Numa subsequente avaliação clínica, o desempenho do **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2 foi avaliado num laboratório interno para o componente influenza A utilizando amostras arquivadas de NPS e de NS obtidas de pacientes com indícios e sintomas de uma infecção respiratória, colhidas em UTM-RT® ou em UVT, em 2022-2023. As amostras clínicas foram colhidas por técnicos qualificados, de acordo com o folheto informativo do dispositivo de colheita. Este estudo de avaliação clínica incluiu um total de 75 amostras de NPS e 75 amostras de NS. O **cobas**® Influenza A/B & RSV para utilização no **cobas**® Liat® System foi utilizado como o teste de comparação para a avaliação do desempenho do ensaio para o componente influenza A.

Conforme indicado na Tabela 32, o **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B e o **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2 demonstraram alta percentagem de concordância com os testes de comparação para a deteção do SARS-CoV-2, do influenza A e do influenza B.

Tabela 32 Comparação do cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B e do cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2 com o cobas® SARS-CoV-2 Qualitative e o cobas® Influenza A/B & RSV para utilização com o cobas® Liat® System

Vírus	Número de amostras	Resultados do teste				Estatísticas de concordâncias		
		Concordância de positivos (N)	Discordância de positivos (N)	Concordância de negativos (N)	Discordância de negativos (N)	Parâmetro de concordância	Concordância na percentagem (%)	IC de 95% (LCI, LCS)*
SARS-CoV-2 [#]	348	53	6	287	2	CPP	96,4%	(87,7%, 99,0%)
						CPN	98,0%	(95,6%, 99,1%)
Influenza A [†]	150	50	0	100	0	CPP	100,0%	(92,9%, 100,0%)
						CPN	100,0%	(96,3%, 100,0%)
Influenza B	344	37	1	306	0	CPP	100,0%	(90,6%, 100,0%)
						CPN	99,7%	(98,2%, 99,9%)

CPP = concordância na percentagem de positivos

CPN = concordância na percentagem de negativos

IC = intervalo de confiança, LCI = limite de confiança inferior, LCS = limite de confiança superior

* O Intervalo de confiança é calculado utilizando o método Wilson's Score

[#] Um resultado positivo é definido como a deteção de qualquer um dos dois alvos SARS-CoV-2 ou pan-Sarbecovirus do teste

[†] Incluindo 6 amostras positivas de H1N1pdm09 contendo as mutações C124A e G141A no gene M

Foram observados em 9 amostras resultados discordantes entre o teste cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B e os métodos de comparação. Destas, 8 eram amostras longitudinais com resultados discordantes para o SARS-CoV-2 que apresentaram valores de Ct tardios (entre 35 e 43), que são indicativos de amostras de pacientes em recuperação/convalescentes com cargas virais decrescentes perto ou abaixo do limite de deteção tanto do cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B como do cobas® SARS-CoV-2 Qualitative. O cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B detetou uma amostra adicional positiva do vírus influenza B quando comparado com o cobas® Influenza A/B & RSV para utilização com o cobas® Liat® System. Análises pós-PCR do amplicon das amostras discordantes confirmaram a presença do SARS-CoV-2 mas não do influenza B.

Equivalência dos sistemas/comparação dos sistemas

Foi demonstrada a equivalência dos sistemas cobas® 5800, cobas® 6800 e cobas® 8800 através de estudos de desempenho. Os resultados apresentados nas Instruções de utilização, suportam um desempenho equivalente em todos os sistemas.

Informações adicionais

Características principais do teste












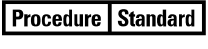








































Tipo de amostra	Amostras de zaragatoa com exsudado nasofaríngeo colhidas no Copan UTM-RT® System ou no BD™ UVT System Amostras de zaragatoa com exsudados nasais colhidas no Copan UTM-RT® System, no BD™ UVT System, em cobas ® PCR Media e em soro fisiológico a 0,9%
Quantidade de amostra mínima necessária	0,6 ml ou 1,0 ml*
Volume de processamento de amostras	0,4 ml
Duração do teste	Os resultados ficam disponíveis em menos de 3,5 horas após o carregamento da amostra no sistema.

* Volume morto de 0,2 ml identificado para os tubos Secundários **cobas**® **omni**. Volume morto de 0,6 ml identificado para os tubos primários **cobas**® PCR Media. Outros tubos compatíveis com o **cobas**® 5800 System e os **cobas**® 6800/8800 Systems (consultar a Assistência ao utilizador e/ou Guias do utilizador) podem ter volumes mortos diferentes e necessitar de mais ou menos volume mínimo.

Símbolos

Os seguintes símbolos são utilizados em etiquetas de produtos de diagnóstico por PCR da Roche.

Tabela 33 Símbolos utilizados em etiquetas de produtos de diagnóstico por PCR da Roche

 Idade ou data de nascimento	 Dispositivo não para testes efetuados próximo dos pacientes	 UI QS por reação PCR, utilize as Unidades Internacionais QS (UI) por reação PCR no cálculo dos resultados.
 Software auxiliar	 Dispositivo não para autotestes	 Número de série
 Intervalo atribuído (cópias/ml)	 Distribuidor <i>(Nota: o país/região aplicável poderá estar indicado por baixo do símbolo.)</i>	 Centro
 Intervalo atribuído (UI/ml)	 Não reutilizar	 Procedimento padrão
 Representante autorizado na Comunidade Europeia	 Mulher	 Esterilizado com óxido de etileno
 Folha de dados de códigos de barras	 Apenas para avaliação do desempenho IVD	 Armazenar no escuro
 Número do lote	 Global Trade Item Number	 Limite de temperatura
 Risco biológico	 Importador	 Ficheiro de definição de teste
 Referência de catálogo	 Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>	 Este lado para cima
 Marcação de conformidade CE; este dispositivo está em conformidade com os requisitos aplicáveis para marcação CE de um dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>	 Limite inferior do intervalo atribuído	 Procedimento ultrasensível
 Data da colheita	 Homem	 Identificação exclusiva do equipamento
 Consulte as instruções de utilização	 Fabricante	 Limite superior do intervalo atribuído
 Conteúdo suficiente para <n> testes	 Controlo negativo	 Linha de enchimento da urina
 Conteúdo do kit	 Não esterilizado	 Apenas nos EUA: a Lei federal dos Estados Unidos restringe a venda deste dispositivo a um profissional licenciado ou a pedido deste.
 Controlo	 Nome do paciente	 Prazo de validade
 Data do fabrico	 Número do paciente	
 Dispositivo para testes efetuados próximo dos pacientes	 Abra aqui	
 Dispositivo para autotestes	 Controlo positivo	
	 Cópias QS por reação PCR, utilize as cópias QS por reação PCR no cálculo dos resultados.	

Apoio técnico

Para apoio técnico (assistência) entre em contacto com a sua filial local:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Fabricante e importador

Tabela 34 Fabricante e importador



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

Fabricado nos EUA



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Marcas comerciais e patentes

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

Direitos de autor

©2023 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Bibliografia

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.

Revisão do documento

Informações de revisão do documento	
Doc Rev. 1.0 09/2023	Primeira publicação.