

cobas[®] SARS-CoV-2 Qualitative

**Test degli acidi nucleici per l'uso
sui cobas[®] 5800/6800/8800 Systems**

Per uso diagnostico *in vitro*

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

Indice generale

Uso previsto	5
Riassunto e spiegazione del test.....	5
Reagenti e materiali	7
Reagenti e controlli cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative	7
Reagenti cobas omni per la preparazione dei campioni.....	9
Requisiti per la conservazione dei reagenti.....	10
Requisiti per la manipolazione dei reagenti per il cobas ® 5800 System	11
Requisiti per la manipolazione dei reagenti per i cobas ® 6800/8800 Systems.....	12
Altri materiali necessari per il cobas ® 5800 System	13
Altri materiali necessari per i cobas ® 6800/8800 Systems.....	14
Kit alternativi per la raccolta dei campioni prelevati tramite tampone, per l'uso sui cobas ® 5800/6800/8800 Systems.....	15
Strumentazione e software necessari.....	15
Precauzioni e requisiti per l'uso.....	16
Avvertimenti e precauzioni.....	16
Manipolazione dei reagenti.....	17
Buone pratiche di laboratorio.....	17
Prelievo, trasporto e conservazione dei campioni	18
Raccolta di diversi tipi di campioni tramite tampone.....	18
Prelievo del campione con tampone nasale (narici anteriori) eseguito dal paziente o da un medico <i>in loco</i>	19
Raccolta dei campioni salivari	20
Trasporto e conservazione dei campioni prelevati tramite tampone.....	21
Trasporto e conservazione dei campioni salivari.....	21

Istruzioni per l'uso	22
Note sulla procedura.....	22
Esecuzione del test cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative con campioni prelevati tramite tamponi.....	22
Campioni raccolti in cobas ® PCR Media, soluzione fisiologica 0,9%, UTM-RT o UVT	22
Campioni raccolti con cobas ® PCR Media Uni o con Dual Swab Sample Kit o con cobas ® PCR Media, insieme a cobas ® Uni Swab 100 Kit.....	23
Esecuzione del test cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative con campioni salivari.....	24
Pool di campioni per i test SARS-CoV-2.....	25
Metodi di pooling.....	25
Classificazione dei risultati del pool e test di follow-up.....	26
Esecuzione del test cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative sul cobas ® 5800 System.....	27
Esecuzione del test cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative sui cobas ® 6800/8800 Systems	28
Risultati	29
Controllo di qualità e validità dei risultati sul cobas ® 5800 System.....	29
Risultati dei controlli sul cobas ® 5800 System.....	29
Interpretazione dei risultati sul cobas ® 5800 System.....	30
Controllo di qualità e validità dei risultati sui cobas ® 6800/8800 Systems	31
Interpretazione dei risultati sui cobas ® 6800/8800 Systems.....	31
Limiti della procedura	33
Uso del pool testing in base alla prevalenza.....	34

Valutazione delle prestazioni non cliniche	35
Sensibilità analitica (limite di sensibilità) con i tipi di campioni prelevati tramite tampone	35
Sensibilità analitica (limite di sensibilità) con i campioni salivari.....	37
Inclusività	38
Precisione	38
Specificità analitica/reattività crociata.....	39
Interferenze	41
Equivalenza tra matrici: UTM-RT/UVT, cobas® PCR Media e soluzione fisiologica 0,9%	42
Tasso globale d'errore del sistema.....	42
Contaminazione crociata	42
Prestazioni con i pool di campioni	43
Valutazione delle prestazioni cliniche.....	45
Prestazioni con i tipi di campioni clinici prelevati tramite tampone	45
Prestazioni con i campioni clinici salivari.....	46
Riproducibilità.....	48
Equivalenza dei sistemi / confronto tra sistemi.....	49
Informazioni supplementari.....	50
Caratteristiche del test	50
Simboli.....	51
Assistenza tecnica.....	52
Produttore e importatore	52
Marchi e brevetti	52
Copyright.....	52
Bibliografia.....	53
Revisione del documento	54

Uso previsto

Il test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative per l'utilizzo sui **cobas**® 5800/6800/8800 Systems è un saggio RT-PCR real-time destinato alla rilevazione qualitativa degli acidi nucleici del virus SARS-CoV-2 nei campioni autoprelevati tramite tampone nasale anteriore (nasale) eseguito dal soggetto stesso su istruzione di un operatore sanitario e nei campioni salivari (prelevati presso il sito); e nei campioni prelevati da un operatore sanitario tramite tampone nasale, nasofaringeo e orofaringeo nei soggetti con segni e sintomi indicativi di COVID-19 e nei soggetti asintomatici o senza sospetta COVID-19.

Il test è inoltre destinato alla rilevazione qualitativa degli acidi nucleici del virus SARS-CoV-2 nei pool di campioni, contenenti e costituiti da un massimo di 6 campioni individuali, autoprelevati dal paziente (seguendo le istruzioni di un professionista sanitario) con un tampone nasale (prelievo in loco) o prelevati da un professionista sanitario con un tampone nasale, nasofaringeo o orofaringeo. I risultati negativi ottenuti da un pool di campioni devono essere considerati presunti negativi, ma se questi risultati non sono coerenti con i segni e i sintomi clinici, o se la gestione dei pazienti lo richiede, i campioni che costituiscono il pool dovranno essere analizzati individualmente. I campioni inclusi nei pool da cui si ottengono risultati positivi o presunti positivi devono essere analizzati individualmente prima di refertare i risultati. È possibile che l'RNA di SARS-CoV-2 a basse concentrazioni non venga rilevato nei pool di campioni, data la minore sensibilità del pool testing.

I risultati consentono di rilevare l'RNA di SARS-CoV-2. In genere l'RNA di SARS-CoV-2 è rilevabile nei campioni respiratori nella fase acuta dell'infezione. I risultati positivi sono indicativi della presenza dell'RNA di SARS-CoV-2, ma potrebbero non confermare la presenza dell'RNA di SARS-CoV-2: la correlazione clinica con la storia del paziente e altri dati diagnostici sono indispensabili per determinare lo stato dell'infezione del paziente. I risultati positivi non escludono un'infezione batterica o un'infezione concomitante con altri virus.

I risultati negativi non precludono un'infezione da SARS-CoV-2 e non possono essere l'unico elemento su cui basare decisioni relative alla gestione del paziente. I risultati negativi devono essere contestualizzati con l'osservazione clinica, l'anamnesi del paziente e i dati epidemiologici.

Il test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative è destinato ad essere utilizzato nel laboratorio clinico, da tecnici qualificati e con competenze specifiche nell'esecuzione delle procedure diagnostiche in vitro basate sulla PCR real-time.

Riassunto e spiegazione del test

Spiegazione del test

Il test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative è un test qualitativo degli acidi nucleici per l'utilizzo sul **cobas**® 5800 System, **cobas**® 6800 System o **cobas**® 8800, destinato alla rilevazione dell'RNA del nuovo coronavirus 2019 (SARS-CoV-2) nei campioni individuali di saliva raccolti in un contenitore sterile idoneo vuoto e nei campioni individuali o nei pool di campioni prelevati tramite tampone nasale, nasofaringeo e orofaringeo e raccolti in Copan Universal Transport Medium System (UTM-RT), BD™ Universal Viral Transport System (UVT), **cobas**® PCR Media o soluzione fisiologica 0,9%. Il controllo Interno a RNA, utilizzato per monitorare l'intero processo di preparazione dei campioni e di amplificazione PCR, viene aggiunto ad ogni campione durante il trattamento. Il test utilizza anche i controlli esterni (controllo positivo con titolo basso e controllo negativo).

Principi della procedura

Il test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative si basa su una procedura completamente automatizzata per la preparazione dei campioni (estrazione e purificazione degli acidi nucleici), seguita da amplificazione e rilevazione mediante PCR. Il **cobas**® 5800 System è progettato come strumento unico integrato. I **cobas**® 6800/8800 Systems sono costituiti dal modulo di inserimento dei campioni, dal modulo di trasferimento, dal modulo di preparazione e dal modulo analitico. La gestione automatizzata dei dati è affidata al software **cobas**® 5800 System o **cobas**® 6800/8800 Systems, che assegna i risultati ad ogni test. I risultati possono essere visualizzati direttamente sullo schermo del sistema o stampati in un report.

Viene eseguita l'estrazione simultanea degli acidi nucleici dai campioni dei pazienti e dalle molecole aggiunte di controllo interno a RNA (RNA IC). L'acido nucleico viene liberato aggiungendo nel campione la proteinasi e il reagente di lisi. L'acido nucleico liberato si lega quindi alla superficie di silice delle biglie di vetro magnetiche aggiunte. Le sostanze che non formano legami e le impurità (ad esempio le proteine denaturate, i detriti cellulari e i potenziali inibitori della PCR) vengono rimosse nei successivi lavaggi, mentre l'acido nucleico purificato viene sottoposto ad eluizione dalle biglie di vetro magnetiche utilizzando il tampone di eluizione a temperature elevate. I controlli esterni (positivi e negativi) vengono eseguiti allo stesso modo.

L'amplificazione selettiva dell'acido nucleico target estratto dal campione avviene grazie all'uso di primer forward e reverse specifici per la regione non strutturale ORF1 a/b che è distintiva del SARS-CoV-2. Inoltre è stata scelta una regione conservata nel gene E codificante per la proteina strutturale dell'envelope per la rilevazione del pan-Sarbecovirus. Le sonde di rilevazione dei pan-Sarbecovirus rileveranno anche il virus SARS-CoV-2.

L'amplificazione selettiva del controllo interno a RNA avviene mediante l'uso di specifici primer forward e reverse per sequenze non competitive che non hanno nessuna omologia con il genoma del coronavirus. Un enzima DNA polimerasi termostabile viene utilizzato per l'amplificazione.

Il reagente **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Master Mix contiene sonde di rilevazione specifiche per il tipo di coronavirus SARS-CoV-2, appartenente al sottogenere Sarbecovirus, e per l'acido nucleico del controllo interno a RNA. Le sonde di rilevazione del coronavirus e del controllo interno a RNA sono marcate ciascuna con fluorocromi univoci che agiscono da reporter. Ogni sonda include anche un secondo fluorocromo, che agisce da soppressore (quencher). Quando non sono legati alla sequenza target, i segnali fluorescenti vengono soppressi dal fluorocromo quencher. Nella fase di amplificazione mediante PCR, l'ibridizzazione delle sonde con lo stampo specifico di DNA a filamento unico determina la scissione della sonda ad opera dell'attività esonucleasica 5'→3' della DNA polimerasi, con la conseguente separazione dei fluorocromi reporter e quencher e la produzione di un segnale fluorescente. Ad ogni ciclo di PCR vengono generate quantità crescenti di sonde scisse e, in concomitanza, il segnale cumulativo del fluorocromo reporter aumenta. Ogni fluorocromo reporter viene misurato a lunghezze d'onda fisse, in modo tale da consentire la rilevazione e la discriminazione simultanee del target coronavirus e del controllo interno a RNA. La soluzione Master Mix contiene trifosfato di deossiridina (dUTP) anziché trifosfato di deossitimidina (dTTP), che è incorporato nel DNA appena sintetizzato (amplicone). Gli eventuali ampliconi contaminanti prodotti da precedenti sedute di PCR verranno distrutti dall'enzima AmpErase [uracil-N-glicosilasi], contenuto nella miscela per PCR, durante il primo passaggio del ciclo termico. Al contrario, gli ampliconi che si sono appena formati non verranno distrutti perché l'enzima AmpErase si inattiva dopo l'esposizione a temperature superiori a 55°C.

Reagenti e materiali

I materiali forniti per il test cobas® SARS-CoV-2 Qualitative sono elencati nella Tabella 1. I materiali necessari ma non forniti sono elencati nella Tabella 2, Tabella 3, nella Tabella 4, nella Tabella 8, nella Tabella 9 e nella Tabella 10.

Per informazioni sui pericoli relativi al prodotto, consultare i paragrafi **Reagenti e materiali** e **Precauzioni e requisiti per l'uso**.

Reagenti e controlli cobas® SARS-CoV-2 Qualitative

Tutti i reagenti e i controlli non ancora aperti devono essere conservati rispettando le condizioni indicate dalla Tabella 1 alla Tabella 4.

Tabella 1 cobas® SARS-CoV-2 Qualitative

cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Conservare a 2-8°C Cassetta per 192 test (P/N 09446109190) Cassetta per 480 test (P/N 09448870190)			
Componenti del kit	Ingredienti dei reagenti	Quantità per kit 192 test	Quantità per kit 480 test
Soluzione proteinasi (PASE)	Tampone Tris, < 0,05% EDTA, cloruro di calcio, acetato di calcio, 8% proteinasi, glicerolo EUH210: Scheda dati di sicurezza disponibile su richiesta. EUH208: Contiene subtilisina da <i>Bacillus subtilis</i> . Può provocare una reazione allergica.	22,3 ml	38 ml
Controllo Interno a RNA (RNA IC)	Tampone Tris, < 0,05% EDTA, < 0,001% costruito di armored RNA non correlato al Sarbecovirus contenente regioni di sequenze di legame specifiche per primer e sonda (RNA non infettivo in batteriofago MS2), < 0,1% sodio azide	21,2 ml	38 ml
Tampone di eluizione (EB)	Tampone Tris, 0,2% metil-4 idrossibenzoato	21,2 ml	38 ml
Master Mix Reagente 1 (MMX-R1)	Acetato di manganese, idrossido di potassio, < 0,1% sodio azide	7,5 ml	14,5 ml
SARS-CoV-2 QL Master Mix Reagente 2 (SARS-CoV-2 QL MMX-R2)	Tampone tricina, acetato di potassio, < 18% dimetilsolfossido, glicerolo, < 0,1% Tween 20, EDTA, < 0,12% dATP, dCTP, dGTP, dUTP, < 0,01% primer upstream e downstream SARS-CoV-2 e Sarbecovirus, < 0,01% primer forward e reverse di controllo interno, < 0,01% sonde e oligonucleotidiche fluorescenti specifiche per SARS-CoV-2 e Sarbecovirus e per controllo interno a RNA, < 0,01% aptamero oligonucleotidico, < 0,1% DNA polimerasi Z05D, < 0,10% enzima AmpErase (uracil-N-glicosilasi) (batterico), < 0,1% sodio azide	9,7 ml	17,5 ml

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

cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit Conservare a 2-8°C (P/N 09446117190)		
Componenti del kit	Ingredienti dei reagenti	Quantità per kit
SARS-CoV-2 QL Positive Control (SARS-CoV-2 QL (+)C)	Tampone Tris, < 0,05% sodio azide, < 0,005% EDTA, 0,003% Poly rA, < 0,01% DNA plasmidico non infettivo (batterico) contenente la sequenza genomica di SARS-CoV-2, < 0,01% DNA plasmidico non infettivo (batterico) contenente la sequenza di pan-Sarbecovirus	16 ml (16 × 1 ml)

Tabella 3 cobas® Buffer Negative Control Kit

cobas® Buffer Negative Control Kit Conservare a 2-8°C (P/N 09051953190)		
Componenti del kit	Ingredienti dei reagenti	Quantità per kit
cobas® Buffer Negative Control (BUF (-) C)	Tampone Tris, < 0,1% sodio azide, EDTA, 0,002% Poly rA RNA (sintetico)	16 ml (16 × 1 ml)

Reagenti cobas omni per la preparazione dei campioni

Tabella 4 Reagenti **cobas omni** per la preparazione dei campioni*

Reagenti	Ingredienti dei reagenti	Quantità per kit	Simbolo di sicurezza e avvertimento**
cobas omni MGP Reagent (MGP) Conservare a 2-8°C (P/N 06997546190)	Biglie di vetro magnetiche, tampone Tris, 0,1% metil-4 idrossibenzoato, < 0,1% sodio azide	480 test	Non applicabile
cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Conservare a 2-8°C (P/N 06997511190)	Tampone Tris, 0,1% metil-4 idrossibenzoato, < 0,1% sodio azide	4 × 875 ml	Non applicabile
cobas omni Lysis Reagent (LYS) Conservare a 2-8°C (P/N 06997538190)	43% (p/p) guanidina tiocianato***, 5% (p/v) polidocanolo***, 2% (p/v) ditiotretitolo***, citrato di sodio diidrato	4 × 875 ml	 <p>PERICOLO</p> <p>H302 + H332: Nocivo se ingerito o inalato. H314: Provoca gravi ustioni cutanee e gravi lesioni oculari. H411: Tossico per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata. EUH032: A contatto con acidi libera gas molto tossici. P273: Non disperdere nell'ambiente. P280: Indossare guanti/indumenti protettivi/proteggere gli occhi/proteggere il viso/proteggere l'udito. P303 + P361 + P353: IN CASO DI CONTATTO CON LA PELLE (o con i capelli): togliere immediatamente tutti gli indumenti contaminati. Sciacquare la pelle. P304 + P340 + P310: IN CASO DI INALAZIONE: trasportare l'infortunato all'aria aperta e mantenerlo a riposo in posizione che favorisca la respirazione. Contattare immediatamente un CENTRO ANTIVELENI/ un medico. P305 + P351 + P338 + P310: IN CASO DI CONTATTO CON GLI OCCHI: sciacquare accuratamente per parecchi minuti. Togliere le eventuali lenti a contatto se è agevole farlo. Continuare a sciacquare. Contattare immediatamente un CENTRO ANTIVELENI/un medico. P391: Raccogliere il materiale fuoriuscito. 593-84-0 Guanidina tiocianato 9002-92-0 Polidocanolo 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercapto-2,3-butandiolo</p>
cobas omni Wash Reagent (WASH) Conservare a 15-30°C (P/N 06997503190)	Citrato di sodio diidrato, 0,1% metil-4 idrossibenzoato	4,2 l	Non applicabile

* Questi reagenti non sono inclusi nei kit del test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative. Consultare l'elenco dei materiali aggiuntivi necessari (Tabella 8 e Tabella 9).

** L'etichettatura per la sicurezza dei prodotti è conforme principalmente alle indicazioni GHS dell'Unione Europea.

*** Sostanza pericolosa.

Requisiti per la conservazione dei reagenti

I reagenti devono essere conservati e manipolati rispettando le condizioni indicate dalla Tabella 5, Tabella 6 alla Tabella 7.

I reagenti che non sono ancora stati caricati sul **cobas**® 5800 System o sui **cobas**® 6800/8800 Systems devono essere conservati alla temperatura indicata nella Tabella 5.

Tabella 5 Conservazione dei reagenti (non ancora caricati sul sistema)

Reagente	Temperatura di conservazione
cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative 192T	2-8°C
cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative 480T	2-8°C
cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit	2-8°C
cobas ® Buffer Negative Control Kit	2-8°C
cobas omni Lysis Reagent	2-8°C
cobas omni MGP Reagent	2-8°C
cobas omni Specimen Diluent	2-8°C
cobas omni Wash Reagent	15-30°C

Requisiti per la manipolazione dei reagenti per il cobas® 5800 System

Dopo il caricamento sul cobas® 5800 System, i reagenti sono conservati alla temperatura appropriata e la loro data di scadenza viene monitorata dal sistema. Il sistema consente l'utilizzo dei reagenti soltanto se sono rispettate tutte le condizioni descritte nella Tabella 6. Il sistema impedisce automaticamente l'uso dei reagenti scaduti. Nella Tabella 6 vengono fornite all'utente informazioni utili sulle condizioni di manipolazione dei reagenti previste per il cobas® 5800 System.

Tabella 6 Scadenza dei reagenti sul cobas® 5800 System

Reagente	Data di scadenza del kit	Stabilità del kit aperto	Numero di sedute per cui il kit può essere usato	Stabilità a bordo
cobas® SARS-CoV-2 Qualitative 192T	Data non superata	90 giorni dal primo uso	Max 40 sedute	Max 36 giorni**
cobas® SARS-CoV-2 Qualitative 480T	Data non superata	90 giorni dal primo uso	Max 40 sedute	Max 36 giorni**
cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit	Data non superata	Non applicabile*	Non applicabile	Max 36 giorni**
cobas® Buffer Negative Control Kit	Data non superata	Non applicabile*	Non applicabile	Max 36 giorni**
cobas omni Lysis Reagent	Data non superata	30 giorni dal caricamento**	Non applicabile	Non applicabile
cobas omni MGP Reagent	Data non superata	30 giorni dal caricamento**	Non applicabile	Non applicabile
cobas omni Specimen Diluent	Data non superata	30 giorni dal caricamento**	Non applicabile	Non applicabile
cobas omni Wash Reagent	Data non superata	30 giorni dal caricamento**	Non applicabile	Non applicabile

* Reagenti monouso.

** Il calcolo inizia dalla prima volta che il reagente viene caricato sul cobas® 5800 System.

Requisiti per la manipolazione dei reagenti per i cobas® 6800/8800 Systems

Dopo il caricamento sui cobas® 6800/8800 Systems, i reagenti sono conservati alla temperatura appropriata e la loro data di scadenza viene monitorata dal sistema. I cobas® 6800/8800 Systems consentono l'uso dei reagenti solo se sono rispettate tutte le condizioni descritte nella Tabella 7. Il sistema impedisce automaticamente l'uso dei reagenti scaduti. La Tabella 7 fornisce all'utente informazioni utili sulle condizioni di manipolazione dei reagenti previste per i cobas® 6800/8800 Systems.

Tabella 7 Scadenza dei reagenti sui cobas® 6800/8800 Systems

Reagente	Data di scadenza del kit	Stabilità del kit aperto	Numero di sedute per cui il kit può essere usato	Stabilità a bordo (tempo cumulativo a bordo fuori dal frigorifero)
cobas® SARS-CoV-2 Qualitative 192T	Data non superata	90 giorni dal primo uso	Max 40 sedute	Max 40 ore**
cobas® SARS-CoV-2 Qualitative 480T	Data non superata	90 giorni dal primo uso	Max 20 sedute	Max 20 ore**
cobas® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit	Data non superata	Non applicabile*	Non applicabile	Max 8 ore**
cobas® Buffer Negative Control Kit	Data non superata	Non applicabile*	Non applicabile	Max 10 ore**
cobas omni Lysis Reagent	Data non superata	30 giorni dal caricamento**	Non applicabile	Non applicabile
cobas omni MGP Reagent	Data non superata	30 giorni dal caricamento**	Non applicabile	Non applicabile
cobas omni Specimen Diluent	Data non superata	30 giorni dal caricamento**	Non applicabile	Non applicabile
cobas omni Wash Reagent	Data non superata	30 giorni dal caricamento**	Non applicabile	Non applicabile

* Reagenti monouso.

** Il calcolo inizia dalla prima volta che il reagente viene caricato sui cobas® 6800/8800 Systems.

Altri materiali necessari per il cobas® 5800 System

Tabella 8 Materiali e consumabili per l'utilizzo sul **cobas® 5800 System**

Materiale	P/N
cobas omni Processing Plate 24	08413975001
cobas omni Amplification Plate 24	08499853001
cobas omni Liquid Waste Plate 24	08413983001
Puntale CORE TIPS con filtro, 1 ml	04639642001
Puntale CORE TIPS con 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
Sacchetto per rifiuti solidi oppure Sacchetto per rifiuti solidi con inserto	07435967001 oppure 08030073001
Provette secondarie cobas omni 13 × 75 (opzionali)	06438776001
cobas® PCR Media Tube Replacement Cap Kit	07958056190
cobas® PCR Media Disposable Tube Stand (opzionale)	07958064190
MPA RACK 16 MM LIGHT GREEN 7001-7050*,**	03143449001
RD5 RACK - RD Standard rack 0001-0050 LR*,**	11902997001
Carrier per provette a 16 posizioni*	09224319001
Carrier per rack a 5 posizioni*	09224475001

* Contattare il rappresentante Roche locale per richiedere un listino dettagliato dei rack per campioni.

** Con i campioni raccolti nei tubi **cobas®** PCR Media, utilizzare preferibilmente i rack MPA 16 mm o i carrier per provette a 16 posizioni. Se si utilizzano i rack RD5, assicurarsi di riempire le provette campione con una quantità iniziale di campione non inferiore a quella minima raccomandata. Nel rack RD5 le provette sono più alte per la presenza di una guarnizione di gomma sul fondo di ogni posizione. Quando si utilizzano i rack RD5, il sistema potrebbe accettare le provette che contengono un volume iniziale di campione inferiore al minimo e causare errori di pipettamento più avanti nella seduta.

Altri materiali necessari per i cobas® 6800/8800 Systems

Tabella 9 Materiali e consumabili per l'uso sui **cobas® 6800/8800 Systems**

Materiale	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
Sacchetto per rifiuti solidi e Contenitore per rifiuti solidi oppure Sacchetto per rifiuti solidi con inserto e Kit cassetto	07435967001 e 07094361001 oppure 08030073001 e 08387281001
Provette secondarie cobas omni 13 × 75 (opzionali)	06438776001
cobas® PCR Media Tube Replacement Cap Kit	07958056190
cobas® PCR Media Disposable Tube Stand (opzionale)	07958064190
MPA RACK 16 MM LIGHT GREEN 7001-7050*,**	03143449001
RD5 RACK - RD Standard rack 0001-0050 LR*,**	11902997001

* Per **cobas®** SARS-CoV-2 Qualitative occorrono i rack MPA 16 mm e RD5. contattare il rappresentante Roche locale per richiedere un listino dettagliato dei rack per campioni, dei rack per puntali otturati e dei vassoi portarack accettati dagli strumenti.

** Per i campioni raccolti nei tubi **cobas®** PCR Media, è preferibile utilizzare il rack MPA 16 mm. Se si utilizzano i rack RD5, assicurarsi di riempire le provette campione con una quantità iniziale di campione non inferiore a quella minima raccomandata. Nel rack RD5 le provette sono più alte per la presenza di una guarnizione di gomma sul fondo di ogni posizione. Quando si utilizzano i rack RD5, il sistema potrebbe accettare le provette che contengono un volume iniziale di campione inferiore al minimo e causare errori di pipettamento più avanti nella seduta.

Kit alternativi per la raccolta dei campioni prelevati tramite tampone, per l'uso sui cobas® 5800/6800/8800 Systems

Tabella 10 Kit alternativi per la raccolta dei campioni tramite tampone, da utilizzare con il test cobas® SARS-CoV-2 Qualitative

Kit di raccolta	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

Strumentazione e software necessari

Il software del cobas® 5800 System e il pacchetto di analisi cobas® SARS-CoV-2 Qualitative per il cobas® 5800 System devono essere installati sugli strumenti cobas® 5800. Il software Data Manager e il PC per il cobas® 5800 System verranno forniti con il sistema.

Il software dei cobas® 6800/8800 Systems e il pacchetto di analisi cobas® SARS-CoV-2 Qualitative per i cobas® 6800/8800 Systems devono essere installati sugli strumenti. Il server IG (Instrument Gateway) verrà fornito con il sistema.

Tabella 11 Strumentazione

Apparecchiatura	P/N
cobas® 5800 System	08707464001
cobas® 6800 System (piattaforma mobile)	05524245001 oppure 06379672001
cobas® 6800 System (piattaforma fissa)	05524245001 oppure 06379664001
cobas® 8800 System	05412722001
Modulo di inserimento dei campioni (soltanto cobas® 6800/8800 Systems)	06301037001

Per ulteriori informazioni, consultare l'Assistenza Utente o le Guide per l'utente del cobas® 5800 System o dei cobas® 6800/8800 Systems.

Nota: contattare il rappresentante Roche locale per richiedere un listino dettagliato dei rack per campioni, dei rack per puntali otturati e dei vassoi portarack accettati dagli strumenti.

Precauzioni e requisiti per l'uso

Avvertimenti e precauzioni

Come richiesto per qualsiasi procedura di analisi, per lo svolgimento di questo test è necessario attenersi alle buone pratiche di laboratorio. Data l'elevata sensibilità di questo test, fare attenzione ad evitare la contaminazione dei reagenti e delle miscele di amplificazione.

- Per uso diagnostico *in vitro*.
- I risultati positivi sono indicativi della presenza dell'RNA di SARS-CoV-2.
- Tutti i campioni dei pazienti devono essere manipolati come materiale a rischio biologico, seguendo le buone procedure di laboratorio descritte in Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories e nel documento M29-A4 del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).^{1,2} La procedura deve essere eseguita esclusivamente da personale esperto nella manipolazione di materiale a rischio biologico e nell'uso del test cobas® SARS-CoV-2 Qualitative e dei cobas® 5800/6800/8800 Systems.
- Tutti i materiali di origine umana devono essere considerati a rischio biologico e quindi manipolati adottando precauzioni universalmente valide. In caso di fuoriuscita accidentale, disinfettare immediatamente l'area con una soluzione fresca a base di ipoclorito di sodio 0,5% in acqua distillata o deionizzata (diluire la candeggina domestica 1:10) oppure seguire le procedure previste dal proprio laboratorio.
- È consigliato l'uso di pipette sterili monouso e puntali di pipettamento privi di nucleasi. Per garantire prestazioni ottimali del test, utilizzare soltanto i consumabili forniti o consigliati.
- Le schede di sicurezza (Safety Data Sheets, SDS) possono essere richieste al rappresentante Roche locale.
- Per un corretto svolgimento del test, attenersi scrupolosamente alle procedure e alle linee guida approvate. Qualunque deviazione dalle procedure e dalle linee guida approvate potrebbe compromettere le prestazioni del test.
- Potrebbero essere generati risultati falsi positivi senza un'adeguata prevenzione dell'effetto carryover durante la manipolazione e la preparazione dei campioni.
- **È possibile che alcuni campioni positivi non vengano rilevati, se diluiti e analizzati in pool.** La concentrazione dell'RNA di SARS-CoV-2 diminuisce quando un campione positivo viene unito ad altri campioni in un pool: questa diminuzione è inversamente proporzionale alle dimensioni del pool. Ad esempio, se un pool di 6 campioni contiene un solo campione positivo, la concentrazione del campione positivo originale dovrebbe raggiungere il limite di sensibilità del test moltiplicato per 6 per poter essere rilevata nel pool.
- In caso di un grave incidente verificatosi durante l'uso di questo test, segnalarlo alla propria autorità competente locale.
- L'affidabilità dei risultati dei campioni salivari dipende dalla correttezza delle procedure di raccolta, manipolazione e conservazione dei campioni. In caso di particelle visibili o di scolorimento del campione salivare, sospendere qualsiasi ulteriore trattamento e chiedere al paziente di fornire un nuovo campione. Le particelle di cibo e i livelli aumentati di mucina potrebbero causare errori durante il trattamento dei campioni salivari.

Manipolazione dei reagenti

- Manipolare tutti i reagenti, i controlli e i campioni seguendo le buone pratiche di laboratorio, al fine di prevenire il carryover dei campioni e dei controlli.
- Prima dell'uso ispezionare visivamente ogni cassetta dei reagenti, del diluente, del reagente di lisi e del reagente di lavaggio per confermare l'assenza di perdite. In caso di perdite accertate, non utilizzare il materiale per il test.
- Il **cobas omni** Lysis Reagent contiene guanidina tiocianato, una sostanza chimica potenzialmente pericolosa. Evitare che i reagenti entrino in contatto con la pelle, gli occhi o le mucose. In caso di contatto, lavare immediatamente con abbondante acqua per prevenire possibili ustioni.
- Kit del test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative, **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit, **cobas**® Buffer Negative Control Kit, **cobas omni** MGP Reagent e **cobas omni** Specimen Diluent contengono sodio azide come conservante. Evitare che i reagenti entrino in contatto con la pelle, gli occhi o le mucose. In caso di contatto, lavare immediatamente con abbondante acqua per prevenire possibili ustioni. In caso di fuoriuscita dei reagenti, diluire il liquido con acqua prima di asciugare.
- Evitare che il **cobas omni** Lysis Reagent, contenente guanidina tiocianato, entri in contatto con la soluzione tiocianato di guanidinio di ipoclorito di sodio (candeggina). L'eventuale miscela potrebbe produrre gas altamente tossici.
- Smaltire tutti i materiali entrati in contatto con i campioni e i reagenti nel rispetto dei regolamenti previsti a livello locale, nazionale e internazionale.

Buone pratiche di laboratorio

- Non pipettare con la bocca.
- Non mangiare, bere o fumare nelle aree di lavoro designate.
- Indossare guanti, camici da laboratorio e protezioni per gli occhi durante la manipolazione dei campioni e dei reagenti del kit. Per prevenire eventuali contaminazioni, sostituire sempre i guanti prima di manipolare i campioni, il test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative, i kit di controllo **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit e **cobas**® Buffer Negative Control Kit e i reagenti **cobas omni**. Evitare di contaminare i guanti durante la manipolazione dei campioni e dei controlli.
- Lavare accuratamente le mani dopo avere manipolato i reagenti dei kit e dopo aver rimosso i guanti.
- Pulire e disinfettare accuratamente tutte le superfici di lavoro del laboratorio con una soluzione fresca a base di ipoclorito di sodio 0,5% e acqua deionizzata o distillata (candeggina per uso domestico diluita 1:10). Successivamente pulire la superficie con etanolo al 70%.
- In caso di versamenti di liquidi sullo strumento **cobas**® 5800 o **cobas**® 6800/8800, attenersi alle istruzioni contenute nella Guida Utente e/o nell'Assistenza Utente dei **cobas**® Systems per pulire accuratamente e decontaminare la superficie dello strumento o degli strumenti.

Prelievo, trasporto e conservazione dei campioni

Nota: manipolare tutti i campioni e i controlli come se fossero in grado di trasmettere agenti infettivi.

Raccolta di diversi tipi di campioni tramite tampone

Consultare la tabella sottostante per verificare che il dispositivo utilizzato per il prelievo sia idoneo al tipo di campione:

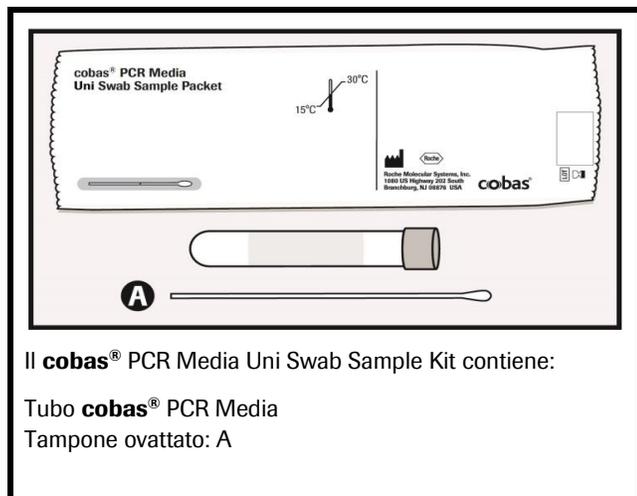
Tabella 12 Panoramica dei dispositivi per il prelievo e dei tipi di campioni

Dispositivo per il prelievo	Tipo di campione		
	Tampone nasofaringeo	Tampone orofaringeo	Tampone nasale
Copan Universal Transport Media (UTM-RT®)	✓	✓	✓
BD™ Universal Viral Transport (UVT)	✓	✓	✓
cobas ® PCR Media Uni Swab Sample Kit			✓
cobas ® PCR Media Dual Swab Sample Kit			✓
cobas ® PCR Media Kit (e PCR Media Kit con 100 tubi)			✓
Soluzione fisiologica 0,9%			✓

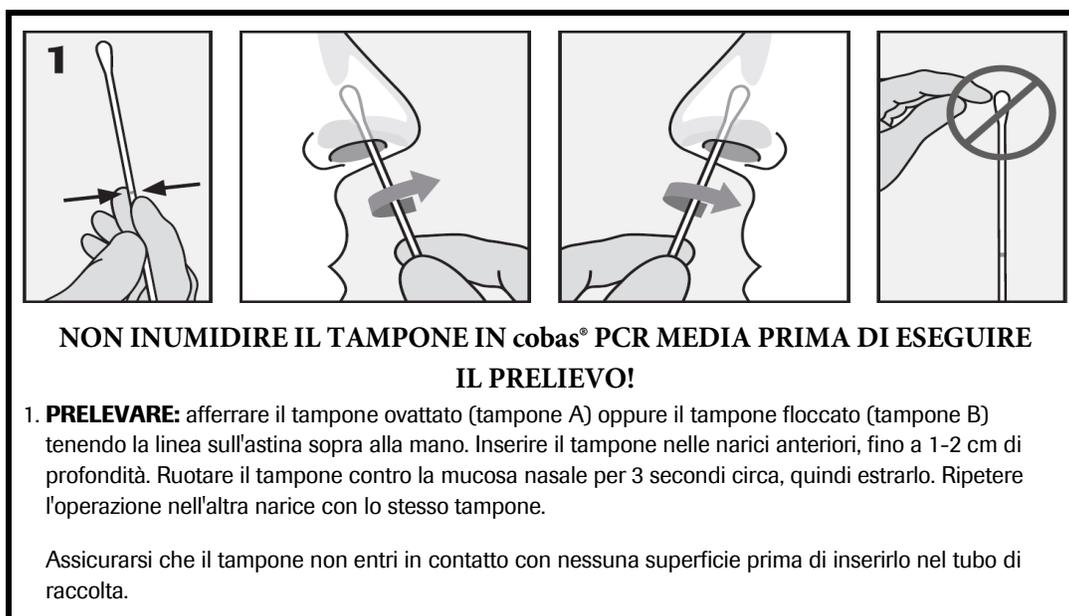
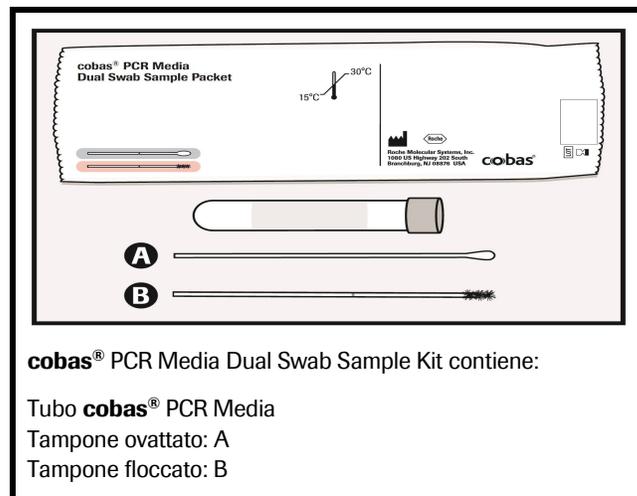
- Prelevare i campioni nasali, nasofaringei e orofaringei con la tecnica di prelievo standard, utilizzando un tampone floccato o un tampone con puntale in poliestere che dovrà essere inserito immediatamente in 3 ml di Copan Universal Transport Medium (UTM-RT) o BD™ Universal Viral Transport (UVT).
- Prelevare i campioni nasali con la tecnica di prelievo standard, utilizzando un tampone floccato o un tampone con puntale in poliestere che dovrà essere trasferito immediatamente in una provetta **cobas**® PCR Media del **cobas**® PCR Media Kit (P/N 06466281190).
- Prelevare i campioni nasali utilizzando il **cobas**® PCR Media Uni Swab Sample Kit (P/N 07958030190) oppure il **cobas**® PCR Media Dual Swab Sample Kit (P/N 07958021190), in base alle istruzioni riportate più avanti.
- Per informazioni sui rischi, consultare le istruzioni per l'uso dei dispositivi per il prelievo.

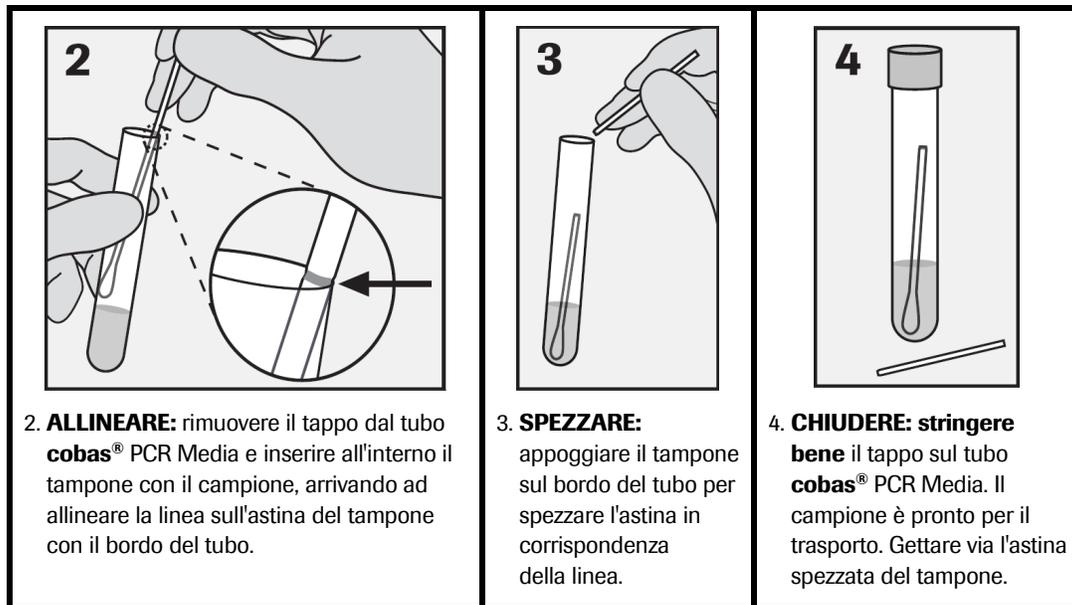
Prelievo del campione con tampone nasale (narici anteriori) eseguito dal paziente o da un medico *in loco*

AVVERTIMENTO: NON INUMIDIRE IL TAMPONE IN cobas® PCR MEDIA PRIMA DI ESEGUIRE IL PRELIEVO!



OPPURE





- Prelevare i campioni nasali con la tecnica di prelievo standard, utilizzando un tampone floccato o un tampone con puntale in poliestere che dovrà essere inserito immediatamente in 3 ml di soluzione fisiologica 0,9%.

Raccolta dei campioni salivari

- NON mangiare o lavarsi i denti nei 60 minuti che precedono il prelievo del campione salivare.
- Raccogliere la saliva nel pavimento della bocca e aspettare che si accumuli, evitando di deglutire. Non tossire.
- Sputare la saliva raccolta passivamente in un contenitore sterile idoneo.
- Ripetere la procedura descritta per riempire il contenitore con una quantità di saliva compresa tra minimo 1 ml e massimo 5 ml.
- Chiudere con il tappo il contenitore per la raccolta della saliva.
- Riporre il contenitore per la raccolta della saliva.

La saliva intera deve essere liquefatta entro 9 giorni dalla raccolta (48 ore a 2-25°C, seguite da 7 giorni a una temperatura inferiore a -18°C). A questo scopo, stimare la quantità di saliva raccolta e aggiungere una quantità doppia di soluzione fisiologica 0,9% nel contenitore per la raccolta della saliva. Dopo aver aggiunto la soluzione salina, è necessario miscelare il campione (ad esempio, in vortex per 10-20 secondi) prima della conservazione o del trattamento.

Trasporto e conservazione dei campioni prelevati tramite tampone

- Il trasporto dei campioni raccolti deve avvenire nel rispetto di tutte le normative in vigore relativamente al trasporto di agenti eziologici.
- Campioni raccolti in UTM-RT®
 - Dopo il prelievo, i campioni possono essere conservati fino a 48 ore a 2-25°C e, successivamente, fino a 3 giorni a 2-8°C e fino a 30 giorni a $\leq -70^{\circ}\text{C}$.
- Campioni raccolti in cobas® PCR Media
 - Dopo il prelievo, i campioni possono essere conservati fino a 24 ore a 2-25°C e, successivamente, fino a 3 giorni a 2-8°C e fino a 30 giorni a $\leq -70^{\circ}\text{C}$.
- Campioni raccolti in soluzione fisiologica 0,9%
 - Dopo il prelievo, i campioni possono essere conservati fino a 48 ore a 2-25°C e, successivamente, fino a 3 giorni a 2-8°C e fino a 30 giorni a $\leq -70^{\circ}\text{C}$.
- I campioni sono stabili per un massimo di due cicli di congelamento/scongelo quando sono congelati a una temperatura $\leq -70^{\circ}\text{C}$.

Trasporto e conservazione dei campioni salivari

- Il trasporto dei campioni raccolti deve avvenire nel rispetto di tutte le normative in vigore relativamente al trasporto di agenti eziologici.
- Campioni di saliva intera, raccolti in un contenitore sterile, in polipropilene, idoneo alla raccolta:
 - Dopo il prelievo, i campioni possono essere conservati al massimo per 48 ore a 2-25°C e successivamente per massimo 7 giorni a $\leq -18^{\circ}\text{C}$.
- Saliva liquefatta:
 - Dopo aver aggiunto 2 parti di soluzione fisiologica 0,9% e aver eseguito un ciclo di miscelazione intensa, i campioni di saliva liquefatta possono essere conservati per un massimo di 48 ore a 2-25°C, seguiti da un massimo di 7 giorni a 2-8°C.

Istruzioni per l'uso

Note sulla procedura

- Non utilizzare il **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative, il **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit, il **cobas**® Buffer Negative Control Kit o i reagenti **cobas** **omni** dopo la data di scadenza.
- Non riutilizzare i consumabili. Sono esclusivamente monouso.
- Assicurarsi che le etichette barcode sulle provette campione siano ben visibili attraverso le aperture ai lati dei rack per campioni. Per le esatte specifiche dei barcode e per maggiori informazioni sul caricamento delle provette campione, consultare la Guida Utente **cobas**® 5800 System o **cobas**® 6800/8800 Systems.
- Per informazioni sulla corretta manutenzione degli strumenti, consultare l'Assistenza Utente e/o la Guida Utente del **cobas**® 5800 System o dei **cobas**® 6800/8800 Systems.

Esecuzione del test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative con campioni prelevati tramite tampone

Per analizzare i campioni prelevati tramite tampone, è possibile eseguire il test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative con un volume minimo richiesto di campione pari a 0,6 ml nella provetta secondaria **cobas** **omni** per campioni raccolti in Copan Universal Transport Medium (UTM-RT), BD™ Universal Viral Transport (UVT), **cobas**® PCR Media o soluzione fisiologica 0,9%. I campioni raccolti con **cobas**® PCR Media Uni Swab Sample Kit o con **cobas**® PCR Media Dual Swab Sample Kit possono essere eseguiti nella provetta di prelievo primaria, con un volume di campione minimo di 1,0 ml.

Campioni raccolti in **cobas**® PCR Media, soluzione fisiologica 0,9%, UTM-RT o UVT

I campioni raccolti nelle provette compatibili con i **cobas**® 5800 e i **cobas**® 6800/8800 Systems possono essere caricati direttamente sui **cobas**® 5800 e sui **cobas**® 6800/8800 Systems. I campioni raccolti nelle provette contenenti Copan Universal Transport Medium (UTM-RT), BD™ Universal Viral Transport System (UVT), **cobas**® PCR Media o soluzione fisiologica 0,9%, che non sono compatibili con i **cobas**® 5800 e i **cobas**® 6800/8800 Systems, devono essere trasferiti in una provetta secondaria prima dell'analisi sui **cobas**® 5800 e sui **cobas**® 6800/8800 Systems. La provetta secondaria **cobas** **omni** è l'opzione raccomandata. Per analizzare i campioni, è necessario selezionare il tipo di campione nell'interfaccia utente (IU), come descritto nella Tabella 13. Per il test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative sono disponibili altre provette. Rivolgersi al rappresentante Roche locale per ricevere istruzioni dettagliate sulla procedura del test e un elenco delle provette primarie e secondarie compatibili con gli strumenti.

Prestare attenzione durante il trasferimento dei campioni dalla provetta primaria usata per il prelievo alla provetta secondaria.

Utilizzare pipette con puntali dotati di barriera antiaerosol o ad erogazione positiva per trasferire i campioni.

Utilizzare sempre un nuovo puntale di pipettamento per ogni campione.

*Assicurarsi che i campioni siano equilibrati a temperatura ambiente prima di trasferirli in una provetta secondaria **cobas** **omni**.*

Per trasferire il campione del paziente dalla provetta primaria usata per il prelievo alla provetta secondaria **cobas omni**, seguire la procedura descritta di seguito:

- Svitare il tappo della provetta campione primaria.
- Sollevare il tappo e il tampone attaccato per favorire l'inserimento di una pipetta all'interno della provetta campione.
- Trasferire 0,6 ml di campione nella provetta secondaria già preparata ed etichettata con un codice a barre.
- Trasferire la provetta secondaria in un rack. Richiudere il tappo della provetta campione primaria.

Campioni raccolti con cobas® PCR Media Uni o con Dual Swab Sample Kit o con cobas® PCR Media, insieme a cobas® Uni Swab 100 Kit

I campioni raccolti con **cobas® PCR Media Uni Swab Sample Kit**, oppure con **cobas® PCR Media Dual Swab Sample Kit**, oppure con **cobas® PCR Media** insieme a **cobas® Uni Swab 100 Kit** devono essere stappati e poi caricati direttamente sui rack per essere analizzati sui **cobas® 5800/6800/8800 Systems**. Il trasferimento in una provetta secondaria non è necessario. I tubi **cobas® PCR Media** sono adatti per il prodotto MPA RACK 16 MM LIGHT GREEN 7001-7050 (P/N 03143449001) o per il carrier per provette a 16 posizioni (P/N 09224319001) e possono essere analizzati lasciando il tampone all'interno del tubo. I campioni raccolti con **cobas® PCR Media Uni Swab Sample Kit**, oppure con **cobas® PCR Media Dual Swab Sample Kit**, oppure con **cobas® PCR Media** insieme a **cobas® Uni Swab 100 Kit** devono essere analizzati selezionando il tipo di campione “**cobas® PCR Media swab**” nell'interfaccia utente (IU) **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative**, come descritto nella Tabella 13.

Un campione raccolto correttamente avrà un solo tampone con l'asticella spezzata in corrispondenza del segno di demarcazione. Le asticelle spezzate al di sopra del segno di demarcazione saranno più lunghe del normale e potrebbero essere state anche piegate per poter entrare nel tubo **cobas® PCR Media**. Ciò potrebbe causare un'ostruzione nel sistema di pipettamento, con conseguente perdita del campione e dei risultati del test e/o danni meccanici allo strumento. Se l'asticella di un tampone appare spezzata in modo errato, rimuovere il tampone prima di avviare l'analisi del campione sui **cobas® 5800/6800/8800 Systems**. Durante lo smaltimento dei tamponi, prestare attenzione a schizzi e contatti tra i tamponi e le altre superfici per evitare la contaminazione.

Quando i tubi dei campioni primari **cobas® PCR Media** non contengono nessun tampone o ne contengono due, significa che non sono state rispettate le istruzioni per l'uso fornite nei kit di raccolta corrispondenti. I campioni non dovrebbero essere analizzati. Se è assolutamente necessario analizzare il campione contenente due tamponi nel tubo primario **cobas® PCR Media**, trasferire 0,6 ml di campione nella provetta secondaria già preparata ed etichettata con un codice a barre.

Ogni tanto i tamponi potrebbero contenere del muco in eccesso, che potrebbe causare un errore di pipettamento (ad esempio, formando un coagulo o un'ostruzione) sui **cobas® 5800/6800/8800 Systems**. Prima di ripetere i test sui campioni interessati dai coaguli durante il trattamento iniziale, rimuovere e scartare il tampone, quindi ritappare il contenitore e miscelare questi campioni in vortex per 30 secondi per disperdere il muco in eccesso.

È possibile analizzare i tamponi due volte sui **cobas® 5800/6800/8800 Systems**, lasciando il tampone all'interno della provetta del prelievo. Se sono necessari ulteriori test, o se il primo test fallisce a causa di un errore di pipettamento (ad esempio per un coagulo o un'ostruzione), sarà necessario estrarre il tampone e verificare che il volume di liquido rimanente sia di almeno 1,0 ml.

Esecuzione del test cobas® SARS-CoV-2 Qualitative con campioni salivari

Prima di analizzare i campioni di saliva intera raccolti in un contenitore sterile in polipropilene, è necessario liquefare la saliva. A questo scopo, è necessario stimare la quantità di saliva intera e aggiungere una quantità doppia di soluzione fisiologica 0,9%. Chiudere con il tappo il contenitore per la raccolta e miscelare la soluzione (ad esempio, in vortex per 10-20 secondi) prima di trasferirla nella provetta secondaria per l'analisi sui cobas® 5800/6800/8800 Systems. La provetta secondaria **cobas omni** è l'opzione raccomandata. Dopo il trasferimento nelle provette secondarie, i campioni di saliva liquefatta devono essere analizzati selezionando il tipo di campione "Saliva" nell'interfaccia utente (IU) del test cobas® SARS-CoV-2 Qualitative.

Prestare attenzione durante il trasferimento dei campioni dal contenitore primario usato per la raccolta alla provetta secondaria.

Utilizzare pipette con puntali dotati di barriera antiaerosol o ad erogazione positiva per trasferire i campioni.

Utilizzare sempre un nuovo puntale di pipettamento per ogni campione.

Prima di liquefare i campioni e di trasferirli in una provetta secondaria, assicurarsi che siano equilibrati a temperatura ambiente.

Per trasferire i campioni salivari da un contenitore primario per la raccolta a una provetta secondaria, eseguire la procedura descritta di seguito:

- Svitare e sollevare il tappo del contenitore di raccolta primario.
- Stimare la quantità di saliva intera e aggiungere una quantità doppia di soluzione fisiologica 0,9%.
- Richiudere il contenitore con il tappo e miscelare (ad esempio, in vortex per 10-20 secondi) fino ad ottenere una soluzione omogenea.
- Svitare e sollevare il tappo del contenitore di raccolta primario.
- Trasferire 1,2 ml di campione nella provetta secondaria già preparata ed etichettata con un codice a barre.
- Richiudere il tappo del contenitore di raccolta primario.
- Trasferire la provetta secondaria in un rack.

Tabella 13 Selezione del tipo di campione nell'interfaccia utente del test cobas® SARS-CoV-2 Qualitative

Kit di raccolta/tipo di matrice	Volume minimo (ml) Provetta del test	Tipo di campione da selezionare
Copan Universal Transport Medium BD™ Universal Viral Transport Soluzione fisiologica 0,9% cobas® PCR Media Kit	0,6 ml Provetta secondaria cobas omni	VTM
cobas® PCR Media Uni o Dual Swab Sample Kit cobas® PCR Media Kit insieme a cobas® Uni Swab 100 Kit	1,0 ml Provetta primaria	cobas® PCR Media swab
Saliva liquefatta in un contenitore sterile in polipropilene	1,2 ml Provetta secondaria cobas omni	Saliva

Pool di campioni per i test SARS-CoV-2

Il test cobas® SARS-CoV-2 Qualitative consente di analizzare pool contenenti al massimo 6 campioni. Le dimensioni del pool decise dal laboratorio devono tenere conto degli incrementi di efficienza richiesti, del tasso di positività per SARS-CoV-2 nella popolazione sottoposta al test e dei potenziali rischi insiti nel pool testing. La combinazione di più tipi di campioni in un unico pool non è stata validata.

Quando le risorse disponibili sono sufficienti per eseguire tutti i test necessari, si raccomanda ai laboratori di valutare se valga la pena correre i rischi di ridotta sensibilità del pool testing per risparmiare qualche risorsa.

- La procedura adottata deve garantire la tracciabilità tra gli ID dei campioni individuali e gli ID dei pool.
- Per ridurre la potenziale contaminazione dei cobas® 5800/6800/8800 Systems, non trasferire i campioni nelle provette secondarie mentre i campioni si trovano sui rack a 5 posizioni Roche (RD5 e/o MPA e/o carrier per provette a 16 posizioni).
- Assicurarsi che le tecniche di manipolazione dei campioni siano appropriate, in modo da ridurre la contaminazione crociata tra i pool e i campioni originali dei pazienti.

Nota: la procedura per la creazione dei pool non si applica ai campioni salivari.

Metodi di pooling

1. Identificare una provetta secondaria destinata al pooling con un'apposita etichetta.
2. Associare i campioni che faranno parte del pool all'identificativo della provetta di pooling, creando un foglio di lavoro per questo scopo o utilizzando un sistema di tracciamento dei campioni validato.
3. Per la manipolazione dei campioni in sicurezza (cioè per il trasferimento del campione in una provetta secondaria), Roche consiglia l'uso di una cappa di sicurezza biologica (BSC) o di altre misure approvate.
4. Se il pool viene creato manualmente, è consigliabile manipolare solo i campioni di un pool alla volta.
5. Assicurarsi che ogni campione sia disponibile in un volume sufficiente per creare il pool e per eseguire un eventuale test di risoluzione (risoluzione del pool). Esempio: per i pool costituiti da 6 campioni occorrono almeno 100 µL di campione (per il pool) e 600 µL di campione (per il test di risoluzione), pertanto prima di creare il pool occorre avere a disposizione 700 µL di campione come volume minimo (Tabella 14).

Tabella 14 Volumi minimi per la creazione di un pool di campioni

Dimensioni pool	Volume necessario per il pool (ml)	Volume necessario per il test di risoluzione (ml)	Volume minimo necessario per la creazione di un pool (ml)
6	0,100	0,600	0,700
5	0,120	0,600	0,720
4	0,150	0,600	0,750
3	0,200	0,600	0,800
2	0,300	0,600	0,900

6. Utilizzando un micropipettatore calibrato e un puntale di pipettamento nuovo per ogni campione, preparare il pool pipettando con cura ogni singolo campione nella provetta secondaria destinata al pooling.
7. Dopo avere pipettato tutti i campioni nella provetta secondaria, miscelarli molto bene (pipettando su e giù). Procedere con cautela per prevenire la formazione di bolle d'aria, schiuma o aerosol durante la miscelazione.

8. Se il pool viene creato manualmente, è consigliabile confrontare visivamente se il volume del pool nella provetta secondaria appena preparata corrisponde al volume del pool in una provetta secondaria di riferimento (che contiene sicuramente il volume esatto del pool). Se il livello della provetta di pooling appena preparata è più basso o più alto del volume della provetta di pooling di riferimento, eliminare il pool preparato manualmente e prepararne uno nuovo.
9. Sottoporre il pool di campioni alla procedura descritta nella Figura 1 e nella Figura 2.

Classificazione dei risultati del pool e test di follow-up

L'interpretazione dei risultati del pool segue gli stessi criteri previsti per i risultati dei campioni individuali (sezione **Interpretazione dei risultati**).

- Se il pool genera un risultato negativo, tutti i campioni inclusi in quel pool saranno classificati come negativi. La refertazione dei risultati dovrebbe includere un commento in cui viene dichiarato l'utilizzo del pool testing. Per ulteriori informazioni sulla diminuzione della sensibilità nel pool testing, vedere la sezione **Avvertimenti e precauzioni**.
- Se il pool genera un risultato positivo o presunto positivo, ognuno dei campioni del pool dovrà essere analizzato individualmente e separatamente. Per avere la certezza che vengano analizzati i campioni individuali corretti, utilizzare il sistema di tracciamento definito dal laboratorio. I risultati del test eseguito sui campioni individuali prevalgono sul risultato del pool.

Esecuzione del test cobas® SARS-CoV-2 Qualitative sul cobas® 5800 System

La procedura del test è descritta dettagliatamente nella Guida Utente e/o nell'Assistenza Utente del cobas® 5800 System. La procedura è riassunta nella Figura 1.

Figura 1 Procedura per test cobas® SARS-CoV-2 Qualitative su cobas® 5800 System

1	Eeguire la procedura di accesso al sistema
2	Caricare i campioni sul sistema: <ul style="list-style-type: none">• Caricare i rack per campioni sul sistema• Il sistema si prepara automaticamente• Ordinare i test
3	Ricaricare i reagenti e i consumabili segnalati dal sistema: <ul style="list-style-type: none">• Caricare le cassette dei reagenti specifici per il test• Caricare i minirack per i controlli• Caricare i puntali di estrazione• Caricare i puntali di eluizione• Caricare le piastre di estrazione• Caricare le piastre di amplificazione• Caricare la cassetta MGP• Ricaricare il diluente per campioni• Ricaricare il reagente di lisi• Ricaricare il reagente di lavaggio
4	Avviare la seduta selezionando il pulsante Start nell'interfaccia utente; tutte le sedute successive si avvieranno automaticamente, a meno che non vengano posticipate manualmente
5	Rivedere ed esportare i risultati
6	Rimuovere e tappare le provette campione contenenti il volume minimo richiesto per eventuale uso futuro Pulire lo strumento: <ul style="list-style-type: none">• Scaricare i minirack per i controlli vuoti• Scaricare le cassette dei reagenti specifici per il test• Svuotare il cassetto per piastre di amplificazione• Svuotare i rifiuti liquidi• Svuotare i rifiuti solidi

Esecuzione del test cobas® SARS-CoV-2 Qualitative sui cobas® 6800/8800 Systems

La procedura del test è descritta dettagliatamente nella Guida Utente e/o nell'Assistenza Utente dei cobas® 6800/8800 Systems. La procedura è riassunta nella Figura 2.

Figura 2 Procedura del test cobas® SARS-CoV-2 Qualitative sui cobas® 6800/8800 Systems

- 1** Eseguire la procedura di accesso al sistema
Premere Start per preparare il sistema
Ordinare i test
- 2** Ricaricare i reagenti e i consumabili segnalati dal sistema:
 - Caricare la cassetta dei reagenti specifici per il test
 - Caricare le cassette dei controlli
 - Caricare i puntali di pipettamento
 - Caricare le piastre di estrazione
 - Caricare il reagente MGP
 - Caricare le piastre di amplificazione
 - Ricaricare il diluente per campioni
 - Ricaricare il reagente di lisi
 - Ricaricare il reagente di lavaggio
- 3** Caricare i campioni sul sistema:
 - Caricare i rack per campioni e i rack per puntali otturati sullo stesso modulo di inserimento dei campioni
 - Confermare che i campioni sono stati accettati dal modulo di trasferimento
- 4** Per avviare la seduta, scegliere il pulsante Avvio manuale nell'interfaccia utente o attendere l'avvio automatico dopo 120 minuti o se il batch è al completo
- 5** Rivedere ed esportare i risultati
- 6** Rimuovere e tappare le provette campione contenenti il volume minimo richiesto per eventuale uso futuro
Pulire lo strumento:
 - Scaricare le cassette dei controlli vuote
 - Svuotare il cassetto per piastre di amplificazione
 - Svuotare i rifiuti liquidi
 - Svuotare i rifiuti solidi

Risultati

La rilevazione del SARS-CoV-2 sul cobas® 5800/6800/8800 Systems avviene automaticamente per ogni singolo campione e controllo. Vengono visualizzati i risultati dei target per i singoli campioni, oltre alla validità del test e ai risultati complessivi dei controlli.

Controllo di qualità e validità dei risultati sul cobas® 5800 System

- Un controllo negativo tampone cobas® [BUF (-) C] e un controllo positivo [SARS-CoV-2 QL (+) C] vengono analizzati ogni 72 ore almeno o con ogni nuovo lotto del kit. È possibile aumentare la frequenza con cui sono programmati i controlli positivi e/o negativi in base alle procedure del laboratorio e/o ai regolamenti locali.
- Per verificare la validità dei risultati, controllare se nel software cobas® 5800 System e/o nel report sono presenti flag con risultati associati.

Il cobas® 5800 software considera automaticamente non validi i risultati in caso di fallimento del controllo negativo o dei controlli positivi.

NOTA: il cobas® 5800 System è preimpostato in modo che venga eseguita una serie di controlli (positivi e negativi) con ogni seduta; tuttavia è possibile configurare una frequenza inferiore, fino a 72 ore, in base alle procedure del laboratorio e/o ai regolamenti locali. Per maggiori informazioni, rivolgersi ad un tecnico Roche e/o all'assistenza clienti Roche.

Risultati dei controlli sul cobas® 5800 System

I risultati dei controlli sono visualizzati nell'app “Controls” del software cobas® 5800.

- I controlli sono contrassegnati come “validi” nella colonna del risultato del controllo se tutti i target del controllo sono validi. I controlli sono contrassegnati come “non validi” nella colonna del risultato del controllo se tutti i target del controllo sono non validi.
- Ai controlli “non validi” viene associato un avviso nella colonna degli avvisi. Nella vista dettagliata viene spiegato il motivo per cui il controllo è contrassegnato come non valido e vengono mostrati gli eventuali avvisi.
- Se uno dei controlli non è valido, è necessario analizzare di nuovo tutti i controlli e tutti i campioni associati.

Interpretazione dei risultati sul cobas® 5800 System

I risultati dei campioni sono visualizzati nell'app “Risultati” del software cobas® 5800 System.

Nel caso di un batch di controllo valido, verificare nel software cobas® 5800 System e/o nel report se sono presenti eventuali avvisi per ogni singolo campione. I risultati dovranno essere interpretati applicando i seguenti criteri:

Tabella 15 Esempio di visualizzazione dei risultati del test cobas® SARS-CoV-2 Qualitative sul cobas® 5800 System

ID campione*	Test	Risultato di controllo	Flag**	Stato	Risultato		Data/ora creazione
Sample_01	SCoV2-QL	Valid		Released	SCoV2 Negative	PanSarβ Negative	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_C1	SCoV2-QL	Invalid		Released	Invalid	Invalid	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_B1	SCoV2-QL	Valid		Released	SCoV2 Negative	PanSarβ Positive	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_B2	SCoV2-QL	Valid		Released	SCoV2 Positive	PanSarβ Positive	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_D1	SCoV2-QL	Valid		Released	SCoV2 Negative	PanSarβ Negative	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_A6	SCoV2-QL	Valid		Released	SCoV2 Positive	PanSarβ Negative	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_E1	SCoV2-QL	Valid		Released	SCoV2 Positive	Invalid	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_A2	SCoV2-QL	Valid		Released	Invalid	PanSarβ Positive	7/7/2021 8:27:39 AM

* La tabella si applica a tutti i tipi di campioni utilizzati.

** La panoramica dei risultati mostra il simbolo di una bandierina in caso di risultati non validi. Le descrizioni dei flag sono riportate nei dettagli dei risultati.

- I campioni associati a un batch di controllo valido sono mostrati come “Validi” nella colonna “Risultato di controllo” se tutti i risultati dei target del controllo sono stati indicati come validi nel report. I campioni associati a un batch di controllo non riuscito sono mostrati come “Non validi” nella colonna “Risultato di controllo” se i risultati di controllo sono indicati come non validi nel report.
- Se i controlli associati di un risultato campione sono non validi, verrà aggiunto un flag specifico al risultato campione nel modo seguente:
 - Q05D: validazione dei risultati non riuscita a causa di un controllo positivo non valido.
 - Q06D: validazione dei risultati non riuscita a causa di un controllo negativo non valido.
- I valori nella colonna “Risultato” relativi ai singoli risultati target dei campioni devono essere interpretati nel modo indicato in Tabella 15.
- Se uno o più target dei campioni sono contrassegnati con “Non valido”, il software cobas® 5800 mostra un flag nella colonna “Flag”. Nella vista dettagliata viene spiegato il motivo per cui i target dei campioni sono contrassegnati come non validi e vengono mostrati gli eventuali avvisi.

Controllo di qualità e validità dei risultati sui cobas® 6800/8800 Systems

- In ogni batch sono inclusi un cobas® Buffer Negative Control [BUF (-) C] e un Positive Control [SARS-CoV-2 QL (+)C].
- Verificare se, nel software dei cobas® 6800/8800 Systems e/o nel report, sono presenti avvisi e risultati ad essi associati, per accertarsi della validità del batch.
- Per una descrizione di tutti i flag, fare riferimento alla Guida Utente cobas® 6800/8800 Systems.
- Il batch è valido se non ci sono flag per nessun controllo. Se il batch non è valido, ripetere il test sull'intero batch.

La validazione dei risultati viene eseguita automaticamente dal software dei cobas® 6800/8800 Systems sulla base delle prestazioni dei controlli negativi e positivi.

Interpretazione dei risultati sui cobas® 6800/8800 Systems

Se un batch è valido, verificare nel software dei cobas® 6800/8800 Systems e/o nel report se sono presenti flag per ogni singolo campione. I risultati dovranno essere interpretati applicando i seguenti criteri:

- Un batch valido può includere risultati dei campioni validi e non validi.
- Nella Tabella 16 sono riportati alcuni esempi di visualizzazione dei risultati per il test cobas® SARS-CoV-2 Qualitative.
- Le colonne “Valido” e “Risultato totale” non sono attinenti ai risultati dei campioni per il test cobas® SARS-CoV-2 Qualitative.
- È possibile che vengano generati risultati non validi per una o più combinazioni di target: questi verranno segnalati in modo specifico per ogni target. Se un risultato di un target non è valido, non è possibile stabilire se quel target è presente o assente.
- Gli altri risultati iniziali validi dei target possono essere interpretati secondo le indicazioni fornite nella Tabella 17.

Tabella 16 Esempio di visualizzazione dei risultati del test cobas® SARS-CoV-2 Qualitative sui cobas® 6800/8800 Systems

Test	ID campione	Valido*	Flag	Tipo di campione	Risultato totale*	Target 1	Target 2
SCoV2-QL	Sample_01	NA		VTM	NA	SCoV2 Negative	PanSarB Negative
SCoV2-QL	Sample_C1	NA	Y40T	VTM	NA	Invalid	Invalid
SCoV2-QL	Sample_B1	NA		VTM	NA	SCoV2 Negative	PanSarB Positive
SCoV2-QL	Sample_B2	NA		VTM	NA	SCoV2 Positive	PanSarB Positive
SCoV2-QL	Sample_D1	NA		VTM	NA	SCoV2 Negative	PanSarB Negative
SCoV2-QL	Sample_A6	NA		VTM	NA	SCoV2 Positive	PanSarB Negative
SCoV2-QL	Sample_E1	NA	C01H2	VTM	NA	SCoV2 Positive	Invalid
SCoV2-QL	Sample_A2	NA	C01H1	VTM	NA	Invalid	PanSarB Positive
SCoV2-QL	C161420284090428828404	Yes		(-) Ctrl	Valid	Valid	Valid
SCoV2-QL	C161420284093009580264	Yes		SCoV2-QL (+) C	Valid	Valid	Valid

* Le colonne “Valido” e “Risultato totale” non sono attinenti ai risultati dei campioni per il test cobas® SARS-CoV-2 Qualitative. Per istruzioni specifiche sull'interpretazione dei risultati del test, fare riferimento alla Tabella 17, Interpretazione dei risultati del test cobas® SARS-CoV-2 Qualitative.

Tabella 17 Interpretazione dei risultati del test **cobas® SARS-CoV-2 Qualitative**

Target 1	Target 2	Interpretazione
SCoV2 Positive	PanSarb Positive	Tutti i risultati dei target sono validi. RNA di SARS-CoV-2 rilevato.
SCoV2 Positive	PanSarb Negative	Tutti i risultati dei target sono validi. RNA di SARS-CoV-2 rilevato. Un risultato positivo per Target 1 e negativo per Target 2 è indicativo di 1) un campione con concentrazioni prossime o inferiori al limite di sensibilità del test; 2) una mutazione nella regione target di Target 2 oppure 3) altri fattori.
SCoV2 Negative	PanSarb Positive	Tutti i risultati dei target sono validi. Presunta positività all'RNA di SARS-CoV-2. Un risultato negativo per Target 1 e un risultato positivo per Target 2 sono indicativi di 1) un campione con concentrazioni prossime o inferiori al limite di sensibilità del test; 2) una mutazione nella regione target di Target 1 nei siti di legame degli oligonucleotidi; oppure 3) un'infezione con un altro Sarbecovirus (ad esempio, SARS-CoV o un altro Sarbecovirus la cui infettività per gli esseri umani non è nota) oppure 4) altri fattori. Nel caso di campioni con un risultato di presunta positività, potrebbe essere necessario eseguire ulteriori test di conferma per differenziare tra SARS-CoV-2 e SARS-CoV-1 o altri Sarbecovirus, la cui infettività per gli esseri umani non è nota, a scopo epidemiologico o per la gestione clinica.
SCoV2 Negative	PanSarb Negative	Tutti i risultati dei target sono validi. RNA di SARS-CoV-2 non rilevato.
SCoV2	Invalid	Non tutti i risultati dei target sono validi. RNA di SARS-CoV-2 rilevato.
Invalid	PanSarb Positive	Non tutti i risultati dei target sono validi. Presunta positività all'RNA di SARS-CoV-2. Nel caso di campioni con un risultato di presunta positività, potrebbe essere necessario eseguire ulteriori test di conferma per differenziare tra SARS-CoV-2 e SARS-CoV-1 o altri Sarbecovirus, la cui infettività per gli esseri umani non è nota, a scopo epidemiologico o per la gestione clinica.
SCoV2 Negative	Invalid	Non tutti i risultati dei target sono validi. È necessario analizzare di nuovo il campione. Se il risultato è ancora non valido, è necessario richiedere un nuovo campione.
Invalid	PanSarb Negative	Non tutti i risultati dei target sono validi. È necessario analizzare di nuovo il campione. Se il risultato è ancora non valido, è necessario richiedere un nuovo campione.
Invalid	Invalid	Tutti i risultati dei target sono non validi.* È necessario analizzare di nuovo il campione. Se il risultato è ancora non valido, è necessario richiedere un nuovo campione.

* Per ulteriori dettagli, consultare la sezione **Limiti della procedura**.

Limiti della procedura

- Il test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative è stato valutato esclusivamente per l'uso con i seguenti prodotti: **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative Control Kit, **cobas**® Buffer Negative Control Kit, **cobas omni** MGP Reagent, **cobas omni** Lysis Reagent, **cobas omni** Specimen Diluent e **cobas omni** Wash Reagent per l'utilizzo sui **cobas**® 5800/6800/8800 Systems.
- La quantificazione dell'RNA di SARS-CoV-2 può essere influenzata dai metodi di raccolta del campione, da fattori legati al paziente (ad esempio, la presenza di sintomi) e/o dallo stadio dell'infezione.
- L'affidabilità dei risultati è influenzata dal metodo di raccolta, conservazione e manipolazione dei campioni.
- A causa della natura del campione salivare e della variabilità del campione individuale del paziente, potrebbe essere generato un numero più alto di coaguli e di campioni non validi. Inoltre, la presenza di particelle di cibo e di livelli aumentati di mucina, indicata dal potenziale scolorimento dei campioni, potrebbero causare errori durante il trattamento dei campioni salivari. Per sapere quali precauzioni adottare, durante la raccolta dei campioni, per raggiungere un livello ottimale di prestazioni, consultare la sezione **Raccolta dei campioni di saliva**.
- Occasionalmente i campioni salivari inviati in laboratorio possono causare un errore di pipettamento (ad esempio, per la presenza di un coagulo o altro tipo di ostruzione) sui **cobas**® 5800/6800/8800 Systems. Prima di ripetere il test, trattare i campioni in cui erano stati rilevati i coaguli nella fase iniziale aggiungendo un ciclo di centrifugazione a 2000 g per 1 minuto, quindi ricaricare i campioni sullo strumento. Durante la centrifugazione potrebbero essere prodotti aerosol. Per evitare qualsiasi contaminazione o la trasmissione del virus, manipolare i campioni centrifugati con attenzione.
- Il test è destinato all'uso per la rilevazione dell'RNA di SARS-CoV-2 nei campioni prelevati con tamponi nasali, nasofaringei e orofaringei in Copan UTM-RT System (UTM-RT) o BD™ Universal Viral Transport System (UVT) e nei campioni prelevati con tamponi nasali in **cobas**® PCR Media e in soluzione fisiologica 0,9%. Inoltre il test è destinato all'uso per la rilevazione dell'RNA di SARS-CoV-2 nei campioni di saliva liquefatta, con soluzione fisiologica 0,9%. L'uso di altri tipi di campioni con il test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative può generare risultati non accurati.
- Come accade con tutti i test molecolari, le mutazioni comprese nelle regioni target del test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative potrebbero influenzare il legame del primer e/o della sonda e impedire al test di rilevare la presenza del virus.
- A causa delle differenze intrinseche tra le tecnologie, si consiglia agli utenti, prima di passare da una tecnologia a un'altra, di svolgere uno studio sulla correlazione tra i metodi nel proprio laboratorio, così da qualificare tali differenze. Non è dunque prevedibile una concordanza percentuale del 100% tra i risultati, proprio a causa delle differenze descritte tra le tecnologie. Si consiglia agli utenti di elaborare norme/procedure specifiche.
- Si potrebbero ottenere risultati falsi negativi o non validi dovuti alle interferenze. Il controllo interno è incluso nel kit **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative per aiutare ad identificare i campioni che contengono sostanze potenzialmente interferenti con l'estrazione degli acidi nucleici e l'amplificazione PCR.
- L'aggiunta dell'enzima AmpErase al reagente Master Mix **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative consente l'amplificazione selettiva dell'RNA target; è tuttavia necessario evitare la contaminazione dei reagenti rispettando le buone pratiche di laboratorio e attenendosi alle procedure descritte in queste istruzioni per l'uso.

Uso del pool testing in base alla prevalenza

L'uso del pool testing consente al laboratorio di aumentare la produttività nel testare le popolazioni con bassa prevalenza di SARS-CoV-2. Nelle popolazioni con prevalenza più alta, invece, potrebbero essere più indicati pool di dimensioni più piccole o test dei campioni individuali.

Per decidere quale strategia di pool testing adottare, un laboratorio deve valutare se il pool testing è idoneo al contesto specifico, sulla base del tasso di positività della popolazione e sulla base dell'efficienza del flusso di lavoro con i pool. Il laboratorio potrebbe anche tenere conto della sensibilità del pool testing sulla base del limite di sensibilità del test.

La Tabella 18 riporta l'efficienza massima stimata, sulla base dell'uso di pool composti da n campioni e sulla base della percentuale di campioni positivi per SARS-CoV-2 in una determinata popolazione.

Tabella 18 Efficienza del pool testing sulla base della prevalenza

P, percentuale di soggetti positivi nella popolazione testata	n_{efficienza max} (dove n corrisponde all'efficienza massima)	Efficienza (F) del pool testing con pool composti da n campioni (aumento massimo del numero di pazienti sottoposti al test quando si adotta la strategia di n-pooling di Dorfman)
1-4%	6	4,44-2,60
5-6%	6	2,32-2,10
7-12%	6	1,92-1,42
13-25%	6	1,36-1,01
1-4%	5	4,02-2,60
5-6%	5	2,35-2,15
7-12%	5	1,98-1,49
13-25%	5	1,43-1,04
1-4%	4	3,46-2,50
5-6%	4	2,30-2,13
7-12%	4	1,99-1,54
13-25%	4	1,48-1,07
1-4%	3	2,75-2,23
5-6%	3	2,10-1,99
7-12%	3	1,89-1,53
13-25%	3	1,48-1,10
1-4%	2	1,92-1,73
5-6%	2	1,67-1,62
7-12%	2	1,57-1,38
13-25%	2	1,35-1,07

Poiché un pool positivo costringe a ripetere il test su tutti i campioni individuali che compongono quel pool, l'efficienza della strategia di pool testing dipende dal tasso di positività. L'efficienza (F) pool testing con pool composti da N campioni per il tasso di positività (P) può essere calcolata applicando la formula $F=1/(1+1/n-(1-P)n)$. L'efficienza (F) indica quanti campioni in più potrebbero essere analizzati, rispetto al numero di campioni individuali, utilizzando un pool di N campioni. Ad esempio, una strategia che prevede l'uso di pool composti da 6 campioni aumenterà di 2,10 volte il numero dei campioni analizzati per il tasso di positività P del 6% (F = 2,10). Se F = 2,10, con 1000 test sarà possibile analizzare mediamente 2100 campioni.

Valutazione delle prestazioni non cliniche

Sensibilità analitica (limite di sensibilità) con i tipi di campioni prelevati tramite tampone

Gli studi sul limite di sensibilità (Limit of Detection, LoD) determinano la concentrazione minima di SARS-CoV-2 alla quale il virus è rilevabile nel 95% o più di tutti i replicati che hanno generato risultati positivi (veri positivi).

Per determinare il valore LoD, lo standard internazionale dell'OMS per l'RNA di SARS-CoV-2 (codice NIBSC: 20/146) è stato diluito in una matrice clinica simulata. In totale sono stati analizzati 5 livelli di concentrazione e 3 serie di diluizioni indipendenti, con un totale di 24 replicati per livello di concentrazione e lotto e con ulteriori 60 replicati di un campione bianco (ovvero pool di campioni clinici).

Come mostrano la Tabella 19 e la Tabella 20, i livelli di concentrazione con tassi di successo osservati maggiori o uguali al 95% sono 250 UI/ml e 125 UI/ml, rispettivamente per SARS-CoV-2 (Target 1) e pan-Sarbecovirus (Target 2); i tassi di successo del 95% previsti dal modello Probit sono 200 UI/ml e 102 UI/ml, rispettivamente per SARS-CoV-2 (Target 1) e pan-Sarbecovirus (Target 2).

Tabella 19 Riepilogo dei valori LoD per SARS-CoV-2 con lo standard internazionale dell'OMS (codice NIBSC: 20/146)

Ceppo virale	Lotto del kit	Probit 95% [UI/ml]	IC al 95% di Probit [UI/ml]	Tasso di successo ≥ 95% [UI/ml]	Ct medio con tasso di successo ≥ 95%
Standard internazionale dell'OMS per l'RNA di SARS-CoV-2 (codice NIBSC: 20/146)	Lotto 1	202	157-319	250	33,2
	Lotto 2	121	97-183	125	34,1
	Lotto 3	259	196-413	250	33,2
	Lotto 1-3	200	170-252	250	33,4

Tabella 20 Riepilogo dei valori LoD per pan-Sarbecovirus con lo standard internazionale dell'OMS (codice NIBSC: 20/146)

Ceppo virale	Lotto del kit	Probit 95% [UI/ml]	IC al 95% di Probit [UI/ml]	Tasso di successo ≥ 95% [UI/ml]	Ct medio con tasso di successo ≥ 95%
Standard internazionale dell'OMS per l'RNA di SARS-CoV-2 (codice NIBSC: 20/146)	Lotto 1	83	64-127	125	35,2
	Lotto 2	67	46-454	125	36,0
	Lotto 3	132	99-233	125	34,8
	Lotto 1-3	102	83-140	125	35,3

Inoltre, per determinare la sensibilità del test è stato utilizzato un virus coltivato di un isolato ottenuto da un paziente negli Stati Uniti (USA-WA1/2020, numero di catalogo NR-52281, numero di lotto 70033175, 2,8E+05 TCID₅₀/ml[§]) diluito in una matrice clinica simulata. In tutto sono state analizzate 7 concentrazioni, con diluizioni seriali 1:3, per un totale di 21 replicati per concentrazione, con ulteriori 10 replicati di un campione bianco (ovvero una matrice clinica simulata).

Come illustrato nella Tabella 21, la concentrazione con tassi di successo maggiori o uguali al 95% è di 0,009 e di 0,003 TCID₅₀/ml, rispettivamente per SARS-CoV-2 (Target 1) e per pan-Sarbecovirus (Target 2). Come illustrato nella Tabella 22, i tassi di successo del 95% previsti dal modello Probit erano di 0,007 e 0,004 TCID₅₀/ml, rispettivamente per SARS-CoV-2 (Target 1) e di pan-Sarbecovirus (Target 2).

Tabella 21 Determinazione del valore LoD con il ceppo USA-WA1/2020

Ceppo	Concentrazione [TCID ₅₀ /ml]	Totale risultati validi	Tasso di successo [%]**		Ct medio*	
			Target 1	Target 2	Target 1	Target 2
USA-WA1/2020* (concentrazione stock 2,8E+05 TCID ₅₀ /ml) Lotto 70033175***	0,084	21	100	100	31,0	33,0
	0,028	21	100	100	31,8	34,1
	0,009	21	100	100	32,7	35,2
	0,003	21	38,1	100	33,5	36,4
	0,001	21	0	52,4	n/d	37,9
	0,0003	21	0	14,3	n/d	37,2
	0,0001	21	0	9,5	n/d	38,5
	0 (bianco)	10	0	0	n/d	n/d

* Il seguente reagente è stato depositato dai CDC (Centers for Disease Control and Prevention) e ottenuto tramite BEI Resources, NIAID, NIH: SARS-Related Coronavirus 2, Isolate USA-WA1/2020, NR-52281.

** Tutti i replicati con Target 1 positivo erano positivi anche per Target 2.

*** In base alle informazioni fornite nel Certificato di analisi del fornitore, 1 TCID₅₀/ml equivale a 7393 equivalenti genomici in base alla ddPCR.

Tabella 22 Tassi di successo del 95% previsti dal modello Probit con il ceppo USA-WA1/2020

Ceppo	Tasso di successo del 95% previsto dal modello Probit [TCID ₅₀ /ml]	
	Target 1	Target 2
USA-WA1/2020 (concentrazione stock 2,8E+05 TCID ₅₀ /ml)	0,007 (IC 95%: 0,005-0,036)	0,004 (IC 95%: 0,002-0,009)

Sensibilità analitica (limite di sensibilità) con i campioni salivari

Gli studi sul limite di sensibilità (Limit of Detection, LoD) determinano la concentrazione minima di SARS-CoV-2 alla quale il virus è rilevabile nel 95% o più di tutti i replicati che hanno generato risultati positivi (veri positivi).

Per determinare il valore LoD, lo standard internazionale dell'OMS per l'RNA di SARS-CoV-2 (codice NIBSC: 20/146) è stato diluito nei pool di campioni clinici salivari negativi. In totale sono stati analizzati 8 livelli di concentrazione e 3 serie di diluizioni/pool di saliva indipendenti, con un totale di 32 replicati per livello di concentrazione e lotto e con ulteriori 96 replicati di un campione bianco (ovvero pool di campioni clinici).

Come mostrano la Tabella 23 e la Tabella 24, i livelli di concentrazione con tassi di successo osservati maggiori o uguali al 95% sono 150 UI/ml e 75 UI/ml, rispettivamente per SARS-CoV-2 (Target 1) e pan-Sarbecovirus (Target 2); i tassi di successo del 95% previsti dal modello Probit sono 92 UI/ml e 72 UI/ml, rispettivamente per SARS-CoV-2 (Target 1) e pan-Sarbecovirus (Target 2).

Tabella 23 Riepilogo dei valori LoD per SARS-CoV-2 con lo standard internazionale dell'OMS (codice NIBSC: 20/146)

Ceppo virale	Lotto del kit	Probit 95% [UI/ml]	IC al 95% di Probit [UI/ml]	Tasso di successo ≥ 95% [UI/ml]	Ct medio con tasso di successo ≥ 95%
Standard internazionale dell'OMS per l'RNA di SARS-CoV-2 (codice NIBSC: 20/146)	Lotto 1	102	76-156	150	34,0
	Lotto 2	92	71-140	150	33,9
	Lotto 3	82	64-121	150	33,8
	Lotto 1-3	92	78-114	150	33,9

Tabella 24 Riepilogo dei valori LoD per pan-Sarbecovirus con lo standard internazionale dell'OMS (codice NIBSC: 20/146)

Ceppo virale	Lotto del kit	Probit 95% [UI/ml]	IC al 95% di Probit [UI/ml]	Tasso di successo ≥ 95% [UI/ml]	Ct medio con tasso di successo ≥ 95%
Standard internazionale dell'OMS per l'RNA di SARS-CoV-2 (codice NIBSC: 20/146)	Lotto 1	62	48-94	75	36,6
	Lotto 2	75	54-128	150	35,6
	Lotto 3	79	58-130	75	36,5
	Lotto 1-3	72	60-92	75	36,5

Inclusività

L'inclusività del test cobas® SARS-CoV-2 Qualitative per la rilevazione di SARS-CoV-2 è stata confermata analizzando 9 ceppi di SARS-CoV-2, tra cui 6 varianti. Nella Tabella 25 sono riportati i valori più bassi dell'analita target ai quali tutti e 4 i replicati analizzati hanno prodotto un risultato positivo.

Tabella 25 Dati riassuntivi sull'inclusività

Ceppo	Numero di catalogo	Numero di lotto	Concentrazione del test con il 100% di positività
Hong Kong/VM20001061/2020	0810590CFHI	325659	1,06E+02 cp/ml
Italy-INMI1	0810589CFHI	325658	1,00E+02 cp/ml
USA-WA1/2020	0810587CFHI	325656	5,03E+01 cp/ml
UK (B.1.1.7)	0810614CFHI	326230	2,4E+01 cp/ml
Japan/Brazil (P.1)	NR-54982	70042875	1,9E+02 cp/ml
South Africa (B.1.351)	0810613CFHI	326229	2,4E+01 cp/ml
US NY (B.1.526)	NR-55359	70043342	1,9E+02 cp/ml
India (B.1.617.1)	NR-55486	70044706	2,5E+02 cp/ml
India (B.1.617.2)	NR-55611	70045238	7,0E+01 cp/ml

Precisione

La precisione all'interno dello stesso laboratorio è stata esaminata con un pannello di colture di SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020, inattivate con il calore) diluite in una matrice clinica simulata in terreno di trasporto universale. Le fonti di variabilità sono state esaminate con un pannello composto da 3 livelli di concentrazione, con 3 lotti di reagenti cobas® SARS-CoV-2 Qualitative e 3 strumenti, nell'arco di 15 sessioni di lavoro (2 sedute/giorno × 3 strumenti × 5 giorni/strumento) per complessive 30 sedute. Nella Tabella 26 è riportata una descrizione del pannello per lo studio di precisione e i tassi di positività osservati. Tutti i componenti del pannello negativo hanno generato risultati negativi in questo studio. L'analisi della deviazione standard e del coefficiente di variazione (CV) percentuale dei valori soglia (Ct) generati dai test eseguiti sui membri positivi del pannello (Tabella 27) ha prodotto un CV totale (%) compreso tra l'1,1% e il 2,2% per il test cobas® SARS-CoV-2 Qualitative.

Tabella 26 Riepilogo della precisione intra-laboratorio

Target	Componente del pannello	Livello (× LoD)	Risultati positivi	Risultati totali	% di positività	Limite inferiore IC al 95% bilaterale	Limite superiore IC al 95% bilaterale
Target 1 (SARS-CoV-2)	Positivo debole	~0,3×	9	90	10%	5%	18%
	Positivo basso	~1,0×	82	90	91%	83%	96%
	Positivo moderato	~3,0×	90	90	100%	96%	100%
Target 2 (pan-Sarbecovirus)	Positivo debole	~0,3×	31	90	34%	25%	45%
	Positivo basso	~1,0×	84	90	93%	86%	97%
	Positivo moderato	~3,0×	90	90	100%	96%	100%
N/A	Negativo	Vuoto	0	90	0%	0%	4%

Tabella 27 Media complessiva, deviazione standard e coefficiente di variazione (%) per i valori Ct per ogni membro del pannello positivo

Target	Livello (× LoD)	Tasso di suc- cesso	Ct medio	Tra strumenti		Tra lotti		Tra giorni		Tra sedute		Nella stessa seduta		Totale	
				DS	CV%	DS	CV%	DS	CV%	DS	CV%	DS	CV%	DS	CV%
Target 1 (SARS-CoV-2)	~0,3×	10,0%	32,51	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	1,4	0,5	1,4
	~1,0×	91,1%	32,1	0,0	0,0	0,2	0,6	0,1	0,3	0,0	0,0	0,6	1,8	0,6	1,9
	~3,0×	100,0%	31,18	0,0	0,0	0,2	0,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,9	0,4	1,1
Target 2 (pan- Sarbecovirus)	~0,3×	34,4%	35,36	0,0	0,0	0,5	1,3	0,3	0,8	0,1	0,2	0,5	1,5	0,8	2,2
	~1,0×	93,3%	34,21	0,0	0,0	0,1	0,3	0,2	0,6	0,0	0,0	0,7	2	0,7	2,2
	~3,0×	100,0%	32,9	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	1,1	0,4	1,1

Specificità analitica/reattività crociata

Per valutare la specificità analitica del test cobas® SARS-CoV-2 Qualitative è stato analizzato un pannello costituito da 48 virus, batteri e funghi (tra quelli comunemente presenti nel tratto respiratorio). Gli organismi elencati nella Tabella 28 sono stati aggiunti a concentrazioni pari a circa 1×10^5 unità/ml per i virus e circa 1×10^6 unità/ml per gli altri organismi, se non diversamente specificato.

I test sono stati eseguiti con ogni potenziale organismo interferente, con e senza il target di SARS-CoV-2 (aggiunto a $\sim 3 \times \text{LoD}$). Nessuno degli organismi ha interferito con le prestazioni del test. I test eseguiti sul virus SARS-CoV-1 hanno generato un risultato positivo per pan-Sarbecovirus, come da previsione.

Tabella 28 Risultati del test di reattività crociata

Microrganismo	Concentrazione
Coronavirus umano 229E	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Coronavirus umano OC43	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Coronavirus umano HKU1	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Coronavirus umano NL63	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Coronavirus MERS	1,0E+05 equivalente genomico/ml
Coronavirus SARS	1,0E+05 PFU/ml
Adenovirus B (tipo 34)	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Bocavirus	1,0E+05 cp/ml
Citomegalovirus	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Virus di Epstein Barr	1,0E+05 cp/ml
Metapneumovirus umano (hMPV)	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Virus del morbillo	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Virus della parotite	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Virus parainfluenzale tipo 1	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Virus parainfluenzale tipo 2	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Virus parainfluenzale tipo 3	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Virus parainfluenzale tipo 4	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Influenza A (H1N1)	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml

Microrganismo	Concentrazione
Virus dell'influenza A (H1N1-2009, H1N3, H3N2)	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Influenza B	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Enterovirus E (tipo 1)	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Parechovirus	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
Virus respiratorio sinciziale	1,0E+05 PFU/ml
Rinovirus	1,0E+05 TCID ₅₀ /ml
<i>Candida albicans</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1,0E+06 TCID ₅₀ /ml
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Escherichia coli</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Lactobacillus gasseri</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Legionella pneumophila</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Legionella jordanis (non-pneumophila)</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1,0E+06 cellule/ml
<i>Neisseria elongata</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Neisseria meningitidis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	1:20 del campione del paziente
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Streptococcus salivarius</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Bordetella pertussis</i>	1,0E+06 CFU/ml
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,0E+06 CFU/ml
Lavaggio nasale in pool	1:20 del campione del paziente

Interferenze

Sono stati valutati gli effetti delle sostanze esogene potenzialmente secrete nei campioni respiratori (Tabella 29). Ogni potenziale sostanza interferente è stata analizzata a livelli pari o superiori a quelli di rilevanza clinica, in una matrice clinica simulata negativa e stabilizzata in terreno di trasporto universale, con e senza il target SARS-CoV-2 (aggiunto a $\sim 3 \times \text{LoD}$).

Nessuna delle sostanze ha interferito con le prestazioni del test generando falsi risultati negativi, falsi risultati positivi o risultati non validi.

Tabella 29 Elenco delle sostanze esogene sottoposte al test di interferenza

Sostanza	Concentrazione
Oximetazolina	0,011 mg/ml
Galphimia glauca, Luffa operculata, Sabadilla	0,023 mg/ml
Lidocaina e fenilefrina	2,68 mg/ml
Budesonide	0,039 mg/ml
Fenolo	0,47 mg/ml
Fluticasone propionato	166,67 µg/ml
Mupirocina	0,20 mg/ml
Zanamivir	0,0015 mg/ml
Oseltamivir	0,0073 mg/ml
Benzocaina e mentolo	5,00 mg/ml
Tobramicina	0,018 mg/ml
Vaselina	1% (p/v)
Nicotina	1% (p/v)
Unguento a base di olio sintetico di eucalipto, canfora e mentolo	1% (p/v)
NaCl 0,65%, fenilcarbinolo, cloruro di benzalconio	1% (p/v)

È stata inoltre valutata l'interferenza delle sostanze endogene che potrebbero trovarsi nei campioni respiratori (Tabella 30). Ogni potenziale sostanza interferente è stata analizzata a livelli pari o superiori a quelli di rilevanza clinica, in una matrice clinica simulata negativa e stabilizzata in terreno di trasporto universale, con e senza il target SARS-CoV-2 (aggiunto a $\sim 3 \times \text{LoD}$).

Nessuna delle sostanze ha interferito con le prestazioni del test generando falsi risultati negativi, falsi risultati positivi o risultati non validi.

Tabella 30 Elenco delle sostanze endogene sottoposte al test di interferenza

Sostanza	Concentrazione
DNA genomico umano	20 ng/µl
Muco	Un tampone di espettorato/ml
Cellule mononucleate da sangue periferico umano (PBMC)	1,0E+03 cellule/µl
Sangue intero umano	1% (v/v)
Sangue intero umano	2% (v/v)
Sangue intero umano	5% (v/v)

Equivalenza tra matrici: UTM-RT/UVT, cobas® PCR Media e soluzione fisiologica 0,9%

È stata valutata l'equivalenza tra i diversi terreni di raccolta (UTM-RT/UVT, cobas® PCR Media e soluzione salina). L'equivalenza tra UTM-RT/UVT e cobas® PCR Media è stata valutata utilizzando lo standard internazionale dell'OMS per l'RNA di SARS-CoV-2 (codice NIBSC: 20/146). Lo standard internazionale dell'OMS è stato impiegato per formulare una concentrazione target pari a circa $2 \times \text{LoD}$ (positivo basso) e $4 \times \text{LoD}$ (positivo moderato) in campioni clinici individuali negativi, raccolti a coppie e stabilizzati in Universal Transport Media (UTM-RT/UVT) o cobas® PCR Media (CPM).

L'equivalenza tra UTM-RT/UVT e soluzione fisiologica 0,9% è stata valutata utilizzando il virus coltivato (ceppo USA-WA1/2020). Il virus coltivato è stato impiegato per formulare una concentrazione target pari a circa $2 \times \text{LoD}$ (positivo basso) e $4 \times \text{LoD}$ (positivo moderato) in campioni clinici individuali negativi, raccolti a coppie e stabilizzati in Universal Transport Media (UTM-RT/UVT) o soluzione fisiologica 0,9% (NaCl).

Per ogni tipo di terreno di trasporto sono stati analizzati almeno 20 replicati per ogni campione positivo basso e 10 replicati per ogni campione positivo moderato. Tutti i replicati sono risultati positivi per SARS-CoV-2 in tutti i 3 tipi di terreni di trasporto. I terreni di trasporto UTM-RT/UVT, cobas® PCR Media e soluzione fisiologica 0,9% sono idonei all'uso con il test cobas® SARS-CoV-2 Qualitative.

Tasso globale d'errore del sistema

Il tasso globale d'errore del sistema è stato valutato analizzando 100 campioni di una matrice clinica simulata, arricchita con lo standard internazionale dell'OMS per l'RNA di SARS-CoV-2 (isolato England/02/2020 inattivato con il calore-acido, codice NIBSC: 20/146) fino ad una concentrazione pari a circa $3 \times \text{LoD}$. Dai risultati dello studio si evince che tutti i replicati hanno generato risultati validi e positivi per SARS-CoV-2, per un tasso globale d'errore del sistema dello 0% con un limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% unilaterale del 2,95%.

Contaminazione crociata

Sono stati svolti alcuni studi per valutare la potenziale contaminazione crociata nei cobas® 6800/8800 Systems quando viene eseguito il test cobas® SARS-CoV-2 Qualitative. La contaminazione crociata può essere la causa di risultati falsi positivi. In questo studio sulle prestazioni, il test cobas® SARS-CoV-2 Qualitative è stato eseguito alternando i campioni positivi con alta carica virale con i campioni negativi nel corso di più sedute, in modo da determinare il tasso di contaminazione da campione a campione. Il risultato è stato 0,0% (0 su 239; con limite superiore IC al 95% unilaterale dell'1,25%) per i campioni raccolti in UTM e 0,6% (3 su 480; con IC al 95% compreso tra 0,1% e 1,8%) per i campioni salivari. I campioni positivi con alta carica virale inclusi nello studio erano stati preparati in modo tale da generare un valore Ct che superasse il 95° percentile di tutti i campioni positivi osservati attraverso il monitoraggio del mondo reale con il test cobas® SARS-CoV-2 Qualitative (> 10 milioni di risultati). Le probabilità di imbattersi in campioni di questo tipo nell'uso routinario del test cobas® SARS-CoV-2 Qualitative sono proporzionali alla prevalenza di SARS-CoV-2 nella popolazione esaminata. Di conseguenza, è probabile che il tasso di contaminazione crociata da campione a campione, relativamente ai campioni salivari nell'uso routinario del test cobas® SARS-CoV-2 Qualitative, sia inferiore a $0,6\% \times 5\% \times \text{prevalenza di SARS-CoV-2}$ (in percentuale) tra la popolazione esaminata. Anche con una prevalenza presunta del 10%, il tasso di contaminazione crociata stimato dovrebbe essere $0,6\% \times 5\% \times 10\% = 0,003\%$.

Prestazioni con i pool di campioni

Sono state valutate le prestazioni del test cobas® SARS-CoV-2 Qualitative quando si analizzano campioni nasofaringei raccolti in UTM o UVT su un cobas® 6800 System e un cobas® 8800 System. Sono stati analizzati 30 campioni positivi, sia individualmente, sia in pool composti da 6 campioni (1 positivo e 5 negativi), sia in pool composti da 3 campioni (1 positivo e 2 negativi). Inoltre i campioni negativi sono stati analizzati sia individualmente, sia in 20 pool negativi composti da 6 campioni, sia in 20 pool negativi composti da 2 campioni.

I 30 campioni individuali positivi presentavano valori Ct per il Target 2 pan-Sarbecovirus compresi fra 15,1 e 35,3, incluso un sottoinsieme di 8 campioni con bassa positività (circa il 27% del totale) che presentavano valori Ct per il Target 2 compresi fra 33,4 e 35,3. Il sottoinsieme di campioni positivi bassi rientravano nel target Ct 2-3 (effettivo 1,1-3) del Ct medio per il Target 2 al limite di sensibilità.

Nella Tabella 31 e nella Tabella 32 sono riportate rispettivamente le prestazioni ottenute analizzando i pool composti da 6 campioni e i pool composti da 3 campioni (ciascuno contenente un campione positivo) e le prestazioni ottenute analizzando i campioni individuali. I risultati positivi e presunti positivi (vedere la definizione fornita nella Tabella 17) sono stati utilizzati per calcolare la concordanza percentuale positiva (confronto tra pool e campioni individuali), in quanto tutti i campioni che compongono il pool dovrebbero essere sottoposti nuovamente al test individualmente. Per ogni dimensione del pool analizzata, viene fornito un riepilogo dei risultati di tutti i campioni e, a parte, un riepilogo dei risultati del sottoinsieme di campioni con bassa positività.

Tabella 31 Reattività nei pool positivi composti da 6 campioni

Campioni nei pool di 6	Risultati negativi per il pool	Risultati non validi per il pool	Risultati positivi o presunti positivi per il pool	Totale N risultati validi per il pool	Concordanza percentuale positiva (confronto tra pool e campioni individuali)
Positivi (inclusi i positivi bassi)	0	0	30*	30	100% (30/30) (IC 95%: 88,6-100%)
Positivi bassi	0	0	8*	8	100% (8/8) (IC 95%: 67,6-100%)

* Nota: un campione con bassa positività è risultato “presunto positivo” quando è stato analizzato in un pool di 6 campioni.

Tabella 32 Reattività nei pool positivi composti da 3 campioni

Campioni nei pool di 3	Risultati negativi per il pool	Risultati non validi per il pool	Risultati positivi o presunti positivi per il pool	Totale N risultati validi per il pool	Concordanza percentuale positiva (confronto tra pool e campioni individuali)
Positivi (inclusi i positivi bassi)	0	0	30	30	100% (30/30) (IC 95%: 88,6-100%)
Positivi bassi	0	0	8	8	100% (8/8) (IC 95%: 67,6-100%)

Nella Tabella 33 sono riportate le prestazioni ottenute analizzando pool composti da 6 campioni e pool composti da 2 campioni solo negativi, in confronto alle prestazioni ottenute analizzando i campioni individuali.

Tabella 33 Specificità nei pool negativi composti da 6 campioni e da 2 campioni

Dimensioni pool	Risultati negativi per il pool	Risultati non validi per il pool	Risultati positivi o presunti positivi per il pool	Totale N risultati validi per il pool	Percentuale di negativi osservati
Pool di 6	20	0	0	20	100% (20/20) (IC 95%: 83,9-100%)
Pool di 2	20	0	0	20	100% (20/20) (IC 95%: 83,9-100%)

Nota: è possibile che alcuni campioni positivi non vengano rilevati, se diluiti e analizzati in pool. Nei dati relativi alle prestazioni potrebbe essere sottostimata l'eventuale perdita di sensibilità del pool testing. Nel valutare se il pool testing sia o meno valido, il laboratorio dovrebbe tenere anche conto del limite di sensibilità del test (vedere **Avvertimenti e precauzioni**).

Valutazione delle prestazioni cliniche

Prestazioni con i tipi di campioni clinici prelevati tramite tampone

Le prestazioni del test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative sono state valutate con 3 studi, per i quali sono stati utilizzati campioni archiviati oppure campioni freschi raccolti con metodo prospettico. L'insieme dei 3 studi ha consentito un confronto tra le prestazioni del test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative presso 4 laboratori esterni (1 laboratorio nell'UE e 3 negli USA), utilizzando come metodo comparativo un test SARS-CoV-2 ad alta sensibilità con certificazione CE-IVD. I campioni utilizzati in tutti gli studi erano stati raccolti in terreno di trasporto VTM.

Il primo studio era costituito da campioni archiviati, prelevati tramite tampone nasofaringeo (NPS) da soggetti che presentavano segni e sintomi di un'infezione respiratoria, e valutati presso un laboratorio esterno. Il secondo studio era costituito dai campioni di un laboratorio esterno, dove venivano valutati i campioni archiviati appartenenti a soggetti asintomatici o senza sospetta COVID-19. L'ultimo studio era un grande progetto multicentrico basato su 3 laboratori esterni, dove venivano valutati i campioni clinici freschi, raccolti con metodo prospettico, appartenenti a soggetti con segni e sintomi di un'infezione respiratoria. I partecipanti, provenienti da 12 centri di arruolamento distribuiti in varie aree geografiche, hanno fornito i campioni raccolti tramite tampone nasofaringeo (NPS) e nasale (NS), nell'ambito di una procedura di raccolta a coppie, in cui (a) l'ordine dei prelievi veniva variato in modo tale che i primi campioni raccolti fossero del tipo NPS per il 50% circa e del tipo NS per il 50% circa e (b) anche il metodo del prelievo dei campioni NS veniva variato in modo tale che i campioni raccolti fossero autoprelevati per il 50% circa e prelevati da un operatore sanitario per il 50% circa.

Nell'insieme, i 3 studi hanno prodotto 1500 risultati per SARS-CoV-2 da campioni prelevati tramite tampone nasofaringeo, ritenuti valutabili e quindi inclusi nell'analisi dei dati. Nella Tabella 34 è indicata l'accuratezza (correlazione tra i metodi) del test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative rispetto al test SARS-CoV-2 ad alta sensibilità con certificazione CE-IVD. Complessivamente, la concordanza percentuale positiva (CPP) del test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative è stata del 97,2% (140 su 144) e la concordanza percentuale negativa (CPN) è stata del 99,9% (1354 su 1356).

Tabella 34 Riepilogo delle prestazioni cliniche del test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative con campioni NPS

Tipo di campione	Target	Totale (N)	CPP	Punteggio CPP con IC al 95% LCI	Punteggio CPP con IC al 95% LCS	CPN	Punteggio CPN con IC al 95% LCI	Punteggio CPN con IC al 95% LCS
Tampone nasofaringeo	SARS-CoV-2	1500	97,2% (140/144)	93,1%	98,9%	99,9% (1354/1356)	99,5%	100%

IC = intervallo di confidenza, LCI = limite di confidenza inferiore, CPN = concordanza percentuale negativa, CPP = concordanza percentuale positiva, LCS = limite di confidenza superiore.

Inoltre, lo studio multicentrico prospettico citato in precedenza era stato concepito in modo tale da valutare le prestazioni del test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative test con i campioni NPS e NS prelevati da soggetti con sospetta infezione respiratoria. Lo studio si basava su un metodo comparativo composito, in cui i laboratori coinvolti hanno impiegato 3 test SARS-CoV-2 ad alta sensibilità con certificazione CE-IVD per determinare lo stato infettivo secondo la regola a maggioranza. Il risultato comparativo composito è stato definito come il risultato concordante tra 2 test comparativi (test A e test B). In caso di discordanza tra i primi 2 test comparativi, il campione doveva essere analizzato con un terzo test (test C): il risultato dell'ultimo test determinava lo stato comparativo composito.

Rispetto al risultato del comparatore composito, il test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative ha dimostrato una concordanza percentuale positiva (CPP) del 98,7% per i campioni NPS e del 96,2% per i campioni NS. La concordanza percentuale

negativa (CPN) è stata del 99,7% per i campioni NPS e del 100% per i campioni NS. Il test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative ha confermato prestazioni analoghe sia con l'uso dei campioni nasali autoprelevati dal paziente, sia con i campioni nasali prelevati da un operatore sanitario (Tabella 35).

Tabella 35 Riepilogo delle prestazioni cliniche del test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative con campioni NPS/NS - valutazione prospettica

Tipo di campione	Target	Totale (N)	CPP	Punteggio CPP con IC al 95% LCI	Punteggio CPP con IC al 95% LCS	CPN	Punteggio CPN con IC al 95% LCI	Punteggio CPN con IC al 95% LCS
Tampone nasofaringeo*	SARS-CoV-2	938	98,7% (77/78)	93,1%	99,8%	99,7% (857/860)	99,0%	99,9%
Tampone nasale	SARS-CoV-2	941	96,2% (76/79)	89,4%	98,7%	100,0% (862/862)	99,6%	100,0%
Tampone nasale autoprelevato	SARS-CoV-2	481	100,0% (40/40)	91,2%	100,0%	100,0% (441/441)	99,1%	100,0%
Tampone nasale prelevato da un OS	SARS-CoV-2	460	92,3% (36/39)	79,7%	97,3%	100,0% (421/421)	99,1%	100,0%

IC = intervallo di confidenza, LCI = limite di confidenza inferiore, CPN = concordanza percentuale negativa, CPP = concordanza percentuale positiva, LCS = limite di confidenza superiore, OS = operatore sanitario.

* Nella Tabella 34 e nella Tabella 35 sono riportati i dati riguardanti i campioni nasofaringei ottenuti dallo studio prospettico. Il Test A del comparatore composito per SARS-CoV-2 era lo stesso utilizzato come comparatore singolo nell'analisi di sintesi dei 3 studi.

Prestazioni con i campioni clinici salivari

Le prestazioni del test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative sono state valutate con i campioni raccolti con metodo prospettico. Lo studio ha permesso un confronto tra le prestazioni del test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative presso un laboratorio esterno, in UE, e il risultato ottenuto con il campione nasofaringeo corrispondente (raccolto in coppia) sottoposto al test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative come comparatore. I campioni nasofaringei erano stati raccolti in terreno di trasporto RT-UTM e i campioni salivari erano stati raccolti come saliva intera in un contenitore sterile.

Lo scopo dello studio era valutare i campioni clinici raccolti con metodo prospettico sia da soggetti con segni e sintomi di un'infezione respiratoria, sia da soggetti senza segni e sintomi di un'infezione respiratoria. Ad ogni partecipante è stato prelevato un campione tramite tampone nasofaringeo e un campione salivare con una procedura di doppio prelievo.

Le coppie di campioni, su un totale di 652 soggetti, erano valutabili e quindi sono state incluse nell'analisi dei dati: 298 (45,7%) appartenevano a soggetti sintomatici e 354 (54,3%) a soggetti asintomatici nel momento del prelievo del campione. Nella Tabella 36 è indicata l'accuratezza (correlazione tra i metodi) del test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative con i campioni salivari rispetto al test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative con i campioni prelevati tramite tampone nasofaringeo. Complessivamente, la concordanza percentuale positiva (CPP) del test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative tra il tipo di campione prelevato con tampone salivare e il tipo di campione prelevato con tampone nasofaringeo è stata dell'82,2% (120 su 146) e la concordanza percentuale negativa (CPN) è stata del 97,2% (492 su 506).

Tabella 36 Riepilogo delle prestazioni cliniche del test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative con i campioni salivari vs i campioni NPS

Tipo di campione	Target	Totale (N)	CPP	Punteggio CPP con IC al 95% LCI	Punteggio CPP con IC al 95% LCS	CPN	Punteggio CPN con IC al 95% LCI	Punteggio CPN con IC al 95% LCS
Saliva	SARS-CoV-2	652	82,2% (120/146)	75,2%	87,5%	97,2% (492/506)	95,4%	98,3%

IC = intervallo di confidenza, LCI = limite di confidenza inferiore, CPN = concordanza percentuale negativa, CPP = concordanza percentuale positiva, LCS = limite di confidenza superiore.

Nella Tabella 37 è indicata la concordanza percentuale positiva del test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative con i campioni salivari rispetto al test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative con i campioni prelevati tramite tampone nasofaringeo, suddivisi in gruppi arbitrari in base alla carica virale. La concordanza percentuale positiva (CPP) del test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative tra il tipo di campione salivare e il tipo di campione nasofaringeo è stata del 97,9% (47 su 48) per i campioni NPS con carica virale alta (Ct del target 1 (SARS-CoV-2) \leq 23), del 100,0% (50 su 50) per i campioni NPS con carica virale moderata (Ct del target 1 (SARS-CoV-2) tra $>$ 23 e 30) e del 47,9% (23 su 48) per i campioni NPS con carica virale bassa, minore o uguale al limite di sensibilità del tipo di campione NPS (Ct del target 1 (SARS-CoV-2) $>$ 30).

Tabella 37 Concordanza percentuale positiva del test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative con i campioni salivari rispetto alla carica virale rilevata nel campione NPS corrispondente (raccolto in coppia)

Carica virale basata sul Ct* del campione NPS in coppia	Target	Totale (N)	CPP	Punteggio CPP con IC al 95% LCI	Punteggio CPP con IC al 95% LCS
Alta (Ct NPS \leq 23)	SARS-CoV-2	48	97,9% (47/48)	89,1%	99,6%
Moderata (Ct NPS tra $>$ 23 e \leq 30)	SARS-CoV-2	50	100,0% (50/50)	92,9%	100,0%
Bassa (Ct NPS $>$ 30, minore o uguale al valore LoD del tipo di campione NPS)	SARS-CoV-2	48	47,9% (23/48)	34,5%	61,7%

IC = intervallo di confidenza, LCI = limite di confidenza inferiore, CPN = concordanza percentuale negativa, CPP = concordanza percentuale positiva, LCS = limite di confidenza superiore.

* Ct del target 1 (SARS-CoV-2)

Per 40 campioni salivari che avevano generato risultati discrepanti tra il tampone nasofaringeo e il campione salivare (in base a un test NAT alternativo ad alta sensibilità, dotato di certificazione CE-IVD), la concordanza è stata del 100% con il test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative eseguito sui campioni salivari. Per tutti e 14 i risultati del test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative che erano negativi per il campione NPS ma positivi per il campione salivare, la positività è stata confermata tramite un test alternativo eseguito sul campione salivare; per tutti e 26 i risultati del test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative NPS che erano positivi per il campione NPS ma negativi per il campione salivare, la negatività è stata confermata tramite un test alternativo eseguito sul campione salivare. Ciò significa che, quando si utilizza un campione di tipo salivare, i risultati discrepanti dipendono più dalle differenze tra i due tipi di campioni che dalle prestazioni del test.

È stato inoltre eseguito un confronto diretto tra i campioni salivari analizzati con il test **cobas**® SARS-CoV-2 Qualitative e con Hologic Aptima™ SARS-CoV-2 Assay (Tabella 38). I 2 test hanno prodotto risultati equiparabili, rilevando l'RNA di SARS-CoV-2 nei campioni salivari con una concordanza percentuale positiva (CPP) del 97,8% (131 su 134) e una concordanza percentuale negativa (CPN) del 99,4% (514 su 517). I limiti di confidenza al 95% erano compresi rispettivamente tra il 93,6% e il 99,2% per la CPP, e tra il 98,3% e il 99,8% per la CPN. Tutti i campioni di saliva **cobas**-/Aptima+ sono risultati negativi per le coppie di campioni NPS. Per i campioni di saliva **cobas**+/Aptima-, 2 su 3 sono risultati positivi per le coppie di campioni NPS. Il terzo campione **cobas**+/Aptima- è risultato positivo soltanto per il target 2 (pan-Sarbecovirus), con un valore Ct tardivo, ad indicare un livello basso di RNA di SARS-CoV-2 vicino al limite di sensibilità.

Tabella 38 Correlazione tra i test **cobas®** SARS-CoV-2 Qualitative e Aptima™ SARS-CoV-2

Tipo di campione	SARS-CoV-2				CPP [Punteggio IC 95%]	CPN [Punteggio IC 95%]
	Con +	Con -	cobas + Aptima -	cobas - Aptima +		
Saliva	131	515	3	3	97,8% (131/134) [93,6-99,2%]	99,4% (515/518) [98,3-99,8%]

Con = concordante; + = positivo; - = negativo; IC = intervallo di confidenza; CPN = concordanza percentuale negativa; CPP = concordanza percentuale positiva

Riproducibilità

La riproducibilità del test **cobas®** SARS-CoV-2 Qualitative è stata valutata rispetto a più fattori che, in linea teorica, potrebbero influenzare i risultati ottenuti, tra cui: il lotto dei reagenti, il laboratorio/lo strumento di analisi, il giorno e la seduta. La valutazione è avvenuta presso 3 laboratori, utilizzando 3 lotti di reagenti con un pannello di 4 membri, costituito da campioni positivi e negativi, per un totale di 216 test per ogni livello di concentrazione (esclusi i controlli). I membri positivi del pannello contenevano materiale da coltura virale di SARS-CoV-2 (standard internazionale dell'OMS per l'RNA di SARS-CoV-2 [codice NIBSC: 20/146]) a 3 diversi livelli di concentrazione, in UTM (Universal Transport Medium) a base di una matrice clinica simulata. Ogni laboratorio ha analizzato 2 lotti di reagenti per 6 giorni. Ogni giorno sono state eseguite 2 sedute, con 3 replicati di ciascun membro del pannello per ogni seduta. Un risultato complessivamente positivo per SARS-CoV-2 è stato determinato sulla base di una rilevazione positiva in uno o in entrambi i canali di SARS-CoV-2 o/e pan-Sarbecovirus. Per un riepilogo dei risultati della valutazione, vedere nella Tabella 39.

Dai risultati dei test è possibile dedurre una buona variabilità tra i lotti, tra gli strumenti (laboratori), tra i giorni e tra i batch per quanto riguarda i membri del pannello con i livelli di concentrazione $\sim 0,3 \times \text{LoD}$, $\sim 1 \times \text{LoD}$ e $\sim 3 \times \text{LoD}$ (Tabella 39). Independentemente dai target virali e dalle concentrazioni virali, la maggior parte della variabilità si è verificata tra i batch ed è compresa tra il 79,5% e il 100%. La variabilità tra i laboratori è compresa tra lo 0,0% e il 10,1%, mentre la variabilità tra i batch è compresa tra lo 0,0% e il 16,0%.

Tabella 39 Stima media totale, deviazioni standard e coefficienti di variazione (%) per i valori del ciclo soglia (Ct) in base al target virale e alla concentrazione virale attesa (membri positivi del pannello)

Target virale	Concentrazione del membro del pannello	N*/N	Ct medio**	Laboratorio DS	Laboratorio CV (%)	Lotto DS	Lotto CV (%)	Giorno DS	Giorno CV (%)	Batch DS	Batch CV (%)	Nello stesso batch DS	Nello stesso batch CV (%)	DS totale**	CV (%) totale***
SARS-CoV-2	~0,3 × LoD	45/216	33,6	0,00	0,0	0,00	0,0	0,11	0,3	0,00	0,0	0,35	1,1	0,37	1,1
SARS-CoV-2	~1 × LoD	196/216	33,2	0,00	0,0	0,09	0,3	0,00	0,0	0,17	0,5	0,37	1,1	0,42	1,3
SARS-CoV-2	~3 × LoD	216/216	32,2	0,05	0,2	0,02	0,1	0,00	0,0	0,03	0,1	0,24	0,8	0,25	0,8
Pan-Sarbecovirus	~0,3 × LoD	158/216	36,5	0,18	0,5	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,71	2,0	0,74	2,0
Pan-Sarbecovirus	~1 × LoD	214/216	35,4	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,67	1,9	0,67	1,9
Pan-Sarbecovirus	~3 × LoD	216/216	34,1	0,11	0,3	0,05	0,2	0,00	0,0	0,00	0,0	0,32	0,9	0,34	1,0

Ct = ciclo soglia; LoD = limite di sensibilità; DS = deviazione standard; CV (%) = coefficiente di variazione percentuale; SARS-CoV-2 = coronavirus da sindrome respiratoria acuta grave 2.

Nota: il test SARS-CoV-2 ha un doppio target. Il materiale da coltura virale inattivato è stato diluito fino a ~0,3/1/3 × LoD, in base al valore LoD del target 2 (SARS-CoV-2).

* n è il numero di test positivi i cui valori Ct sono stati inclusi nell'analisi. N è il numero totale di test validi per il membro del pannello.

** Le stime della deviazione standard (DS) media e totale sono state calcolate applicando il metodo PROC MIXED.

*** CV (%) totale = (DS ÷ Media) × 100.

La concordanza percentuale negativa del sistema è del 99,1%, con un IC al 95% compreso tra il 96,7% e il 99,9%. Su 216 test validi, 2 test sono risultati positivi (1 ciascuno per SARS-CoV-2 e pan-Sarbecovirus). Il sequenziamento del DNA post-amplificazione ha confermato la presenza di un prodotto dell'amplificazione in 1 campione (positivo per pan-Sarbecovirus, Ct 36,7) e non ha rilevato il prodotto dell'amplificazione per nessuno dei 2 target nell'altro campione (positivo per SARS-CoV-2, Ct 34,4). I valori Ct e l'analisi della curva del membro negativo del pannello che era risultato reattivo potrebbe suggerire un basso livello di contaminazione durante la manipolazione dei campioni.

Equivalenza dei sistemi / confronto tra sistemi

L'equivalenza tra i cobas® 5800, cobas® 6800 e cobas® 8800 Systems è stata dimostrata attraverso alcuni studi sulle prestazioni. I risultati presentati nelle Istruzioni per l'uso dimostrano l'equivalenza delle prestazioni tra tutti i sistemi.

Informazioni supplementari

Caratteristiche del test

Tipo di campione	Campioni prelevati con tampone nasofaringeo e orofaringeo in Copan UTM-RT System o BD™ UVT System Campioni prelevati con tampone nasale in Copan UTM-RT System, BD™ UVT System, cobas ® PCR Media e soluzione fisiologica 0,9% Campioni salivari
Quantità minima di campione richiesta	Tipi di campioni prelevati tramite tampone: 0,6 o 1,0 ml* ** Saliva liquefatta: 1,2 ml
Volume di analisi del campione	Tipi di campioni prelevati tramite tampone: 0,4 ml Saliva liquefatta: 0,85 ml

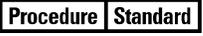
* Il volume morto per le provette secondarie **cobas omni** è di 0,2 ml. Il volume morto per i tubi primari **cobas**® PCR Media è di 0,6 ml. Altre provette compatibili con i **cobas**® 5800/6800/8800 Systems (vedere l'Assistenza Utente) potrebbero prevedere un volume morto diverso e necessitare di un volume minimo maggiore o minore.

** È richiesto un volume aggiuntivo per la creazione dei pool.

Simboli

I seguenti simboli appaiono su tutte le confezioni dei prodotti diagnostici PCR di Roche.

Tabella 40 Simboli utilizzati sulle etichette dei prodotti diagnostici PCR di Roche

 Age/DOB Età o data di nascita	 Dispositivo non idoneo ai test POC	 QS IU/PCR UI QS per reazione PCR; utilizzare le unità internazionali (UI) QS per la reazione PCR nel calcolo dei risultati.
 SW Software ausiliario	 Dispositivo non idoneo all'autodiagnosi	 SN Numero di serie
 Assigned Range [copies/mL] Intervallo assegnato (copies/mL)	 Distributore <i>(Nota: il paese e/o la regione applicabili potrebbero essere indicati sotto il simbolo.)</i>	 Site Laboratorio
 Assigned Range [IU/mL] Intervallo assegnato (UI/mL)	 Non riutilizzare	 Procedure Standard Procedura standard
 EC REP Mandatario nella Comunità Europea	 Femmina	 STERILE EO Sterilizzazione con ossido di etilene
 BARCODE Foglio di dati del barcode	 Solo per valutazione delle prestazioni IVD	  Conservare al buio Limiti di temperatura
 LOT Codice del batch	 GTIN Global Trade Item Number	 TDF File di definizione del test
 Rischio biologico	 Importatore	 ↑↑ Alto
 REF Numero di catalogo	 IVD Dispositivo medico-diagnostico <i>in vitro</i>	 Procedure UltraSensitive Procedura ultrasensibile
 CE Contrassegno di conformità CE: questo dispositivo è conforme ai requisiti pertinenti del marchio CE relativamente ai dispositivi medico-diagnostici <i>in vitro</i>	 LLR Limite inferiore dell'intervallo assegnato	 UDI Identificazione univoca del dispositivo
 Collect Date Data di raccolta	 Maschio	 ULR Limite superiore dell'intervallo assegnato
 Consultare le istruzioni per l'uso	 Fabbricante	 Urine Fill Line Riga di riempimento urina
 Σ Contenuto sufficiente per <n> test	 CONTROL - Controllo negativo	 Rx Only Solo USA: la legge federale statunitense limita la vendita di questo dispositivo ai medici o su presentazione di prescrizione medica.
 CONTENT Contenuto del kit	 NON STERILE Non sterile	 Utilizzare entro la data
 CONTROL Controllo	 ? Nome del paziente	
 Data di produzione	 # Numero del paziente	
 Dispositivo idoneo ai test POC	 Staccare qui	
 Dispositivo idoneo all'autodiagnosi	 CONTROL + Controllo positivo	
	 QS copies / PCR Copie QS per reazione PCR; usare le copie QS per reazione PCR nel calcolo dei risultati.	

Assistenza tecnica

Per richiedere assistenza tecnica, contattare la nostra filiale locale:

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

Produttore e importatore

Tabella 41 Produttore e importatore



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

Prodotto in USA



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Marchi e brevetti

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

Copyright

©2022 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.

Revisione del documento

Informazioni sulla revisione del documento	
Doc Rev. 1.0 11/2021	Prima pubblicazione.
Doc Rev. 2.0 01/2022	È stata estesa la dichiarazione per l'esecuzione del test sul cobas ® 5800 System e, di conseguenza, sono state aggiunte anche tutte le informazioni necessarie nelle istruzioni per l'uso. Per ulteriori domande e chiarimenti, è possibile rivolgersi al rappresentante Roche locale.