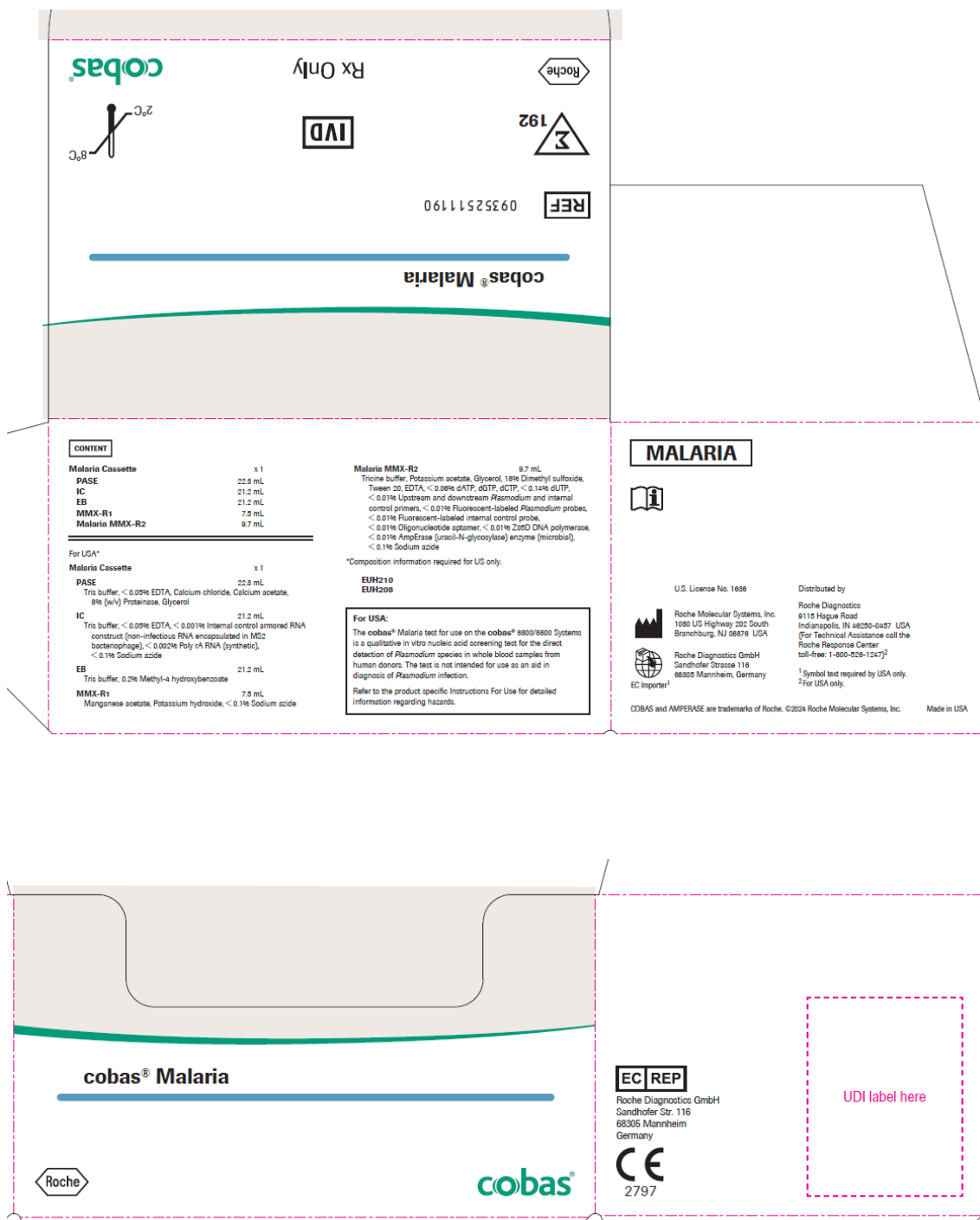


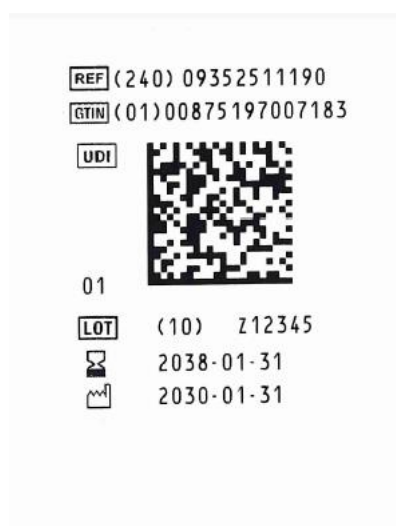
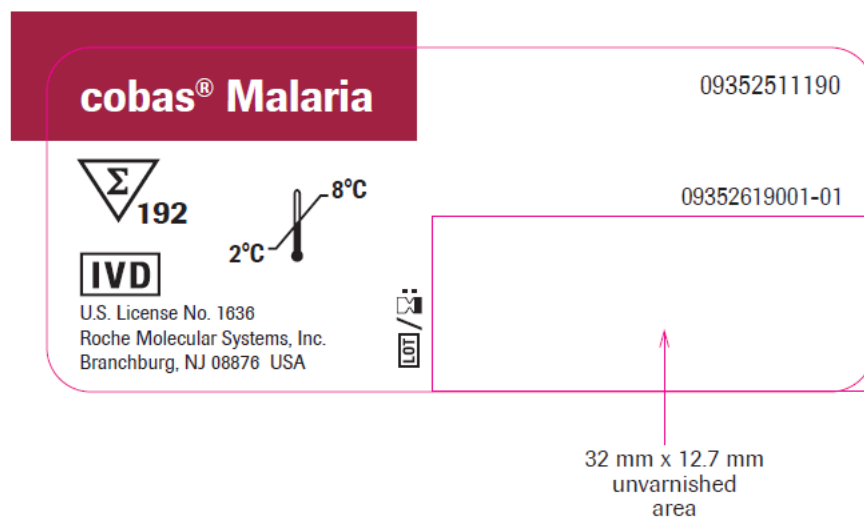
PROYECTO RÓTULOS Y MANUALES DE INSTRUCCIONES:

1) (N° de catálogo: 09352511190) cobas® Malaria



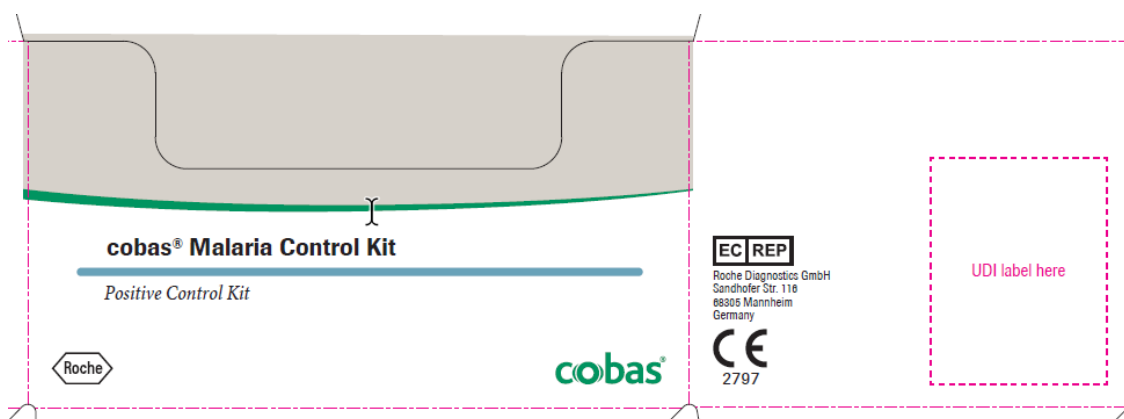
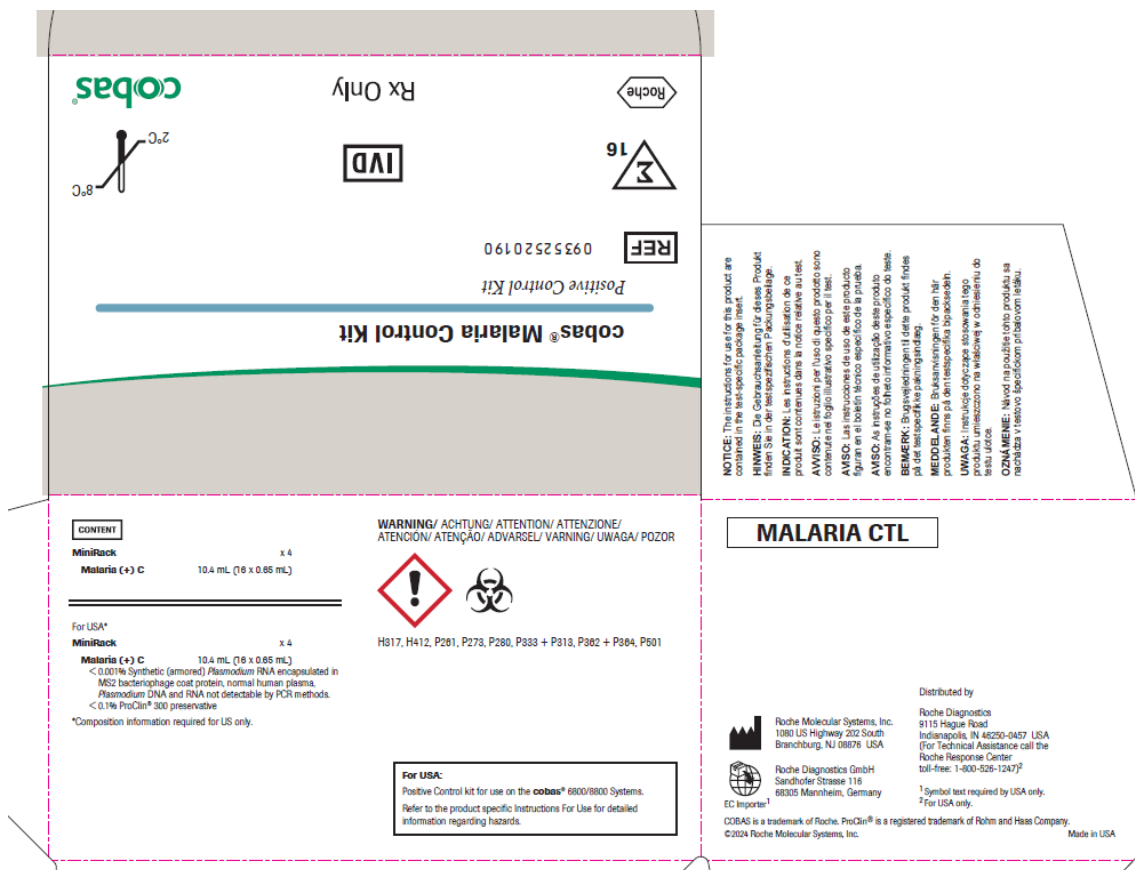
Farm. ROBERTA NELLE MOZZA
PRODUCED BY ROCHE S.A. S.p.A.
Divisione Diagnostica
DT & APPLICAZIONE LEGAL

IF-2026-81842235-APN-INPM#ANMAT

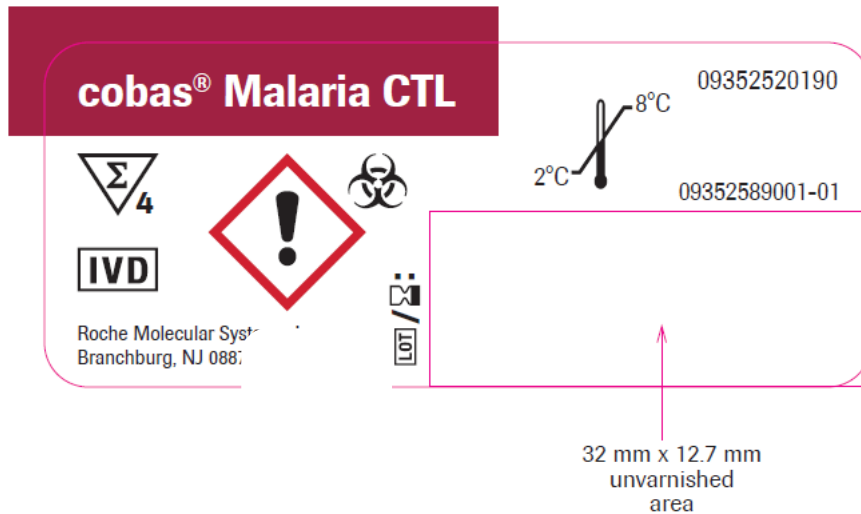


Farm. ROBERTA MILLEMOZZA
PRODUTTORE ROCHÉ S.p.A. e L.
Divisione Diagnostica
DT & APODERADA LEGAL

2) (N° de catálogo: 09352520190) cobas® Malaria Control Kit



Farm. ROBERTA NITILE MOZZA
PRODUCED BY ROCHÉ S.A. d.r.l.
DIVISION DIAGNOSTIC
DT & APOTECARIA LEGAL



Sobre-rótulo local:

DT.: Farm. R. Mele Mazza.
 Productos Roche S.A.Q. e I.
 (División Diagnóstica).
 Otto Krause 4211 (CP1667)
 Bs As, Arg. Producto autorizado
 por ANMAT PM-740-869

Farm. R. MELE MAZZA
 PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.
 División Diagnóstica
 DT & APODOCARA LEGAL

cobas[®] Malaria

Para diagnóstico *in vitro*



cobas[®] Malaria – 192	P/N: 09352511190
cobas[®] Malaria Control Kit	P/N: 09352520190
cobas[®] NHP Negative Control Kit	P/N: 09051554190
cobas[®] omni MGP Reagent	P/N: 06997546190
cobas[®] omni Specimen Diluent	P/N: 06997511190
cobas[®] omni Lysis Reagent	P/N: 06997538190
cobas[®] omni Wash Reagent	P/N: 06997503190

Farm. ROBERTA MILLE MAZZA
PRODUCED BY ROCHE S.A. & C. S.p.A.
Divisione Diagnostica
DT & APODERAZIONE LEGAL

Tabla de contenido

Uso previsto	4
Resumen y explicación de la prueba.....	4
Reactivos y materiales.....	7
Reactivos y controles de cobas® Malaria	7
Reactivos cobas® omni para la preparación de muestras	10
Requisitos de almacenamiento y manipulación.....	11
Requisitos para la manipulación de reactivos en el cobas® 5800 System.....	12
Requisitos para la manipulación de reactivos en los cobas® 6800/8800 Systems.....	12
Material adicional necesario para el cobas® 5800 System	13
Material adicional necesario para los cobas® 6800/8800 Systems.....	13
Instrumentos y software necesarios.....	14
Precauciones y requisitos de manipulación	15
Advertencias y precauciones.....	15
Manipulación de reactivos	16
Buenas prácticas de laboratorio.....	16
Recogida, transporte, almacenamiento y pooling de muestras.....	17
Muestras de donantes vivos	17
Instrucciones de uso	19
Pipeteo y pooling de muestras automatizado (opcional).....	19
Notas sobre el procedimiento.....	19
Ejecución de la prueba cobas® Malaria en el cobas® 5800 System	20
Ejecución de la prueba cobas® Malaria en los cobas® 6800/8800 Systems.....	21
Resultados	22
Control de calidad y validez de los resultados en el cobas® 5800 System	22
Resultados del control en el cobas® 5800 System	22
Control de calidad y validez de los resultados en los cobas® 6800/8800 Systems.....	23
Avisos de controles	23
Interpretación de los resultados	23
Información adicional para la interpretación de los resultados en el cobas® 5800 System	24

Farm. ROBERTA SUELOZZA
PRODUTTORES ROCHÉ S.A. del.
DIVISION DIAGNOSTICA
DT & APODIADA LEGAL

Limitaciones del procedimiento.....	25
Equivalencia entre sistemas/Comparación de sistemas.....	25

Evaluación no clínica del rendimiento realizada en los cobas® 6800/8800 Systems 26

Características clave de rendimiento	26
Límite de detección (LoD).....	26
Repetibilidad.....	31
Verificación del genotipo.....	32
Sensibilidad para las muestras clínicas	32
Especificidad analítica.....	33
Fallo de todo el sistema.....	34

Evaluación clínica del rendimiento 35

Sensibilidad clínica.....	35
Especificidad clínica.....	36
Resultados de las pruebas individuales.....	36
Resultados de las pruebas de pools de 6.....	37
Donaciones diferidas.....	38
Reproducibilidad.....	38
Población asintomática en una región endémica.....	43

Información adicional 44

Características principales de la prueba	44
Símbolos	45
Asistencia técnica	46
Fabricante e importador.....	46
Marcas registradas y patentes	46
Copyright.....	46
Bibliografía.....	47
Revisión del documento.....	48

Farm. ROBERTA RILE MAZZA
 PRODUCES ROCHÉ S.A. e.l.
 Division Diagnostics
 DT & APOLARADA LEGAL

Uso previsto

La prueba cobas® Malaria para uso en los cobas® 5800/6800/8800 Systems (cobas® Malaria) es una prueba cualitativa de cribado de ácidos nucleicos *in vitro* para la detección directa de ADN y ARN de *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. malariae*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. knowlesi*) en muestras de sangre total de donantes humanos individuales, incluidos donantes de sangre total y componentes sanguíneos, así como otros donantes vivos. También se puede utilizar para analizar muestras de sangre total para cribar donantes de tejidos y órganos cuando las muestras se obtienen mientras el corazón del donante todavía late.

Las muestras de sangre total de todos los donantes se pueden cribar como muestras individuales. En el caso de las donaciones de sangre total y componentes sanguíneos, las muestras de sangre total se pueden analizar individualmente o en pools compuestos por alícuotas de muestras individuales.

La prueba no está indicada como ayuda para el diagnóstico de la infección por *Plasmodium*.

Esta prueba no está diseñada para su uso en muestras de sangre del cordón umbilical.

Esta prueba no está diseñada para su uso en muestras cadavéricas.

Resumen y explicación de la prueba

Información de referencia

La malaria es consecuencia de una infección de los glóbulos rojos por parásitos protozoarios intracelulares del género *Plasmodium*. La malaria se presenta inicialmente como enfermedad febril y, de no tratarse, puede evolucionar rápidamente a una enfermedad potencialmente mortal con síntomas como la anemia grave, dificultades respiratorias (provocadas por la acidosis metabólica), la malaria cerebral y el fallo multiorgánico.^{1,2}

Hay cinco especies de *Plasmodium* que causan la malaria en humanos (*P. falciparum*, *P. malariae*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. knowlesi*). De estas, 2 especies (*P. falciparum* y *P. vivax*) son las que más aumentan la morbilidad en humanos.^{2,3}

La vía habitual de transmisión de los parásitos a los humanos es a través de la picadura de una hembra infectada del mosquito *Anopheles*. La malaria también se puede transmitir mediante transfusión (malaria transmitida por transfusión de sangre [MTT]), cuando se transfunde sangre o componentes sanguíneos de un donante infectado con malaria a un paciente, o de la madre al niño durante el embarazo o el parto.^{3,4} La MTT puede provocar síntomas clínicos graves en los destinatarios, especialmente en aquellos sin exposición previa a la malaria o en sujetos inmunodeprimidos a causa de otras enfermedades coexistentes.⁵

La MTT puede producirse tanto en áreas endémicas como no endémicas. En zonas no endémicas, la MTT suele ser resultado de sangre o productos sanguíneos obtenidos de donantes infectados durante un viaje a zonas donde la malaria es endémica o de inmigrantes con infección crónica de zonas endémicas.^{5,6} En los Estados Unidos (EE. UU.), los centros de obtención de sangre utilizan un cuestionario de donante que incluye preguntas sobre viajes o haber vivido en zonas endémicas de malaria para que los donantes que puedan ser susceptibles de padecer malaria pospongan la donación. El hecho de utilizar un cuestionario para excluir aquellos donantes en función del riesgo (como viajes o historial de residencia en países endémicos de malaria) hace que se difieran muchos posibles donantes que no están infectados con malaria. La utilización de una prueba de ácidos nucleicos (NAT) de alta sensibilidad para realizar un cribado de los donantes y detectar la presencia de *Plasmodium* hace que el número de donantes diferidos se reduzca significativamente.

Motivos para el uso de las pruebas NAT

La malaria puede transmitirse mediante transfusión.³ La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, sigla en inglés) de los Estados Unidos no exige actualmente el análisis de los donantes de sangre para detectar la malaria. Las pruebas serológicas no ofrecen un nivel de sensibilidad suficiente o incluso que permita su uso en el contexto del cribado de donantes. Lo que se hace es diferir aquellos donantes con un historial de viajes o residencia recientes en países endémicos de malaria. Estos aplazamientos reducen el número de donantes disponibles y pueden reducir la cantidad de sangre y productos sanguíneos disponibles para transfusiones. Podría utilizarse una prueba NAT de elevada sensibilidad para las 5 especies de *Plasmodium* que provocan la enfermedad en humanos a fin de cribar las muestras de donantes y disponer de una estrategia alternativa al diferimiento para evitar la escasez del suministro de sangre a causa de la malaria. Las donaciones de sangre infectada con *Plasmodium* podrían ser identificadas, interceptadas y descartadas. cobas® Malaria ofrece la novedosa capacidad de detectar *Plasmodium* en donaciones de sangre, lo que aumenta la protección frente a la infección por MTT para los receptores de componentes o productos sanguíneos donados y mejora todavía más la seguridad del suministro de sangre. La práctica habitual en las zonas endémicas para cribar las donaciones, consiste en utilizar pruebas de antígenos o microscopías,⁴ pero estas técnicas no ofrecen la sensibilidad suficiente para detectar todas las unidades potencialmente infectadas.⁷ En países no endémicos, los cuestionarios pueden excluir donantes que no estén infectados y no detectar algunos que sí estén infectados.⁷ En algunos países no endémicos, se utilizan pruebas serológicas para cualificar donantes con riesgo de malaria según los cuestionarios de cribado de donantes, pero los ensayos serológicos disponibles presentan una detección variable y una concordancia escasa.^{8,9}

Explicación de la prueba

cobas® Malaria es una prueba de PCR cualitativa para la detección de ADN y ARN de *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. malariae*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. knowlesi*) que se ejecuta en los cobas® 5800/6800/8800 Systems. cobas® Malaria detecta cinco especies de malaria: *Plasmodium falciparum* (la más prevalente), *P. malariae*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. knowlesi*. De estas, 2 especies (*P. falciparum* y *P. vivax*) son las que más aumentan la morbilidad en humanos.

Principios del procedimiento

La prueba cobas® Malaria se basa en la preparación de muestras totalmente automática (extracción y purificación de ácidos nucleicos) seguida de un proceso de amplificación y detección mediante PCR.

El cobas® 5800 System consta de un único instrumento integrado. Los cobas® 6800/8800 Systems constan del módulo de suministro de muestras, el módulo de transferencia, el módulo de procesamiento y el módulo analítico. La gestión automática de los datos se realiza mediante el software cobas® 5800 o el software cobas® 6800/8800 Systems, que asigna los resultados a las pruebas como no reactivos, reactivos o no válidos. Si se utilizan los cobas® 6800/8800 Systems, los resultados pueden revisarse directamente en la pantalla del sistema y luego imprimirse como informe o bien enviarse a un sistema de gestión de información del laboratorio (LIS) o a otro sistema de gestión de resultados.

Las muestras deberían analizarse de forma individual o, si se desea, en pools formados por alícuotas de muestras individuales.

Si el pooling se lleva a cabo en un paso preanalítico, puede utilizarse el software cobas® Synergy con el Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet IVD.

Farm. ROBERTA RILEY
PRODUCED BY ROCHE S.A. & L.
Division Diagnostics
DT & APD/ROCHE/LEGAL

La sangre total puede recogerse en el Roche Whole Blood Collection Tube designado a tal efecto. Si lo prefiere, puede transferir manualmente la sangre total recogida en anticoagulante EDTA al Roche Whole Blood Collection Tube. El Roche Whole Blood Collection Tube contiene un reactivo caotrópico preanalítico basado en guanidina que se utiliza para realizar la lisis de las células existentes en la sangre total con el objetivo de liberar y conservar los ácidos nucleicos. El tubo que contiene la sangre total lisada es el tubo principal del analizador, el mismo en el que los cobas® 5800/6800/8800 Systems realizarán los pasos generales de preparación de las muestras.

Durante el proceso de preparación de las muestras, se añadirán moléculas de control interno (IC) de Armored RNA que actuarán como control de todo el proceso, desde la preparación de las muestras hasta su amplificación/detección. El IC controla las interferencias que podrían generar resultados falsos negativos. Las muestras potencialmente afectadas quedan invalidadas.

La prueba también utiliza dos controles externos: un control positivo y un control negativo. Además de la lisis de la muestra y la liberación de ácidos nucleicos que tiene lugar en el tubo principal, también se liberan ácidos nucleicos al añadir proteinasa y reactivo de lisis a la muestra y los controles. Los ácidos nucleicos liberados se unen a la superficie de sílice de las partículas de vidrio magnéticas que se han añadido a la muestra. Las sustancias sin unir y las impurezas, como las proteínas desnaturalizadas, los restos celulares y potenciales inhibidores de la PCR (como la hemoglobina) se eliminan en los siguientes pasos de reactivo de lavado y los ácidos nucleicos purificados se eluyen de las partículas de vidrio mediante el buffer de elución a temperatura elevada.

Para llevar a cabo la amplificación selectiva de los ácidos nucleicos de la diana de la muestra del donante se utilizan cebadores específicos que van en un sentido y en sentido contrario que se seleccionan de regiones altamente conservadas de los ácidos nucleicos. Para los procesos de transcripción inversa y amplificación se utiliza una enzima ADN polimerasa termoestable. El reactivo de Master Mix incluye trifosfato de deoxiuridina (dUTP), en lugar de trifosfato desoxitimidina (dTTP), que se incorpora al ADN recién sintetizado (amplicón).¹⁰⁻¹² La enzima AmpErase (uracil-N-glicosilasa), que se incluye en la Master Mix para PCR cuando se calienta durante la primera ciclación térmica, destruye los amplicones contaminados de las series de PCR anteriores. Los amplicones recién formados no se destruyen porque la enzima AmpErase se inactiva cuando se expone a temperaturas superiores a los 55 °C.

El reactivo de Master Mix de cobas® Malaria contiene sondas de detección específicas para los ácidos nucleicos de *Plasmodium* y del IC. Cada una de estas sondas de detección específicas para *Plasmodium* y el IC se marca con uno de los dos marcadores fluorescentes que actúan como emisor. Además, cada sonda dispone de un segundo marcador que actúa como silenciador. Los marcadores emisores se miden en longitudes de onda definidas, lo que permite detectar y discriminar los fragmentos diana amplificados de *Plasmodium* y el IC.^{13, 14} Cuando no se une a la secuencia diana, la señal fluorescente de las sondas intactas se elimina mediante el marcador silenciador. Durante el paso de amplificación de la PCR, la hibridación de las sondas con la plantilla específica de ADN monocatenario provoca la escisión de la actividad de la nucleasa 5' a 3' de la ADN polimerasa, lo que produce la separación de los marcadores emisores y silenciadores y la emisión de una señal fluorescente. Con cada ciclo de PCR, se generan cantidades crecientes de sondas escindidas y la señal acumulada de los marcadores emisores aumenta concomitantemente. Dado que los dos marcadores emisores específicos se miden en longitudes de onda definidas, es posible detectar y discriminar simultáneamente el fragmento diana de *Plasmodium* amplificado y el IC.

Farm. ROBERTA NELLE MAZZA
PRODUCED BY ROCHE S.A. e l.
Division Diagnostic
DT & APPLICAZIONE LEGAL

Reactivos y materiales

Reactivos y controles de cobas® Malaria

Todos los reactivos y controles sin abrir deben almacenarse como se recomienda desde la Tabla 1 hasta la Tabla 4.

Tabla 1 Prueba cobas® Malaria

Prueba cobas® Malaria

Almacenar a 2-8 °C

Casete para 192 pruebas (P/N 09352511190)

Componentes del kit	Composición del reactivo	Cantidad por kit 192 pruebas
Solución de proteinasa (PASE)	Buffer Tris, < 0,05 % de EDTA, cloruro de calcio, acetato de calcio, 8 % (p/v) de proteinasa, glicerol EUH210: Puede solicitarse la ficha de datos de seguridad. EUH208: Contiene subtilisina de <i>Bacillus subtilis</i> . Puede provocar una reacción alérgica.	22,3 ml
Control interno (IC)	Buffer Tris, < 0,05 % de EDTA, < 0,001 % de constructo de Armored RNA como control interno (ARN no infeccioso encapsulado en bacteriófago MS2), < 0,002 % de ARN Poli rA (sintético), < 0,1 % de azida sódica	21,2 ml
Buffer de elución (EB)	Buffer Tris, 0,2 % de metil-4-hidroxibenzoato	21,2 ml
Reactivo 1 de Master Mix (MMX-R1)	Acetato de manganeso, hidróxido potásico, < 0,1 % de azida sódica	7,5 ml
Reactivo 2 de Master Mix para malaria (Malaria MMX-R2)	Buffer tricina, acetato de potasio, glicerol, 18 % de sulfóxido de dimetilo, Tween 20, EDTA, < 0,06 % de dATP, dGTP, dCTP, < 0,14 % de dUTP, < 0,01 % de cebadores ascendentes y descendentes para <i>Plasmodium</i> y cebadores para control interno, < 0,01 % de sondas marcadas con fluorescente para <i>Plasmodium</i> , < 0,01 % de sonda marcada con fluorescente para control interno, < 0,01 % de aptámero oligonucleótido, < 0,01 % de ADN polimerasa Z05D, < 0,01 % de enzima AmpErase (uracil-N-glicosilasa) (microbiana), < 0,1 % de azida sódica	9,7 ml

Farm. ROBERTA M. L. MAZZA
PRODUTTORE ROCHÉ S.A. & C. S.p.A.
Divisione Diagnostica
DT & APOTECARIA REGAL

Tabla 2 cobas® Malaria Control Kit**cobas® Malaria Control Kit**

Almacenar a 2-8 °C

(P/N: 09352520190)

Componentes del kit	Composición del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia*
Control positivo para malaria (Malaria (+) C)	< 0,001 % de ARN de <i>Plasmodium</i> sintético (Armored) encapsulado en proteína recubierta de bacteriófago MS2, plasma humano normal, ADN y ARN de <i>Plasmodium</i> no detectables mediante métodos de PCR < 0,1 % de conservante ProClin® 300**	10,4 ml (16 × 0,65 ml)	 ADVERTENCIA H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel. H412: Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos. P261: Evitar respirar la niebla o los vapores. P273: Evítase su liberación al medio ambiente. P280: Utilice guantes protectores. P333 + P313: En caso de irritación o erupción cutánea: consultar a un médico. P362 + P364: Quitar las prendas contaminadas. P501: Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada. 55965-84-9 Masa de reacción de 5-cloro-2-metil-2H-isotiazol-3-ona y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona (3:1).

* Las etiquetas de seguridad del producto se basan fundamentalmente en la regulación GHS de la UE.

** Sustancia peligrosa.

Farm. ROBERTA MILE MOZZA
PRODUCES ROCHE S.A. e l.
Division Diagnostica
DT & APODIARADA LEGAL

Tabla 3 cobas® NHP Negative Control Kit**cobas® NHP Negative Control Kit**

Almacenar a 2-8 °C

(P/N: 09051554190)

Componentes del kit	Composición del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia*
Control negativo para plasma humano normal (NHP-NC)	Plasma humano normal, ADN y ARN de <i>Plasmodium</i> no detectables mediante métodos de PCR < 0,1 % de conservante ProClin® 300**	16 ml (16 × 1 ml)	 ADVERTENCIA H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel. P261: Evitar respirar la niebla o los vapores. P272: Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo. P280: Utilice guantes protectores. P333 + P313: En caso de irritación o erupción cutánea: consultar a un médico. P362 + P364: Quitar las prendas contaminadas. P501: Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada. 55965-84-9 Masa de reacción de 5-cloro-2-metil-2H-isotiazol-3-ona y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona (3:1).

* Las etiquetas de seguridad del producto se basan fundamentalmente en la regulación GHS de la UE.

** Sustancia peligrosa.

Farm. ROBERTA MELI, MOZZA
PRODUTTORE ROCHÉ S.p.A. e l.
DIVISIONE DIAGNOSTICA
DT & APODERADA LEGAL

Reactivos cobas® omni para la preparación de muestras

Tabla 4 Reactivos cobas® omni para la preparación de las muestras

Reactivos	Composición del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia**
cobas® omni MGP Reagent (MGP) Almacenar a 2-8 °C (P/N: 06997546190)	Partículas de vidrio magnéticas, buffer Tris, 0,1 % de metil-4 hidroxibenzoato, < 0,1 % de azida sódica	480 pruebas	No aplicable
cobas® omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Almacenar a 2-8 °C (P/N: 06997511190)	Buffer Tris, 0,1 % de metil-4 hidroxibenzoato, < 0,1 % de azida sódica	4 × 875 ml	No aplicable
cobas® omni Lysis Reagent (LYS) Almacenar a 2-8 °C (P/N: 06997538190)	42,56 % (p/p) de tiocianato de guanidina***, 5 % (p/v) de polidocanol***, 2 % (p/v) de ditiotreitol***, citrato de sodio dihidratado	4 × 875 ml	 PELIGRO H302: Nocivo por ingestión. H314: Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves. H412: Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos. EUH032: En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos. EUH071: Corrosivo para las vías respiratorias. P273: Evítase su liberación al medio ambiente. P280: Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección/protección para los oídos. P301 + P330 + P331: EN CASO DE INGESTIÓN: enjuagarse la boca. NO provocar el vómito. P303 + P361 + P353: EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL (o el pelo): quitar inmediatamente todas las prendas contaminadas. Enjuagar la piel con agua. P304 + P340 + P310: EN CASO DE INHALACIÓN: transportar a la persona al aire libre y mantenerla en una posición que le facilite la respiración. Llamar inmediatamente a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA/médico. P305 + P351 + P338 + P310: EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando. Llamar inmediatamente a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA/médico. 593-84-0 Tiocianato de guanidina 9002-92-0 Polidocanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutano-2,3-diol

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
PRODUTTORES ROCHÉ S.A. e l.
Division Diagnostica
DT & APPLICAZIONE LEGAL

Reactivos	Composición del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia**
cobas® omni Wash Reagent (WASH) Almacenar a 15-30 °C (P/N: 06997503190)	Citrato de sodio dihidratado, 0,1 % de metil-4 hidroxibenzoato	4,2 l	No aplicable

* Estos reactivos no están incluidos en el kit de la prueba cobas® Malaria. Consulte el listado de material adicional necesario (Tabla 9).

** Las etiquetas de seguridad del producto se basan fundamentalmente en la regulación GHS de la UE.

*** Sustancia peligrosa.

Requisitos de almacenamiento y manipulación

Los reactivos deben almacenarse y manipularse según las indicaciones de la Tabla 5 y la Tabla 7.

Cuando los reactivos no están cargados en los cobas® 5800/6800/8800 Systems, almacénelos a la temperatura correspondiente especificada en la Tabla 5.

Tabla 5 Almacenamiento de reactivos (cuando el reactivo no está cargado en el sistema)

Reactivo	Temperatura de almacenamiento
cobas® Malaria - 192	2-8 °C
cobas® Malaria Control Kit	2-8 °C
cobas® NHP Negative Control Kit	2-8 °C
cobas® omni Lysis Reagent	2-8 °C
cobas® omni MGP Reagent	2-8 °C
cobas® omni Specimen Diluent	2-8 °C
cobas® omni Wash Reagent	15-30 °C

Farm. ROBERTA MELICANZA
 PRODUCLOS ROCHÉ S.A. de I.
 División Diagnóstico
 DT & APODERADA LEGAL

Requisitos para la manipulación de reactivos en el cobas® 5800 System

Los reactivos cargados en el cobas® 5800 System se almacenan a la temperatura correspondiente adecuada y el sistema controla su fecha de caducidad. El sistema solamente permite utilizar los reactivos cuando se cumplen todas las condiciones indicadas en la Tabla 6. El sistema evita automáticamente el uso de reactivos caducados. La Tabla 6 ayuda al usuario a entender las condiciones de manipulación de los reactivos del cobas® 5800 System.

Tabla 6 Condiciones de caducidad de los reactivos del cobas® 5800 System

Reactivo	Fecha de caducidad del kit	Estabilidad del kit abierto	Serie en las que se puede utilizar el kit	Periodo de estabilidad
cobas® Malaria – 192	No caducado	90 días desde el primer uso*	Máx. 40 series	Máx. 36 días
cobas® Malaria Control Kit	No caducado	No aplicable ^a	No aplicable	Máx. 36 días
cobas® NHP Negative Control Kit	No caducado	No aplicable ^a	No aplicable	Máx. 36 días
cobas® omni Lysis Reagent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable
cobas® omni MGP Reagent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable
cobas® omni Specimen Diluent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable
cobas® omni Wash Reagent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable

^a Reactivos de un solo uso.

* El tiempo se calcula desde la primera vez que se carga el reactivo en el cobas® 5800 System.

Requisitos para la manipulación de reactivos en los cobas® 6800/8800 Systems

Los reactivos cargados en los cobas® 6800/8800 Systems se almacenan a la temperatura correspondiente adecuada y el sistema controla su fecha de caducidad. El sistema solamente permite utilizar los reactivos cuando se cumplen todas las condiciones indicadas en la Tabla 7. El sistema evita automáticamente el uso de reactivos caducados. La Tabla 7 ayuda al usuario a entender las condiciones de manipulación de los reactivos de los cobas® 6800/8800 Systems.

Tabla 7 Condiciones de caducidad de los reactivos de los cobas® 6800/8800 Systems

Reactivo	Fecha de caducidad del kit	Estabilidad del kit abierto	Serie en las que se puede utilizar el kit	Periodo de estabilidad (horas acumuladas de carga fuera de la nevera)
cobas® Malaria – 192	No caducado	90 días desde la carga*	Máx. 40 series	Máx. 40 horas
cobas® Malaria Control Kit	No caducado	No aplicable ^a	No aplicable	Máx. 10 horas
cobas® NHP Negative Control Kit	No caducado	No aplicable ^a	No aplicable	Máx. 10 horas
cobas® omni Lysis Reagent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable
cobas® omni MGP Reagent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable
cobas® omni Specimen Diluent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable
cobas® omni Wash Reagent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable

^a Reactivos de un solo uso.

* El tiempo se calcula desde la primera vez que se carga el reactivo en los cobas® 6800/8800 Systems.

Farm. ROBERTA MILE MOZZA
PRODUTTORES ROSSI S.p.A. e l.
DIRETTORE QUALITÀ
DT & APOLOGIA LEGAL

Material adicional necesario para el cobas® 5800 System

Tabla 8 Material y fungibles para el uso en el cobas® 5800 System

Material	P/N
Roche Whole Blood Collection Tube	08827907001
cobas® omni Processing Plate 24	08413975001
cobas® omni Amplification Plate 24	08499853001
cobas® omni Liquid Waste Plate 24	08413983001
Puntas CORE TIPS con filtro, 1 ml	04639642001
Puntas 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
Bolsa para residuos sólidos	07435967001
o	o
Bolsa para residuos sólidos con complemento	08030073001

Material adicional necesario para los cobas® 6800/8800 Systems

Tabla 9 Materiales y fungibles para el uso en los cobas® 6800/8800 Systems

Material	P/N
Roche Whole Blood Collection Tube	08827907001
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
Bolsa para residuos sólidos	07435967001
Recipiente de residuos sólidos	07094361001
o	o
Bolsa para residuos sólidos con complemento	08030073001

Farm. ROBERTA MILE MOZZA
 PRODUCTOS ROCHÉ S.A. de I.
 División Diagnóstico
 DT & APODERADA LEGAL

Instrumentos y software necesarios

Es necesario instalar el paquete de análisis **cobas® Malaria** para el **cobas® 5800 System** en el **cobas® 5800 System**. El software x800 Data Manager para el **cobas® 5800 System** se suministran con el sistema. Debe instalarse el software **cobas® Synergy**.

Es necesario instalar el software **cobas® 6800/8800** y el paquete de análisis **cobas® Malaria** en los instrumentos. El servidor IG (Instrument Gateway) se suministra con el sistema. El software **cobas® Synergy** debe instalarse si es necesario.

Tabla 10 Instrumentos

Equipo	P/N
cobas® 5800 System	08707464001
cobas® 6800 System (opción móvil)	05524245001 y 06379672001
cobas® 6800 System (fijo)	05524245001 y 06379664001
cobas® 8800 System	05412722001
Módulo de suministro de muestras para los cobas® 6800/8800 Systems	06301037001
Opciones de pipeteo y pooling	P/N
Licencia electrónica del software cobas® Synergy (cobas® 5800 System)	09311246001
Licencia electrónica del software cobas® Synergy (cobas® 6800/8800 Systems)	09311238001
Hamilton MICROLAB® STAR IVD	04640535001
Hamilton MICROLAB® STARlet IVD	04872649001

Consulte la Asistencia al usuario del **cobas® 5800 System** o la Asistencia al usuario de los **cobas® 6800/8800 Systems** para obtener información adicional. Consulte la Asistencia al usuario del software **cobas® Synergy** para obtener información adicional sobre los tubos primarios y secundarios compatibles con cada instrumento.

Nota: póngase en contacto con su representante local de Roche para obtener una lista de pedido detallada para racks de muestras, racks para puntas obstruidas y bandejas de racks compatibles con cada instrumento.

Firm. ROBERTA MILE MAZZA
PRODUCED BY ROCHE S.A. d.l.
Division Diagnostica
DT & APODERADA LEGAL

Precauciones y requisitos de manipulación

Advertencias y precauciones

Como sucede con cualquier procedimiento analítico, resulta esencial seguir las buenas prácticas de laboratorio recomendadas para obtener un rendimiento correcto del ensayo. Debido a la elevada sensibilidad de esta prueba, deben extremarse las precauciones para evitar cualquier tipo de contaminación de los reactivos y las mezclas de amplificación.

- Para diagnóstico *in vitro* exclusivamente.
- Todas las muestras deben tratarse como si fueran infecciosas, utilizando los procedimientos de laboratorio recomendados tal como se describe en la publicación Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories y en el documento M29-A4 del CLSI.^{15, 16} Este procedimiento solamente debería llevarlo a cabo personal experto en la manipulación de material biopeligroso y en el uso de la prueba cobas® Malaria, los cobas® 5800/6800/8800 Systems y, opcionalmente, el pipeteador Hamilton MICROLAB® STAR IVD/STARlet con el software cobas® Synergy.
- Todos los materiales de origen humano deben considerarse potencialmente infecciosos y manipularse teniendo en cuenta las precauciones generales. En caso de que se produzca un derrame, desinfecte de inmediato con una solución recién preparada de hipoclorito de sodio al 0,6 % en agua destilada o desionizada o siga los procedimientos apropiados del laboratorio.
- El cobas® Malaria Control Kit y el cobas® NHP Negative Control Kit contienen plasma procedente de sangre humana. El análisis del plasma humano normal mediante métodos de PCR tampoco muestra niveles detectables de ARN y ADN de malaria. Ningún método de prueba conocido puede garantizar totalmente que un producto derivado de la sangre humana no transmita agentes infecciosos.
- El aditivo del Roche Whole Blood Collection Tube contiene hidrocloreuro de guanidina. Evite el contacto directo entre hidrocloreuro de guanidina y el hipoclorito de sodio (lejía) u otros reactivos altamente reactivos como ácidos o bases. Tales mezclas pueden producir gases nocivos. Si se derrama aditivo que contenga hidrocloreuro de guanidina, límpielo con un detergente apto para laboratorio y agua. Si el aditivo vertido contiene agentes potencialmente infecciosos, limpie PRIMERO el área afectada con detergente para laboratorio y agua y, a continuación, con una solución de hipoclorito de sodio al 0,6 %.
- Se recomienda la utilización de pipetas estériles desechables y puntas de pipetas sin nucleasa. Utilice solo el material fungible suministrado o que se requiera expresamente para garantizar el óptimo rendimiento de la prueba.
- Siga al pie de la letra los procedimientos y las directrices que se suministran para garantizar la correcta realización de la prueba. Cualquier variación de dichos procedimientos y directrices podría afectar al rendimiento óptimo de la prueba.
- Podrían producirse resultados falsos positivos si no se evita la contaminación por arrastre de las muestras durante la manipulación y el procesamiento de las mismas.
- Informe a la autoridad competente local y al fabricante de cualquier incidente grave que pueda tener lugar durante la realización del ensayo.

Farm. ROBERTA MILENA
PRODUCES ROCHE S.A. de I.
Division Diagnostica
DT & APPLICAZIONE GAL

Manipulación de reactivos

- Manipule todos los reactivos, controles y muestras de acuerdo con las prácticas de laboratorio recomendadas para evitar la contaminación por arrastre de las muestras o los controles.
- Antes de utilizarlos, revise cada casete de reactivo, diluyente, reactivo de lisis y reactivo de lavado para asegurarse de que no hay signos de fugas. No utilice el material si hay alguna evidencia de fuga.
- El **cobas® omni** Lysis Reagent contiene tiocianato de guanidina, una sustancia química potencialmente peligrosa. Evite el contacto de reactivos con la piel, los ojos o las membranas mucosas. En caso de contacto, lave inmediatamente la zona afectada con abundante agua para evitar quemaduras.
- El aditivo del Roche Whole Blood Collection Tube contiene hidrocloreto de guanidina, una sustancia química potencialmente peligrosa. Evite el contacto de este aditivo con la piel, los ojos o las membranas mucosas. En caso de contacto, lave inmediatamente la zona afectada con abundante agua para evitar quemaduras.
- Los kits **cobas® Malaria**, el **cobas® omni** MGP Reagent y el **cobas® omni** Specimen Diluent contienen azida sódica como conservante. Evite el contacto de reactivos con la piel, los ojos o las membranas mucosas. En caso de contacto, lave inmediatamente la zona afectada con abundante agua para evitar quemaduras. Si se producen salpicaduras de reactivos, diluya las manchas con agua antes de secarlas con un paño.
- No permita que el **cobas® omni** Lysis Reagent, que contiene tiocianato de guanidina, entre en contacto con la solución de hipoclorito de sodio (lejía). Tales mezclas pueden producir gases de alta toxicidad.
- Puede solicitar Hojas de datos de seguridad (Safety Data Sheets, SDS) al representante local de Roche.
- Elimine todos los materiales que hayan estado en contacto con las muestras y los reactivos de acuerdo con la reglamentación nacional, estatal y local.

Buenas prácticas de laboratorio

- No pipetee con la boca.
- No se debe comer, beber ni fumar en las áreas de trabajo.
- Utilice guantes, bata de laboratorio y protección ocular cuando manipule las muestras y los reactivos. Es necesario cambiarse los guantes entre la manipulación de las muestras y de los kits **cobas® Malaria** y los reactivos **cobas® omni** para evitar la contaminación. Evite la contaminación de los guantes durante la manipulación de las muestras y de los controles.
- Lávese bien las manos después de manipular las muestras y los reactivos del kit, y cuando se saque los guantes.
- Limpie y desinfecte minuciosamente todas las superficies de trabajo del laboratorio usando una solución recién preparada de hipoclorito de sodio al 0,6 % en agua destilada o desionizada. A continuación, límpielas con un trapo impregnado en etanol al 70 %.
- Si el derrame se produce sobre un instrumento **cobas® 5800**, siga las instrucciones descritas en la Asistencia al usuario del **cobas® 5800 System** para limpiar y descontaminar correctamente la superficie del instrumento.
- Si el derrame se produce sobre un instrumento **cobas® 6800/8800**, siga las instrucciones descritas en la Asistencia al usuario de los **cobas® 6800/8800 Systems** para limpiar y descontaminar correctamente las superficies de los instrumentos.

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
PRODUCES ROCHE S.A. d.r.l.
Division Diagnostica
DT & APOTECARIA LEGAL

Recogida, transporte, almacenamiento y pooling de muestras

Nota: manipule todas las muestras y los controles como si pudieran transmitir agentes infecciosos.

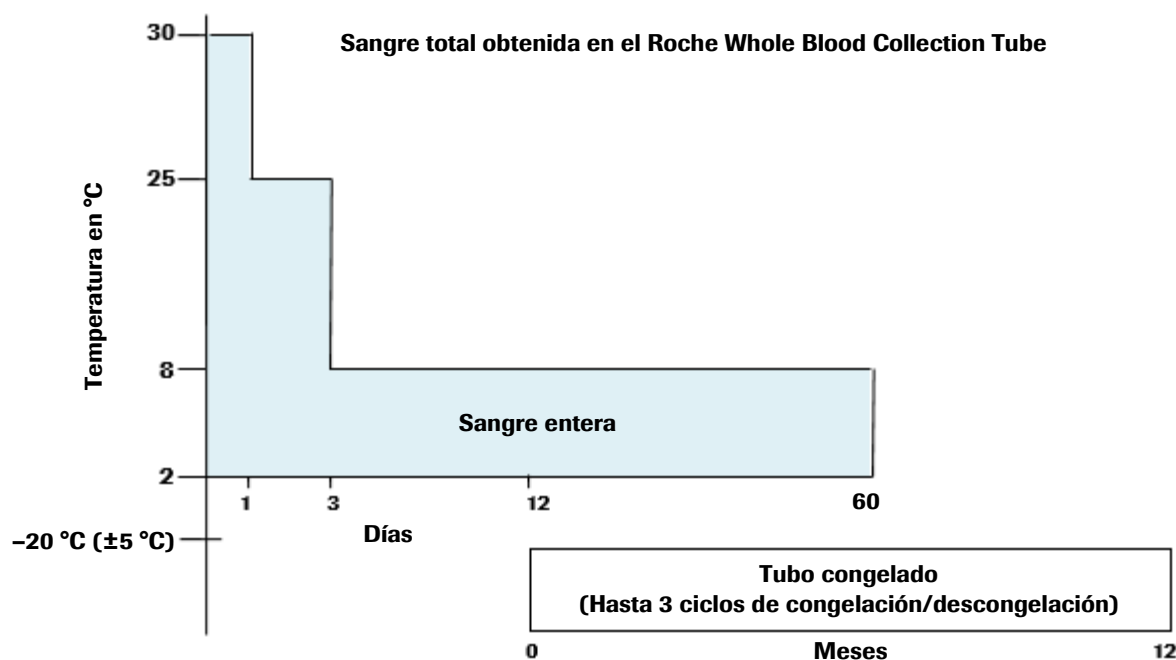
- Almacene todas las muestras de donantes a las temperaturas especificadas.
- La estabilidad de las muestras se ve afectada por las temperaturas elevadas.
- Centrifugue las muestras a 1.000 FCR (fuerza centrífuga relativa) durante 2 minutos.

Muestras de donantes vivos

- La sangre total recogida en el Roche Whole Blood Collection Tube se puede utilizar con la prueba cobas® Malaria. Siga las instrucciones del fabricante de los tubos de recogida de muestras para conocer los procesos de manipulación y centrifugación.
- La sangre total recogida en el Roche Whole Blood Collection Tube puede almacenarse hasta 60 días en las siguientes condiciones:
 - Para un almacenamiento superior a 8 °C, las muestras pueden almacenarse durante 72 horas a una temperatura máxima de 25 °C y hasta los 30 °C durante 24 de las 72 horas.

En casos distintos a los anteriores, las muestras deben almacenarse a una temperatura comprendida entre 2 y 8 °C. Asimismo, el Roche Whole Blood Collection Tube se puede almacenar durante los primeros 12 días tras la obtención y hasta 6 meses a -20 °C (± 5 °C) con tres ciclos de congelación/descongelación. Consulte la Ilustración 1.

Ilustración 1 Condiciones de almacenamiento de muestras extraídas en el Roche Whole Blood Collection Tube



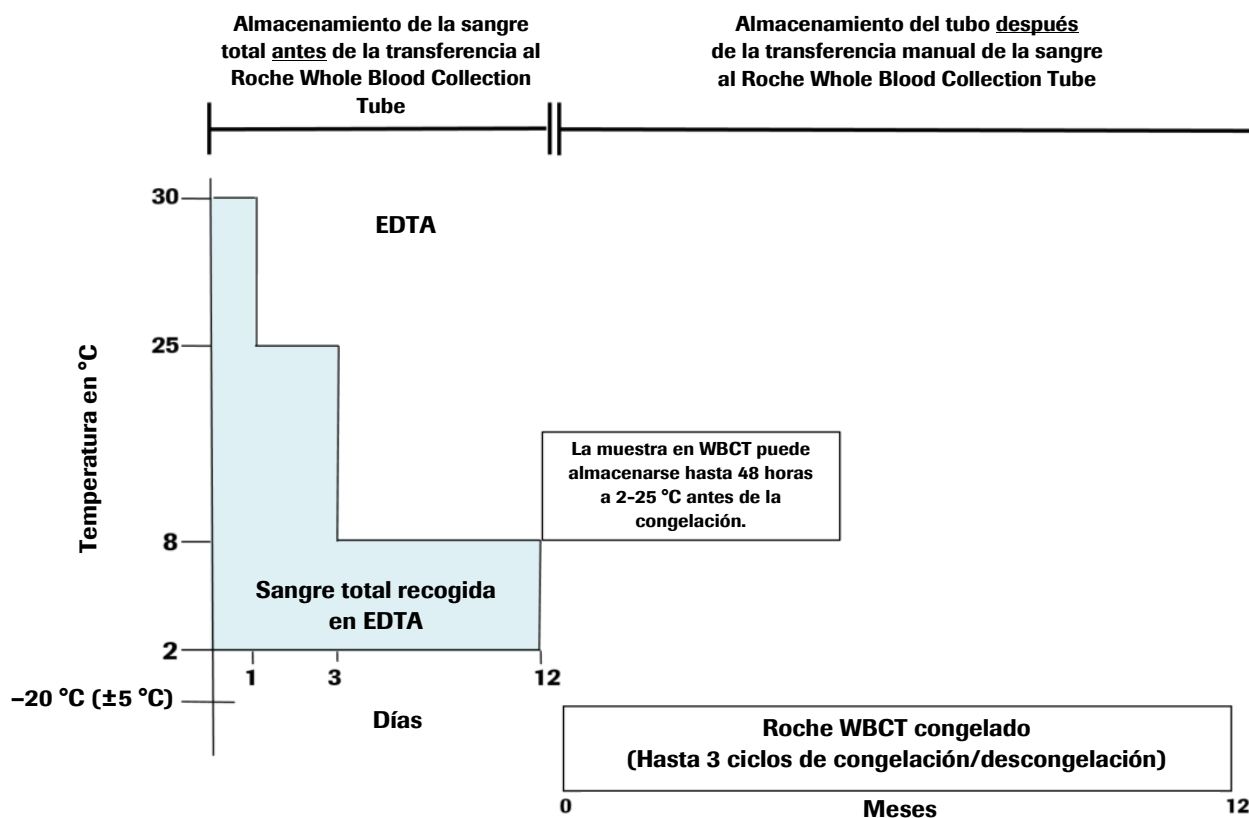
Farm. ROBERTA M.F.L. MAZZA
PRODUTTORE ROCHE S.A. e l.
Division Diagnostica
DT & APODERAZIONE LEGAL

- Si el tubo Roche Whole Blood Collection Tube de un donante no se encuentra disponible para el análisis (p. ej., si el tubo está dañado o si la sangre total no se ha recogido utilizando el Roche Whole Blood Collection Tube), la prueba **cobas® Malaria** permite utilizar sangre total recogida en anticoagulante EDTA.
- Antes de realizar el análisis con la prueba **cobas® Malaria**, es necesario **transferir manualmente** 1,1 ml de sangre total recogida en EDTA al Roche Whole Blood Collection Tube.
- La sangre total recogida en EDTA puede almacenarse hasta 12 días antes de su dilución en el Roche Whole Blood Collection Tube en las siguientes condiciones:
 - Para un almacenamiento superior a 8 °C, las muestras pueden almacenarse durante 72 horas a una temperatura máxima de 25 °C y hasta los 30 °C durante 24 de las 72 horas.
 - En casos distintos a los anteriores, las muestras se almacenan a una temperatura comprendida entre 2 y 8 °C. Consulte la Ilustración 2.
- Tras la dilución en el tubo de recogida de sangre total, este puede almacenarse hasta 48 horas a 2-25 °C.

Además de lo indicado anteriormente, después de la dilución en el Roche Whole Blood Collection Tube, las muestras se mantienen estables a -20 °C (±5 °C) durante 12 meses con 3 ciclos de congelación/descongelación cuando la muestra se congela durante las 48 horas posteriores a la dilución. Consulte la Ilustración 2.

Si las muestras se van a transportar, es recomendable empaquetarlas y etiquetarlas de acuerdo con la reglamentación estatal y/o internacional relativa al transporte de muestras y agentes etiológicos.

Ilustración 2 Condiciones de almacenamiento de muestras de donantes vivos recogidas en anticoagulante EDTA



Farm. ROBERTA MILE MOZZA
PRODUTTORE ROCHE S.p.A. e l.
Divisione Diagnostica
DT & APPOICATA LEGAL

Instrucciones de uso

Pipeteo y pooling de muestras automatizado (opcional)

El software **cobas® Synergy** con el pipeteador Hamilton MICROLAB® STAR IVD se puede utilizar como un accesorio de los **cobas® 5800/6800/8800 Systems** para el pipeteo y el pooling automatizados de alícuotas de varias muestras primarias en una muestra en pool. Consulte la Asistencia al usuario del software **cobas® Synergy** para obtener más información.

Notas sobre el procedimiento

- No utilice los reactivos **cobas® Malaria**, el **cobas® Malaria Control Kit**, el **cobas® NHP Negative Control Kit** ni ningún reactivo **cobas® omni** después de la fecha de caducidad.
- No reutilice el material fungible. Son de un solo uso.
- Consulte la Asistencia al usuario del **cobas® 5800 System** para obtener información sobre el correcto mantenimiento de los instrumentos.
- Consulte la Asistencia al usuario del software **cobas® Synergy** según corresponda para obtener información detallada sobre los procedimientos de pooling opcionales y el correcto mantenimiento de los instrumentos.
- Los resultados no válidos pueden verse influenciados por una serie de factores coadyuvantes entre los que se incluyen las características de las muestras, sustancias interferentes y flujos de trabajo preanalíticos.

Farm. ROBERTA MILE MIZZA
PRODUCES ROCHÉ S.A. del.
Division Diagnostica
DT & APODERADA LEGAL

Ejecución de la prueba cobas® Malaria en el cobas® 5800 System

El procedimiento de la prueba se describe con detalle en la Asistencia al usuario del cobas® 5800 System. En la Ilustración 3 se resume el procedimiento. Consulte la Asistencia al usuario del software cobas® Synergy según corresponda para obtener información detallada sobre los procedimientos de pooling opcionales.

Ilustración 3 Procedimiento de la prueba cobas® Malaria

1	Pipeteo y pooling
2	Carga de los racks de muestras en el sistema: • Cargue los racks de muestras en el sistema. • Solicite las pruebas manualmente si no hay peticiones del LIS disponibles.
3	Cargue los reactivos y el material fungible según las indicaciones del sistema: • Cargue el casete de reactivo específico de la prueba. • Cargue los miniracks de control. • Cargue las puntas de procesamiento. • Cargue las puntas de elución. • Cargue las placas de procesamiento. • Cargue las placas de residuos líquidos. • Cargue las placas de amplificación. • Cargue el casete de MGP. • Cargue el diluyente de muestras. • Cargue el reactivo de lisis. • Cargue el reactivo de lavado.
4	Seleccione el botón de inicio de procesamiento en la interfaz de usuario para iniciar la serie analítica. Las series siguientes se iniciarán de forma automática si no se posponen manualmente.
5	Revise los resultados.
6	Retire y tape los tubos de muestra. Limpieza del instrumento: • Vacíe los casetes de reactivo. • Vacíe los miniracks de control. • Vacíe el cajón de placas de amplificación. • Vacíe los residuos líquidos. • Vacíe los residuos sólidos.

Farm. ROBERTA BILE MOZZA
 PRODUCED BY ROCHE S.A. G e L.
 Division Diagnostics
 DT & APODERADA LEGAL

Ejecución de la prueba cobas® Malaria en los cobas® 6800/8800 Systems

El procedimiento de la prueba se describe con detalle en la Asistencia al usuario de los cobas® 6800/8800 Systems, si bien también puede consultar la Asistencia al usuario del software cobas® Synergy según corresponda para obtener información detallada sobre los procedimientos de pooling opcionales. En la Ilustración 4 se resume el procedimiento.

Ilustración 4 Procedimiento de la prueba cobas® Malaria

1	Pipeteo y pooling
2	Inicie una sesión en el sistema. Pulse el botón “Iniciar” para preparar el sistema. Solicite las pruebas.
3	Cargue los reactivos y el material fungible según las indicaciones del sistema: • Carga del reactivo de lavado, el reactivo de lisis y el diluyente • Carga de las placas de procesamiento y las placas de amplificación • Carga de las partículas de vidrio magnéticas • Carga de reactivos específicos de la prueba • Carga de los casetes de control • Carga de las bandejas de puntas • Sustitución de los racks para puntas obstruidas
4	Inicie la serie analítica: • Carga de las bandejas con las muestras • Selección del botón de inicio en la interfaz
5	Revise y exporte los resultados.
6	Descarga del material fungible: • Descarga de las placas de amplificación del módulo analítico • Descargue los casetes de control vacíos. • Vacíe los residuos sólidos. • Vacíe los residuos líquidos.

Farm. ROBERTA MELI MAZZA
PRODUCED BY ROCHE S.A. S.p.A.
Division Diagnostics
DT & APODERADA LEGAL

Resultados

Los cobas® 5800 o cobas® 6800/8800 Systems detectan automáticamente los ácidos nucleicos de *Plasmodium* de forma simultánea en muestras y controles.

Control de calidad y validez de los resultados en el cobas® 5800 System

El cobas® 5800 System se suministrará con la configuración predeterminada de los controles (positivo y negativo) programados con cada serie, pero se puede modificar por un programa de controles menos frecuente avisando a un ingeniero técnico de Roche o poniéndose en contacto con el servicio técnico de Roche, según los procedimientos de laboratorio y la reglamentación local.

- Compruebe los avisos y los resultados asociados tanto en el cobas® 5800 System como en el informe para garantizar la validez del control.
- Las muestras asociadas se consideran válidas cuando no hay avisos para ninguno de los cuatro controles.

El cobas® 5800 System invalida automáticamente los resultados cuando los controles positivos o negativos fallan.

Resultados del control en el cobas® 5800 System

Los resultados de los controles se muestran en el software cobas® 5800, en la aplicación de controles.

- Los controles se marcan como “Valid” en la columna “Resultados de control” cuando todas las dianas del control se han notificado como válidas. Los controles se marcan como “Invalid” en la columna “Resultados de control” cuando todas o alguna de las dianas del control se han notificado como no válidas.
- Los controles marcados como “Invalid” muestran un aviso en la columna “Aviso”. En la vista de detalles podrá encontrar más información sobre el motivo por el que el control se ha notificado como no válido, además de información sobre el aviso.
- Si el control positivo no es válido, repita el análisis del control positivo y de todas las muestras asociadas. Si el control negativo no es válido, repita el análisis de ambos controles y de todas las muestras asociadas.

Tabla 11 Avisos de control para controles negativos y positivos procesados en el cobas® 5800 System

Control negativo	Aviso	Resultado de control	Interpretación
(-) C	Se muestra un aviso	Invalid	Toda la serie se considera inválida si el resultado del (-) C no es válido.
Control positivo	Aviso	Resultado de control	Interpretación
Malaria (+) C	Se muestra un aviso	Invalid	Toda la serie se considera inválida si el resultado de Malaria (+) C no es válido.

Si uno de los controles no es válido, repita el análisis de los controles correspondientes y de todas las muestras asociadas.

Farm. ROBERTA RILEY MOZZA
PRODUCED BY ROCHÉ S.A. e L.
DIVISION DIAGNOSTICS
DT & APODERADA LEGAL

Control de calidad y validez de los resultados en los cobas® 6800/8800 Systems

- Con cada serie se procesa un control negativo [(-) C] y un control positivo [Malaria (+) C].
- Compruebe los avisos y los resultados asociados tanto en el software **cobas® 6800/8800** como en el informe para garantizar la validez de la serie.
- La serie se considera válida cuando no hay avisos para ninguno de los dos controles.

El software **cobas® 6800/8800** invalida automáticamente los resultados cuando los controles positivos y negativos fallan.

Avisos de controles

Tabla 12 Avisos de controles para los controles negativo y positivo

Control negativo	Aviso	Resultado	Interpretación
(-) C	Q02	Invalid	Toda la serie se considera inválida si el resultado del (-) C no es válido.
Control positivo	Aviso	Resultado	Interpretación
Malaria (+) C	Q02	Invalid	Toda la serie se considera inválida si el resultado de Malaria (+) C no es válido.

Si la serie no es válida, repita las pruebas para toda la serie, incluyendo muestras y controles.

Interpretación de los resultados

En las series válidas, compruebe cada muestra para detectar avisos en el software **cobas® 5800/6800/8800** y/o en el informe. La interpretación de resultados se debe realizar del siguiente modo:

- Una serie válida puede incluir resultados de muestras de donantes tanto válidos como inválidos, según los avisos obtenidos para cada muestra.
- Los resultados de las muestras se consideran válidos solamente si los respectivos controles positivo y negativo de la serie correspondiente también son válidos.

Para cada muestra se miden simultáneamente dos parámetros: *Plasmodium* y el control interno. El software informa de los resultados finales de las muestras obtenidos con la prueba **cobas® Malaria**. Además de los resultados globales, el software **cobas® 5800/6800/8800** también muestra los resultados individuales para cada diana, que deberían interpretarse como se indica a continuación:

Tabla 13 Resultados de diana para la interpretación de los resultados de diana individual

Resultados de la diana	Interpretación
Malaria Non-Reactive	No se ha detectado ninguna señal de la diana para <i>Plasmodium</i> y se ha detectado señal del IC.
Malaria Reactive	Se ha detectado señal de la diana para <i>Plasmodium</i> y la señal del IC puede detectarse o no.
Invalid	No se ha detectado señal de la diana ni del control interno.

Si utiliza el software **cobas® Synergy**, la revisión del cálculo del resultado final debería realizarse mediante el software del **cobas® Synergy**.

Farm. ROBERTA RELE MAZZA
PRODUSLOS ROCHES S.A. de I.
Division Diagnostico
DT & APODERADA LEGAL

Información adicional para la interpretación de los resultados en el cobas® 5800 System

Los resultados de las muestras se muestran en el cobas® 5800 System. Se recomienda revisar los resultados en el software cobas® Synergy.

- Las muestras asociadas a una serie de control válida (según la definición de la configuración de control del sistema) se muestran como “Válido” en la columna “Resultados de control”. Las muestras asociadas a una serie de control errónea se muestran como “No Válido” en la columna “Resultados de control”.
- Si los controles asociados al resultado de una muestra no son válidos, se añade un aviso específico al resultado de la muestra de la siguiente manera:
 - Q05D: fallo de validación del resultado por un control positivo no válido
 - Q06D: fallo de validación del resultado por un control negativo no válido
- Los valores en la columna “Resultados” para el resultado de la diana de la muestra individual deben interpretarse como se muestra en la Tabla 11 anterior.
 - El cobas® 5800 System muestra los resultados individuales de cada diana. El resultado general solo se muestra en la vista de resultado del software cobas® Synergy.
- Para obtener información detallada sobre los resultados de las muestras y los avisos, consulte la Asistencia al usuario del cobas® 5800 System.

Farm. ROBERTA NELLE PIAZZA
PRODUCED BY ROCHÉ S.A. del.
Division Diagnostica
DT & APODERADA LEGAL

Repetición de pruebas de muestras individuales

Es necesario repetir las pruebas para los tubos de muestra cuyos resultados finales no son válidos para la diana.

Limitaciones del procedimiento

- La prueba cobas® Malaria se ha evaluado para ser utilizada únicamente en combinación con el cobas® Malaria Control Kit, el cobas® NHP Negative Control Kit, el cobas® omni MGP Reagent, el cobas® omni Lysis Reagent, el cobas® omni Specimen Diluent y el cobas® omni Wash Reagent en el cobas® 5800 y los cobas® 6800/8800 Systems.
- cobas® Malaria solamente debe utilizarse con muestras de sangre total obtenidas con el tubo Roche Whole Blood Collection o añadidas manualmente al mismo.
- La obtención de resultados fiables depende de que los procedimientos de recogida, almacenamiento y manipulación de muestras sean adecuados.
- La detección del ADN y ARN de *Plasmodium* depende del número de glóbulos rojos infectados de malaria presentes en la muestra y se puede ver afectada por los métodos de obtención de la misma, su almacenamiento y manipulación, factores propios del paciente (como la edad o la presencia de síntomas) o la fase de infección y el tamaño del pool.
- Aunque es poco probable, las mutaciones en regiones muy conservadas de un genoma *Plasmodium* cubiertas por la prueba cobas® Malaria, pueden afectar la unión de cebadores y/o sondas y causar errores en la detección de la presencia del organismo *Plasmodium*.
- Debido a las diferencias específicas entre tecnologías, se recomienda a los usuarios que realicen estudios de correlación en el laboratorio para determinar las diferencias tecnológicas antes de cambiar de una a otra. Los usuarios deberán adherirse a las políticas y los procedimientos específicos.

Equivalencia entre sistemas/Comparación de sistemas

La equivalencia entre el cobas® 5800 System y los cobas® 6800/8800 Systems se demostró a partir de estudios de equivalencia. Los resultados incluidos en las Instrucciones de se basa en el rendimiento equivalente entre todos los sistemas.

Farm. ROBERTA MILE MOZZA
PRODUCED BY ROCHE S.A. & L.
DIVISION DIAGNOSTICS
DT & APODERADA LEGAL

Evaluación no clínica del rendimiento realizada en los cobas® 6800/8800 Systems

Características clave de rendimiento

Límite de detección (LoD)

Se determinó la sensibilidad analítica para *Plasmodium falciparum*, *P. malariae*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. knowlesi*.

LoD con una muestra de sangre total previa a la lisis

El LoD de la prueba cobas® Malaria se determinó a partir de los glóbulos rojos infectados (ERli) por la cepa 3D7 de *Plasmodium falciparum* diluidos en serie en sangre total antes de la lisis en el reactivo caotrópico.

El título de stock se asignó como porcentaje de parasitemia (glóbulos rojos infectados por *Plasmodium* por ml, fase de anillo sincrónico vivo, tinción Giemsa).

Se prepararon tres series de dilución independientes en sangre total humana a partir del stock de glóbulos rojos infectados. Se inocularon alícuotas de 1,1 ml a cada concentración en tubos Roche Whole Blood Collection y se analizaron con la prueba cobas® Malaria.

Cada serie de dilución se analizó con tres lotes distintos de kits de la prueba cobas® Malaria con 45 réplicas por lote, para un total de 135 réplicas por concentración. Para estimar el 50 % y el 95 % del LoD, se utilizó el análisis PROBIT con los datos combinados de series de dilución y de lotes de reactivos, junto con el límite inferior y superior de los intervalos de confianza del 95 % (Tabla 14). En la Tabla 15 se resumen las tasas de reactividad observadas en los estudios de LoD.

Tabla 14 Resultados del análisis PROBIT en los datos del LoD para ERli de *Plasmodium* en sangre total humana

Analito	50 % LoD (ERli/ml)	95 % LoD (ERli/ml)
<i>Plasmodium falciparum</i>	0,6 (0,5-0,7)	2,9 (2,4-3,8)

Tabla 15 Resumen de las tasas de reactividad de *Plasmodium falciparum*

<i>Plasmodium falciparum</i> (ERli/ml)	Número de reactivos	Número de réplicas válidas	% de reactividad	Límite inferior del intervalo de confianza al 95 % (unilateral)
10,0	135	135	100,0 %	97,8 %
5,0	134	135	99,3 %	96,5 %
2,5	126	135	93,3 %	88,7 %
1,0	85	135	63,0 %	55,6 %
0,5	59	135	43,7 %	36,5 %
0	0	135	0,0 %	0,0 %

Farm. ROBERTA RILEY MAZZA
PRODUCED BY ROCHE S.A. d.l.
Division Diagnostica
DT & APODIARCA LEGAL

LoD con estándares secundarios de Roche

El LoD de cobas® Malaria se determinó mediante estándares secundarios internos para la cepa 3D7 de *Plasmodium falciparum*, la cepa NIC ATCC 30073 de *Plasmodium vivax* y la cepa A1-H.1 de *Plasmodium knowlesi*. Los estándares secundarios son glóbulos rojos infectados cuantificados antes de la resuspensión en reactivo caotrópico preanalítico y almacenados congelados antes del análisis.

Se utilizaron estándares secundarios para preparar 3 series de dilución independientes utilizando una mezcla de reactivo caotrópico de sangre total para simular la muestra final. La serie de dilución se analizó con tres lotes de reactivo distintos con 65-66 réplicas por lote, para un total de 197-198 réplicas por concentración. Para estimar el 50 % y el 95 % del LoD indicado como ERII/ml de sangre total, se utilizó el análisis PROBIT con los datos combinados de series de dilución y de lotes de reactivos, junto con el límite inferior y superior de los intervalos de confianza del 95 % (Tabla 16). Las tasas de reactividad observadas en el estudio del LoD se resumen de la Tabla 17 a la Tabla 19.

Tabla 16 Resultados del análisis PROBIT con los datos del LoD obtenidos con ERII de *Plasmodium* lisado diluido en mezcla de sangre total/reactivo caotrópico

Analito	50 % LoD (ERII/ml)	95 % LoD (ERII/ml)
<i>Plasmodium falciparum</i>	0,013 (0,011-0,014)	0,058 (0,049-0,071)
<i>Plasmodium vivax</i>	0,003 (0,002-0,003)	0,012 (0,010-0,015)
<i>Plasmodium knowlesi</i>	0,009 (0,008-0,011)	0,044 (0,037-0,054)

Tabla 17 Resumen de las tasas de reactividad para el estándar secundario de *Plasmodium falciparum*

<i>Plasmodium falciparum</i> (ERII/ml)	Número de reactivos	Número de réplicas válidas	% de reactividad	Límite inferior del intervalo de confianza al 95 % (unilateral)
0,130	197	197	100,0 %	98,5 %
0,052	187	198	94,4 %	91,0 %
0,026	151	198	76,3 %	70,8 %
0,013	94	198	47,5 %	41,4 %
0,007	60	198	30,3 %	24,9 %
0	0	198	0,0 %	0,0 %

Farm. ROBERTA RILEY
PRODUCED BY ROCHE S.A. de L.
DIVISION DIAGNOSTICA
DT & APODERADA LEGAL

Tabla 18 Resumen de las tasas de reactividad para el estándar secundario de *Plasmodium vivax*

<i>Plasmodium vivax</i> (ERli/ml)	Número de reactivos	Número de réplicas válidas	% de reactividad	Límite inferior del intervalo de confianza al 95 % (unilateral)
0,033	198	198	100,0 %	98,5 %
0,013	194	198	98,0 %	95,4 %
0,007	158	198	79,8 %	74,5 %
0,003	111	198	56,1 %	50,0 %
0,002	77	198	38,9 %	33,1 %
0	0	198	0,0 %	0,0 %

Tabla 19 Resumen de las tasas de reactividad del estándar secundario para *Plasmodium knowlesi*

<i>Plasmodium knowlesi</i> (ERli/ml)	Número de reactivos	Número de réplicas válidas	% de reactividad	Límite inferior del intervalo de confianza al 95 % (unilateral)
0,195	198	198	100,0 %	98,5 %
0,078	196	198	99,0 %	96,9 %
0,039	186	198	94,0 %	90,4 %
0,020	153	198	77,3 %	71,8 %
0,010	108	198	54,6 %	48,5 %
0	0	198	0,0 %	0,0 %

LoD con Armored RNA

El LoD de cobas® Malaria para las 5 especies de *Plasmodium* también se determinó utilizando secuencias de Armored RNA en cobas® omni Specimen Diluent. Las secuencias de Armored RNA corresponden a las regiones diana del ARN ribosómico 18S de *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* y *Plasmodium knowlesi*.

Se preparó una serie de dilución en cobas® omni Specimen Diluent para cada material y se analizó utilizando tres lotes distintos de kits de cobas® Malaria con 23-24 réplicas por lotes, obteniendo un total de 71-72 réplicas por concentración. Para estimar el 50 % y el 95 % del LoD se utilizó el análisis PROBIT con los datos combinados de lotes de reactivos, junto con el límite inferior y superior de los intervalos de confianza del 95 % (Tabla 20). Las tasas de reactividad observadas en el estudio del LoD se resumen de la Tabla 21 a la Tabla 25.

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
PRODUCED BY ROGHE S.A. e.l.
Division Diagnostica
DT & APODERADA LEGAL

Tabla 20 Resultados del análisis PROBIT con los datos del LoD obtenidos con Armored RNA de *Plasmodium* en cobas® omni Specimen Diluent

Analito	50 % LoD (partículas Armored/ml)	95 % LoD (partículas Armored/ml)
<i>Plasmodium falciparum</i>	8,2 (6,8-9,5)	27,9 (22,5-38,5)
<i>Plasmodium malariae</i>	9,0 (7,5-10,4)	32,2 (25,8-44,7)
<i>Plasmodium vivax</i>	8,2 (6,7-9,7)	33,1 (26,3-46,5)
<i>Plasmodium ovale</i>	9,5 (7,5-11,4)	59,0 (44,1-90,3)
<i>Plasmodium knowlesi</i>	6,6 (5,2-7,8)	23,7 (18,9-33,6)

Tabla 21 Resumen de tasas de reactividad para Armored RNA de *Plasmodium falciparum* en cobas® omni Specimen Diluent

<i>Plasmodium falciparum</i> (partículas Armored/ml)	Número de reactivos	Número de réplicas válidas	% de reactividad	Límite inferior del intervalo de confianza al 95 % (unilateral)
100	72	72	100,0 %	95,9 %
50	72	72	100,0 %	95,9 %
25	66	72	91,7 %	84,2 %
12	50	72	69,4 %	59,3 %
6	25	72	34,7 %	25,4 %
0	0	72	0,0 %	0,0 %

Tabla 22 Resumen de tasas de reactividad para Armored RNA de *Plasmodium malariae* en cobas® omni Specimen Diluent

<i>Plasmodium malariae</i> (partículas Armored/ml)	Número de reactivos	Número de réplicas válidas	% de reactividad	Límite inferior del intervalo de confianza al 95 % (unilateral)
100	72	72	100,0 %	95,9 %
50	72	72	100,0 %	95,9 %
25	64	71	90,1 %	82,3 %
12	42	72	58,3 %	48,0 %
6	25	72	34,7 %	25,4 %
0	0	72	0,0 %	0,0 %

Farm. RUMFESTA-RIELE MOZZA
PRODUCED BY ROCHE S.A. G e L.
Division Diagnostica
DT & APODERADA LEGAL

Tabla 23 Resumen de tasas de reactividad para Armored RNA de *Plasmodium vivax* en cobas® omni Specimen Diluent

<i>Plasmodium vivax</i> (partículas Armored/ml)	Número de reactivos	Número de réplicas válidas	% de reactividad	Límite inferior del intervalo de confianza al 95 % (unilateral)
100	72	72	100,0 %	95,9 %
50	71	72	98,6 %	93,6 %
25	63	72	87,5 %	79,2 %
12	52	72	72,2 %	62,2 %
6	24	72	33,3 %	24,2 %
0	0	72	0,0 %	0,0 %

Tabla 24 Resumen de tasas de reactividad para Armored RNA de *Plasmodium ovale* en cobas® omni Specimen Diluent

<i>Plasmodium ovale</i> (partículas Armored/ml)	Número de reactivos	Número de réplicas válidas	% de reactividad	Límite inferior del intervalo de confianza al 95 % (unilateral)
100	72	72	100,0 %	95,9 %
50	69	72	95,8 %	95,9 %
25	52	72	72,2 %	62,2 %
12	41	72	56,9 %	46,6 %
6	28	72	38,9 %	29,2 %
0	0	72	0,0 %	0,0 %

Tabla 25 Resumen de tasas de reactividad para Armored RNA de *Plasmodium knowlesi* en cobas® omni Specimen Diluent

<i>Plasmodium knowlesi</i> (partículas Armored/ml)	Número de reactivos	Número de réplicas válidas	% de reactividad	Límite inferior del intervalo de confianza al 95 % (unilateral)
100	72	72	100,0 %	95,9 %
50	72	72	100,0 %	95,9 %
25	69	72	95,8 %	89,6 %
12	54	72	75,0 %	65,2 %
6	34	72	47,2 %	37,1 %
0	0	71	0,0 %	0,0 %

Farm. ROBERTA RILEY PIAZZA
 PRODUCED BY ROCHE S.A. & L.
 DIVISION DIAGNOSTICS
 DT & APODERADA LEGAL

Repetibilidad

La repetibilidad de la prueba **cobas®** Malaria se ha determinado a partir de los siguientes estándares:

- Estándar secundario de Roche para *Plasmodium falciparum*
- Estándar secundario de Roche para *Plasmodium vivax*
- Estándar secundario de Roche para *Plasmodium knowlesi*

Para cada especie de *Plasmodium* se analizaron 3 miembros de panel formados por sangre total (WB) diluidos en **cobas®** PCR media (CPM) añadidos según tres niveles de concentración distintos ($\sim 2,5 \times \text{LoD}$, $\sim 1 \times \text{LoD}$ y $\sim 0,5 \times \text{LoD}$).

Las pruebas se han realizado para determinar los siguientes componentes de variabilidad:

- Variabilidad entre días durante 3 días
- Variabilidad entre lotes con 3 lotes de reactivos diferentes de la prueba **cobas®** Malaria
- Variabilidad entre instrumentos con 3 **cobas®** 8800 Systems diferentes

Se analizaron aproximadamente 21 réplicas con cada uno de los 3 paneles, lo que supone un total de 63 réplicas con cada lote de reactivos. Todos los datos de repetibilidad válidos se evaluaron calculando el porcentaje de resultados de la prueba reactivos para cada nivel de concentración en todos los componentes variables.

Se calcularon los límites de los intervalos de confianza del 95 % bilaterales de cada tasa de reactividad para cada uno de los tres niveles de cada especie analizados durante 3 días, con 3 lotes de reactivos y 3 **cobas®** 8800 Systems distintos. La prueba **cobas®** Malaria ofrece repetibilidad durante varios días, en varios lotes de reactivos y en diferentes instrumentos. En la Tabla 26 se resumen los resultados de la variabilidad entre lotes de reactivos.

Tabla 26 Resumen de la repetibilidad entre lotes de reactivos de la prueba **cobas®** Malaria

Especie	Concentración	Lote de reactivos	% de reactividad (réplicas reactivas/válidas)	Límite inferior del intervalo de confianza del 95 %	Límite superior del intervalo de confianza del 95 %
<i>Plasmodium falciparum</i>	$\sim 2,5 \times \text{LoD}$	1	100,0 % (66/66)	94,6 %	100,0 %
		2	100,0 % (66/66)	94,6 %	100,0 %
		3	100,0 % (65/65)	94,5 %	100,0 %
	$\sim 1 \times \text{LoD}$	1	98,5 % (65/66)	91,8 %	100,0 %
		2	90,9 % (60/66)	81,3 %	96,6 %
		3	93,9 % (62/66)	85,2 %	98,3 %
	$\sim 0,5 \times \text{LoD}$	1	72,7 % (48/66)	60,4 %	83,0 %
		2	74,2 % (49/66)	62,0 %	84,2 %
		3	81,8 % (54/66)	70,4 %	90,2 %

Farm. ROBERTA RILEY MAZZA
PRODUCED BY ROCHÉ S.A. & L.
Division Diagnostic
DT & APODIA/ADAL/LEGAL

Especie	Concentración	Lote de reactivos	% de reactividad (réplicas reactivas/ válidas)	Límite inferior del intervalo de confianza del 95 %	Límite superior del intervalo de confianza del 95 %
<i>Plasmodium vivax</i>	~2,5 × LoD	1	100,0 % (66/66)	94,6 %	100,0 %
		2	100,0 % (66/66)	94,6 %	100,0 %
		3	100,0 % (66/66)	94,6 %	100,0 %
	~1 × LoD	1	97,0 % (64/66)	89,5 %	99,6 %
		2	97,0 % (64/66)	89,5 %	99,6 %
		3	100,0 % (66/66)	94,6 %	100,0 %
	~0,5 × LoD	1	78,8 % (52/66)	67,0 %	87,9 %
		2	78,8 % (52/66)	67,0 %	87,9 %
		3	81,8 % (54/66)	70,4 %	90,2 %
<i>Plasmodium knowlesi</i>	~2,5 × LoD	1	100 % (66/66)	94,6 %	100,0 %
		2	98,5 % (65/66)	91,8 %	100,0 %
		3	98,5 % (65/66)	91,8 %	100,0 %
	~1 × LoD	1	97,0 % (64/66)	89,5 %	99,6 %
		2	90,9 % (60/66)	81,3 %	96,6 %
		3	93,9 % (62/66)	85,2 %	98,3 %
	~0,5 × LoD	1	77,3 % (51/66)	65,3 %	86,7 %
		2	86,4 % (57/66)	75,7 %	93,6 %
		3	68,2 % (45/66)	55,6 %	79,1 %

Verificación del genotipo

La capacidad de la prueba **cobas®** Malaria para detectar 5 especies de *Plasmodium* también quedó reflejada con el análisis de un total de 10 muestras clínicas únicas para cada especie (*Plasmodium falciparum*, *malariae*, *vivax* y *ovale*) y el estándar secundario interno de la cepa A1-H.1 de *Plasmodium knowlesi*. Todas las muestras clínicas se analizaron como 1 réplica sin diluir y 1 réplica tras la dilución con sangre total humana negativa para *Plasmodium* a una concentración aproximada de 3 × LoD de la prueba **cobas®** Malaria. El estándar *Plasmodium knowlesi* se analizó como 1 réplica tras la dilución con aproximadamente 3 × LoD en 10 muestras de sangre total humana negativas para *Plasmodium*. Se detectaron todas las muestras y los cultivos sin diluir y/o a una concentración aproximada de 3 × LoD.

Sensibilidad para las muestras clínicas

La sensibilidad clínica de la prueba **cobas®** Malaria se evaluó internamente utilizando 100 muestras clínicas individuales (61 de *P. falciparum* y 39 de *P. vivax*) conocidas como positivas para *Plasmodium* tras el análisis por microscopía. Todas las muestras se cuantificaron como rastreables según los estándares secundarios de Roche para *Plasmodium falciparum* o *Plasmodium vivax*. Se analizó cada muestra clínica de manera individual tras la dilución en una mezcla de sangre total humana negativa para *Plasmodium* y reactivo caotrópico con una concentración aproximada de 5 × LoD y 3 × LoD de **cobas®** Malaria (Tabla 27). Todas las muestras se detectaron como reactivas.

Farm. ROBERTA RUFFINO
PRODUCED BY ROCHE S.A. de L.
Division Diagnostic
DT & APODERADA LEGAL

Tabla 27 Sensibilidad clínica para *Plasmodium falciparum* y *vivax*

Especie	Concentración	Número de reactivos/Muestras totales	% de sensibilidad (IC del 95 %)
<i>P. falciparum</i>	~5 × LoD	61/61	100 % (94,1-100 %)
<i>P. falciparum</i>	~3 × LoD	61/61	100 % (94,1-100 %)
<i>P. vivax</i>	~5 × LoD	39/39	100 % (91,0-100 %)
<i>P. vivax</i>	~3 × LoD	39/39	100 % (91,0-100 %)

Nota: IC = intervalo de confianza binominal bilateral de Clopper-Pearson (exacto)

Especificidad analítica

Especificidad analítica — reactividad cruzada

La especificidad analítica de la prueba **cobas®** Malaria se evaluó mediante la reactividad cruzada con 16 microorganismos con una concentración de 10^5 - 10^6 copias, copias genómicas, células, UFC o UI/ml, que incluían 6 aislados víricos, 1 parásito, 8 cepas bacterianas y 1 aislado de levadura (Tabla 28). Los microorganismos (hasta 5 muestras clínicas y/o 1 cultivo cada uno) se añadieron a sangre total humana negativa para *Plasmodium* y se analizaron con y sin *Plasmodium* añadido a una concentración de aproximadamente 3 × LoD de la prueba **cobas®** Malaria. Los microorganismos analizados no presentan reactividad cruzada ni interfieren con la prueba **cobas®** Malaria.

Tabla 28 Microorganismos analizados para la especificidad analítica

<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	<i>Candida albicans</i>	Parvovirus B19
<i>Babesia microti</i>	Virus Chikungunya	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Borrelia burgdorferi</i>	<i>Cutibacterium acnes</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Borrelia hermsii</i>	Virus de la hepatitis B	Virus del Nilo Occidental
<i>Borrelia parkeri</i>	Virus de la hepatitis C	-
<i>Borrelia recurrentis</i>	Virus de inmunodeficiencia humana	-

Especificidad analítica: sustancias interferentes

Sustancias endógenas causantes de interferencias

Se analizaron muestras de sangre total con niveles anormalmente elevados de triglicéridos (33 g/l), hemoglobina (≥ 200 g/l), bilirrubina no conjugada (684 μ mol/l), albúmina (60 g/l) y ADN humano (2 mg/l) con y sin *Plasmodium falciparum* añadido a una concentración aproximada de 3 × LoD de la prueba **cobas®** Malaria. Las muestras que contenían estas sustancias endógenas no presentaron reactividad cruzada ni interferencias con la prueba **cobas®** Malaria.

Farm. ROBERTA RIFLE MAZZA
PRODUCED BY ROCHÉ S.A. & L.
Division Biopharmaceuticals
DT & APODERACIÓN LEGAL

Sustancias exógenas causantes de interferencias

Se analizaron muestras de sangre total humana negativa para *Plasmodium* con concentraciones anormalmente elevadas de fármacos (Tabla 29) con y sin *Plasmodium* añadido a una concentración de $3 \times \text{LoD}$ de la prueba cobas® Malaria. Estas sustancias exógenas no presentaron reactividad cruzada ni interfirieron con la prueba cobas® Malaria.

Tabla 29 Concentraciones de los fármacos añadidos a la sangre total

Nombre del fármaco analizado	Concentración
Acetaminofeno	1324 µmol/l
Ácido acetilsalicílico	3620 µmol/l
Ácido ascórbico	342 µmol/l
Atenolol	33,8 µmol/l
Atorvastatina	1,34 µmol/l
Atovaquona	1227 µmol/l
Azitromicina	15,3 µmol/l
Fluoxetina	11,2 µmol/l
Ibuprofeno	2425 µmol/l
Loratadina	0,78 µmol/l
Naproxeno	2170 µmol/l
Paroxetina	3,63 µmol/l
Fenilefrina HCl	491 µmol/l
Sertralina	3,03 µmol/l

Fallo de todo el sistema

La tasa de fallo de todo el sistema de la prueba cobas® Malaria se determinó mediante el análisis de 100 réplicas de sangre total a las que se añadió *Plasmodium falciparum* con una concentración diana de aproximadamente $3 \times \text{LoD}$. Antes de realizar el análisis con la prueba cobas® Malaria, cada uno de los miembros del panel se diluyó en el Roche Whole Blood Collection Tube. Los resultados del estudio indican que todas las réplicas fueron reactivas, lo que representa una tasa de fallo de todo el sistema del 0 %. El intervalo de confianza bilateral exacto del 95 % fue del 0 % para el límite inferior y del 3,6 % para el límite superior [0 %: 3,6 %].

Farm. ROBERTA RIFLE MAZZA
PRODUCED BY ROCHE S.A. G & L
Division Diagnostica
DT & APODICADA LEGAL

Evaluación clínica del rendimiento

Sensibilidad clínica

La sensibilidad clínica de la prueba cobas® Malaria se evaluó con 417 muestras individuales (237 muestras clínicas (*P. falciparum*, *P. vivax* y *P. malariae*)) y 180 muestras artificiales (*P. falciparum*, *P. malariae*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. knowlesi*) conocidas como positivas para *Plasmodium* según el análisis NAT. El estudio se realizó en tres laboratorios de pruebas de forma que en cada uno se analizaron aproximadamente un tercio de las muestras, tanto sin diluir como con una dilución 1:6 (para simular el análisis en pools de 6), y se utilizaron tres lotes diferentes de cobas® Malaria.

La sensibilidad clínica de la prueba cobas® Malaria para las muestras sin diluir en este estudio fue del 100 % (417/417; intervalo de confianza (IC) binominal bilateral de Clopper-Pearson (exacto) del 95 %: entre 99,1 % y 100 %) (Tabla 30) y para las muestras diluidas a 1:6, del 99,8 % (416/417; IC del 95 %: entre 98,7 % y 99,99 %) (Tabla 31). Para la muestra diluida con un resultado no reactivo para cobas® Malaria, el valor Ct de la prueba cobas® Malaria de la muestra sin diluir es compatible con una concentración de aproximadamente $3 \times$ límite de detección (LoD). El resultado sería una concentración de $\sim 0,5 \times$ LoD con una dilución 1:6, con una tasa de reactividad Poisson prevista de aproximadamente el 78 %.

Tabla 30 Sensibilidad clínica de las muestras sin diluir conocidas como positivas para *Plasmodium*

Dilución	Tipo de muestra	Especie	Total de muestras conocidas como positivas para <i>Plasmodium</i>	Número de reactivos	Estimación de sensibilidad	IC exacto del 95 %
Sin diluir	Global	ND	417	417	100,0 %	(99,1 %, 100,0 %)
Sin diluir	Clínicas/Artificiales	<i>P. falciparum</i>	154	154	100,0 %	(97,6 %, 100,0 %)
Sin diluir	Clínicas/Artificiales	<i>P. malariae</i>	37	37	100,0 %	(90,5 %, 100,0 %)
Sin diluir	Clínicas/Artificiales	<i>P. vivax</i>	154	154	100,0 %	(97,6 %, 100,0 %)
Sin diluir	Artificiales	<i>P. ovale</i>	36	36	100,0 %	(90,3 %, 100,0 %)
Sin diluir	Artificiales	<i>P. knowlesi</i>	36	36	100,0 %	(90,3 %, 100,0 %)

Nota: IC = intervalo de confianza binominal bilateral de Clopper-Pearson (exacto), n/a = no aplicable

Tabla 31 Sensibilidad clínica de las muestras diluidas a 1:6 conocidas como positivas para *Plasmodium*

Dilución	Tipo de muestra	Especie	Total de muestras conocidas como positivas para <i>Plasmodium</i>	Número de reactivos	Estimación de sensibilidad	IC exacto del 95 %
1:6	Global	ND	417	416	99,8 %	(98,7 %, 99,99 %)
1:6	Clínicas/Artificiales	<i>P. falciparum</i>	154	153	99,4 %	(96,4 %, 99,98 %)
1:6	Clínicas/Artificiales	<i>P. malariae</i>	37	37	100,0 %	(90,5 %, 100,0 %)
1:6	Clínicas/Artificiales	<i>P. vivax</i>	154	154	100,0 %	(97,6 %, 100,0 %)
1:6	Artificiales	<i>P. ovale</i>	36	36	100,0 %	(90,3 %, 100,0 %)
1:6	Artificiales	<i>P. knowlesi</i>	36	36	100,0 %	(90,3 %, 100,0 %)

Nota: IC = intervalo de confianza binominal bilateral de Clopper-Pearson (exacto), n/a = no aplicable

Especificidad clínica

La especificidad clínica de cobas® Malaria se evaluó con donaciones de sangre (aproximadamente 1 ml de sangre total recogida en un Roche Whole Blood Collection Tube) cribada en tres centros de laboratorio externos. Se utilizaron cuatro lotes de reactivo distintos para la prueba cobas® Malaria en el estudio. La especificidad clínica de la prueba cobas® Malaria se calculó en forma de porcentaje (IC bilateral del 95 %) de las donaciones negativas para *Plasmodium* que habían generado resultados no reactivos con la prueba cobas® Malaria. Se analizaron un total de 20.187 donaciones evaluables como muestras individuales, 67.612 donaciones evaluables en pools de seis (PP6), y 159 donaciones evaluables de donantes diferidos de la donación de sangre por sus respuestas a las preguntas sobre el riesgo de malaria como muestras individuales.

Resultados de las pruebas individuales

Tabla 32 muestra la comparación de los resultados de la prueba cobas® Malaria y el estado de la donación para 20.187 donaciones evaluables a partir de las cuales se analizaron individualmente muestras de sangre total.

Tabla 32 Comparación de los resultados de la prueba cobas® Malaria con el estado de donación — análisis de pruebas individuales

Resultado de cobas® Malaria	Estado* de la donación Positivo n (%)	Estado* de la donación Negativo n (%)	Estado* de la donación sin resolver n (%)	N total
Reactivo	0 (0,000)	0 (0,000)	0 (0,000)	0
No reactivo	0 (0,000)	20.187 (100,000)	0 (0,000)	20.187
Total	0	20.187	0	20.187

Nota: en esta tabla de resumen solamente se incluyen las donaciones evaluables.

* El estado de la donación se asignó en función del patrón de reactividad del análisis observado en la donación de referencia (estudio de contactos inicial y adicional) y/o en función de los resultados del estudio de seguimiento.

La especificidad clínica de la prueba cobas® Malaria para donaciones analizadas individualmente fue del 100 % (20.187/20.187; IC del 95 %: entre 99,982 % y 100 %) (Tabla 33).

Tabla 33 Especificidad clínica de la prueba cobas® Malaria — análisis de donaciones individuales

Parámetro	Número total de donaciones con estado de donante negativo	cobas® Malaria reactiva	cobas® Malaria no reactiva	Estimación del porcentaje (IC exacto del 95 %)
Especificidad clínica	20.187	0	20.187	100,000 (99,982, 100,000)

Nota: en esta tabla de resumen solamente se incluyen las donaciones evaluables. IC = intervalo de confianza binominal bilateral de Clopper-Pearson (exacto).

De las muestras de donantes analizadas individualmente, 339 (99,4 %) series válidas de la prueba cobas® Malaria generaron 20.187 (98,92 %) resultados válidos. En general, 99,50 % de las donaciones analizadas individualmente generaron resultados válidos después del análisis inicial y la repetición del análisis, en caso de realizarse, del estudio. No se realizó la repetición del análisis para un 0,43 % de las donaciones analizadas individualmente.

Farm. RUIFERTA-RIELE MOZZA
PRODUCED BY ROCHE S.A. G. & L.
Division Diagnostics
DT & APODERADA LEGAL

Resultados de las pruebas de pooles de 6

La Tabla 34 muestra la comparación de los resultados de la prueba cobas® Malaria y el estado de la donación para 67.612 donaciones evaluables a partir de las cuales se analizaron muestras de sangre total en PP6.

Tabla 34 Comparación de los resultados de la prueba cobas® Malaria con el estado de donación — pooles de 6 (nivel de donación)

Resultado de cobas® Malaria	Estado* de la donación Positivo n (%)	Estado* de la donación Negativo n (%)	Estado* de la donación sin resolver n (%)	N total
Reactivo	0 (0,000)	0 (0,000)	0 (0,000)	0
No reactivo	0 (0,000)	67.612 (100,000)	0 (0,000)	67.612
Total	0	67.612	0	67.612

Nota: en esta tabla de resumen solamente se incluyen las donaciones evaluables.

* El estado de la donación se asignó en función del patrón de reactividad del análisis observado en la donación de referencia (estudio de contactos inicial y adicional) y/o en función de los resultados del estudio de seguimiento.

La especificidad clínica de la prueba cobas® Malaria para donaciones analizadas en PP6 fue del 100 % (67.612/67.612; IC del 95 %: entre 99,995 % y 100 %) (Tabla 35).

Tabla 35 Especificidad clínica de la prueba cobas® Malaria con donaciones analizadas en pooles de 6 solamente (respecto a las donaciones)

Parámetro	Número total de donaciones con estado de donante negativo	cobas® Malaria reactiva	cobas® Malaria no reactiva	Estimación del porcentaje (IC exacto del 95 %)
Especificidad clínica	67.612	0	67.612	100,000 (99,995, 100,000)

Nota: en esta tabla de resumen solamente se incluyen las donaciones evaluables. IC = intervalo de confianza binominal bilateral de Clopper-Pearson (exacto)

Tabla 36 resume la reactividad del pool de los 11.291 PP6 del análisis. Todos los 11.291 (100 %) pooles resultaron no reactivos con la prueba cobas® Malaria. La especificidad general del pool de la prueba cobas® Malaria fue del 100% (11.291/11.291 pooles; IC del 95%: 99,967-100 %).

Tabla 36 Reactividad del pool en donantes de sangre voluntarios

Categoría	Número de pooles	Porcentaje de pooles analizados
Pooles totales analizados ^a	11.291	100,0
Pooles no reactivos ^b	11.291	100,0
Pooles no reactivos con estado de donante negativo en todos los casos	11.291	100,0
Pooles no reactivos con al menos una donación con estado de donante positivo	0	0
Pooles no reactivos sin donación positiva pero con al menos una donación con estado sin resolver	0	0
Pooles reactivos ^b	0	0
Pooles reactivos con al menos una donación con estado de donante positivo	0	0
Pooles reactivos con estado de donación negativo (pooles falsos reactivos)	0	0
Pooles reactivos sin donación positiva pero con al menos una donación con estado sin resolver	0	0

^a Nota: 135/11.291 pooles tenían < 6 donaciones.

^b El estado de la donación se asignó en función del patrón de reactividad del análisis observado en la donación de referencia (estudio de contactos inicial y adicional) y/o en función de los resultados del estudio de seguimiento.

De las muestras de donantes analizadas en PP6, un total de 355 (98,6 %) series válidas de la prueba cobas® Malaria generaron 11.291 (98,31 %) resultados de pool válidos y 1 pool secundario válido de 1 resultado. En general, 99,82 % de las donaciones analizadas en PP6 generaron resultados válidos después del análisis inicial y la repetición del análisis, en caso de realizarse, del estudio. No se realizó la repetición del análisis para un 0,15 % de las donaciones analizadas en PP6.

Donaciones diferidas

La Tabla 37 muestra la comparación de los resultados de la prueba cobas® Malaria y el estado de la donación para 159 donaciones evaluables a partir de las cuales se analizaron individualmente muestras de sangre total de donantes diferidos. Los donantes no diferidos se confirmaron como positivos para la infección por *Plasmodium*.

Tabla 37 Comparación de los resultados de la prueba cobas® Malaria con el estado de donación — donantes diferidos

Resultado de cobas® Malaria	Estado* de la donación Positivo n (%)	Estado* de la donación Negativo n (%)	Estado* de la donación sin resolver n (%)	N total
Reactivo	0 (0,000)	0 (0,000)	0 (0,000)	0
No reactivo	0 (0,000)	159 (100,000)	0 (0,000)	159
Total	0	159	0	159

Nota: en esta tabla de resumen solamente se incluyen las donaciones evaluables.

* El estado de la donación se asignó en función del patrón de reactividad del análisis observado en la donación de referencia (estudio de contactos inicial y adicional) y/o en función de los resultados del estudio de seguimiento.

Reproducibilidad

La reproducibilidad de la prueba cobas® Malaria se estableció mediante el análisis de un panel de 16 miembros formado por un miembro negativo y 15 muestras positivas para una de las cinco especies de *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. malariae*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. knowlesi*) a tres concentraciones distintas (aproximadamente $0,5 \times$, $1 \times$ y $2 \times$ y aproximadamente $3 \times$ el LoD de la prueba cobas® Malaria para cada una de las cinco especies de *Plasmodium*).

Los operadores de los tres centros realizaron pruebas durante cinco días con cada uno de los tres lotes de reactivos para la prueba cobas® Malaria y ejecutaron dos series de panel válidas (cada serie estaba formada por un panel y dos controles independientes) por día para completar hasta 270 pruebas por miembro del panel de la especie de *Plasmodium* a cada una de las tres concentraciones.

Se analizaron todas las series y los resultados de las pruebas válidos mediante el cálculo del porcentaje de los resultados de la prueba reactivos para cada miembro del panel [Tabla 38 (*P. falciparum*), Tabla 39 (*P. malariae*), Tabla 40 (*P. vivax*), Tabla 41 (*P. ovale*) y Tabla 42 (*P. knowlesi*)]. Este estudio demostró que la prueba cobas® Malaria para uso en los cobas® 6800/8800 Systems muestra un rendimiento reproducible entre las variables analizadas (lote, centro, día, serie e intraserie) para la detección de *Plasmodium*.

Farm. ROBERTA RILE MAZZA
PRODUCED BY ROCHE S.A. S.p.A.
Division Diagnostics
DT & APOTECARIA LEGAL

Tabla 38 Resultados de la prueba resumidos por centro, lote, día y serie (miembros del panel positivos) — *Plasmodium falciparum*

Concentración de <i>Plasmodium falciparum</i>	ID del centro	% de resultados reactivos del centro	ID del lote	% de resultados reactivos del lote	ID del día	% de resultados reactivos del día	ID de la serie	% de resultados reactivos de la serie
~0,5 × LoD	1	80,0 % (72/90)	1	95,6 % (86/90)	1	83,3 % (45/54)	1	82,2 % (111/135)
~0,5 × LoD	2	83,3 % (75/90)	2	70,0 % (63/90)	2	79,6 % (43/54)	2	87,4 % (118/135)
~0,5 × LoD	3	91,1 % (82/90)	3	88,9 % (80/90)	3	88,9 % (48/54)	-	-
~0,5 × LoD	-	-	-	-	4	81,5 % (44/54)	-	-
~0,5 × LoD	-	-	-	-	5	90,7 % (49/54)	-	-
1-2 × LoD	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (54/54)	1	100,0 % (135/135)
1-2 × LoD	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (54/54)	2	100,0 % (135/135)
1-2 × LoD	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (54/54)	-	-
1-2 × LoD	-	-	-	-	4	100,0 % (54/54)	-	-
1-2 × LoD	-	-	-	-	5	100,0 % (54/54)	-	-
~3 × LoD	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (54/54)	1	100,0 % (135/135)
~3 × LoD	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (54/54)	2	100,0 % (135/135)
~3 × LoD	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (54/54)	-	-
~3 × LoD	-	-	-	-	4	100,0 % (54/54)	-	-
~3 × LoD	-	-	-	-	5	100,0 % (54/54)	-	-

Nota: LoD = límite de detección.


 Farm. ROBERTA MILE MAZZA
 PRODUCES ROCHE S.A. e l.
 Division Diagnostica
 DT & APOTECARIA LEGAL

Tabla 39 Resultados de la prueba resumidos por centro, lote, día y serie (miembros del panel positivos) — *Plasmodium malariae*

Concentración de <i>Plasmodium malariae</i>	ID del centro	% de resultados reactivos del centro	ID del lote	% de resultados reactivos del lote	ID del día	% de resultados reactivos del día	ID de la serie	% de resultados reactivos de la serie
~0,5 × LoD	1	74,4 % (67/90)	1	88,9 % (80/90)	1	72,2 % (39/54)	1	79,3 % (107/135)
~0,5 × LoD	2	78,9 % (71/90)	2	60,0 % (54/90)	2	81,5 % (44/54)	2	76,3 % (103/135)
~0,5 × LoD	3	80,0 % (72/90)	3	84,4 % (76/90)	3	75,9 % (41/54)	-	-
~0,5 × LoD	-	-	-	-	4	85,2 % (46/54)	-	-
~0,5 × LoD	-	-	-	-	5	74,1 % (40/54)	-	-
1-2 × LoD	1	96,6 % (86/89)	1	100,0 % (90/90)	1	98,1 % (53/54)	1	97,8 % (132/135)
1-2 × LoD	2	100,0 % (90/90)	2	94,4 % (85/90)	2	100,0 % (54/54)	2	97,8 % (131/134)
1-2 × LoD	3	96,7 % (87/90)	3	98,9 % (88/89)	3	98,1 % (53/54)	-	-
1-2 × LoD	-	-	-	-	4	96,3 % (52/54)	-	-
1-2 × LoD	-	-	-	-	5	96,2 % (51/53)	-	-
~3 × LoD	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (54/54)	1	100,0 % (135/135)
~3 × LoD	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (54/54)	2	100,0 % (135/135)
~3 × LoD	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (54/54)	-	-
~3 × LoD	-	-	-	-	4	100,0 % (54/54)	-	-
~3 × LoD	-	-	-	-	5	100,0 % (54/54)	-	-

Nota: LoD = límite de detección.

Farm. ROBERTA MILE MOZZA
 PRODUTTORES ROCHÉ S.A. C. S. r.l.
 Division Diagnostica
 DT & APOTECARIA LEGAL

Tabla 40 Resultados de la prueba resumidos por centro, lote, día y serie (miembros del panel positivos) — *Plasmodium vivax*

Concentración de <i>Plasmodium vivax</i>	ID del centro	% de resultados reactivos del centro	ID del lote	% de resultados reactivos del lote	ID del día	% de resultados reactivos del día	ID de la serie	% de resultados reactivos de la serie
~0,5 × LoD	1	90,0 % (81/90)	1	96,7 % (87/90)	1	96,3 % (52/54)	1	91,9 % (124/135)
~0,5 × LoD	2	93,3 % (84/90)	2	86,7 % (78/90)	2	87,0 % (47/54)	2	94,1 % (127/135)
~0,5 × LoD	3	95,6 % (86/90)	3	95,6 % (86/90)	3	96,3 % (52/54)	-	-
~0,5 × LoD	-	-	-	-	4	92,6 % (50/54)	-	-
~0,5 × LoD	-	-	-	-	5	92,6 % (50/54)	-	-
1-2 × LoD	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (54/54)	1	100,0 % (134/134)
1-2 × LoD	2	100,0 % (89/89)	2	100,0 % (89/89)	2	100,0 % (54/54)	2	100,0 % (135/135)
1-2 × LoD	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (53/53)	-	-
1-2 × LoD	-	-	-	-	4	100,0 % (54/54)	-	-
1-2 × LoD	-	-	-	-	5	100,0 % (54/54)	-	-
~3 × LoD	1	100,0 % (89/89)	1	100,0 % (89/89)	1	100,0 % (54/54)	1	100,0 % (134/134)
~3 × LoD	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (54/54)	2	100,0 % (135/135)
~3 × LoD	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (53/53)	-	-
~3 × LoD	-	-	-	-	4	100,0 % (54/54)	-	-
~3 × LoD	-	-	-	-	5	100,0 % (54/54)	-	-

Nota: LoD = límite de detección.

Farm. ROBERTA RILEY MAZZA
 PRODUTOS ROCHÉ S.A. e.l.
 División Diagnóstico
 DT & APODERADA LEGAL

Tabla 41 Resultados de la prueba resumidos por centro, lote, día y serie (miembros del panel positivos) — *Plasmodium ovale*

Concentración de <i>Plasmodium ovale</i>	ID del centro	% de resultados reactivos del centro	ID del lote	% de resultados reactivos del lote	ID del día	% de resultados reactivos del día	ID de la serie	% de resultados reactivos de la serie
~0,5 × LoD	1	78,9 % (71/90)	1	90,0 % (81/90)	1	75,9 % (41/54)	1	74,1 % (100/135)
~0,5 × LoD	2	73,3 % (66/90)	2	55,6 % (50/90)	2	77,8 % (42/54)	2	82,2 % (111/135)
~0,5 × LoD	3	82,2 % (74/90)	3	88,9 % (80/90)	3	85,2 % (46/54)	-	-
~0,5 × LoD	-	-	-	-	4	79,6 % (43/54)	-	-
~0,5 × LoD	-	-	-	-	5	72,2 % (39/54)	-	-
1-2 × LoD	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (54/54)	1	99,3 % (134/135)
1-2 × LoD	2	98,9 % (89/90)	2	98,9 % (89/90)	2	98,1 % (53/54)	2	100,0 % (135/135)
1-2 × LoD	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (54/54)	-	-
1-2 × LoD	-	-	-	-	4	100,0 % (54/54)	-	-
1-2 × LoD	-	-	-	-	5	100,0 % (54/54)	-	-
~3 × LoD	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (54/54)	1	100,0 % (135/135)
~3 × LoD	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (54/54)	2	100,0 % (135/135)
~3 × LoD	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (54/54)	-	-
~3 × LoD	-	-	-	-	4	100,0 % (54/54)	-	-
~3 × LoD	-	-	-	-	5	100,0 % (54/54)	-	-

Nota: LoD = límite de detección.

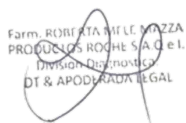

 Farm. ROBERTA MILE MOZZA
 PRODUCED BY ROCHE S.A. de I.
 Division Diagnostica
 DT & APODERADA LEGAL

Tabla 42 Resultados de la prueba resumidos por centro, lote, día y serie (miembros del panel positivos) — *Plasmodium knowlesi*

Concentración de <i>Plasmodium knowlesi</i>	ID del centro	% de resultados reactivos del centro	ID del lote	% de resultados reactivos del lote	ID del día	% de resultados reactivos del día	ID de la serie	% de resultados reactivos de la serie
~0,5 × LoD	1	81,1 % (73/90)	1	84,4 % (76/90)	1	85,2 % (46/54)	1	78,5 % (106/135)
~0,5 × LoD	2	81,1 % (73/90)	2	74,4 % (67/90)	2	74,1 % (40/54)	2	84,4 % (114/135)
~0,5 × LoD	3	82,2 % (74/90)	3	85,6 % (77/90)	3	83,3 % (45/54)	-	-
~0,5 × LoD	-	-	-	-	4	81,5 % (44/54)	-	-
~0,5 × LoD	-	-	-	-	5	83,3 % (45/54)	-	-
1-2 × LoD	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (54/54)	1	100,0 % (135/135)
1-2 × LoD	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (54/54)	2	100,0 % (135/135)
1-2 × LoD	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (54/54)	-	-
1-2 × LoD	-	-	-	-	4	100,0 % (54/54)	-	-
1-2 × LoD	-	-	-	-	5	100,0 % (54/54)	-	-
~3 × LoD	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (54/54)	1	100,0 % (135/135)
~3 × LoD	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (54/54)	2	100,0 % (135/135)
~3 × LoD	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (54/54)	-	-
~3 × LoD	-	-	-	-	4	100,0 % (54/54)	-	-
~3 × LoD	-	-	-	-	5	100,0 % (54/54)	-	-

Nota: LoD = límite de detección.

Población asintomática en una región endémica

El porcentaje de concordancia de positivos (PCP) de los resultados de **cobas®** Malaria obtenidos con microscopía se evaluó mediante el análisis de muestras de sangre total obtenidas de 199 sujetos sanos de una región endémica de malaria. Todas las muestras se obtuvieron en Nigeria durante el mes de agosto de 2021 [41 (20,6 %)] y septiembre de 2021 [158 (79,4 %)]. Se utilizaron los resultados de pruebas NAT alternativas (ALT NAT), microscopía, antígenos y anticuerpos para determinar el estado de cada muestra.

De las 199 muestras evaluables obtenidas de los sujetos, 4 (2,0 %; 4/199) resultaron reactivas con **cobas®** Malaria y positivas mediante microscopía para *P. falciparum* y se clasificaron con estado positivo (infección en curso). El PCP fue del 100 % (4/4; IC del 95 %: entre 51,0 % y 100 %). 73 sujetos resultaron reactivos con **cobas®** Malaria pero negativos mediante microscopía; los resultados de ALT NAT confirmaron 72 sujetos con estado positivo (infección en curso) y 1 sujeto con estado negativo (infección pasada según la presencia de anticuerpos). La prueba **cobas®** Malaria detectó ácido nucleico de *Plasmodium* (reactivo confirmado) en 72 muestras en las que no se habían detectado pruebas de infección mediante pruebas de microscopía o antígenos, los métodos comúnmente utilizados para detectar la infección por malaria en zonas endémicas.

Farm. ROBERTA M. L. MAZZA
PRODUTTORE ROCHÉ S.A. G. e. L.
Division Diagnostica
DT & APOTECARIA REGAL

Información adicional

Características principales de la prueba

Tipo de muestra	Sangre total en el Roche Whole Blood Collection Tube
Cantidad de muestra necesaria	850 µl
Cantidad de muestra procesada	500 µl

Farm. ROBERTA MILE MOZZA
PRODUCES ROCHE S.A. de I.
Division Diagnostica
DT & APODERADA LEGAL

Símbolos

Los símbolos siguientes se emplean en el rotulado de todos los productos de diagnóstico por PCR de Roche.

Tabla 43 Símbolos utilizados en las etiquetas de los productos de PCR para diagnóstico de Roche

Age/DOB Edad o fecha de nacimiento	 Dispositivo no apto para pruebas cerca del paciente	QS IU/PCR UI de QS por reacción de PCR, utilice las unidades internacionales (UI) de QS por reacción de PCR para el cálculo de los resultados.
 Software auxiliar	 Dispositivo no apto para autoexamen	SN Número de serie
Assigned Range [copies/mL] Intervalo asignado (copias/ml)	 Distribuidor (Nota: el país o la región se indicará debajo de este símbolo.)	Site Centro
Assigned Range [IU/mL] Intervalo asignado (UI/ml)	 No deben reutilizarse	Procedure Standard Procedimiento estándar
EC REP Representante autorizado en la Comunidad Europea	 Mujeres	STERILE EO Esterilizado con óxido de etileno
BARCODE Hoja de datos del código de barras	 Para evaluación del rendimiento IVD únicamente	 Almacenar en la oscuridad
LOT Código de serie	GTIN Global Trade Item Number (número mundial de un artículo comercial)	 Límite de temperatura
 Riesgo biológico	 Importador	 Archivo de definición de pruebas
REF Número de catálogo	IVD Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>	 Este lado hacia arriba
 Marcado CE de conformidad; este dispositivo cumple con los requisitos aplicables para el marcado CE de un producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i> .	LLR Límite inferior del intervalo asignado	Procedure UltraSensitive Procedimiento ultrasensible
Collect Date Fecha de recogida	 Hombres	UDI Identificación exclusiva del dispositivo
 Consulte las instrucciones de uso	 Fabricante	ULR Límite superior del intervalo asignado
 Suficiente para <n> pruebas	CONTROL - Control negativo	Urine Fill Line Línea de llenado de orina
CONTENT Contenido del kit	 Sin esterilizar	Rx Only Solamente para EE. UU.: la ley federal de los Estados Unidos solo autoriza la venta de este dispositivo a través de un facultativo autorizado o bajo prescripción médica.
CONTROL Control	 Nombre del paciente	 Fecha de caducidad
 Fecha de fabricación	 Número del paciente	
 Dispositivo para pruebas cerca del paciente	 Abrir aquí	
 Dispositivo para autoexamen	CONTROL + Control positivo	
	QS copies / PCR Copias QS por reacción de PCR, utilice copias QS por reacción de PCR para el cálculo de los resultados.	

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
PRODUTTORES ROCHÉ S.A. e L.
DIVISIONE DIAGNOSTICI
DT & APODERADA LEGAL

Asistencia técnica

Para obtener asistencia técnica, póngase en contacto con su afiliada local:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Fabricante e importador

Tabla 44 Fabricante e importador



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



Fabricado en los EE. UU.

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Marcas registradas y patentes

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

Copyright

©2024 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Farm. ROBERTA MILE MAZZA
PRODUCES ROCHE S.A.C. e.l.
Division Diagnostics
DT & APODERADA LEGAL

Bibliografía

1. Milner DA, Jr. Malaria pathogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8:a025569.
2. World Health Organization. Malaria [factsheet]. Updated 29 March 2023; Accessed 26 April 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>.
3. World Health Organization. *A Framework for Malaria Elimination*. WHO Press: Geneva; 2017. Accessed: 25 April 2023. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254761/9789241511988-eng.pdf?sequence=1>.
4. World Health Organization. *Screening Donated Blood for Transfusion-Transmissible Infections: Recommendations*. WHO Press: Geneva; 2009. Accessed: 23 February 2023. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241547888>.
5. Verra F, Angheben A, Martello E, et al. A systematic review of transfusion-transmitted malaria in non-endemic areas. *Malar J*. 2018;17:36.
6. Mungai M, Tegtmeier G, Chamberland M, Parise M. Transfusion-transmitted malaria in the United States from 1963 through 1999. *N Engl J Med*. 2001;344:1973-8.
7. O'Brien SF, Delage G, Seed CR, et al. The epidemiology of imported malaria and transfusion policy in 5 nonendemic countries. *Transfus Med Rev*. 2015;29:162-71.
8. Kitchen AD, Chiodini PL, Tossell J. Detection of malarial DNA in blood donors--evidence of persistent infection. *Vox Sang*. 2014;107:123-31.
9. Mangano VD, Perandin F, Tiberti N, et al. Risk of transfusion-transmitted malaria: evaluation of commercial ELISA kits for the detection of anti-Plasmodium antibodies in candidate blood donors. *Malar J*. 2019;18:17.
10. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990;93:125-8.
11. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature*. 1995;373:487-93.
12. Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: structural basis for specificity and catalysis. *Cell*. 1995;80:869-78.
13. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (N Y)*. 1992;10:413-7.
14. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94.
15. Centers for Disease Control and Prevention. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. HHS Publication No. (CDC) 21-1112. US Department of Health and Human Services: Bethesda, MD (USA); 2009. Accessed: 25 April 2023. <https://www.cdc.gov/labs/pdf/CDC-BiosafetyMicrobiologicalBiomedicalLaboratories-2009-P.PDF>.
16. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections*. 4th ed. M29-A4. Clinical and Laboratory Standards Institute: Wayne, PA (USA); 2014.

Farm. RUBEN ARIELE YAZZA
 PRODUCTOS ROCHE S.A. de I.
 División Diagnóstica
 DT & APODERADA LEGAL

Revisión del documento

Información de revisión del documento	
Doc Rev. 1.0 05/2024	Primera publicación.

Puede consultar el resumen del informe de seguridad y rendimiento en el siguiente enlace:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Farm. ROBERTA MILE MOZZA
PRODUCED BY ROCHE S.A. d.l.
Division Diagnostic
DT & APODERADA LEGAL



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Año de la Grandeza Argentina

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2026-81842235-APN-INPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 25 de Agosto de 2026

Referencia: ROTULOS E INSTRUCCIONES DE USO (57070)

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 52 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2026.08.25 11:08:37 -03:00

Lorena Terrizzano
Director Nacional
Instituto Nacional de Productos Médicos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2026.08.25 11:08:38 -03:00