



Modifiche: § 1, 15
Soppressioni: §

LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG (REF 311510)

1. USO PREVISTO

Il test LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG utilizza la tecnologia di immunodosaggio in chemiluminescenza (CLIA) per la determinazione quantitativa degli anticorpi IgG specifici diretti contro la proteina spike trimerica di SARS-CoV-2 in campioni di siero o plasma umano. Il dosaggio è destinato all'uso come ausilio per la diagnosi di COVID-19, come supporto per lo studio dello stato immunitario dei pazienti infetti e per la valutazione della risposta di IgG anti-SARS-CoV-2 nei soggetti vaccinati, fornendo un'indicazione della presenza di anticorpi IgG neutralizzanti diretti contro SARS-CoV-2. I risultati del dosaggio LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG non devono essere utilizzati come unica base per la diagnosi o l'esclusione di un'infezione da SARS-CoV-2 o per fornire informazioni sullo stato dell'infezione.

Il test deve essere eseguito unicamente sullo strumento LIAISON® XL Analyzer.

2. SOMMARIO E SPIEGAZIONE DEL TEST

La malattia da coronavirus (COVID-19) è una malattia infettiva causata da un coronavirus scoperto di recente. Alla fine del mese di dicembre 2019, le autorità sanitarie pubbliche cinesi hanno riferito vari casi di sindrome respiratoria acuta nella città di Wuhan, situata nella provincia di Hubei in Cina. Il focolaio iniziale sviluppatosi a Wuhan si è diffuso rapidamente, interessando altre regioni della Cina. Successivamente sono stati individuati casi in vari altri Paesi. Dallo scorso febbraio, la maggior parte dei casi è stata riportata fuori dalla Cina, con una prevalenza crescente nei Paesi dell'UE/SEE e negli Stati Uniti. Il Direttore generale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ha dichiarato la COVID-19 una pandemia globale l'11 marzo 2020 (1,2).

Il virus responsabile della COVID-19 è stato denominato SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2). Si tratta di un nuovo ceppo di coronavirus che non era stato precedentemente identificato nell'uomo. Si trasmette principalmente attraverso il contatto con una persona infetta tramite le goccioline respiratorie emesse con tosse o starnuti oppure tramite goccioline di saliva o secrezioni nasali.

L'infezione da SARS-CoV-2 può causare sintomi lievi, tra cui naso che cola, mal di gola, tosse e febbre. Tuttavia, in alcune persone può manifestarsi in forma più grave e provocare polmonite o difficoltà respiratorie. Le persone anziane e quelle con patologie preesistenti (come diabete e cardiopatia) sembrano essere più esposte al rischio di ammalarsi in modo grave a causa del virus. In base a studi precedenti sulla SARS, è prevedibile un periodo di incubazione compreso fra tre e quattordici giorni dopo l'insorgenza dei sintomi (3).

La presenza di anticorpi IgG diretti contro SARS-CoV-2 è indicativa di una risposta immunitaria all'infezione; tuttavia, non è noto se la presenza di tali anticorpi fornisca un'immunità protettiva o per quanto tempo dopo l'infezione essi rimangano rilevabili. I pazienti possono rimanere contagiosi in presenza di IgG se i campioni vengono ottenuti durante l'infezione acuta (4).

Attualmente sono disponibili test molecolari che utilizzano la reazione a catena della polimerasi dopo retrotrascrizione (RT-PCR) per la rilevazione dell'RNA virale finalizzati all'identificazione precoce di SARS-CoV-2.

La glicoproteina spike (S) del coronavirus è una proteina di fusione virale di classe I situata sull'involucro esterno del virione e svolge un ruolo fondamentale nell'infezione virale riconoscendo i recettori delle cellule ospiti e mediando la fusione tra la membrana virale e quella cellulare. La glicoproteina S transmembrana, che forma omotrimeri che sporgono dalla superficie virale, è il bersaglio principale degli anticorpi neutralizzanti e della progettazione di vaccini (5).

3. PRINCIPIO DELLA PROCEDURA

Il test LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG è un immunodosaggio in chemiluminescenza (CLIA) indiretto per la rilevazione degli anticorpi IgG anti-SARS-CoV-2 in campioni di siero e plasma umano. I componenti principali del test sono particelle magnetiche (fase solida) rivestite con la proteina spike trimerica ricombinante di SARS-CoV-2 e un reagente coniugato contenente un anticorpo monoclonale di topo diretto contro le IgG umane legato a un derivato dell'isoluminolo (coniugato anticorpo-isoluminolo). Durante la prima incubazione, gli anticorpi IgG anti-SARS-CoV-2 presenti nei calibratori, nei campioni o nei controlli si legano alla fase solida. Il materiale non legato viene poi rimosso con un ciclo di lavaggio. Durante la seconda incubazione, l'anticorpo coniugato reagisce con gli anticorpi anti-SARS-CoV-2 già legati alla fase solida. L'eccesso di anticorpo coniugato viene poi rimosso con un ciclo di lavaggio. In seguito vengono aggiunti i reagenti starter che inducono una reazione di chemiluminescenza di tipo "flash". Il segnale luminoso, e quindi la quantità di coniugato anticorpo-isoluminolo, viene misurato da un fotomoltiplicatore in unità di luce relative (RLU) ed è indicativo degli anticorpi anti-SARS-CoV-2 presenti nei calibratori, nei campioni o nei controlli.

4. MATERIALI FORNITI

Integrale di reagenti

Particelle magnetiche (2,6 ml)	SORB	Particelle magnetiche rivestite con la proteina spike trimerica ricombinante di SARS-CoV-2 in tampone fosfato contenente BSA e < 0,1% di sodio azide.
Calibratore 1 (1,2 ml)	CAL1	Siero/plasma umano contenente bassi livelli di anticorpi IgG anti-SARS-CoV-2 stabilizzati in tampone TRIS, 0,2% di ProClin® 300 e conservanti.
Calibratore 2 (1,2 ml)	CAL2	Siero/plasma umano contenente elevati livelli di anticorpi IgG anti-SARS-CoV-2 stabilizzati in tampone TRIS, 0,2% di ProClin® 300 e conservanti.
Diluente per il campione (2 x 29 ml)	DIL SPE	Tampone fosfato contenente BSA, proteina ricombinante aspecifica (prodotta in <i>E. coli</i>), detergente, EDTA, 0,2% di ProClin® 300 e conservanti.
Coniugato (25 ml)	CONJ	Anticorpo monoclonale di topo diretto contro le IgG umane coniugato con un derivato dell'isoluminolo in tampone fosfato contenente BSA, tensioattivo, 0,2% di ProClin® 300 e conservanti.
Numero di test		110

ProClin® è un marchio di The Dow Chemical Company (Dow) o di una società affiliata di Dow.

Tutti i reagenti sono forniti pronti per l'uso. L'ordine dei reagenti rispecchia la disposizione dei contenitori nell'integrale di reagenti.

Le concentrazioni dei calibratori espresse in unità di anticorpi leganti (Binding Antibody Units, BAU)/ml sono tarate rispetto al Primo standard internazionale per le immunoglobuline anti-SARS-CoV-2 dell'OMS (20/136) (6).

Materiali richiesti ma non forniti (correlati al sistema)

LIAISON® XL Analyzer
LIAISON® Wash/System Liquid (REF 319100)
LIAISON® XL Waste Bags (REF X0025)
LIAISON® XL Cuvettes (REF X0016)
LIAISON® XL Starter Kit (REF 319200) o
LIAISON® EASY Starter Kit (REF 319300)
LIAISON® XL Disposable Tips (REF X0015) o
LIAISON® Disposable Tips (REF X0055)

Altri materiali richiesti:

LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG Control Set (**REF** 311511)

Altri materiali raccomandati:

LIAISON® TrimericS IgG Diluent Accessory (**REF** 311512)

5. AVVERTENZE E PRECAUZIONI

PER USO DIAGNOSTICO *IN VITRO* – Non per uso interno o esterno nell'uomo o negli animali.

Sicurezza generale:

- Tutti i campioni, i reagenti biologici e i materiali utilizzati nel dosaggio devono essere considerati potenzialmente in grado di trasmettere agenti infettivi. Evitare il contatto con la pelle, gli occhi o le mucose. Durante l'esecuzione del test seguire le buone pratiche di igiene industriale.
- Non mangiare, bere, fumare o usare cosmetici nel laboratorio in cui viene eseguito il dosaggio.
- Non pipettare soluzioni con la bocca.
- Evitare il contatto diretto con qualsiasi materiale potenzialmente infettivo indossando camice da laboratorio, protezioni per gli occhi/il viso e guanti monouso.
- Lavarsi accuratamente le mani al termine di ogni dosaggio.
- Evitare schizzi o la formazione di aerosol durante la manipolazione, la diluizione o il trasferimento di campioni o reagenti. Eventuali fuoriuscite di reagenti dovranno essere decontaminate con una soluzione di candeggina al 10% (contenente lo 0,5% di ipoclorito di sodio) e smaltite come potenzialmente infettive.
- I rifiuti devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni e linee guida vigenti degli organismi locali competenti e alle normative applicabili di ciascun Paese.
- Non usare kit o componenti dopo la data di scadenza indicata sull'etichetta.

Informazioni sulla sicurezza e sui pericoli chimici: I reagenti inclusi in questo kit sono classificati in base alla normativa sulla comunicazione dei pericoli dell'OSHA degli Stati Uniti, alle leggi sul diritto alla conoscenza dei singoli stati degli Stati Uniti, alle normative sui prodotti soggetti a controllo del Canadian Centre for Occupational Health and Safety e alle direttive applicabili dell'Unione europea (vedere la scheda dei dati di sicurezza per ulteriori informazioni).

Reagenti contenenti materiale di origine umana:

Attenzione – Trattare come potenzialmente infettivi. Ogni unità di siero/plasma da donatore utilizzata nella preparazione di questo prodotto è stata analizzata mediante un metodo approvato dalla FDA degli Stati Uniti ed è risultata non reattiva per la presenza di anticorpi diretti contro il virus dell'immunodeficienza umana 1 e 2 (HIV 1/2), dell'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg) e di anticorpi diretti contro il virus dell'epatite C (HCV). Sebbene siano molto accurati, questi metodi non offrono garanzie assolute circa la rilevazione di tutte le unità infettate. Questo prodotto può inoltre contenere altri materiali patogeni di origine umana per i quali non esiste un test approvato. Poiché nessun metodo di analisi noto può garantire con assoluta certezza l'assenza di virus quali HIV, virus dell'epatite B (HBV) e HCV o di altri agenti infettivi, tutti i prodotti contenenti materiale di origine umana devono essere maneggiati seguendo le precauzioni universali e, laddove applicabile, in conformità alle buone pratiche di laboratorio descritte nell'edizione corrente del manuale Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL) dei Centers for Disease Control e dei National Institutes of Health o nell'edizione corrente del Manuale di biosicurezza nei laboratori dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

GHS/CLP:

	Sodio azide	ProClin®
Numero CAS:	26628-22-8	55965-84-9
Reagenti:	SORB	CAL 1 CAL 2 DIL SPE CONJ
Classificazione:	Nessuna necessaria	Sensibilizzazione cutanea, categoria di pericolo 1
Avvertenza:	Nessuna necessaria	Attenzione
Pittogramma:	Nessuno necessario	 GHS07 – Punto esclamativo
Indicazioni di pericolo:	Nessuna necessaria	H317 – Può provocare una reazione allergica cutanea.
Consigli di prudenza:	Nessuno necessario	P261 – Evitare di respirare la polvere/i fumi/i gas/la nebbia/i vapori/gli aerosol. P272 – Gli indumenti da lavoro contaminati non devono essere portati fuori dal luogo di lavoro. P280 – Indossare guanti/indumenti protettivi/ Proteggere gli occhi/il viso.

REAGENTI CONTENENTI SODIO AZIDE: La sodio azide può reagire con il piombo o il rame delle tubature formando azidi metalliche altamente esplosive. Al momento dello smaltimento, lavare con abbondante acqua al fine di evitare l'accumulo di azidi. Per ulteriori informazioni, consultare "Decontamination of Laboratory Sink Drains to Remove Azide Salts" in Manual Guide-Safety Management No. CDC-22, pubblicato dai Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, 1976.

6. PREPERAZIONE DELL'INTEGRALE DI REAGENTI

Osservare le seguenti precauzioni importanti per la manipolazione dei reagenti:

6.1 Risospensione delle particelle magnetiche

Le particelle magnetiche devono essere completamente risospese prima che l'integrale venga collocato sullo strumento. Per garantire una sospensione completa, procedere come segue:

- Prima di rimuovere la pellicola sigillante, girare la rotellina situata in corrispondenza del compartimento delle particelle magnetiche fino a quando il colore della sospensione non diventa marrone. Per favorire la sospensione delle particelle magnetiche è possibile mescolare delicatamente e con molta attenzione con un movimento orizzontale (evitare la formazione di schiuma). Controllare visivamente il fondo del flaconcino delle particelle magnetiche per assicurarsi che tutte le particelle magnetiche sedimentate siano state risospese.
- Se necessario, ripetere la procedura fino alla completa risospensione delle particelle magnetiche.
- Se necessario, dopo la rimozione della pellicola sigillante, pulire accuratamente la superficie di ogni setto per eliminare eventuale liquido residuo.

6.2 Formazione di schiuma nei reagenti

Al fine di garantire prestazioni ottimali dell'integrale, si raccomanda di evitare la formazione di schiuma nei reagenti. Osservare le raccomandazioni riportate di seguito per evitare che ciò si verifichi:

- Prima di utilizzare l'integrale, ispezionare visivamente i reagenti per assicurarsi che non sia presente schiuma. In caso di presenza di schiuma dopo la risospensione delle particelle magnetiche, collocare l'integrale sullo strumento e attendere che la schiuma si dissolva. L'integrale è pronto per l'uso una volta che la schiuma si è dissolta e dopo essere rimasto sullo strumento e in agitazione.

6.3 Caricamento dell'integrale nell'area reagenti

LIAISON[®] XL Analyzer

- Lo strumento LIAISON[®] XL Analyzer è dotato di un dispositivo magnetico allo stato solido integrato che favorisce la dispersione delle microparticelle prima che un integrale di reagenti venga caricato nell'area reagenti dello strumento. Consultare il manuale operativo dell'analizzatore per informazioni dettagliate.
 - a. Inserire l'integrale di reagenti nell'apposito alloggiamento.
 - b. Lasciare l'integrale di reagenti nel dispositivo magnetico allo stato solido per almeno 30 secondi (fino a diversi minuti). Ripetere l'operazione se necessario.
- Caricare l'integrale nell'area reagenti dell'analizzatore con l'etichetta rivolta verso sinistra e lasciarlo in posizione per 15 minuti prima dell'uso. Le particelle magnetiche vengono mantenute automaticamente in agitazione dall'analizzatore per assicurare una risospensione completa.
- Fare riferimento al manuale operativo dell'analizzatore per caricare i campioni e iniziare la sessione analitica.

7. CONSERVAZIONE E STABILITÀ DELL'INTEGRALE DI REAGENTI

Alla consegna, l'integrale di reagenti deve essere conservato in posizione verticale per favorire la risospensione delle particelle magnetiche. Se l'integrale di reagenti viene conservato sigillato, i reagenti sono stabili a 2-8 °C fino alla data di scadenza. Non congelare. L'integrale di reagenti non deve essere utilizzato dopo la data di scadenza indicata sulle etichette del kit e dell'integrale stesso. Dopo la rimozione della pellicola sigillante, l'integrale di reagenti può essere riposto nella scatola del kit e conservato in posizione verticale a una temperatura di 2-8 °C oppure caricato sull'analizzatore per un massimo di 4 settimane. Evitare un'eccessiva esposizione alla luce.

8. PRELIEVO E PREPARAZIONE DEI CAMPIONI

È possibile utilizzare siero e plasma umano (litio eparina e potassio EDTA) o provette con separatore di siero. Il sangue deve essere raccolto asepticamente mediante prelievo venoso. I campioni di siero devono essere lasciati coagulare. Centrifugare i campioni e separare quanto prima il siero dal coagulo o il plasma dalle cellule. Non sono necessari additivi o conservanti per mantenere l'integrità del campione. Prima di eseguire il test, chiarificare per filtrazione o centrifugazione i campioni che presentano particolato, torbidità, lipemia o residui eritrocitari. I campioni fortemente emolizzati o lipemici e quelli che presentano particolato o evidente contaminazione microbica non devono essere utilizzati nel dosaggio. Prima di eseguire il dosaggio, eliminare eventuali bolle d'aria presenti nel campione. I campioni sono stabili a temperatura ambiente per un massimo di 48 ore. Se il dosaggio viene eseguito entro 21 giorni dal prelievo, i campioni devono essere conservati a 2-8 °C; altrimenti, devono essere conservati congelati a -20 °C o a una temperatura inferiore per un massimo di 2 mesi. Se i campioni sono stati conservati congelati, una volta scongelati devono essere mescolati bene prima del dosaggio. I campioni possono essere sottoposti a 3 cicli di congelamento-scongelo. Per la conservazione dei campioni è sconsigliato l'uso di congelatori a sbrinamento automatico.

È responsabilità di ciascun singolo laboratorio utilizzare tutti i riferimenti disponibili e/o gli studi eseguiti nel laboratorio stesso per determinare i propri criteri specifici di stabilità.

Il volume minimo di campione necessario per una singola determinazione è 160 µl. [10 µl di campione per il test + 150 µl di volume morto (volume rimasto sul fondo della provetta contenente l'aliquota che lo strumento non è in grado di aspirare)].

9. CALIBRAZIONE

I singoli integrali di reagenti LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG contengono informazioni specifiche per la calibrazione di quel particolare lotto di integrali. L'esecuzione del test con i calibratori specifici del dosaggio consente di calibrare la curva di riferimento assegnata in base ai valori delle unità di luce relative (RLU) rilevate. Ogni soluzione di calibrazione permette di eseguire 5 calibrazioni.

È necessario ripetere la calibrazione in triplicato ogni volta che si verifica almeno 1 delle seguenti condizioni:

- Viene utilizzato un nuovo lotto di reagenti (integrale di reagenti o reagenti starter).
- Sono trascorse più di 4 settimane dall'esecuzione della calibrazione precedente.
- I risultati del controllo di qualità non rientrano nell'intervallo accettabile.
- L'analizzatore ha subito un intervento di assistenza tecnica.

Consultare il manuale operativo dell'analizzatore per istruzioni sulla calibrazione.

Intervallo di misurazione: Il dosaggio LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG permette di eseguire misurazioni comprese tra 4,81 e 2080 BAU/ml. Il valore minimo refertabile è 4,81 BAU/ml. Valori inferiori a 4,81 BAU/ml devono essere refertati come < 4,81 BAU/ml.

Campioni contenenti livelli elevati di anticorpi IgG specifici diretti contro la proteina spike trimerica di SARS-CoV-2 superiori all'intervallo di misurazione del dosaggio (> 2080 BAU/ml) possono essere diluiti automaticamente utilizzando il LIAISON® TrimericS IgG Diluent Accessory (REF 311512) caricato nell'area dei reagenti ausiliari. Il fattore di diluizione richiesto è 1:20. È responsabilità del singolo laboratorio condurre studi per determinare la validità delle diluzioni diverse da 1:20.

10. PROCEDURA DEL DOSAGGIO

Per ottenere prestazioni analitiche ottimali, attenersi scrupolosamente alle istruzioni per l'uso dell'analizzatore.

LIAISON® XL Analyzer: Ogni parametro del test viene identificato mediante informazioni codificate nel tag RFID (Radio Frequency Identification transponder) dell'integrale di reagenti. Nel caso in cui il tag RFID non possa essere letto dall'analizzatore, l'integrale non può essere utilizzato. Non smaltire l'integrale di reagenti: contattare il servizio locale di assistenza tecnica DiaSorin per istruzioni.

Per informazioni dettagliate consultare il manuale operativo dell'analizzatore.

Di seguito sono indicate le operazioni da eseguire sull'analizzatore:

1. Aggiungere il campione, il calibratore o il controllo, le particelle magnetiche e il diluente per il campione nella cuvetta di reazione.
2. Incubare.
3. Lavare con il liquido di lavaggio/sistema.
4. Aggiungere il coniugato nella cuvetta di reazione.
5. Incubare.
6. Lavare con il liquido di lavaggio/sistema.
7. Aggiungere i reagenti starter e misurare la luce emessa.

11. CONTROLLO DI QUALITÀ

Il controllo di qualità deve essere eseguito una volta al giorno per ogni giorno di utilizzo oppure in base alle linee guida o alle disposizioni delle normative locali o degli organismi accreditati. Si raccomanda all'utente di consultare la documentazione C24-A3 del CLSI e 42 CFR 493.1256 (c) per indicazioni sulle pratiche di controllo di qualità appropriate.

I controlli LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG sono destinati al monitoraggio di un eventuale malfunzionamento significativo dei reagenti. I controlli LIAISON® devono essere analizzati in singolo per monitorare le prestazioni del dosaggio. Se i valori dei controlli sono compresi negli intervalli attesi indicati sul certificato di analisi, il test è valido. Se i valori dei controlli non rientrano negli intervalli attesi, il test non è valido e i risultati del paziente non possono essere refertati. In caso di anomalia in un controllo, è necessario eseguire la calibrazione del dosaggio e ripetere l'analisi dei controlli e dei campioni dei pazienti.

Prima di utilizzare altri controlli, occorre valutarne le prestazioni per verificare che siano compatibili con questo dosaggio. È necessario stabilire intervalli di valori appropriati per tutti i materiali utilizzati per il controllo di qualità.

L'intervallo delle concentrazioni di ciascun controllo è riportato sul certificato di analisi e indica i limiti stabiliti da DiaSorin per i valori dei controlli che possono essere ottenuti in dosaggi affidabili.

12. INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

L'analizzatore calcola automaticamente i livelli di anticorpi IgG anti-SARS-CoV-2 espressi in unità di anticorpi leganti (BAU/ml) e classifica i risultati. Per informazioni dettagliate consultare il manuale operativo dell'analizzatore.

I risultati dei pazienti devono essere interpretati come segue:

BAU/ml	Risultati	Interpretazione
< 33,8	Negativo	Un risultato negativo può indicare l'assenza o un livello molto basso di anticorpi IgG diretti contro il patogeno. Il test potrebbe fornire un risultato negativo in pazienti infetti durante il periodo di incubazione e nelle fasi iniziali dell'infezione.
≥ 33,8	Positivo	Un risultato positivo rivela la presenza di anticorpi IgG anti-SARS-CoV-2 e generalmente indica un'esposizione a SARS-CoV-2.

I risultati del test vengono refertati come positivi o negativi, accompagnati da un valore numerico relativo alla misurazione quantitativa. Tuttavia, la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 non deve essere stabilita sulla base del risultato di un singolo test, ma deve essere determinata tenendo conto dei dati clinici e dell'anamnesi del paziente e sempre in associazione con il giudizio medico.

13. LIMITI DELLA PROCEDURA

1. Per uso diagnostico in vitro.
2. Solo per uso professionale.
3. Per ottenere risultati affidabili, sono necessarie capacità tecniche e una stretta osservanza delle istruzioni.
4. La contaminazione batterica dei campioni può influenzare i risultati del test.
5. Attualmente non è ancora stato stabilito se la rilevazione di anticorpi IgG anti-SARS-CoV-2 determini immunità a lungo termine o protegga il paziente dalla reinfezione da parte del virus.
6. Un risultato positivo potrebbe non essere indicativo di una precedente infezione da SARS-CoV-2. Nella valutazione della necessità di un secondo test sierologico diverso per confermare la risposta immunitaria occorre prendere in considerazione altre informazioni, tra cui l'anamnesi clinica e la prevalenza locale della malattia.
7. I risultati ottenuti con questo test devono essere interpretati soltanto in combinazione con i dati clinici e con i risultati di altre valutazioni e test di laboratorio. Ciò è particolarmente importante se il paziente è stato recentemente esposto alla COVID-19 o se la presentazione clinica indica una probabile COVID-19 e i test diagnostici per altre cause di malattia (ad es. un'altra malattia respiratoria) sono negativi. In tal caso, deve essere presa in considerazione l'esecuzione di un test diretto per il virus SARS-CoV-2 (ad es. un test di PCR).
8. Il presente test non deve essere utilizzato per lo screening di donazioni di sangue

14. PRESTAZIONI METODOLOGICHE SPECIFICHE

14.1 Specificità analitica

La specificità analitica può essere definita come la capacità del dosaggio di rilevare accuratamente uno specifico analita in presenza di fattori potenzialmente interferenti nella matrice del campione (ad es. anticoagulanti, emolisi, effetti del trattamento del campione) o anticorpi cross-reattivi.

Reazioni crociate.

Lo studio sulla reattività crociata del dosaggio LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG è stato concepito per valutare la potenziale reattività crociata ad anticorpi diretti contro altri virus che potrebbero causare sintomi simili all'infezione da SARS-CoV-2, diretti contro altri organismi che potrebbero causare malattie infettive o ad altre condizioni che potrebbero determinare un'attività atipica del sistema immunitario. Due (2) campioni sui 387 valutati sono risultati positivi con il dosaggio LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG. I risultati sono riepilogati nelle tabelle qui di seguito.

Condizione legata a un coronavirus umano che non causa SARS	Numero di campioni analizzati	LIAISON® XL Risultati positivi
Anticorpi anti-CoV 229E umano	6	0
Anticorpi anti-CoV OC43 umano	7	0
Anticorpi anti-CoV HKU1 umano	7	0
Anticorpi anti-CoV NL63 umano	11	0
Totale	31	0

Condizione	Numero di campioni analizzati	LIAISON® XL Risultati positivi
IgG anti-EBV	10	0
IgG anti-CMV	14	0
IgG anti-virus della rosolia	10	0
IgG anti-parvovirus B19	13	0
Anticorpi anti-Borrelia burgdorferi	10	0
IgG anti-HSV-1/2	20	0
IgG anti-VZV	10	0
Anticorpi anti-HCV	10	0
Anticorpi anti-HBV	60	1
Anticorpi anti-HIV	60	0
Anticorpi anti-virus del Nilo occidentale	15	0
Fattore reumatoide	16	0
HAMA	27	0
Autoanticorpi anti-nucleo (ANA)	29	0
IgG anti-Mycoplasma pneumoniae	4	0
Anticorpi anti-virus dell'influenza A	10	0
Anticorpi anti-virus dell'influenza B	9	0
Anticorpi anti-virus dell'influenza A/B	9	0
Anticorpi anti-virus respiratorio sinciziale A	5	0
Anticorpi anti-virus respiratorio sinciziale B	1	0
Anticorpi anti-rhinovirus/enterovirus	5	0
Anticorpi anti-metapneumovirus umano	5	0
Anticorpi anti-virus parainfluenzale umano	4	1
Totale	356	2

Interferenza.

Gli studi controllati sulle sostanze potenzialmente interferenti non hanno mostrato interferenza con alcuna delle sostanze elencate di seguito, alla concentrazione indicata, nel dosaggio LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG.

Sostanze	Concentrazioni analizzate
Trigliceridi	3000 mg/dl
Emoglobina	1000 mg/dl
Bilirubina non coniugata	40 mg/dl
Bilirubina coniugata	40 mg/dl
Colesterolo totale	400 mg/dl
Albumina sierica umana	6 g/dl
Biotina	3500 ng/ml
Acetaminofene	500 µg/ml
Ibuprofene	500 µg/ml

14.2 Precisione

È stato eseguito uno studio di 5 giorni sulla precisione utilizzando un pannello codificato di 6 campioni di siero preparati combinandoli come necessario per ottenere campioni negativi, debolmente positivi e moderatamente positivi. Nello studio sono stati inclusi anche i controlli del kit. I campioni del pannello e i controlli del kit sono stati analizzati con 2 lotti del test LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG in 3 replicati per dosaggio, eseguendo 2 dosaggi al giorno per 5 giorni lavorativi presso 2 centri di analisi su 2 strumenti LIAISON® XL Analyzer. Nella preparazione del protocollo del test è stato consultato il documento EP15-A3 del CLSI.

Precisione del dosaggio LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG – Due lotti combinati, vari centri

Numero del campione	n	Media	Intra-dosaggio		Inter-dosaggio		Tra giorni diversi		Complessiva	
			DS	CV	DS	CV	DS	CV	DS	CV
Controllo negativo del kit*	60	665	34	5,1%	40	6,0%	28	4,2%	60	9,0%
Controllo positivo del kit	60	90,58	1,617	1,8%	0,595	0,7%	3,039	3,4%	3,493	3,9%
Campione 1	60	13,00	0,253	1,9%	0,162	1,2%	0,38	2,9%	0,514	4,0%
Campione 2	60	33,12	0,519	1,6%	0,547	1,7%	0,918	2,8%	1,188	3,6%
Campione 3	60	37,16	0,638	1,7%	0,000	0,0%	1,867	5,0%	2,137	5,7%
Campione 4	60	637,6	20,549	3,2%	5,364	0,8%	26,606	4,2%	36,896	5,8%
Campione 5	60	1307	58,054	4,4%	0,000	0,0%	27,734	2,1%	70,602	5,4%
Campione 6	60	1536	55,926	3,6%	34,624	2,3%	0,000	0,0%	70,304	4,6%

* I valori di BAU/ml per i controlli negativi sono risultati inferiori all'intervallo del dosaggio e sono stati valutati in base alle RLU invece che alle BAU/ml.

I risultati sono relativi ai gruppi di campioni esaminati e non rappresentano specifiche garantite, poiché possono esistere differenze tra regioni e laboratori diversi.

14.3 Limite del bianco (LoB)*

In base al metodo descritto nel documento EP17-A2 del CLSI, il limite del bianco del dosaggio LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG per il siero è 1,55 BAU/ml.

*Il limite del bianco, ovvero il più alto valore verosimilmente osservabile con un campione che non contiene analiti, sostituisce il termine "sensibilità analitica".

14.4 Limite di rilevazione (LoD)

In base al metodo descritto nel documento EP17-A2 del CLSI, il limite di rilevazione del dosaggio LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG per il siero è 1,85 BAU/ml.

14.5 Limite di quantificazione (LoQ)

In base al metodo descritto nel documento EP17-A2 del CLSI, il limite di quantificazione del dosaggio LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG per il siero è 4,24 BAU/ml.

14.6 Studio di linearità

Tre campioni di siero contenenti livelli elevati di IgG anti-SARS-CoV-2, superiori all'intervallo di misurazione del dosaggio di 2080 BAU/ml, sono stati diluiti con un siero negativo per preparare una serie di diluizioni costituita da 8 livelli che raggiungevano valori del 10-20% più ampi dell'intervallo di misurazione del dosaggio. Ogni livello è stato analizzato con il dosaggio LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG in base al documento EP6-A del CLSI. È stata dimostrata linearità per l'intervallo di misurazione analitica del dosaggio, con deviazioni dalla linearità comprese entro il 15%.

14.7 Equivalenza dei campioni

Per gli studi comparativi della matrice sono stati utilizzati gruppi di campioni abbinati provenienti dagli stessi donatori. I campioni contenevano livelli di IgG anti-SARS-CoV-2 distribuiti lungo l'intervallo di misurazione del dosaggio. È stata determinata l'equivalenza dei campioni analizzandoli con il dosaggio LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG. I risultati ottenuti con i campioni di plasma sono stati confrontati con quelli ottenuti con il siero utilizzando una regressione di Passing-Bablok. Le equazioni ottenute per ciascun tipo di campione sono:

Tipo di campione	Pendenza IC al 95%	Intercetta IC al 95%	R
Siero in provette con separatore di siero (SST)	1,01 Tra 0,99 e 1,03	-0,05 Tra -0,19 e 0,03	0,998
Plasma con EDTA	1,06 Tra 1,04 e 1,08	-0,24 Tra -0,47 e -0,03	0,995
Plasma con litio eparina	1,04 Tra 1,03 e 1,05	-0,13 Tra -0,36 e 0,01	0,997

La concordanza tra i tipi di campioni può variare a seconda del disegno dello studio e della popolazione di campioni utilizzata. I risultati del dosaggio ottenuti presso singoli laboratori possono essere diversi dai dati presentati.

15. RIEPILOGO DELLE PRESTAZIONI CLINICHE

Concordanza clinica

La sensibilità e la specificità diagnostiche sono state determinate in base al documento EP12-A2 del CLSI.

15.1 Sensibilità clinica

La sensibilità clinica è stata determinata analizzando 203 campioni raccolti nel tempo da soggetti con diagnosi clinica di COVID-19 in base a un risultato positivo per SARS-CoV-2 con il metodo della reazione a catena della polimerasi (PCR). Nella tabella qui di seguito è riportata la concordanza percentuale positiva (PPA) in base al tempo di campionamento in seguito a un risultato PCR positivo.

Giorni post-RT-PCR	N	Positivi	Negativi	PPA	IC al 95% (punteggio di Wilson)
0-7	24	16	8	66,7%	46,7% - 82,0%
8-14	24	22	2	91,7%	74,2% - 97,7%
≥15	155	153	2	98,7%	94,5% - 99,6%

15.2 Specificità clinica

La specificità clinica è stata valutata analizzando 1899 campioni presumibilmente negativi a SARS-CoV-2 provenienti da donatori di sangue statunitensi e raccolti prima dell'epidemia di COVID-19. Nella tabella qui di seguito è riportata la concordanza percentuale negativa (NPA).

Popolazione	N	Positivi	Negativi	NPA	IC al 95% (punteggio di Wilson)
Apparentemente sani	1899	10	1889	99,5%	99,0% - 99,7%

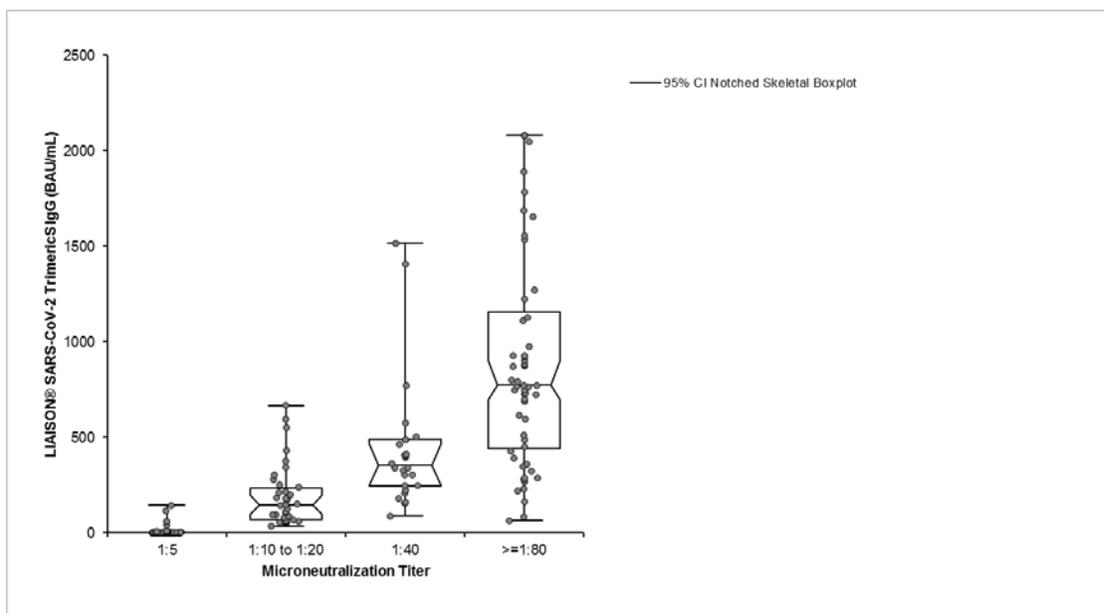
15.3 Concordanza con il test di microneutralizzazione

La concordanza con i titoli di anticorpi neutralizzanti è stata valutata analizzando 282 campioni per i quali erano disponibili risultati del test di microneutralizzazione. Nella tabella qui di seguito è riportata la concordanza negativa e positiva con, rispettivamente, 160 campioni risultati negativi con il test di microneutralizzazione e 122 campioni risultati positivi con il test di microneutralizzazione (ossia con un titolo $\geq 1:10$).

LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG	Titolo in base al test di microneutralizzazione		Totale
	Negativi	Positivi	
Negativi (< 33,8 BAU/ml)	155	0	155
Positivi ($\geq 33,8$ BAU/ml)	5	122	127
Totale	160	122	282

	Percentuale	IC al 95% (punteggio di Wilson)
Concordanza negativa	96,9% (155/160)	92,9% - 98,7%
Concordanza positiva	100,0% (122/122)	97,8% - 100,0%

Nel grafico qui di seguito è mostrata la distribuzione dei risultati del dosaggio LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG in base al titolo di microneutralizzazione.



I risultati di 47 campioni con dosi elevate in base al dosaggio LIAISON® (ossia ≥ 520 BAU/ml) sono stati confrontati con una soglia del titolo ottenuto nel test di microneutralizzazione più elevata, $\geq 1:80$, per dimostrare la concordanza in corrispondenza di elevati titoli di anticorpi neutralizzanti.

LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG	Titolo in base al test di microneutralizzazione		Totale
	< 1:80	$\geq 1:80$	
≥ 520 BAU/ml	15% (7)	85% (40)	47

15.4 Rilevazione di ceppi varianti

Un pannello di 22 campioni di siero/plasma provenienti dal Regno Unito, raccolti da 19 pazienti con diagnosi di COVID-19 mediante RT-PCR e infettati da varianti del virus (come dimostrato tramite sequenziamento) è stato analizzato con il dosaggio LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG per valutare le prestazioni del test. I campioni di siero/plasma sono stati raccolti tra 15 e 34 giorni dopo la data di insorgenza dei sintomi. Tutti i 22 campioni sono stati rilevati con successo con il dosaggio LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG.

Lineaggio	Numero di campioni	Risultato positivo mediante il LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG	Sensibilità diagnostica e IC al 95% (punteggio di Wilson)
B.1.1.7	22	22	100% (IC al 95%: 85,1 – 100%)

15.5 Studio sulla risposta immunitaria nei soggetti vaccinati

È stato condotto uno studio retrospettivo per valutare un totale di 102 gruppi di campioni raccolti da adulti apparentemente sani che erano stati inclusi nel programma vaccinale italiano, erano negativi per le IgG anti-SARS-CoV-2 al momento della vaccinazione e avevano completato l'intero ciclo di vaccinazione con il vaccino Pfizer, ossia 2 iniezioni. I campioni pre- e post-vaccinazione sono stati raccolti nel tempo come segue: tempo 0 al momento della prima dose del vaccino (basale), tempo 1 dopo 21 giorni dalla prima dose del vaccino e tempo 2 dopo 21 giorni dalla seconda dose del vaccino.

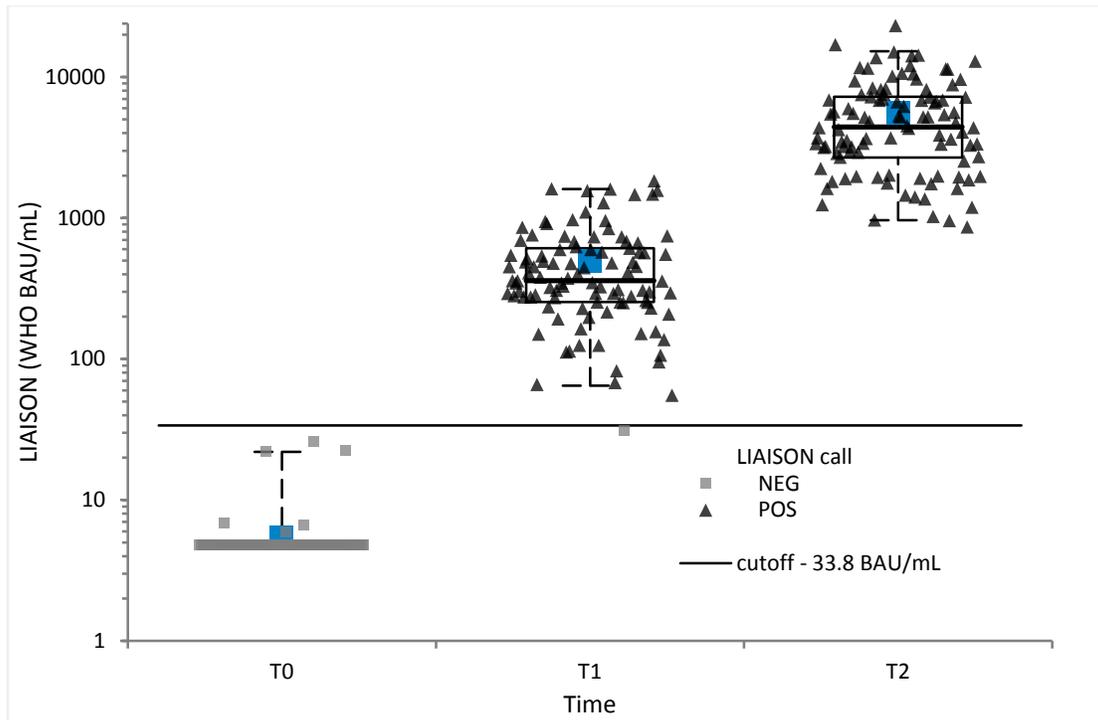
Un totale di 306 campioni di siero di 102 soggetti è stato analizzato con il dosaggio LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG; i risultati sono mostrati nella tabella qui di seguito.

Il dosaggio è usato per valutare la presenza di una risposta immunitaria nei soggetti vaccinati; tuttavia, la soglia di immunità (cut-off immunitario) in grado di proteggere dall'infezione da SARS-CoV-2 non è stata stabilita.

	Tempo 0 alla prima dose	Tempo 1 dopo 21 giorni dalla prima dose	Tempo 2 dopo 21 giorni dalla seconda dose
Negativi	102	1	0
Positivi	0	101	102
Sensibilità	-	99,0%	100%
IC al 95% (punteggio di Wilson)	-	94,7% - 99,8%	96,3% - 100%

I livelli di anticorpi nella coorte di soggetti vaccinati (n=102) sono stati analizzati in corrispondenza di ciascun punto temporale e i risultati quantitativi sono espressi in BAU/ml come mostrato nella tabella.

	Tempo 0 alla prima dose	Tempo 1 dopo 21 giorni dalla prima dose	Tempo 2 dopo 21 giorni dalla seconda dose
Numero di soggetti	102	102	102
Mediana (BAU/ml)	<4,8	358,8	4435,6
2,5° percentile (BAU/ml)	<4,8	64,9	966,1
97,5° percentile (BAU/ml)	21,0	1604,8	15 236,4



16.0 Bibliografia

1. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Novel Coronavirus. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china> (last page update March 24 2020)
2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Geographical distribution 2019.
3. Wang G, Jin X. The progress of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) event in China. J Med Virol. doi: 10.1002/jmv.25705
4. Kelvin Kai-Wang To, Owen Tak-Yin Tsang et al.: Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. March 23, 2020 Lancet Infectious Diseases
5. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. Walls, Park, Tortorici, Wall, McGuire, Veesler. Cell 180, 1–12, March 19, 2020 ^a 2020 Elsevier Inc.
6. First WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 Immunoglobulin (Human). NIBSC code: 20/136. Instructions for Use (Version 2.0, Dated 17/12/2020).



DiaSorin Inc.
1951 Northwestern Avenue
Stillwater, MN 55082-0285



DiaSorin S.p.A.,
13040 Saluggia (VC) Italy