

# Xpert<sup>®</sup> Xpress Flu/RSV

**REF** XPRSFLU/RSV-CE-10

Istruzioni per l'uso

**IVD** CE

## **Dichiarazioni relative a marchi di fabbrica, brevetti e copyright**

### **Trademark, Patents, and Copyright Statements**

Cepheid<sup>®</sup>, the Cepheid logo, GeneXpert<sup>®</sup>, and Xpert<sup>®</sup> are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries. All other trademarks are the property of their respective owners.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THESE INSTRUCTIONS FOR USE. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

**© 2016-2022 Cepheid.**

See Section 26, Revision History for a description of changes.

Cepheid<sup>®</sup>, il logo Cepheid, GeneXpert<sup>®</sup> e Xpert<sup>®</sup> sono marchi di Cepheid, registrati negli USA e in altri Paesi. Tutti gli altri marchi di fabbrica sono di proprietà dei rispettivi titolari.

L'ACQUISTO DI QUESTO PRODOTTO CONCEDE ALL'ACQUIRENTE IL DIRITTO NON TRASFERIBILE DI UTILIZZARLO IN ACCORDO ALLE PRESENTI ISTRUZIONI PER L'USO. NESSUN ALTRO DIRITTO VIENE CONCESSO ESPRESSAMENTE, IMPLICITAMENTE O PER PRECLUSIONE. INOLTRE, CON L'ACQUISTO DI QUESTO PRODOTTO NON VIENE CONCESSO NESSUN DIRITTO ALLA RIVENDITA.

**© 2016-2022 Cepheid.**

Per una descrizione delle modifiche apportate, vedere la Sezione 26, Cronologia delle revisioni.

# Xpert<sup>®</sup> Xpress Flu/RSV

---

Per uso diagnostico *in vitro*

## 1 Nome registrato

Xpert<sup>®</sup> Xpress Flu/RSV

## 2 Nome comune o usuale

Xpert Xpress Flu/RSV

## 3 Uso previsto

Il test Cepheid Xpert<sup>®</sup> Xpress Flu/RSV è un saggio automatizzato che utilizza la reazione a catena della polimerasi con trascrittasi inversa (RT-PCR) multiplex in tempo reale sui sistemi di strumentazione GeneXpert<sup>®</sup> per il rilevamento qualitativo e la differenziazione *in vitro* dell'RNA virale dei virus dell'influenza A e dell'influenza B, e del virus respiratorio sinciziale (RSV). Il test Xpert Xpress Flu/RSV utilizza campioni di analisi da tamponi nasofaringei e da tamponi nasali prelevati da pazienti con segni e sintomi di infezione respiratoria. Il test Xpert Xpress Flu/RSV è previsto come ausilio nella diagnosi dell'influenza e delle infezioni da virus respiratorio sinciziale in presenza di fattori di rischio clinici ed epidemiologici.

I risultati negativi non escludono la possibilità di infezione da virus influenzale o da RSV e non devono pertanto essere usati come unica base per il trattamento o per altre decisioni riguardanti la gestione del paziente.

Le caratteristiche prestazionali in merito all'influenza A sono state stabilite durante la stagione influenzale 2015-2016 per i campioni da tamponi nasofaringei e durante la stagione influenzale 2016-2017 per i campioni da tamponi nasali. Con la comparsa di nuovi virus dell'influenza A, le caratteristiche prestazionali possono variare.

Se, in base agli attuali criteri di screening clinico ed epidemiologico raccomandati dagli enti sanitari pubblici, si sospetta l'infezione da un nuovo virus dell'influenza A, i campioni di analisi devono essere prelevati rispettando le opportune precauzioni per il controllo delle infezioni in merito ai nuovi virus influenzali virulenti e inviati alle unità sanitarie locali o nazionali per l'analisi. In questi casi, la coltura virale deve essere allestita solo se una struttura con livello di biosicurezza (Biosafety Level, BSL) 3 o superiore è disponibile per ricevere ed eseguire le colture dei campioni di analisi.

## 4 Riepilogo e spiegazione

L'influenza è un'infezione virale contagiosa delle vie respiratorie. La trasmissione dell'influenza avviene principalmente per diffusione aerea (ovvero, per tosse o per starnuti) e prevalentemente durante i mesi invernali. I sintomi generalmente includono febbre, brividi, cefalea, malessere generalizzato, tosse e congestione dei seni nasali. Sebbene siano meno comuni, possono anche essere presenti sintomi gastrointestinali (ovvero nausea, vomito o diarrea), specialmente nei bambini. La comparsa dei sintomi, in genere, avviene entro due giorni dal contatto con una persona infetta. La polmonite può insorgere come complicanza secondaria all'influenza, provocando un aumento della morbilità e della mortalità nelle popolazioni pediatriche, geriatriche e immunocompromesse.<sup>1,2</sup>

I virus dell'influenza sono classificati secondo i tipi A, B e C; tra questi, i primi due sono la causa della maggior parte delle infezioni nell'uomo. Il virus dell'influenza A è il tipo più comune nell'uomo; è generalmente responsabile delle epidemie di influenza stagionale e può causare pandemie. I virus dell'influenza A possono infettare anche gli animali, ad esempio volatili, suini ed equini. Le infezioni dovute al virus dell'influenza B sono limitate per lo più all'uomo e raramente sono causa di epidemie. I virus dell'influenza A si suddividono in sottotipi in base a due proteine di superficie: l'emoagglutinina (H) e la neuraminidasi (N). L'influenza stagionale è normalmente causata dai sottotipi H1, H2, H3, N1 e N2. Oltre ai virus dell'influenza stagionale, all'inizio del 2009 negli Stati Uniti è stato identificato nell'uomo un nuovo ceppo H1N1 2009.<sup>3</sup>

Il virus respiratorio sinciziale (RSV), appartenente alla famiglia *Pneumoviridae* (in precedenza *Paramyxoviridae*), composta da due ceppi (sottogruppi A e B), è un'altra malattia contagiosa che colpisce prevalentemente i bambini piccoli, gli anziani e altri adulti con una qualche tendenza all'immunocompromissione.<sup>3</sup> Il virus può rimanere attivo per ore su superfici e giocattoli e può causare sia infezioni delle alte vie respiratorie come i raffreddori, che infezioni delle basse vie respiratorie che si manifestano come bronchiolite e polmonite.<sup>4</sup> Entro i due anni di età, la maggior parte dei bambini è soggetta a infezione da RSV; tuttavia, poiché l'immunità sviluppata contro questo virus è debole, sia i bambini sia gli adulti rimangono vulnerabili.<sup>3</sup> I sintomi compaiono da quattro a sei giorni dopo l'infezione e sono generalmente autolimitanti, con una durata da una a due settimane circa. Negli adulti, l'infezione dura 5 giorni circa e si manifesta con sintomi corrispondenti a quelli del raffreddore, come rinorrea, affaticamento, cefalea e febbre. La stagione dell'RSV è più o meno simile a quella dell'influenza: l'incidenza aumenta infatti a partire dall'autunno per ridursi successivamente all'inizio della primavera.<sup>3,4</sup>

Programmi di sorveglianza attiva e precauzioni per la prevenzione delle infezioni sono essenziali per prevenire la trasmissione dell'influenza e dell'RSV. L'uso di saggi in grado di fornire risultati rapidi per l'identificazione dei pazienti affetti da questi virus stagionali è anch'esso importante ai fini di un controllo efficace, della scelta del trattamento idoneo e della prevenzione di epidemie di vaste proporzioni.

## 5 Principio della procedura

Il test Xpert Xpress Flu/RSV è un test diagnostico automatizzato *in vitro* per il rilevamento qualitativo dell'RNA virale dei virus dell'influenza A e dell'influenza B e dell'RSV. Il test viene eseguito sui sistemi di strumentazione GeneXpert Cepheid.

I sistemi di strumentazione GeneXpert consentono di automatizzare e integrare l'estrazione dei campioni, la purificazione e l'amplificazione degli acidi nucleici e il rilevamento delle sequenze bersaglio nei campioni clinici utilizzando la trascrizione inversa (conversione dei template di RNA in DNA) seguita da PCR in tempo reale. I primer e le sonde del test Xpert Xpress Flu/RSV sono progettati per amplificare e rilevare le sequenze uniche nei geni che codificano per le seguenti proteine: matrice (M) dell'influenza A, proteina di base della polimerasi (PB2) dell'influenza A, proteina acida (PA) dell'influenza A, matrice (M) dell'influenza B, proteina non strutturale (NS) dell'influenza B e nucleocapsidi dell'RSV A e dell'RSV B.

I sistemi GeneXpert includono uno strumento, un computer e un software già installato per l'esecuzione dei test e la visualizzazione dei risultati. Ciascun test richiede l'uso di una cartuccia GeneXpert monouso contenente i reagenti specifici per i target e in grado di svolgere i processi RT-PCR e PCR. Essendo le cartucce isolate ermeticamente nel contenuto, il rischio di contaminazione crociata tra i campioni è ridotto al minimo. Per una descrizione completa dei sistemi, vedere il Manuale dell'operatore del sistema GeneXpert Dx o il Manuale dell'operatore del sistema GeneXpert Infinity, come appropriato.

Il test Xpert Xpress Flu/RSV include reagenti per il rilevamento e la differenziazione dell'RNA virale del virus dell'influenza A e dell'influenza B e dell'RSV direttamente da campioni di analisi da tamponi nasofaringei e da tamponi nasali raccolti da pazienti con segni e sintomi di infezione delle vie respiratorie. La cartuccia include inoltre un controllo per il trattamento dei campioni (SPC) e un controllo per la verifica della sonda (PCC). L'SPC viene usato ai fini del riscontro dell'adeguatezza del processo di amplificazione e per il monitoraggio della presenza di inibitori nella reazione della PCR. Il PCC verifica la reidratazione dei reagenti, il riempimento delle provette della PCR nelle cartucce, l'integrità delle sonde e la stabilità dei coloranti.

Il test Xpert Xpress Flu/RSV può essere eseguito per rilevare l'influenza A, l'influenza B e l'RSV selezionando **Influenza-RSV Xpert Xpress (Xpert Xpress Flu-RSV)** nel menu Seleziona saggio (Select Assay); solo l'influenza A e l'influenza B selezionando **Influenza Xpert Xpress (Xpert Xpress Flu)**; o solo l'RSV selezionando **RSV Xpert Xpress (Xpert Xpress RSV)**. I test Xpert Xpress Flu ed Xpert Xpress RSV hanno una funzione di terminazione precoce del saggio (EAT, Early Assay Termination) che consente la refertazione precoce dei risultati. La funzione EAT si attiva quando la soglia predeterminata per un risultato di analisi positivo viene raggiunta prima del completamento di tutti i 40 cicli di PCR. Se i titoli virali di influenza A o influenza B sono sufficientemente alti da generare valori di Ct (soglia dei cicli) molto precoci con il test Xpert Xpress Flu, non si osservano le curve di amplificazione dell'SPC e i relativi risultati non vengono refertati. Se i titoli virali di RSV sono sufficientemente alti da generare valori di Ct molto precoci con il test Xpert Xpress RSV, non si osservano le curve di amplificazione dell'SPC e i relativi risultati non vengono refertati.

I campioni di analisi (da tamponi nasofaringei o tamponi nasali) devono essere raccolti in base alle procedure standard della struttura sanitaria di appartenenza e collocati nel kit Xpert per la raccolta di campioni nasofaringei virali o nel kit Xpert per la raccolta di campioni nasali virali (provette di trasporto per campioni virali contenenti 3 ml di mezzo di trasporto). Dopo una breve miscelazione ottenuta capovolgendo per cinque volte la provetta di trasporto per campioni virali, il mezzo contenente la sospensione virale viene trasferito alla camera per il campione della cartuccia monouso del test Xpert Xpress Flu/RSV. L'operatore avvia il test dall'interfaccia utente del sistema e colloca la cartuccia nello strumento GeneXpert, che esegue la preparazione dell'acido nucleico e la RT-PCR multiplex in tempo reale per il rilevamento dell'RNA virale. Su questa piattaforma, la preparazione del campione, la trascrizione inversa, l'amplificazione e il rilevamento in tempo reale sono tutti completamente automatizzati ed integrati. I risultati di analisi sono disponibili in circa 30 minuti.

I risultati vengono interpretati dal software GeneXpert in base ai segnali fluorescenti misurati e agli algoritmi di calcolo incorporati; i risultati vengono visualizzati nella finestra Visualizza risultati (View Results) nei formati grafico e tabulare. Il test Xpert Xpress Flu/RSV fornisce risultati di analisi per influenza A, influenza B e RSV. Il saggio segnala inoltre un risultato Non valido (Invalid), un eventuale Errore (Error) o Nessun risultato (No Result).

## 6 Reagenti e strumenti

### 6.1 Materiali in dotazione

Il kit del test Xpert Xpress Flu/RSV contiene reagenti sufficienti per il trattamento di 10 campioni di analisi o campioni di controllo qualità. Il contenuto del kit è il seguente:

<b>Cartucce del test Xpert Xpress Flu/RSV con provette di reazione integrate</b>	<b>10</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microsfera 1, microsfera 2 e microsfera 3 (liofilizzate)</li> </ul>	1 di ciascuna per cartuccia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reagente di lisi (guanidina tiocianato)</li> </ul>	1,5 ml per cartuccia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reagente legante</li> </ul>	1,5 ml per cartuccia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reagente di eluizione</li> </ul>	3,0 ml per cartuccia
<b>Pipette di trasferimento monouso da 300 µl</b>	<b>1 busta da 12 per kit</b>
<b>CD</b>	<b>1 per kit</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• File di definizione del saggio (ADF)</li> <li>• Istruzioni per l'importazione degli ADF nel software GeneXpert Dx ed Xpertise</li> <li>• Istruzioni per l'uso (package insert)</li> </ul>	

#### Nota

Le schede dati di sicurezza (SDS) sono disponibili nel sito [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com) o [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com) sotto la scheda **SUPPORTO** (SUPPORT).

#### Nota

L'albumina di siero bovino (BSA) presente nelle microsfere di questo prodotto è stata prodotta esclusivamente da plasma bovino di origine statunitense. Gli animali non sono stati nutriti con proteine di ruminanti o altre proteine animali; gli animali hanno superato i test ante e post mortem. Durante la lavorazione, il materiale non è stato miscelato con altro materiale animale.

## 7 Conservazione e manipolazione

- Conservare le cartucce del test Xpert Xpress Flu/RSV a 2-28 °C fino alla data di scadenza indicata sull'etichetta.
- Aprire il coperchio della cartuccia solo immediatamente prima di eseguire il test.
- Non usare le cartucce oltre la data di scadenza.
- Non utilizzare cartucce che presentano perdite.

## 8 Materiali necessari ma non forniti

- Nasopharyngeal Sample Collection Kit for Viruses (Cepheid P/N SWAB/B-100, Copan P/N 305C) o equivalente.
- Nasal Sample Collection Kit for Viruses (Cepheid P/N SWAB/F-100, Copan P/N 346C) o equivalente.
- In alternativa, è possibile richiedere tamponi e mezzo di trasporto separatamente:
  - Tampone floccato in nylon (Copan P/N 502CS01, 503CS01) o equivalente
  - Mezzo di trasporto virale, 3 ml (Copan P/N 330C) o equivalente
- Sistemi GeneXpert Dx o GeneXpert Infinity (il numero di catalogo varia in base alla configurazione): strumento GeneXpert, computer, lettore di codici a barre e Manuale dell'operatore.

- Per il sistema GeneXpert Dx: software GeneXpert Dx versione 4.7b o successiva
- Per i sistemi GeneXpert Infinity-80 e Infinity-48s: Xpertise versione 6.4b o successiva
- Stampante: se fosse necessaria una stampante, contattare il supporto tecnico di Cepheid per predisporre l'acquisto di una stampante consigliata.

## 9 Avvertenze e precauzioni

### 9.1 Avvertenze di carattere generale

- Per uso diagnostico *in vitro*
- Tutti i campioni biologici di analisi, comprese le cartucce usate, devono essere trattati come potenziali veicoli di agenti infettivi. Poiché, nella maggior parte dei casi, è impossibile distinguere i potenziali veicoli di infezione, tutti i campioni biologici di analisi devono essere trattati attenendosi alle precauzioni standard.
- Le linee guida per il trattamento dei campioni di analisi sono disponibili presso l'ente statunitense per la prevenzione e il controllo delle malattie (U.S. Centers for Disease Control and Prevention)<sup>5</sup> e l'istituto per gli standard clinici e di laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute).<sup>6,7</sup>
- Se, in base agli attuali criteri di screening clinico ed epidemiologico raccomandati dagli enti sanitari pubblici, si sospetta l'infezione da un nuovo virus dell'influenza A, i campioni di analisi devono essere prelevati rispettando le opportune precauzioni per il controllo delle infezioni in merito ai nuovi virus influenzali virulenti e inviati alle unità sanitarie locali o nazionali per l'analisi. In questi casi, la coltura virale deve essere allestita solo se una struttura con livello di biosicurezza (Biosafety Level, BSL) 3 o superiore è disponibile per ricevere ed eseguire le colture dei campioni di analisi.
- Le caratteristiche prestazionali di questo saggio sono state stabilite solo con i tipi di campioni di analisi indicati nella sezione Uso previsto. Le prestazioni di questo saggio con altri tipi di campioni di analisi non sono state valutate.
- Durante il trattamento di sostanze chimiche e la manipolazione di campioni biologici, rispettare le procedure di sicurezza previste dalla struttura sanitaria di appartenenza.
- I campioni biologici di analisi, i dispositivi di trasferimento e le cartucce usate devono essere trattati come potenziali veicoli di agenti infettivi adottando le precauzioni standard. Attenersi alle procedure di smaltimento dei rifiuti ambientali del proprio istituto per il corretto smaltimento delle cartucce usate e dei reagenti non utilizzati. Questi materiali potrebbero essere considerati rifiuti chimici pericolosi per il cui smaltimento sarà necessario attenersi a specifiche procedure nazionali o regionali. Se i regolamenti nazionali o regionali non forniscono istruzioni chiare sul corretto smaltimento, i campioni biologici di analisi e le cartucce usate devono essere smaltiti in base alle linee guida dell'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) sulla manipolazione e lo smaltimento dei rifiuti medici.

### 9.2 Campione di analisi

- Le procedure di prelievo e manipolazione dei campioni di analisi richiedono un addestramento specifico e vanno eseguite in base a precise linee guida.
- I campioni devono essere prelevati e analizzati prima della data di scadenza della provetta del mezzo di trasporto virale inclusa nel kit di raccolta richiesto.
- Durante il trasporto dei campioni di analisi, mantenere le condizioni di conservazione corrette per garantire l'integrità dei campioni stessi (vedere Sezione 11). La stabilità dei campioni di analisi in condizioni di spedizione diverse da quelle consigliate non è stata valutata.
- Un prelievo, una conservazione e un trasporto corretti del campione sono essenziali ai fini dell'affidabilità dei risultati.

### 9.3 Saggio/Reagente

- Il saggio è stato convalidato mediante il software Cepheid GeneXpert versione 4.7b o successiva e il software Xpertise versione 6.4b o successiva. Cepheid convaliderà le future versioni del software per l'uso con il test Xpert Xpress Flu/RSV.
- Quando si esegue un'analisi in modalità RSV Xpert Xpress, un campione positivo all'influenza A o all'influenza B esibirà curve di crescita e valori Ct per questi analiti ma non verrà per esso generato il relativo risultato (Figura 20).
- Quando si esegue un'analisi in modalità RSV Xpert Xpress, un campione fortemente positivo all'influenza A o all'influenza B può provocare il fallimento dell'SPC; se il campione è negativo all'RSV, un risultato valido (**RSV NEGATIVO [RSV NEGATIVE]**) verrà generato al posto di un risultato **NON VALIDO (INVALID)**.
- L'uso di campioni di analisi congelati può influire sulle prestazioni del saggio.

- Non sostituire i reagenti del test Xpert Xpress Flu/RSV con altri reagenti.
- Aprire il coperchio della cartuccia del test Xpert Xpress Flu/RSV solo per l'aggiunta del campione.
- Non usare la cartuccia se è caduta dopo essere stata estratta dal kit o se è stata agitata dopo averne aperto il coperchio. Agitando la cartuccia o facendola cadere dopo averne aperto il coperchio, si potrebbero ottenere risultati falsi o indeterminati.
- Non applicare l'etichetta con l'ID campione sul coperchio della cartuccia o sull'etichetta del codice a barre.
- Non utilizzare una cartuccia la cui provetta di reazione è danneggiata.
- Ogni cartuccia monouso del test Xpert Xpress Flu/RSV viene utilizzata per l'esecuzione di un solo test. Non riutilizzare le cartucce.
- Ciascuna pipetta monouso viene utilizzata per trasferire un solo campione di analisi. Non riutilizzare le pipette monouso.
- Non usare la cartuccia se appare umida o se sembra che il sigillo del coperchio sia stato rotto.
- Si consiglia di adottare le buone pratiche di laboratorio che includono il cambio dei guanti tra la manipolazione di un campione di analisi e quello successivo al fine di evitare la contaminazione dei campioni o dei reagenti.
- Indossare camice da laboratorio e guanti puliti. Nel caso in cui l'area di lavoro o le apparecchiature vengano contaminate dai campioni o dai controlli, pulire a fondo le superfici interessate con una soluzione diluita in rapporto 1:10 di candeggina per uso domestico e successivamente con alcol etilico denaturato al 70%. Asciugare completamente le superfici di lavoro prima di continuare.

## 10 Pericoli chimici<sup>8,9</sup>

- Parola: ATTENZIONE
- **Indicazioni di pericolo UN GHS**
  - Nocivo se ingerito.
  - Può essere nocivo per contatto con la pelle
  - Provoca irritazione oculare
- **Fraasi di prudenza UN GHS**
  - **Prevenzione**
    - Lavare accuratamente le mani dopo l'uso.
  - **Risposta**
    - In caso di irritazione della pelle: consultare un medico.
    - IN CASO DI CONTATTO CON GLI OCCHI: sciacquare accuratamente per parecchi minuti. Togliere le eventuali lenti a contatto se è agevole farlo. Continuare a sciacquare.
    - Se l'irritazione degli occhi persiste, consultare un medico.
    - In caso di malessere, contattare un CENTRO ANTIVELENI o un medico.

## 11 Raccolta, trasporto e conservazione dei campioni di analisi

I campioni di analisi possono essere prelevati in base alle procedure standard della struttura sanitaria di appartenenza e collocati nel mezzo di trasporto virale Xpert o nell'UTM Copan (Universal Transport Medium, provetta da 3 ml contenente mezzo di trasporto). I campioni devono essere trasportati a 2-8 °C.

I campioni di analisi possono essere conservati a temperatura ambiente (15-30 °C) per un massimo di 24 ore e refrigerati (2-8 °C) per un massimo di 7 giorni prima dell'analisi sul sistema GeneXpert.

La correttezza di prelievo, conservazione e trasporto dei campioni di analisi è essenziale ai fini delle prestazioni della presente analisi.

## 12 Procedura

### 12.1 Preparazione della cartuccia

**Importante** Iniziare il test entro 30 minuti dall'introduzione del campione nella cartuccia.

1. Estrarre una cartuccia dalla confezione.
2. Miscelare il campione di analisi capovolgendo per 5 volte la provetta del mezzo di trasporto virale Xpert o la provetta di UTM Copan.
3. Aprire il coperchio della cartuccia. Usando una pipetta di trasferimento da 300 µl pulita (in dotazione), trasferire 300 µl (un'aspirazione) di campione di analisi dalla provetta del mezzo di trasporto alla camera per il campione, iniettando il fluido nell'apertura grande della cartuccia (Figura 1).
4. Chiudere il coperchio della cartuccia.



Figura 1. Cartuccia del test Xpert Xpress Flu/RSV (vista dall'alto)

### 12.2 Avvio del test

**Importante** Questa sezione elenca le fasi principali di esecuzione del test. Per istruzioni dettagliate, consultare il *Manuale dell'operatore del sistema GeneXpert Dx* o il *Manuale dell'operatore del sistema GeneXpert Infinity*, a seconda del modello utilizzato.

**Nota** I passaggi da seguire possono variare se l'amministratore del sistema modifica il flusso di lavoro predefinito del sistema.

1. Accendere il sistema di strumentazione GeneXpert:
  - Se si utilizza lo strumento GeneXpert Dx, accendere prima lo strumento GX Dx e poi il computer. Il software GeneXpert Dx si avvia automaticamente; in caso contrario, fare doppio clic sull'icona del software GeneXpert Dx sul desktop di Windows®.
  - oppure
  - Se si utilizza lo strumento GeneXpert Infinity, accenderlo. Il software GeneXpert si avvierà automaticamente, oppure potrebbe essere necessario fare doppio clic sull'icona del collegamento del software Xpertise sul desktop di Windows®.
2. Connettersi al software del sistema di strumentazione GeneXpert usando il proprio nome utente e la password.
3. Nella finestra del sistema GeneXpert, fare clic su **Crea analisi (Create Test)** (GeneXpert Dx) oppure fare clic su **Ordini (Orders)** e **Ordina test (Order Test)** (Infinity). Viene visualizzata la finestra **Crea analisi (Create Test)**.
4. Eseguire la scansione dell'ID paziente (Patient ID) (opzionale). Se l'ID paziente (Patient ID) viene digitato, assicurarsi che sia digitato correttamente. L'ID paziente (Patient ID) viene visualizzato sul lato sinistro della finestra Visualizza risultati (View Results) ed è associato ai risultati del test.
5. Eseguire la scansione dell'ID campione (Sample ID) o digitare l'ID campione (Sample ID). Se l'ID campione (Sample ID) viene digitato, assicurarsi che sia digitato correttamente. L'ID campione (Sample ID) viene visualizzato sul lato sinistro della finestra Visualizza risultati (View Results) ed è associato ai risultati del test.



- Eseguire la scansione del codice a barre della cartuccia del test Xpert Xpress Flu/RSV. Utilizzando le informazioni contenute nel codice a barre, il software compila automaticamente le caselle relative ai seguenti campi: ID lotto reagente (Reagent Lot ID), N/S cartuccia (Cartridge SN) e Data di scadenza (Expiration Date).

**Nota** Se non è possibile eseguire la scansione del codice a barre della cartuccia del test Xpert Xpress Flu/RSV, ripetere il test con una nuova cartuccia.

- Eseguire la selezione appropriata nel menu Seleziona saggio (Select Assay), come mostrato nella Figura 2.
  - Influenza A, influenza B e RSV (virus respiratorio sinciziale): selezionare **Xpert Xpress Flu-RSV**
  - Solo influenza A e influenza B: selezionare **Xpert Xpress\_Flu**
  - Solo RSV (virus respiratorio sinciziale): selezionare **Xpert Xpress\_RSV**

Una volta avviato il test, saranno raccolti solo i risultati relativi al test selezionato in questo passaggio. I risultati per influenza A, influenza B e RSV vengono riportati solo se viene selezionato il test Xpert Xpress Flu-RSV.

Name	Version
Xpert Xpress_Flu	1
Xpert Xpress_RSV	1
Xpert Xpress Flu-RSV	1

**Figura 2. Finestra Crea analisi (Create Test); menu Seleziona saggio (Select Assay)**

- Fare clic su **Avvia analisi (Start Test)** (GeneXpert Dx) o **Inoltra (Submit)** (Infinity). Digitare la password nella finestra di dialogo visualizzata.
- Per il sistema GeneXpert Infinity, posizionare la cartuccia sul nastro trasportatore. La cartuccia viene caricata automaticamente, il test viene eseguito e la cartuccia usata viene quindi collocata nel contenitore dei rifiuti.

oppure

Per lo strumento GeneXpert Dx:

- Aprire lo sportello del modulo dello strumento con la spia verde lampeggiante e caricare la cartuccia.
- Chiudere lo sportello. Il test viene avviato e la spia verde smette di lampeggiare. Al termine del test, la spia si spegne.
- Attendere che il sistema abbia sbloccato lo sportello del modulo prima di aprirlo, quindi rimuovere la cartuccia.
- Smaltire le cartucce usate negli appositi contenitori dei rifiuti di campioni di analisi attenendosi alle prassi standard della struttura sanitaria di appartenenza.

## 13 Visualizzazione e stampa dei risultati

In questa sezione sono elencati i passaggi principali per la visualizzazione e la stampa dei risultati. Per istruzioni dettagliate su come visualizzare e stampare i risultati, consultare il *Manuale dell'operatore del sistema GeneXpert Dx* o il *Manuale dell'operatore del sistema GeneXpert Infinity*, a seconda dello strumento utilizzato.

- Per visualizzare i risultati, fare clic sull'icona **Visualizza risultati (View Results)**
- Una volta completato il test, fare clic sul pulsante **Rapporto (Report)** nella finestra **Visualizza risultati (View Results)** per visualizzare e/o generare un file di rapporto in formato PDF.

## 14 Controllo qualità

Ciascun test comprende un controllo per il trattamento dei campioni (SPC) e un controllo per la verifica della sonda (PCC).

- **Controllo per il trattamento dei campioni (SPC)** – Assicura che il campione sia stato trattato correttamente. L'SPC è un controllo Armored RNA® incluso in ogni cartuccia per verificare il corretto trattamento del campione. L'SPC consente di verificare che il rilascio dell'RNA dai virus dell'influenza e dall'RSV sia avvenuto, se il microorganismo è presente, e di verificare l'adeguatezza del trattamento del campione di analisi. Inoltre, questo controllo rileva l'inibizione delle reazioni di RT-PCR e PCR associata al campione di analisi. L'SPC deve essere positivo in un campione negativo e può essere negativo o positivo in un campione positivo. L'SPC si considera superato se soddisfa i criteri di accettazione convalidati. Se il campione risulta negativo all'influenza e all'RSV e l'SPC fallisce, il risultato viene segnalato come **NON VALIDO (INVALID)**.

Il risultato del saggio è **NON VALIDO (INVALID)** se tutti i target sono refertati come negativi e l'SPC non soddisfa i criteri di accettazione convalidati. Pertanto, quando si esegue un'analisi in modalità RSV Xpert Xpress, un campione fortemente positivo all'influenza A o all'influenza B può provocare il fallimento dell'SPC; se il campione è negativo all'RSV, un risultato valido (**RSV NEGATIVO [RSV NEGATIVE]**) verrà generato al posto di un risultato **NON VALIDO (INVALID)**.

- **Controllo per la verifica della sonda (PCC, QC1, QC2)** – Prima dell'inizio della reazione PCR, il sistema di strumentazione GeneXpert misura il segnale di fluorescenza emesso dal primo PCC (QC1 e QC2) eseguito prima della fase di trascrizione inversa. Il QC1 verifica la presenza della microsfera EZR e il QC2 verifica la presenza della microsfera TSR. Il secondo PCC (influenza A 1, influenza A 2, influenza B, RSV e SPC) viene eseguito dopo la fase di trascrizione inversa e prima dell'inizio della PCR. Il PCC monitora la reidratazione delle microsfere, il riempimento delle provette di reazione, l'integrità delle sonde e la stabilità dei coloranti. Il PCC si considera superato se soddisfa i criteri di accettazione convalidati.
- **Controlli esterni**—I controlli esterni possono essere usati in conformità con le prescrizioni degli organismi di accreditamento locali, regionali e nazionali pertinenti.

## 15 Interpretazione dei risultati

Il test Xpert Xpress Flu/RSV è dotato di due canali (influenza A 1 e influenza A 2) per rilevare la maggior parte dei ceppi di influenza A. Ciascun ceppo di influenza A rilevato dal test Xpert Xpress Flu/RSV viene segnalato come **POSITIVO all'influenza A (Flu A POSITIVE)**. Il test Xpert Xpress Flu/RSV richiede che il canale influenza A 1 o il canale influenza A 2 sia positivo ai fini della refertazione di un risultato di analisi **POSITIVO all'influenza A (Flu A POSITIVE)**. La sottostante Tabella 1 elenca tutti i possibili risultati di analisi per l'influenza A.

**Tabella 1. Possibili risultati di analisi relativi all'influenza A per i canali influenza A 1 e influenza A 2**

Risultato di analisi per influenza A	Canale influenza A 1	Canale influenza A 2
POSITIVO all'influenza A (Flu A POSITIVE)	POS	POS/NEG
	POS/NEG	POS
NEGATIVO all'influenza A (Flu A NEGATIVE)	NEG	NEG

I risultati refertati dal test Xpert Xpress Flu/RSV vengono interpretati automaticamente dal sistema di strumentazione GeneXpert, utilizzando i segnali di fluorescenza misurati e gli algoritmi di calcolo integrati, e vengono visualizzati chiaramente nella finestra Visualizza risultati (View Results). Tutti i risultati possibili sono riportati nella Tabella 2.

Tabella 2. Tutti i possibili risultati finali del test Xpert Xpress Flu/RSV

Testo del risultato	Influenza A 1	Influenza A 2	Influenza B	RSV	SPC
<b>POSITIVO</b> all'influenza A (Flu A POSITIVE); <b>NEGATIVO</b> all'influenza B (Flu B NEGATIVE); <b>NEGATIVO</b> all'RSV (RSV NEGATIVE)	POS	POS/NEG	NEG	NEG	POS/NEG
	POS/NEG	POS			
<b>POSITIVO</b> all'influenza A (Flu A POSITIVE); <b>POSITIVO</b> all'influenza B (Flu B POSITIVE); <b>NEGATIVO</b> all'RSV (RSV NEGATIVE)	POS	POS/NEG	POS	NEG	POS/NEG
	POS/NEG	POS			
<b>POSITIVO</b> all'influenza A (Flu A POSITIVE); <b>NEGATIVO</b> all'influenza B (Flu B NEGATIVE); <b>POSITIVO</b> all'RSV (RSV POSITIVE)	POS	POS/NEG	NEG	POS	POS/NEG
	POS/NEG	POS			
<b>POSITIVO</b> all'influenza A (Flu A POSITIVE); <b>POSITIVO</b> all'influenza B (Flu B POSITIVE); <b>POSITIVO</b> all'RSV (RSV POSITIVE)	POS	POS/NEG	POS	POS	POS/NEG
	POS/NEG	POS			
<b>NEGATIVO</b> all'influenza A (Flu A NEGATIVE); <b>POSITIVO</b> all'influenza B (Flu B POSITIVE); <b>NEGATIVO</b> all'RSV (RSV NEGATIVE)	NEG	NEG	POS	NEG	POS/NEG
<b>NEGATIVO</b> all'influenza A (Flu A NEGATIVE); <b>NEGATIVO</b> all'influenza B (Flu B NEGATIVE); <b>POSITIVO</b> all'RSV (RSV POSITIVE)	NEG	NEG	NEG	POS	POS/NEG
<b>NEGATIVO</b> all'influenza A (Flu A NEGATIVE); <b>POSITIVO</b> all'influenza B (Flu B POSITIVE); <b>POSITIVO</b> all'RSV (RSV POSITIVE)	NEG	NEG	POS	POS	POS/NEG
<b>NEGATIVO</b> all'influenza A (Flu A NEGATIVE); <b>NEGATIVO</b> all'influenza B (Flu B NEGATIVE); <b>NEGATIVO</b> all'RSV (RSV NEGATIVE)	NEG	NEG	NEG	NEG	POS
<b>NON VALIDO (INVALID)</b>	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG

Testo del risultato	Influenza A 1	Influenza A 2	Influenza B	RSV	SPC
<b>ERRORE (ERROR)</b>	NESSUN RISULTATO (NO RESULT)	NESSUN RISULTATO (NO RESULT)	NESSUN RISULTATO (NO RESULT)	NESSUN RISULTATO (NO RESULT)	NESSUN RISULTATO (NO RESULT)
<b>NESSUN RISULTATO (NO RESULT)</b>	NESSUN RISULTATO (NO RESULT)	NESSUN RISULTATO (NO RESULT)	NESSUN RISULTATO (NO RESULT)	NESSUN RISULTATO (NO RESULT)	NESSUN RISULTATO (NO RESULT)

Consultare la Tabella 3, la Tabella 4 e la Tabella 5 e dalla Figura 3 alla Figura 20 per esempi specifici e per l'interpretazione del testo dei risultati dei test Xpert Xpress Flu/RSV, Xpert Xpress Flu e Xpert Xpress RSV. Il formato dei risultati di analisi visualizzati può variare in base alla scelta del saggio da parte dell'operatore (Xpert Xpress Flu/RSV, Xpert Xpress Flu o Xpert Xpress RSV).

**Tabella 3. Risultati del test Xpert Xpress Flu/RSV e interpretazione**

Risultato	Interpretazione
<b>POSITIVO all'influenza A (Flu A POSITIVE); NEGATIVO all'influenza B (Flu B NEGATIVE); NEGATIVO all'RSV (RSV NEGATIVE)</b> Vedere la Figura 3.	L'RNA bersaglio dell'influenza A è stato rilevato; l'RNA bersaglio dell'influenza B non è stato rilevato; l'RNA bersaglio dell'RSV non è stato rilevato. <ul style="list-style-type: none"> <li>Il bersaglio dell'influenza A ha un valore Ct entro il range di validità e un endpoint superiore alla soglia impostata.</li> <li>SPC – NA (non applicabile): l'SPC viene ignorato poiché l'amplificazione del bersaglio dell'influenza A può interferire con questo controllo.</li> <li>Verifica della sonda – AMMESSO (PASS); tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.</li> </ul>
<b>POSITIVO all'influenza A (Flu A POSITIVE); POSITIVO all'influenza B (Flu B POSITIVE); NEGATIVO all'RSV (RSV NEGATIVE)**</b> Vedere la Figura 4.	L'RNA bersaglio dell'influenza A è stato rilevato; l'RNA bersaglio dell'influenza B è stato rilevato; l'RNA bersaglio dell'RSV non è stato rilevato. Ripetere il test secondo le istruzioni riportate nella Sezione 16.2. <ul style="list-style-type: none"> <li>Il bersaglio dell'influenza A ha un valore Ct entro il range di validità e un endpoint superiore alla soglia impostata.</li> <li>Il bersaglio dell'influenza B ha un valore Ct entro il range di validità e un endpoint superiore alla soglia impostata.</li> <li>SPC – NA (non applicabile) [SPC – NA (not applicable)]: l'SPC viene ignorato poiché l'amplificazione del target dell'influenza A e dell'influenza B può interferire con questo controllo.</li> <li>Verifica della sonda – AMMESSO (PASS); tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.</li> </ul>
<b>POSITIVO all'influenza A (Flu A POSITIVE); NEGATIVO all'influenza B (Flu B NEGATIVE); POSITIVO all'RSV (RSV POSITIVE)**</b> Vedere la Figura 5.	L'RNA bersaglio dell'influenza A è stato rilevato; l'RNA bersaglio dell'influenza B non è stato rilevato; l'RNA bersaglio dell'RSV è stato rilevato. Ripetere il test secondo le istruzioni riportate nella Sezione 16.2. <ul style="list-style-type: none"> <li>Il bersaglio dell'influenza A ha un valore Ct entro il range di validità e un endpoint superiore alla soglia impostata.</li> <li>Il bersaglio dell'RSV ha un valore Ct entro il range di validità e un endpoint superiore alla soglia impostata.</li> <li>SPC – NA (non applicabile) [SPC – NA (not applicable)]: l'SPC viene ignorato poiché l'amplificazione del target dell'influenza A e dell'RSV può interferire con questo controllo.</li> <li>Verifica della sonda – AMMESSO (PASS); tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.</li> </ul>

Risultato	Interpretazione
<p><b>POSITIVO all'influenza A (Flu A POSITIVE);</b>  <b>POSITIVO all'influenza B (Flu B POSITIVE);</b>  <b>POSITIVO all'RSV (RSV POSITIVE)**</b></p> <p>Vedere la Figura 6.</p>	<p>L'RNA bersaglio dell'influenza A è stato rilevato; l'RNA bersaglio dell'influenza B è stato rilevato; l'RNA bersaglio dell'RSV è stato rilevato. Ripetere il test secondo le istruzioni riportate nella Sezione 16.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Il bersaglio dell'influenza A ha un valore Ct entro il range di validità e un endpoint superiore alla soglia impostata.</li> <li>● Il bersaglio dell'influenza B ha un valore Ct entro il range di validità e un endpoint superiore alla soglia impostata.</li> <li>● Il bersaglio dell'RSV ha un valore Ct entro il range di validità e un endpoint superiore alla soglia impostata.</li> <li>● SPC – NA (non applicabile) [SPC – NA (not applicable)]: l'SPC viene ignorato poiché l'amplificazione del target dell'influenza A, dell'influenza B e dell'RSV può interferire con questo controllo.</li> <li>● Verifica della sonda – AMMESSO (PASS); tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.</li> </ul>
<p><b>NEGATIVO all'influenza A (Flu A NEGATIVE);</b>  <b>POSITIVO all'influenza B (Flu B POSITIVE);</b>  <b>NEGATIVO all'RSV (RSV NEGATIVE)</b></p> <p>Vedere la Figura 7.</p>	<p>L'RNA bersaglio dell'influenza A non è stato rilevato; l'RNA bersaglio dell'influenza B è stato rilevato; l'RNA bersaglio dell'RSV non è stato rilevato.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Il bersaglio dell'influenza B ha un valore Ct entro il range di validità e un endpoint superiore alla soglia impostata.</li> <li>● SPC – NA (non applicabile) [SPC – NA (not applicable)]: l'SPC viene ignorato poiché l'amplificazione del target dell'influenza B può interferire con questo controllo.</li> <li>● Verifica della sonda – AMMESSO (PASS); tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.</li> </ul>
<p><b>NEGATIVO all'influenza A (Flu A NEGATIVE);</b>  <b>NEGATIVO all'influenza B (Flu B NEGATIVE);</b>  <b>POSITIVO all'RSV (RSV POSITIVE)</b></p> <p>Vedere la Figura 8.</p>	<p>L'RNA bersaglio dell'influenza A non è stato rilevato; l'RNA bersaglio dell'influenza B non è stato rilevato; l'RNA bersaglio dell'RSV è stato rilevato.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Il bersaglio dell'RSV ha un valore Ct entro il range di validità e un endpoint superiore alla soglia impostata.</li> <li>● SPC – NA (non applicabile) [SPC – NA (not applicable)]: l'SPC viene ignorato poiché l'amplificazione del target dell'RSV può interferire con questo controllo.</li> <li>● Verifica della sonda – AMMESSO (PASS); tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.</li> </ul>
<p><b>NEGATIVO all'influenza A (Flu A NEGATIVE);</b>  <b>POSITIVO all'influenza B (Flu B POSITIVE);</b>  <b>POSITIVO all'RSV (RSV POSITIVE)**</b></p> <p>Vedere la Figura 9.</p>	<p>L'RNA bersaglio dell'influenza A non è stato rilevato; l'RNA bersaglio dell'influenza B è stato rilevato; l'RNA bersaglio dell'RSV è stato rilevato. Ripetere il test secondo le istruzioni riportate nella Sezione 16.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Il bersaglio dell'influenza B ha un valore Ct entro il range di validità e un endpoint superiore alla soglia impostata.</li> <li>● Il bersaglio dell'RSV ha un valore Ct entro il range di validità e un endpoint superiore alla soglia impostata.</li> <li>● SPC – NA (non applicabile) [SPC – NA (not applicable)]: l'SPC viene ignorato poiché l'amplificazione del target dell'influenza B e dell'RSV può interferire con questo controllo.</li> <li>● Verifica della sonda – AMMESSO (PASS); tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.</li> </ul>

Risultato	Interpretazione
<b>NEGATIVO all'influenza A (Flu A NEGATIVE); NEGATIVO all'influenza B (Flu B NEGATIVE); NEGATIVO all'RSV (RSV NEGATIVE)</b> Vedere la Figura 10.	L'RNA bersaglio dell'influenza A non è stato rilevato; l'RNA bersaglio dell'influenza B non è stato rilevato; l'RNA bersaglio dell'RSV non è stato rilevato. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gli RNA bersaglio dell'influenza A, dell'influenza B e dell'RSV non sono stati rilevati.</li> <li>• SPC – AMMESSO (PASS): il controllo SPC presenta un Ct entro il range di validità e un endpoint al di sopra del valore di soglia.</li> <li>• Verifica della sonda – AMMESSO (PASS); tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.</li> </ul>
<b>NON VALIDO (INVALID)</b> Vedere la Figura 11.	L'SPC non soddisfa i criteri di accettazione. Non è possibile determinare la presenza o l'assenza degli RNA bersaglio. Ripetere il test secondo le istruzioni riportate nella Sezione 16.2.
<b>ERRORE (ERROR)</b> Vedere la Figura 12.	È impossibile determinare la presenza o l'assenza degli RNA bersaglio dell'influenza A, dell'influenza B e/o del virus RSV. Ripetere il test secondo le istruzioni riportate nella Sezione 16.2. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Influenza A – NESSUN RISULTATO (NO RESULT)</li> <li>• Influenza B – NESSUN RISULTATO (NO RESULT)</li> <li>• RSV – NESSUN RISULTATO (NO RESULT)</li> <li>• SPC – NESSUN RISULTATO (NO RESULT)</li> <li>• Verifica della sonda – RESPINTO (FAIL)*: uno o tutti i risultati della verifica della sonda non sono validi.</li> </ul> <p>* Se la verifica della sonda è riuscita, l'errore deriva dal superamento dell'intervallo accettabile da parte del limite massimo di pressione oppure dal guasto di un componente del sistema.</p>
<b>NESSUN RISULTATO (NO RESULT)</b> Vedere la Figura 13.	È impossibile determinare la presenza o l'assenza degli RNA bersaglio dell'influenza A, dell'influenza B e/o del virus RSV. Ripetere il test secondo le istruzioni riportate nella Sezione 16.2. NESSUN RISULTATO (NO RESULT) indica che i dati raccolti sono insufficienti. Ad esempio, l'operatore ha interrotto un test che era in esecuzione oppure si è verificata un'interruzione di alimentazione. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Influenza A – NESSUN RISULTATO (NO RESULT)</li> <li>• Influenza B – NESSUN RISULTATO (NO RESULT)</li> <li>• RSV – NESSUN RISULTATO (NO RESULT)</li> <li>• SPC – NESSUN RISULTATO (NO RESULT)</li> <li>• Verifica della sonda – NA (non applicabile)</li> </ul>

**Nota** \*\* Poiché l'incidenza dell'infezione concomitante con due o più virus (influenza A e influenza B) nel contesto di un singolo campione è bassa, si consiglia di sottoporre i campioni di analisi alla ripetizione del test in base alle istruzioni fornite nella Sezione 16.2.

Tabella 4. Risultati del test Xpert Xpress Flu e interpretazione

Risultato	Interpretazione
<p><b>POSITIVO all'influenza A (Flu A POSITIVE); NEGATIVO all'influenza B (Flu B NEGATIVE)</b></p> <p>Vedere la Figura 14.</p>	<p>L'RNA bersaglio dell'influenza A è stato rilevato; l'RNA bersaglio dell'influenza B non è stato rilevato.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Il bersaglio dell'influenza A ha un valore Ct entro il range di validità e un endpoint superiore alla soglia impostata.</li> <li>SPC: NA (non applicabile) [SPC – NA (not applicable)]: l'SPC viene ignorato poiché l'amplificazione del target dell'influenza A e dell'influenza B può interferire con questo controllo.</li> <li>Verifica della sonda: AMMESSO (PASS); tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.</li> </ul>
<p><b>NEGATIVO all'influenza A (Flu A NEGATIVE); POSITIVO all'influenza B (Flu B POSITIVE)</b></p> <p>Vedere la Figura 15.</p>	<p>L'RNA bersaglio dell'influenza A non è stato rilevato; l'RNA bersaglio dell'influenza B è stato rilevato.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Il bersaglio dell'influenza B ha un valore Ct entro il range di validità e un endpoint superiore alla soglia impostata.</li> <li>SPC: NA (non applicabile) [SPC – NA (not applicable)]: l'SPC viene ignorato poiché l'amplificazione del target dell'influenza B può interferire con questo controllo.</li> <li>Verifica della sonda: AMMESSO (PASS); tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.</li> </ul>
<p><b>POSITIVO all'influenza A (Flu A POSITIVE); POSITIVO all'influenza B (Flu B POSITIVE)</b></p> <p>Vedere la Figura 16.</p>	<p>L'RNA bersaglio dell'influenza A è stato rilevato; l'RNA bersaglio dell'influenza B è stato rilevato. Ripetere il test secondo le istruzioni riportate nella Sezione 16.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Il bersaglio dell'influenza A ha un valore Ct entro il range di validità e un endpoint superiore alla soglia impostata.</li> <li>Il bersaglio dell'influenza B ha un valore Ct entro il range di validità e un endpoint superiore alla soglia impostata.</li> <li>SPC: NA (non applicabile) [SPC – NA (not applicable)]: l'SPC viene ignorato poiché l'amplificazione del target dell'influenza A e dell'influenza B può interferire con questo controllo.</li> <li>Verifica della sonda: AMMESSO (PASS); tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.</li> </ul>
<p><b>NEGATIVO all'influenza A (Flu A NEGATIVE); NEGATIVO all'influenza B (Flu B NEGATIVE)</b></p> <p>Vedere la Figura 17.</p>	<p>L'RNA bersaglio dell'influenza A non è stato rilevato; l'RNA bersaglio dell'influenza B non è stato rilevato.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gli RNA bersaglio dell'influenza A e dell'influenza B non sono stati rilevati.</li> <li>SPC: AMMESSO (PASS); l'SPC ha un valore Ct entro il range di validità e un endpoint superiore alla soglia impostata.</li> <li>Verifica della sonda: AMMESSO (PASS); tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.</li> </ul>

Risultato	Interpretazione
<b>ERRORE (ERROR)</b>	<p>È impossibile determinare la presenza o l'assenza degli RNA bersaglio dell'influenza A e/o dell'influenza B. Ripetere il test secondo le istruzioni riportate nella Sezione 16.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Influenza A: NESSUN RISULTATO (NO RESULT)</li> <li>• Influenza B: NESSUN RISULTATO (NO RESULT)</li> <li>• SPC: NESSUN RISULTATO (NO RESULT)</li> <li>• Verifica della sonda: RESPINTO (FAIL)*; uno o più risultati della verifica della sonda non sono validi.</li> </ul> <p>* Se la verifica della sonda è riuscita, l'errore deriva dal superamento dell'intervallo accettabile da parte del limite massimo di pressione oppure dal guasto di un componente del sistema.</p>
<b>NESSUN RISULTATO (NO RESULT)</b>	<p>È impossibile determinare la presenza o l'assenza degli RNA bersaglio dell'influenza A e/o dell'influenza B. Ripetere il test secondo le istruzioni riportate nella Sezione 16.2. <b>NESSUN RISULTATO (NO RESULT)</b> indica che i dati raccolti sono insufficienti. Ad esempio, l'operatore ha interrotto un test che era in esecuzione oppure si è verificata un'interruzione di alimentazione.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Influenza A: NESSUN RISULTATO (NO RESULT)</li> <li>• Influenza B: NESSUN RISULTATO (NO RESULT)</li> <li>• SPC: NESSUN RISULTATO (NO RESULT)</li> <li>• Verifica della sonda: NA (non applicabile)</li> </ul>

**Nota** Poiché l'incidenza dell'infezione concomitante con due o più virus (influenza A e influenza B) nel contesto di un singolo campione è bassa, si consiglia di sottoporre i campioni di analisi alla ripetizione del test in base alle istruzioni fornite nella Sezione 16.2.

**Tabella 5. Risultati del test Xpert Xpress RSV e interpretazione**

Risultato	Interpretazione
<b>RSV POSITIVO (RSV POSITIVE)</b> Vedere la Figura 18.	<p>RNA bersaglio del virus RSV rilevato.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Il bersaglio dell'RSV ha un valore Ct entro il range di validità e un endpoint superiore alla soglia impostata.</li> <li>• SPC: NA (non applicabile) [SPC – NA (not applicable)]: l'SPC viene ignorato poiché l'amplificazione del target dell'RSV può interferire con questo controllo.</li> <li>• Verifica della sonda: AMMESSO (PASS); tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.</li> </ul>
<b>RSV NEGATIVO (RSV NEGATIVE)</b> Vedere la Figura 19 e la Figura 20.	<p>RNA bersaglio del virus RSV non rilevato.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RNA bersaglio del virus RSV non rilevato.</li> <li>• SPC: AMMESSO (PASS); l'SPC ha un valore Ct entro il range di validità e un endpoint superiore alla soglia impostata.</li> <li>• Verifica della sonda: AMMESSO (PASS); tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.</li> </ul>
<b>ERRORE (ERROR)</b>	<p>Non è possibile determinare la presenza o l'assenza dell'RNA bersaglio dell'RSV. Ripetere il test secondo le istruzioni riportate nella Sezione 16.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RSV: NESSUN RISULTATO (NO RESULT)</li> <li>• SPC: NESSUN RISULTATO (NO RESULT)</li> <li>• Verifica della sonda: RESPINTO (FAIL)*; uno o più risultati della verifica della sonda non sono validi.</li> </ul> <p>* Se la verifica della sonda è riuscita, l'errore deriva dal superamento dell'intervallo accettabile da parte del limite massimo di pressione oppure dal guasto di un componente del sistema.</p>



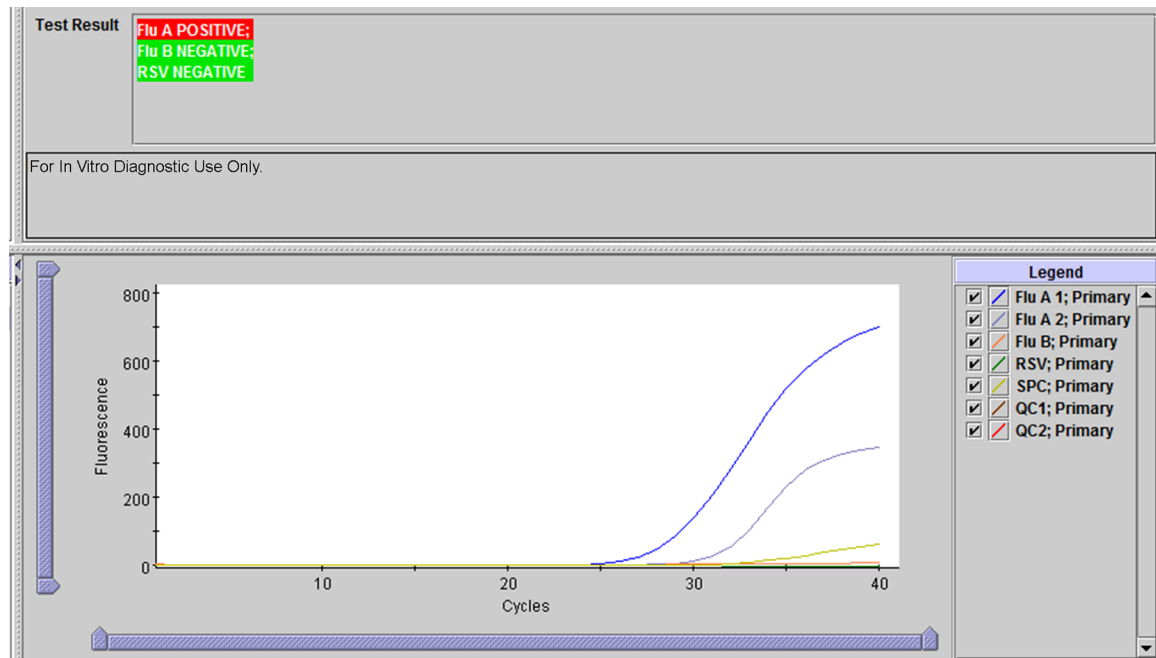


Figura 3. Xpert Xpress Flu/RSV CE-IVD: Esempio di risultato positivo all'influenza A

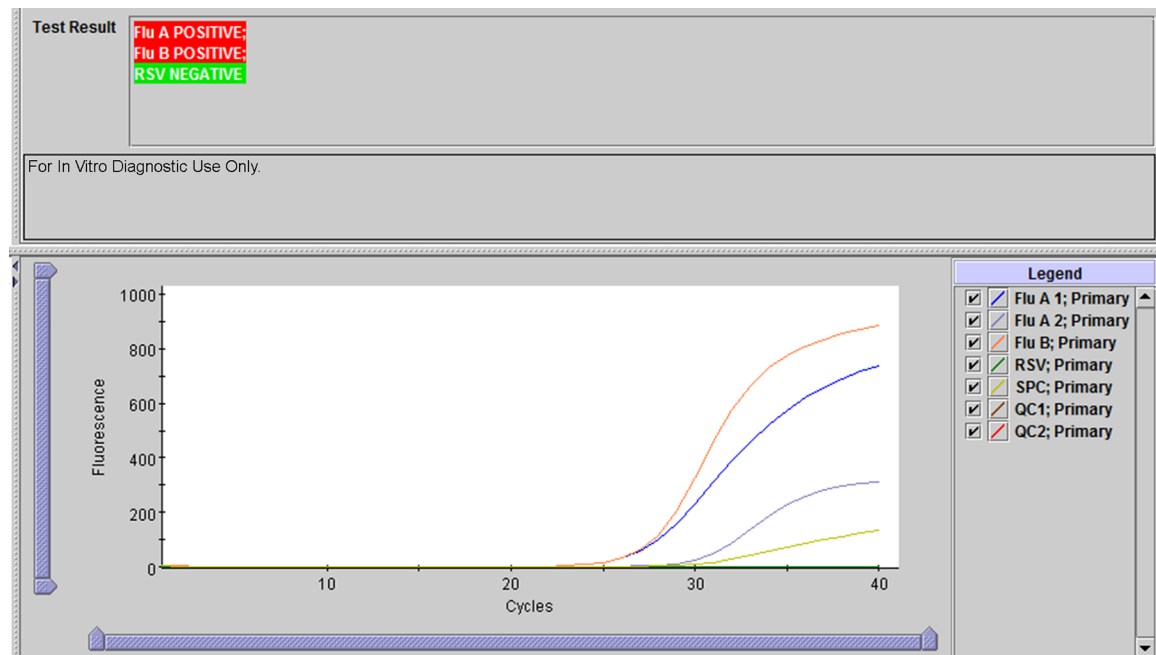


Figura 4. Xpert Xpress Flu/RSV CE-IVD: Esempio di risultato positivo all'influenza A e all'influenza B

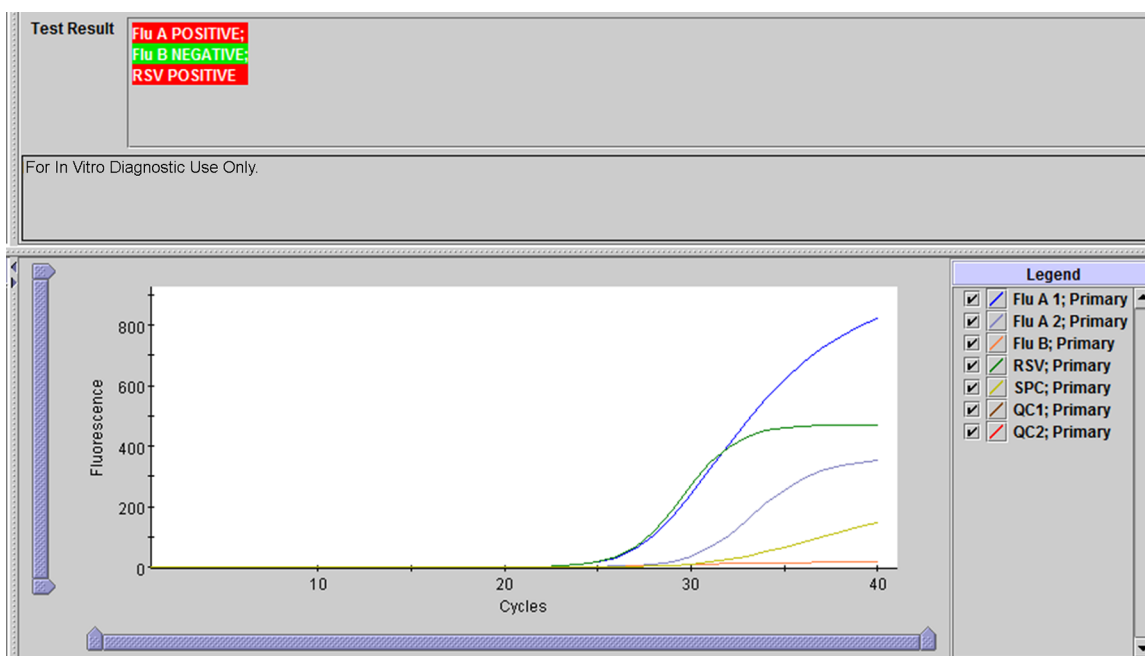


Figura 5. Xpert Xpress Flu/RSV CE-IVD: Esempio di risultato positivo all'influenza A e all'RSV

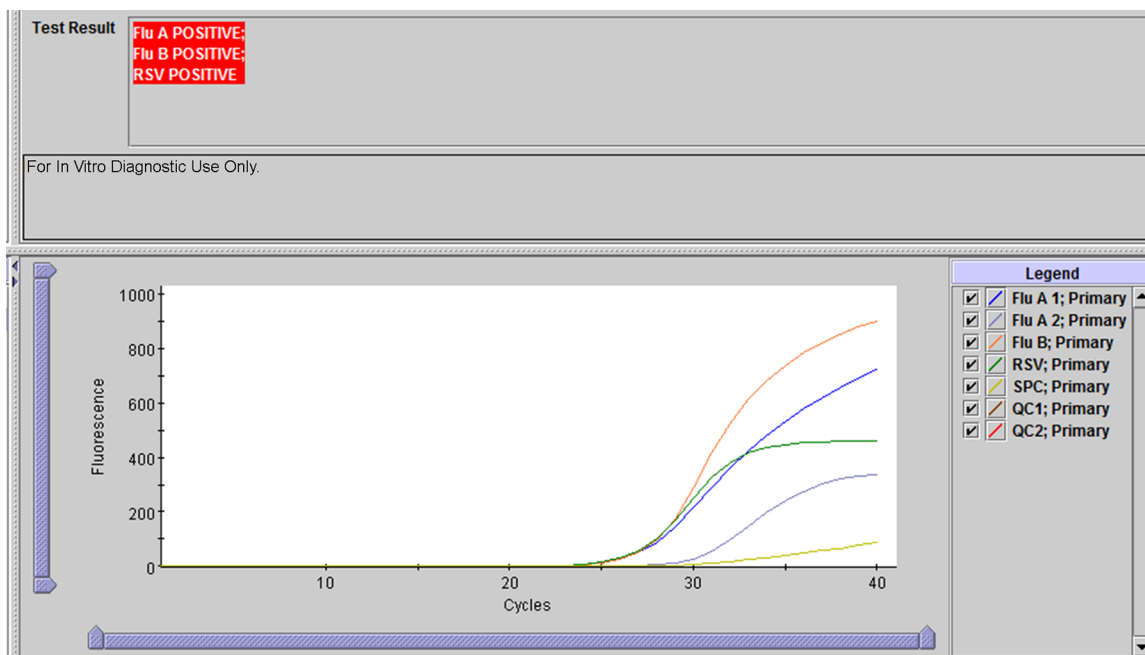
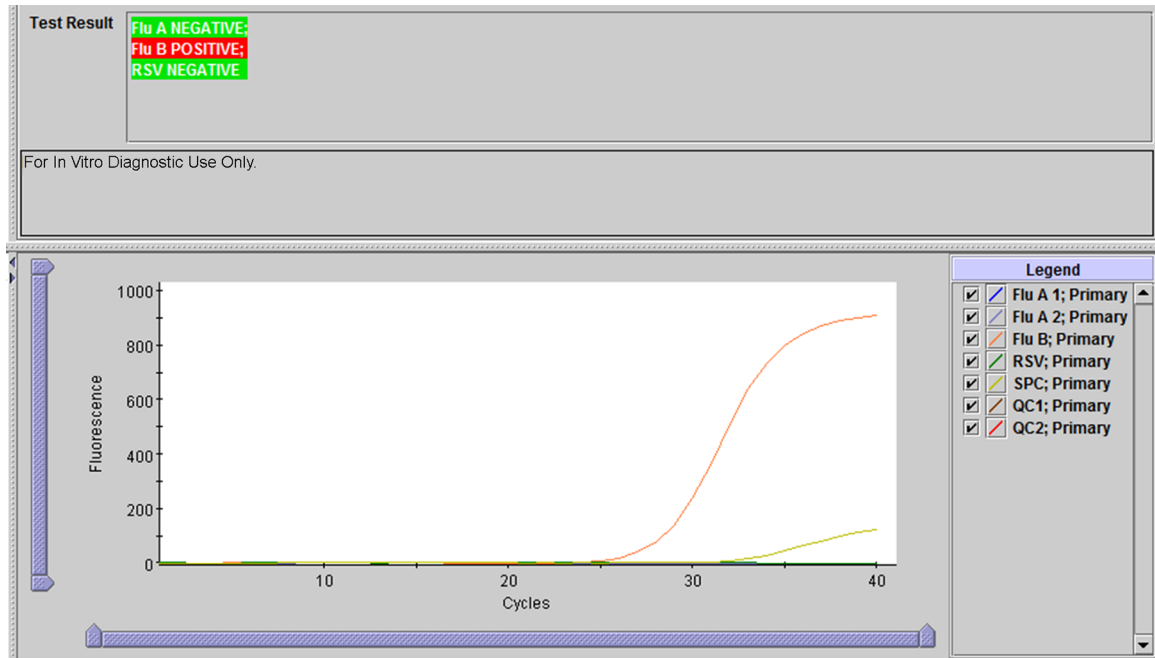
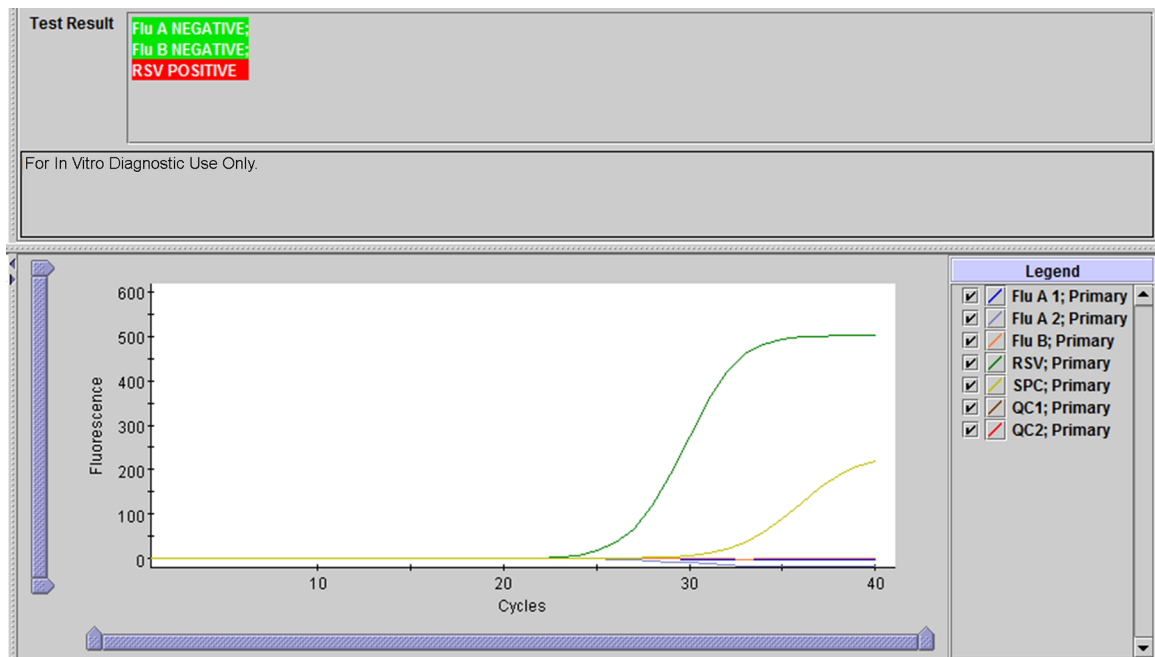


Figura 6. Xpert Xpress Flu/RSV CE-IVD: Esempio di risultato positivo all'influenza A, all'influenza B e all'RSV



**Figura 7. Xpert Xpress Flu/RSV CE-IVD: Esempio di risultato positivo all'influenza B**



**Figura 8. Xpert Xpress Flu/RSV CE-IVD: Esempio di risultato positivo all'RSV**

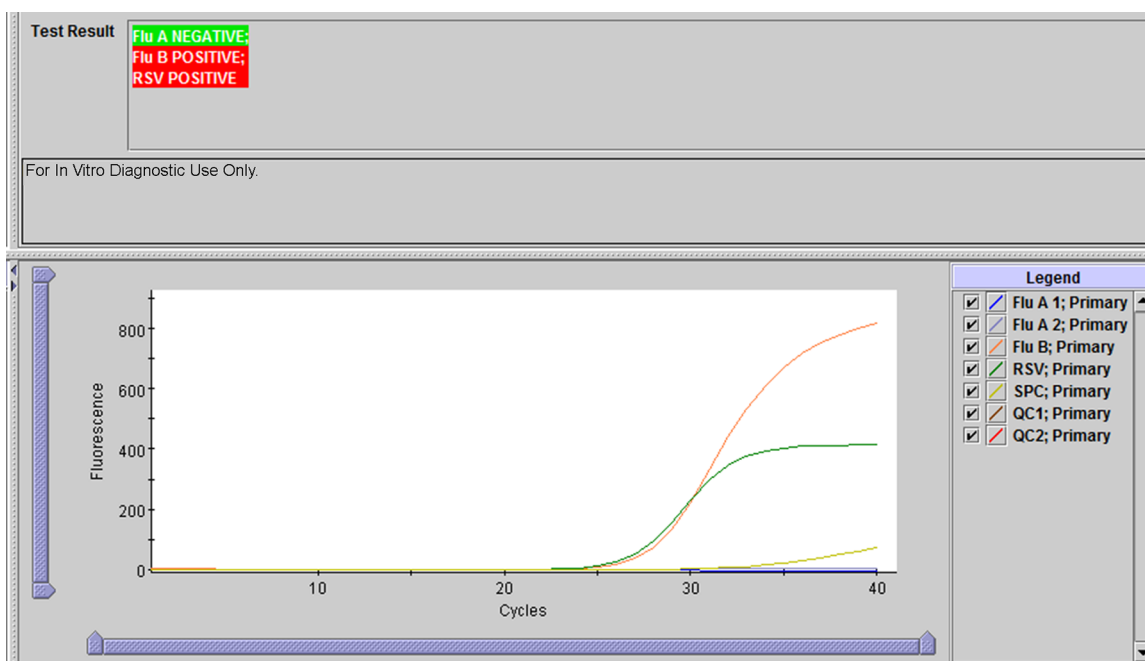


Figura 9. Xpert Xpress Flu/RSV CE-IVD: Esempio di risultato positivo all'influenza B e all'RSV

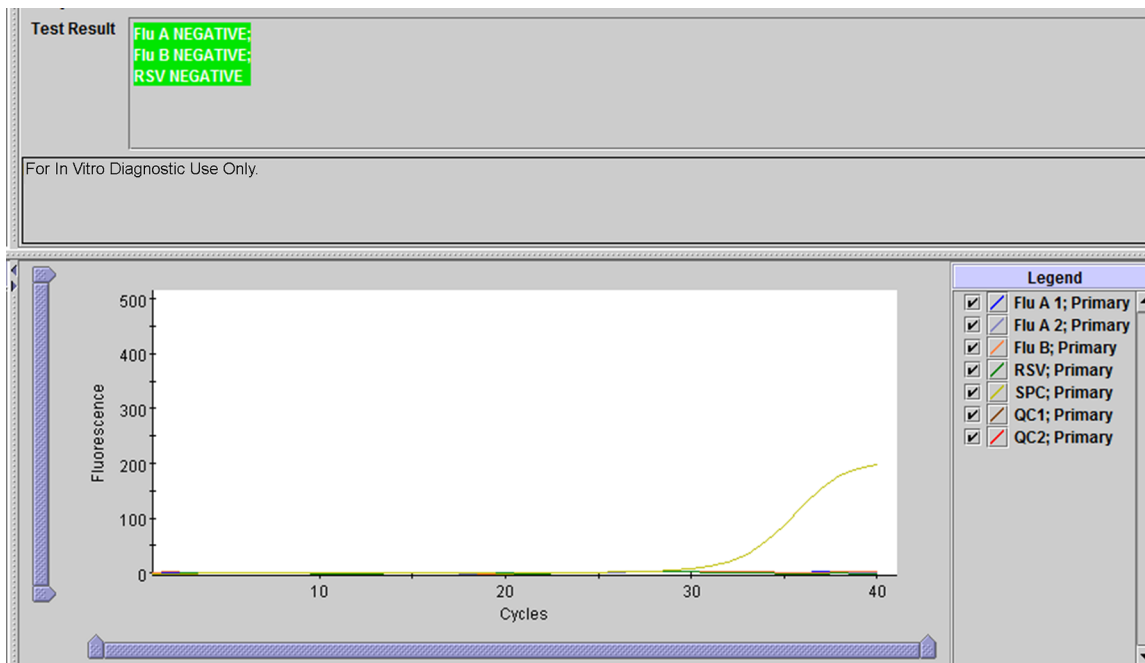


Figura 10. Xpert Xpress Flu/RSV CE-IVD: Esempio di risultato negativo all'influenza A, all'influenza B e all'RSV

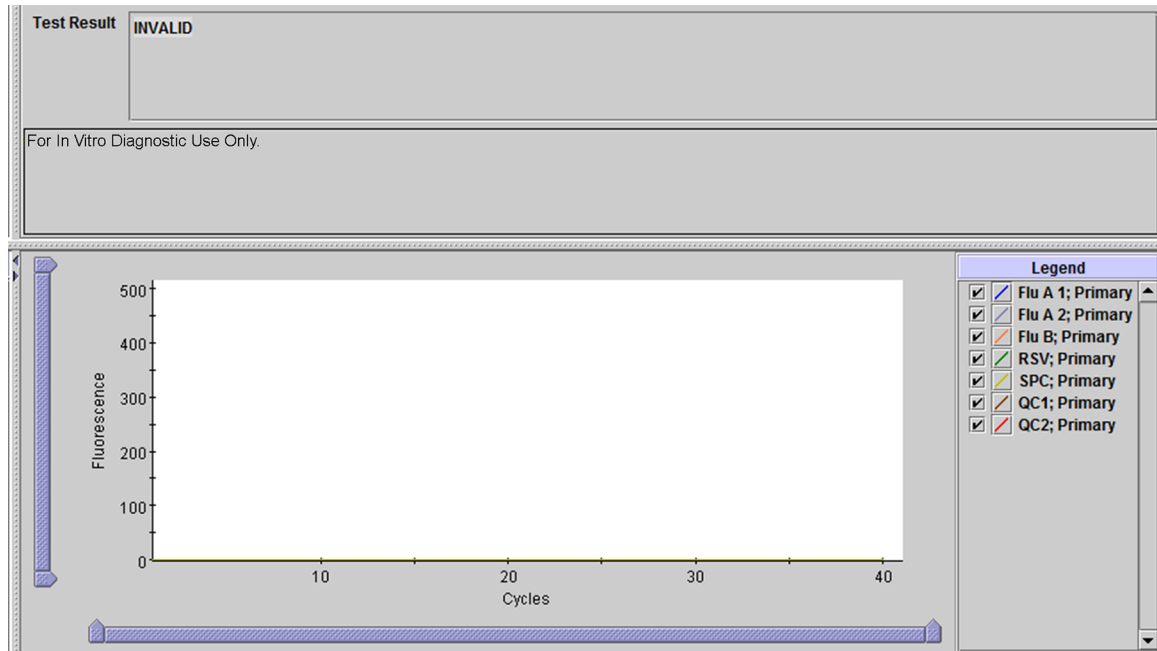


Figura 11. Xpert Xpress Flu/RSV CE-IVD: Esempio di risultato non valido (l'SPC non soddisfa i criteri di accettazione)



Figura 12. Xpert Xpress Flu/RSV CE-IVD: Esempio di errore



Figura 13. Xpert Xpress Flu/RSV CE-IVD: Esempio di nessun risultato

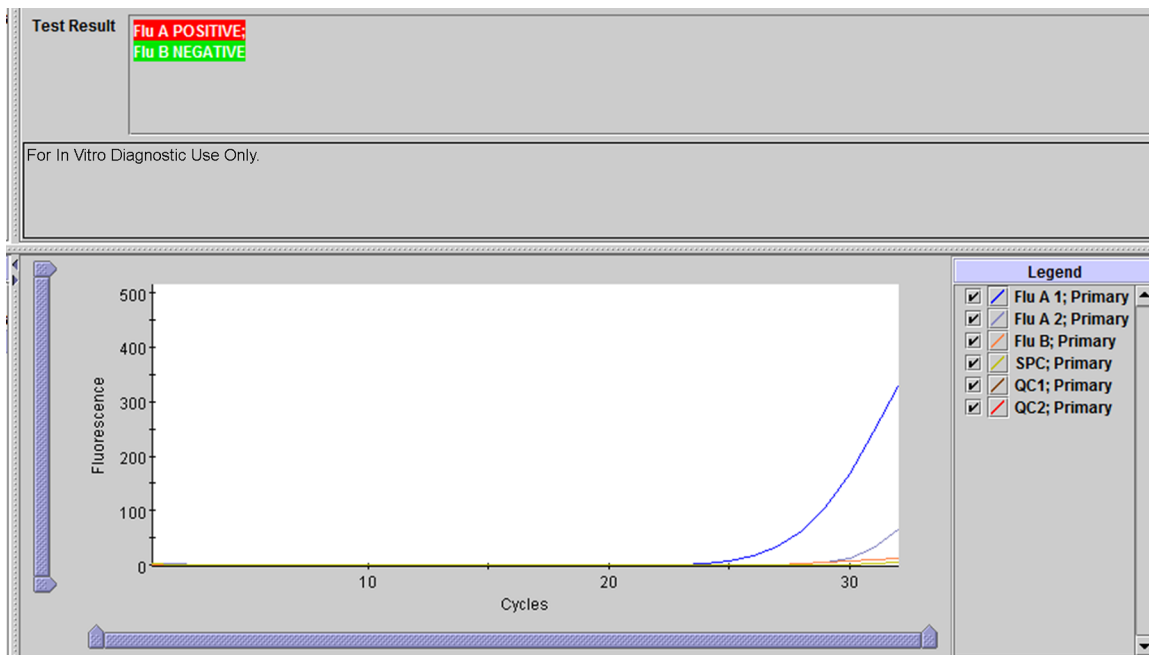


Figura 14. Xpert Xpress Flu CE-IVD: Esempio di risultato positivo all'influenza A

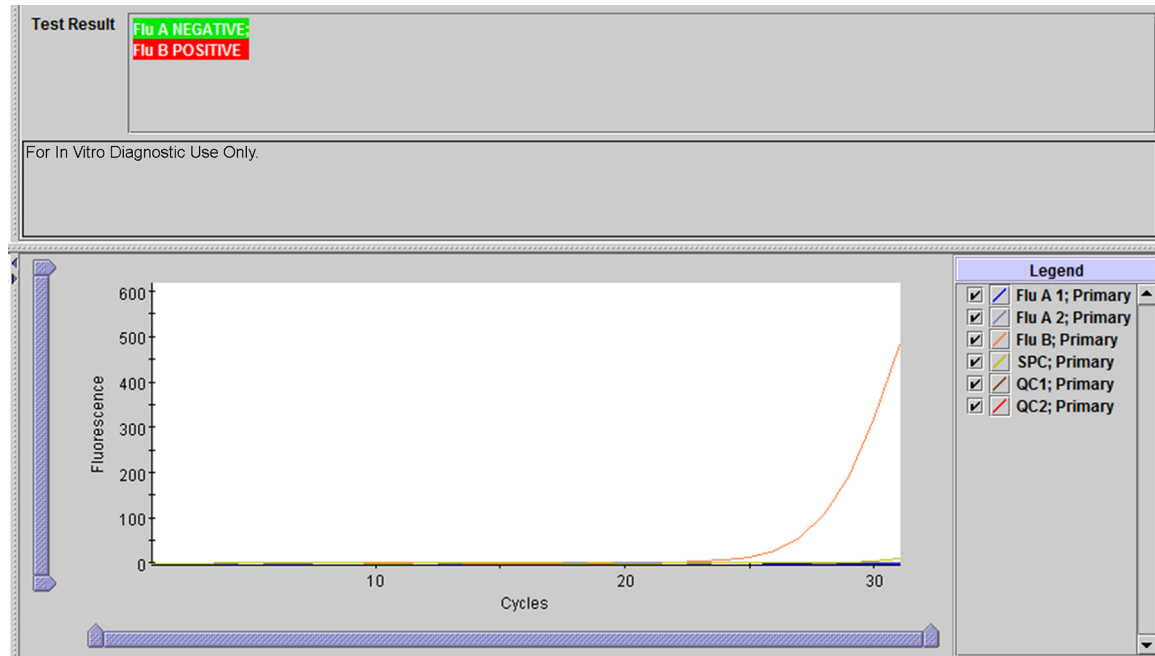


Figura 15. Xpert Xpress Flu CE-IVD: Esempio di risultato positivo all'influenza B

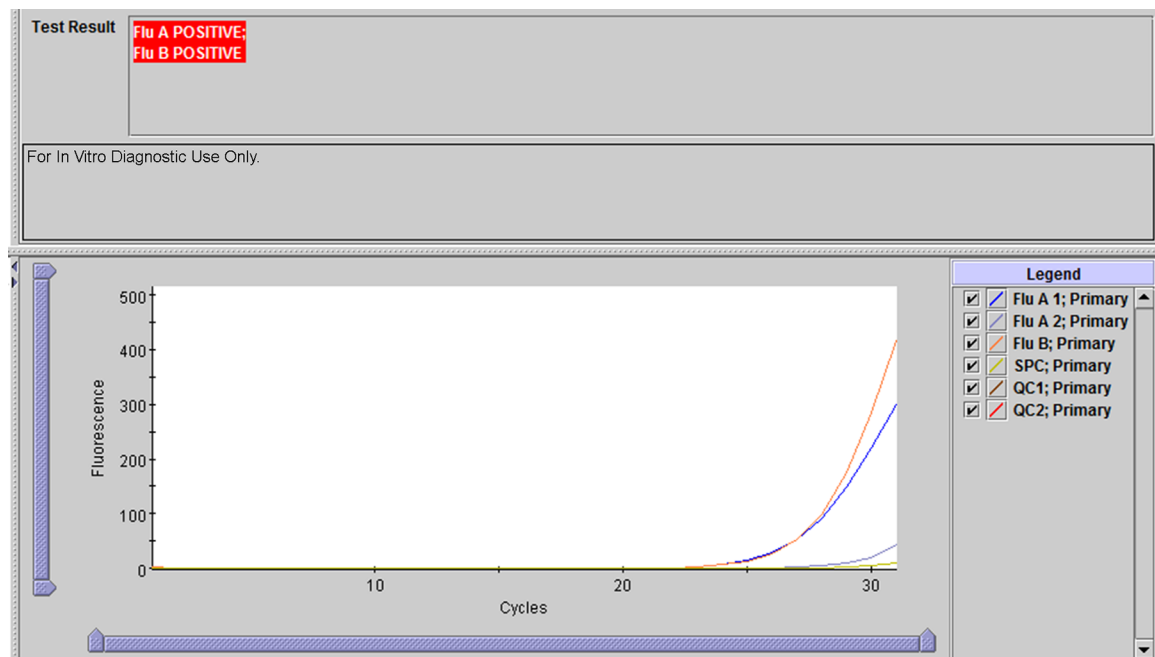


Figura 16. Xpert Xpress Flu CE-IVD: Esempio di risultato positivo all'influenza A e all'influenza B

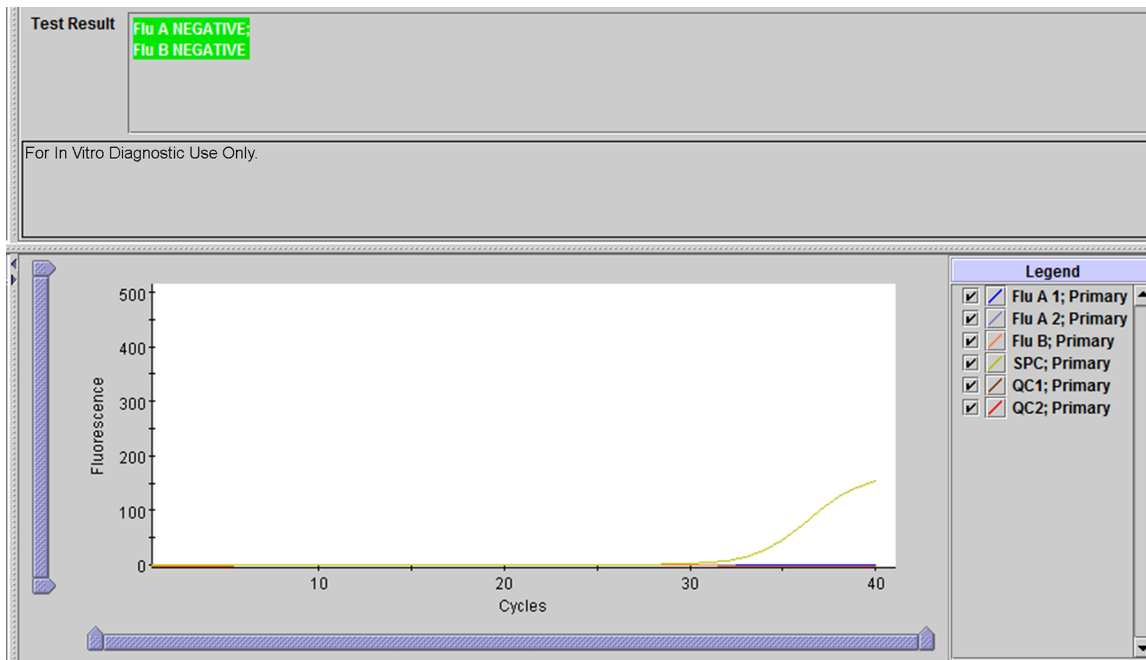


Figura 17. Xpert Xpress Flu CE-IVD: Esempio di risultato negativo all'influenza A e all'influenza B

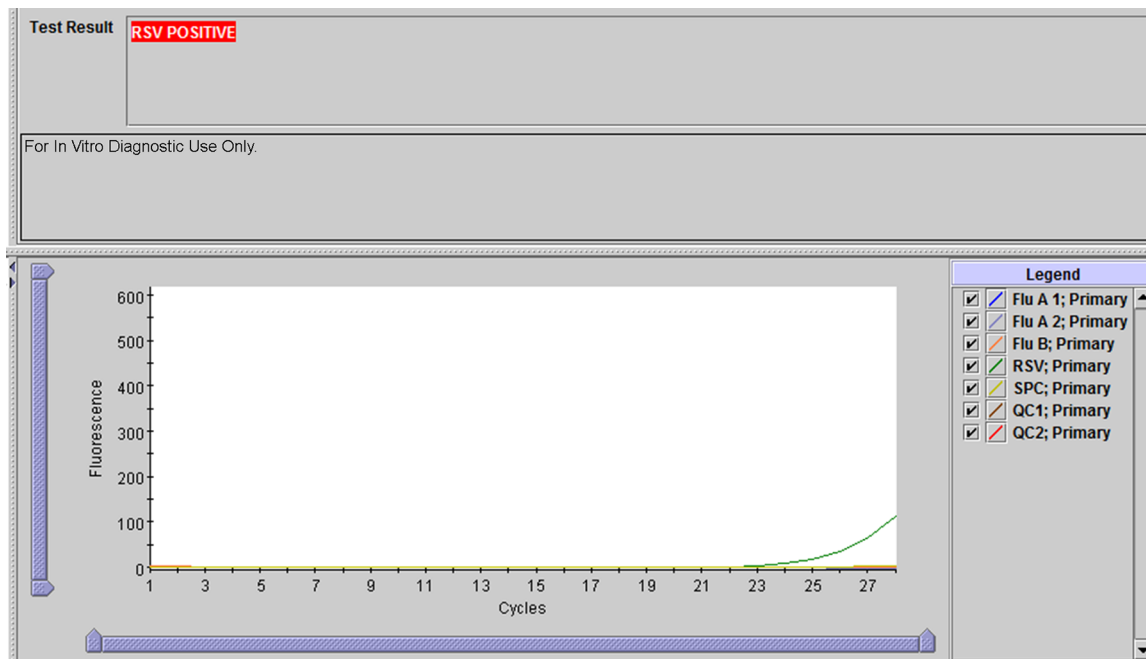


Figura 18. Xpert Xpress RSV CE-IVD: Esempio di risultato positivo all'RSV



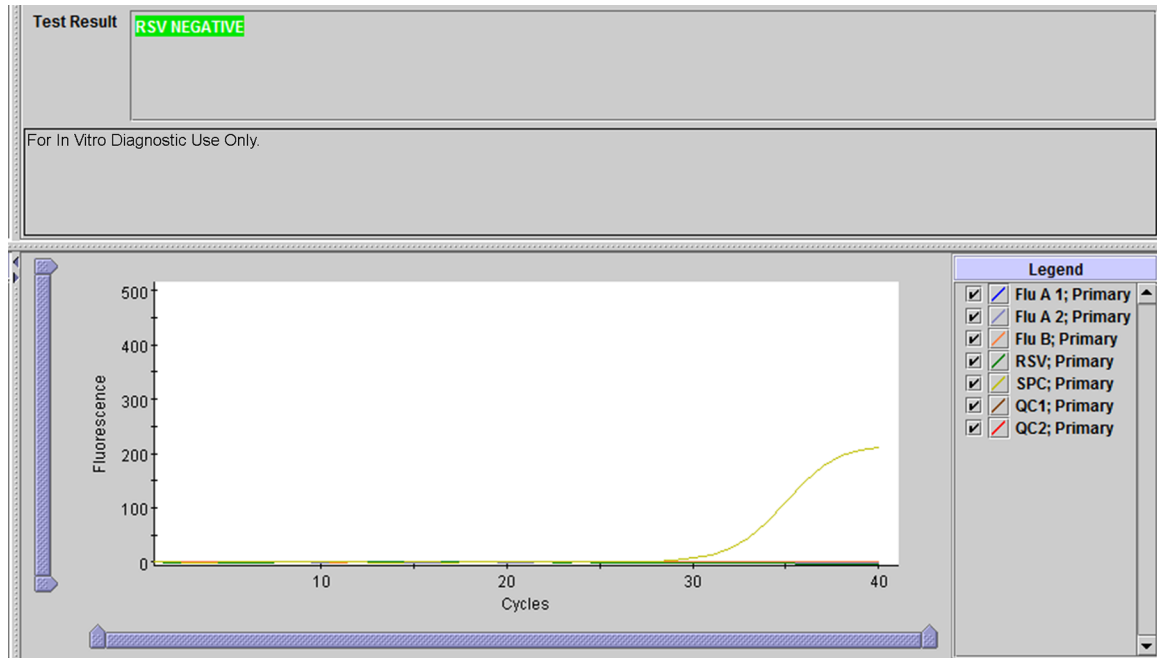


Figura 19. Xpert Xpress RSV CE-IVD: Esempio di risultato negativo all'RSV

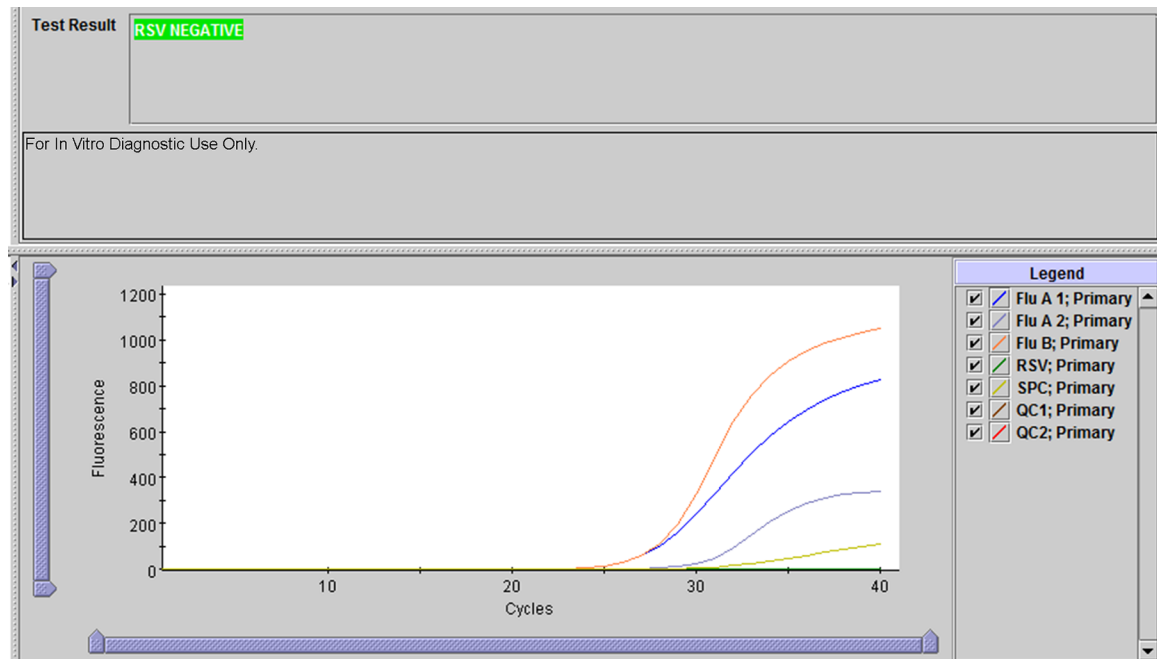


Figura 20. Xpert Xpress RSV CE-IVD: Esempio di risultato negativo all'RSV (campione contenente i target influenza A e influenza B)

## 16 Ripetizioni del test

### 16.1 Motivi per ripetere il saggio

Se si ottiene uno dei risultati riportati qui di seguito, ripetere il test attenendosi alle istruzioni riportate nella Sezione 16.2.

- Poiché l'incidenza dell'infezione concomitante con due o più virus (influenza A, influenza B e RSV) è bassa, si consiglia di sottoporre i campioni di analisi alla ripetizione del test se si rileva la presenza degli acidi nucleici di due o più analiti in un singolo campione. Ripetere il test secondo le istruzioni riportate nella Sezione 16.2.
- Un risultato **NON VALIDO (INVALID)** indica che il controllo SPC non è valido. Il campione non è stato trattato correttamente oppure la PCR è stata inibita oppure il campione non è stato raccolto correttamente.
- Un risultato **ERRORE (ERROR)** potrebbe essere causato, tra l'altro, da un PCC Respinto (PCC Failed) o dal superamento dei limiti massimi di pressione.
- **NESSUN RISULTATO (NO RESULT)** indica che i dati raccolti sono insufficienti. Ad esempio, l'operatore ha interrotto un test che era in esecuzione oppure si è verificata un'interruzione di alimentazione.

### 16.2 Procedura di ripetizione del test

Per ripetere il test nel caso di un risultato incerto o di un risultato indicante un'infezione concomitante, adoperare una nuova cartuccia (non riutilizzare la cartuccia usata).

Usare 300 µl di campione di analisi residuo nella provetta originale contenente il mezzo di trasporto.

1. Estrarre la nuova cartuccia dal kit.
2. Miscelare il campione di analisi capovolgendo per 5 volte la provetta di mezzo di trasporto Xpert contenente il tampone.
3. Aprire il coperchio della cartuccia. Usando una pipetta di trasferimento da 300 µl pulita (in dotazione), trasferire 300 µl di campione di analisi alla camera per il campione, iniettando il fluido nell'apertura grande della cartuccia (Figura 1).
4. Chiudere il coperchio della cartuccia.
5. Attenersi alla procedura descritta nella Avvio del test.

## 17 Limitazioni

- Le prestazioni del test Xpert Xpress Flu/RSV sono state convalidate solo per quanto riguarda le procedure descritte nel presente foglietto illustrativo. Qualsiasi modifica apportata a queste procedure può alterare le prestazioni del test.
- I risultati del test Xpert Xpress Flu/RSV devono essere interpretati contestualmente agli altri dati clinici e di laboratorio a disposizione del medico.
- Risultati erronei del test possono derivare da una raccolta impropria dei campioni di analisi; dalla mancata osservanza delle procedure consigliate per la raccolta, la manipolazione e la conservazione dei campioni; da errori tecnici; dallo scambio accidentale dei campioni o dalla presenza di un numero eccessivamente basso (inferiore alla soglia di rilevamento del test) di microrganismi nel campione di analisi. La rigorosa osservanza delle istruzioni del presente foglietto illustrativo è necessaria per evitare risultati erronei.
- Risultati falsi negativi possono verificarsi se il virus è presente a livelli inferiori al limite di rilevamento del test.
- I risultati negativi non escludono la possibilità di infezione da virus influenzale o da RSV e non devono pertanto essere usati come unica base per il trattamento o per altre decisioni riguardanti la gestione del paziente.
- I risultati di alcuni studi analitici indicano che è possibile l'inibizione competitiva nei campioni contenenti due virus diversi.
- Quando si usa il test Xpert Xpress Flu/RSV in modalità Solo influenza (Flu Only), nel caso di un'infezione mista, è possibile che il campione, per una delle due infezioni, venga refertato come **NEGATIVO (NEGATIVE)**.
- I risultati del test Xpert Xpress Flu/RSV devono essere correlati all'anamnesi, ai dati epidemiologici e agli altri dati a disposizione del medico che valuta il paziente.
- L'acido nucleico virale può persistere *in vivo*, indipendentemente dalla vitalità del virus. Il rilevamento del target o dei target degli analiti non implica che il virus o i virus corrispondenti siano infettivi o siano gli agenti eziologici dei sintomi clinici.
- Questo test è stato valutato esclusivamente per l'uso con materiale derivante da campioni di analisi umani.
- In presenza di eventuali mutazioni o di altre variazioni delle sequenze in corrispondenza della regione bersaglio, il virus dell'influenza e/o l'RSV potrebbero non essere rilevati o potrebbero essere rilevati in modo meno prevedibile.
- I valori predittivi positivi e negativi dipendono in gran misura dalla prevalenza. Le prestazioni del saggio sono state stabilite durante la stagione influenzale 2015-2016 per i campioni da tamponi nasofaringei e durante la stagione influenzale 2016-2017 per i campioni da tamponi nasali. Le prestazioni possono variare a seconda della prevalenza dei diversi virus e della popolazione testata.
- Questo è un test qualitativo e non fornisce il valore quantitativo del microrganismo rilevato.
- Questo test non è stato valutato per i pazienti che non esibiscono segni e sintomi di infezione influenzale o da RSV.
- Questo test non è stato valutato per il monitoraggio del trattamento dell'infezione influenzale o da RSV.
- Questo test non è stato valutato per lo screening del sangue o degli emoderivati per il rilevamento della presenza di un'infezione influenzale o da RSV.
- Questo test non è in grado di escludere malattie causate da altri agenti patogeni batterici o virali.
- L'effetto delle sostanze interferenti è stato valutato solo per le sostanze elencate nella documentazione del saggio. L'interferenza ad opera di sostanze diverse da quelle riportate può causare risultati erronei.
- La reattività crociata con i microrganismi delle vie respiratorie diversi da quelli riportati nel presente documento può causare risultati erronei.
- Questo saggio non è stato valutato per individui immunocompromessi.
- La recente esposizione del paziente al vaccino antinfluenzale FluMist® o ad altri vaccini antinfluenzali con virus attenuato vivo può provocare risultati positivi inaccurati.
- Sebbene questo test abbia dimostrato di rilevare i virus dell'influenza A/H1N1 (precedenti alla pandemia del 2009), A/H7N9 (rilevata in Cina nel 2013) e A/H3N2v coltivati da campioni di analisi provenienti dalle vie respiratorie di pazienti umani positivi, le caratteristiche prestazionali di questo dispositivo con campioni clinici positivi ai virus dell'influenza A/H1N1 (precedenti alla pandemia del 2009), A/H7N9 (rilevata in Cina nel 2013) e A/H3N2v non sono state stabilite.
- Questo test non è previsto per la differenziazione dei sottotipi dell'influenza A né delle linee virali dell'influenza B. Se è richiesta la differenziazione degli specifici sottotipi e ceppi influenzali, è necessario eseguire ulteriori analisi in base alle prescrizioni delle unità sanitarie pubbliche statali o locali.

## 18 Valori attesi

Lo studio clinico Xpert Xpress Flu/RSV è stato svolto su un totale di 2051 campioni clinici da tamponi nasofaringei.

Il numero e la percentuale dei casi positivi per uno o più agenti patogeni (influenza A, influenza B o RSV) nei campioni da tamponi nasofaringei in base a quanto determinato dal test Xpert Xpress Flu/RSV, sono riportati per fascia di età nella Tabella 6.

**Tabella 6. Positivi all'influenza A, influenza B e RSV con il test Xpert Xpress Flu/RSV (campioni da tamponi nasofaringei), per fascia di età<sup>a</sup>**

Fascia di età	Numero di pazienti	% del totale	Influenza A		Influenza B		RSV	
			Numero di positivi	Tasso di positività	Numero di positivi	Tasso di positività	Numero di positivi	Tasso di positività
≤5 anni	360	17,6%	25	6,9%	18	5,0%	28	7,8%
6-21 anni	225	11,0%	18	8,0%	30	13,3%	7	3,1%
22-59 anni	729	35,5%	52	7,1%	26	3,6%	15	2,1%
≥60 anni	736	35,9%	32	4,3%	22	3,0%	26	3,5%
Ignoto	1	<0,1%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Totale	2051	100%	127	6,2%	96	4,7%	76	3,7%

<sup>a</sup> Due soggetti hanno presentato più infezioni secondo il test Xpert Xpress Flu/RSV e sono quindi contati più di una volta in questa tabella: POS all'influenza A e RSV [(1); POS all'influenza A con il saggio di confronto] e POS all'influenza A e influenza B [(1); POS all'influenza A con il saggio di confronto].

Lo studio clinico Xpert Xpress Flu/RSV è stato svolto su un totale di 1598 campioni clinici da tamponi nasali per la valutazione del rilevamento dell'influenza A e dell'influenza B.

Il numero e la percentuale dei casi positivi per uno o più agenti patogeni (influenza A o influenza B) nei campioni da tamponi nasali in base a quanto determinato dal saggio Xpert Xpress Flu/RSV, sono riportati per fascia di età nella Tabella 7.

**Tabella 7. Positivi all'influenza A e all'influenza B con il test Xpert Xpress Flu/RSV per fascia di età – campioni di analisi NS<sup>a</sup>**

Fascia di età (anni)	Numero di pazienti	% del totale	Influenza A		Influenza B	
			Numero di positivi	Tasso di positività	Numero di positivi	Tasso di positività
≤5	604	37,8%	67	11,1%	26	4,3%
6-21	273	17,1%	66	24,2%	26	9,5%
22-59	554	34,7%	58	10,5%	19	3,4%
≥60	167	10,5%	30	18,0%	3	1,8%
Totale	1598	100%	221	13,8%	74	4,6%

<sup>a</sup> Un soggetto ha presentato più infezioni secondo il test Xpert Xpress Flu/RSV ed è quindi contato più di una volta in questa tabella. Il campione è risultato positivo all'influenza B mediante metodo comparativo.

Lo studio clinico Xpert Xpress Flu/RSV è stato svolto su un totale di 1543 campioni di analisi da tamponi nasali per la valutazione del rilevamento dell'RSV.

Il numero e la percentuale dei casi positivi all'RSV nei campioni di analisi da tamponi nasali in base a quanto determinato dal test Xpert Xpress Flu/RSV, sono riportati per fascia di età nella Tabella 8.

**Tabella 8. Positivi all'RSV con il test Xpert Xpress Flu/RSV per fascia di età – campioni di analisi NS**

Fascia di età (anni)	Numero di pazienti	% del totale	RSV	
			Numero di positivi	Tasso di positività
≤5	587	38,0%	230	39,2%
6-21	254	16,5%	11	4,3%
22-59	537	34,8%	19	3,5%

Fascia di età (anni)	Numero di pazienti	% del totale	RSV	
			Numero di positivi	Tasso di positività
≥60	165	10,7%	21	12,7%
Totale	1543	100%	281	18,2%

## 19 Caratteristiche prestazionali

### 19.1 Prestazioni cliniche

Le caratteristiche prestazionali del test Xpert Xpress Flu/RSV sono state valutate presso undici centri statunitensi durante la stagione influenzale 2015-2016 per i campioni di analisi da tamponi nasofaringei e presso quattordici centri statunitensi durante la stagione influenzale 2016-2017 per i campioni di analisi da tamponi nasali.

I campioni sono stati prelevati da:

- Individui con segni e sintomi di infezione respiratoria che hanno fornito il consenso informato per il prelievo di un campione di analisi da tampone nasofaringeo o da tampone nasale;
- Individui con segni e sintomi di infezione respiratoria il cui trattamento di routine prevedeva il prelievo di campioni di analisi da tamponi nasofaringei per il test dell'influenza e/o dell'RSV. Sono state ottenute aliquote di campioni residui prelevati durante il trattamento di routine da analizzare con il test Xpert Xpress Flu/RSV e con il test di confronto; la gestione dei pazienti presso i centri è continuata secondo le procedure standard.

Le prestazioni del test Xpert Xpress Flu/RSV sono state confrontate con quelle di un test molecolare di confronto approvato dalla FDA. I campioni con risultati del test Xpert Xpress Flu/RSV e del test di confronto discordanti tra loro sono stati sottoposti a sequenziamento bidirezionale; i dati così ottenuti sono forniti unicamente a scopo informativo.

### 19.2 Risultati complessivi - Campioni di analisi da tamponi nasofaringei

Un totale di 2051 campioni di analisi da tamponi nasofaringei è stato analizzato per l'influenza A, l'influenza B e l'RSV mediante il test Xpert Xpress Flu/RSV e il saggio di confronto. Dei 2051 campioni di analisi da tamponi nasofaringei, 1139 erano freschi ed erano stati raccolti in modo prospettico e 912 erano congelati ed erano stati prelevati consecutivamente.

Nel caso dei campioni freschi da tamponi nasofaringei raccolti in modo prospettico, il test Xpert Xpress Flu/RSV ha dimostrato una PPA e una NPA del 94,6% e del 99,4% rispettivamente nel rilevamento dell'influenza A; del 100% e del 99,2% rispettivamente nel rilevamento dell'influenza B; e del 100% e del 99,8% rispettivamente nel rilevamento dell'RSV rispetto al saggio di confronto (Tabella 9).

Nel caso dei campioni da tamponi nasofaringei congelati e prelevati consecutivamente, il test Xpert Xpress Flu/RSV ha dimostrato una PPA e una NPA del 100% e del 98,0% rispettivamente nel rilevamento dell'influenza A; del 100% e del 99,0% rispettivamente nel rilevamento dell'influenza B; e del 97,9% e del 98,7% rispettivamente nel rilevamento dell'RSV rispetto al saggio di confronto (Tabella 9).

Nel caso dei set di dati combinati, il test Xpert Xpress Flu/RSV ha dimostrato una PPA e una NPA del 98,1% e del 98,8% rispettivamente nel rilevamento dell'influenza A; del 100% e del 99,1% rispettivamente nel rilevamento dell'influenza B; e del 98,4% e del 99,3% rispettivamente nel rilevamento dell'RSV rispetto al saggio di confronto (Tabella 9).

**Tabella 9. Prestazioni del test Xpert Xpress Flu/RSV**

Tipo di prelievo	Target	n	TP	FN	TN	FP	PPA (IC al 95%)	NPA (IC al 95%)
Freschi	Influenza A	1139	35	2 <sup>a</sup>	1095	7 <sup>b</sup>	94,6% (82,3 - 98,5)	99,4% (98,7 - 99,7)
	Influenza B	1139	42	0	1088	9 <sup>c</sup>	100,0% (91,6 - 100,0)	99,2% (98,4 - 99,6)
	RSV	1139	17	0	1120	2 <sup>d</sup>	100,0% (81,6 - 100,0)	99,8% (99,4 - 100,0)

Tipo di prelievo	Target	n	TP	FN	TN	FP	PPA (IC al 95%)	NPA (IC al 95%)
Congelati prelevati consecutivamente	Influenza A	912	68	0	827	17 <sup>e</sup>	100,0% (94,7 - 100,0)	98,0% (96,8 - 98,7)
	Influenza B	912	36	0	867	9 <sup>f</sup>	100,0% (90,4 - 100,0)	99,0% (98,1 - 99,5)
	RSV	912	46	1 <sup>g</sup>	854	11 <sup>h</sup>	97,9% (88,9 - 99,6)	98,7% (97,7 - 99,3)
Combinato	Influenza A	2051	103	2 <sup>a</sup>	1922	24 <sup>i</sup>	98,1% (93,3 - 99,5)	98,8% (98,2 - 99,2)
	Influenza B	2051	78	0	1955	18 <sup>j</sup>	100,0% (95,3 - 100,0)	99,1% (98,6 - 99,4)
	RSV	2051	63	1 <sup>g</sup>	1974	13 <sup>k</sup>	98,4% (91,7 - 99,7)	99,3% (98,9 - 99,6)

- a Risultati del test tramite sequenziamento: 2 su 2 sono risultati negativi all'influenza A.
- b Risultati del test tramite sequenziamento: 3 su 7 sono risultati positivi all'influenza A; 3 su 7 sono risultati negativi all'influenza A; 1 su 7 è risultato insufficiente ai fini del sequenziamento.
- c Risultati del test tramite sequenziamento: 6 su 9 sono risultati positivi all'influenza B; 2 su 9 sono risultati negativi all'influenza B; 1 su 9 è risultato insufficiente ai fini del sequenziamento.
- d Risultati del test tramite sequenziamento: 0 su 2 sono risultati positivi all'RSV; 1 su 2 è risultato negativo all'RSV; 1 su 2 è risultato insufficiente ai fini del sequenziamento.
- e Risultati del test tramite sequenziamento: 7 su 17 sono risultati positivi all'influenza A; 7 su 17 sono risultati negativi all'influenza A; 3 su 17 sono risultati insufficienti ai fini del sequenziamento.
- f Risultati del test tramite sequenziamento: 7 su 9 sono risultati positivi all'influenza B; 0 su 9 sono risultati negativi all'influenza B; 2 su 9 sono risultati insufficienti ai fini del sequenziamento.
- g Risultati del test tramite sequenziamento: 1 su 1 è risultato negativo all'RSV.
- h Risultati del test tramite sequenziamento: 3 su 11 sono risultati positivi all'RSV; 2 su 11 sono risultati negativi all'RSV; 6 su 11 sono risultati insufficienti ai fini del sequenziamento.
- i Risultati del test tramite sequenziamento: 10 su 24 sono risultati positivi all'influenza A; 10 su 24 sono risultati negativi all'influenza A; 4 su 24 sono risultati insufficienti ai fini del sequenziamento.
- j Risultati del test tramite sequenziamento: 13 su 18 sono risultati positivi all'influenza B; 2 su 18 sono risultati negativi all'influenza B; 3 su 18 sono risultati insufficienti ai fini del sequenziamento.
- k Risultati del test tramite sequenziamento: 3 su 13 sono risultati positivi all'RSV; 3 su 13 sono risultati negativi all'RSV; 7 su 13 sono risultati insufficienti ai fini del sequenziamento.

Inoltre, sono stati raccolti e analizzati 98 campioni clinici da tamponi nasofaringei congelati preselezionati. I risultati di questo test sono stati analizzati separatamente e sono riportati di seguito: il test Xpert Xpress Flu/RSV ha dimostrato una PPA e una NPA del 100% e del 97,8% rispettivamente nel rilevamento dell'influenza A; del 100% e del 96,6% rispettivamente nel rilevamento dell'influenza B; e del 100% e del 100% rispettivamente nel rilevamento dell'RSV rispetto al saggio di confronto.

### 19.3 Risultati complessivi - Campioni di analisi da tamponi nasali

Un totale di 1598 campioni di analisi da tamponi nasali è stato analizzato per l'influenza A e l'influenza B mediante il test Xpert Xpress Flu/RSV e il saggio di confronto. Un totale di 1543 campioni di analisi da tamponi nasali è stato analizzato per l'RSV mediante il test Xpert Xpress Flu/RSV e il saggio di confronto.

Il test Xpert Xpress Flu/RSV ha dimostrato una PPA e una NPA del 98,9% e del 97,5% rispettivamente nel rilevamento dell'influenza A; del 98,4% e del 99,3% rispettivamente nel rilevamento dell'influenza B; e del 98,2% e del 99,1% rispettivamente nel rilevamento dell'RSV rispetto al saggio di confronto (Tabella 10).

Tabella 10. Prestazioni del test Xpert Xpress Flu/RSV su campioni di analisi da tamponi nasali

Target <sup>a</sup>	N	TP	FN	TN	FP	PPA (IC al 95%)	NPA (IC al 95%)
Influenza A	1598	186	2 <sup>b</sup>	1375	35 <sup>c</sup>	98,9% (96,2 - 99,7)	97,5% (96,6 - 98,2)
Influenza B	1598	63	1 <sup>d</sup>	1523	11 <sup>e</sup>	98,4% (91,7 - 99,7)	99,3% (98,7 - 99,6)
RSV	1543	269	5 <sup>f</sup>	1257	12 <sup>g</sup>	98,2% (95,8 - 99,2)	99,1% (98,4 - 99,5)

<sup>a</sup> Cinque campioni sono risultati positivi all'influenza A e all'influenza B con il saggio Xpert.

<sup>b</sup> Risultati del test tramite sequenziamento: 1 su 2 sono risultati negativi all'influenza A; 1 su 2 sono risultati positivi all'influenza A.

<sup>c</sup> Risultati del test tramite sequenziamento: 17 su 35 sono risultati negativi all'influenza A; 11 su 35 sono risultati positivi all'influenza A; 7 su 35 non conclusivi.

<sup>d</sup> Risultati del test tramite sequenziamento: 1 su 1 non conclusivo.

<sup>e</sup> Risultati del test tramite sequenziamento: 5 su 11 sono risultati positivi all'influenza B; 6 su 11 non conclusivi.

<sup>f</sup> Risultati del test tramite sequenziamento: 3 su 5 sono risultati negativi all'RSV; 1 su 5 non conclusivi; 1 su 5 non eseguiti.

<sup>g</sup> Risultati del test tramite sequenziamento: 5 su 12 sono risultati negativi all'RSV; 3 su 12 sono risultati positivi all'RSV; 4 su 12 non conclusivi.

## 19.4 Tasso di risultati incerti

Per i test Xpert Xpress Flu/RSV eseguiti su campioni di analisi da tamponi nasofaringei e tamponi nasali idonei, l'analisi è riuscita al primo tentativo nel 97,8% di tali campioni di analisi (3594 su 3674). I restanti 80 test hanno dato risultati incerti al primo tentativo: 39 **ERRORE (ERROR)**, 32 **NON VALIDO (INVALID)** e 9 **NESSUN RISULTATO (NO RESULT)**. Sessanta degli 80 casi incerti sono stati nuovamente analizzati: 54 hanno generato risultati validi alla ripetizione del saggio; 20 campioni non sono stati rianalizzati. Il tasso complessivo di riuscita del saggio è stato del 99,3% (3649 su 3674). Il tasso complessivo dei risultati incerti è stato dello 0,7% (25 su 3674) con un IC al 95% pari a 0,5-1,0%.

## 20 Prestazioni analitiche

### 20.1 Sensibilità analitica (limite di rilevamento)

Sono stati condotti studi per determinare il limite di rilevamento (LoD) analitico del test Xpert Xpress Flu/RSV con due lotti di reagenti nell'arco di tre giorni di analisi. Il LoD superiore osservato per ceppo e per lotto è stato selezionato per la verifica. La verifica del LoD stimato è stata eseguita su un lotto di reagente nel corso di tre giorni di analisi al minimo. Il LoD è stato stabilito usando due ceppi di influenza A H3N2, due ceppi di influenza A 2009 H1N1, due ceppi di influenza B, due ceppi di virus respiratorio sinciziale A (RSV A) e due ceppi di virus respiratorio sinciziale B (RSV B). Ai fini dell'analisi, i virus sono stati diluiti in matrici cliniche di tamponi nasofaringei negativi combinati in pool e di tamponi nasali negativi combinati in pool. Il LoD è definito come la concentrazione più bassa (dose infettante in coltura tissutale, TCID50/ml) per campione che è possibile distinguere in maniera riproducibile da campioni negativi con una confidenza del 95% oppure la concentrazione più bassa alla quale 19 su 20 replicati risultano positivi. Ogni ceppo è stato analizzato in replicati di 20 per concentrazione di virus in matrice clinica di tamponi nasofaringei e tamponi nasali. I valori del LoD per ogni ceppo analizzato nelle matrici cliniche di tamponi nasofaringei e tamponi nasali sono riepilogati nella Tabella 11, Tabella 12, Tabella 13, Tabella 14 e nella Tabella 15.

Tabella 11. LoD confermato (TCID<sub>50</sub>/ml) – Influenza A H1N1 2009

Ceppo virale	LoD confermato mediante analisi probit (TCID <sub>50</sub> /ml)	
	Tampone nasofaringeo	Tampone nasale
Influenza A/California/7/2009	0,020	0,018
Influenza A/Florida/27/2011	0,040	0,04

Tabella 12. LoD confermato (TCID<sub>50</sub>/ml) – Influenza A H3N2

Ceppo virale	LoD confermato mediante analisi probit (TCID <sub>50</sub> /ml)	
	Tampone nasofaringeo	Tampone nasale
Influenza A/Perth/16/2009	0,013	0,006
Influenza A/Victoria/361/2011	0,750	0,21

Tabella 13. LoD confermato (TCID<sub>50</sub>/ml) – Influenza B

Ceppo virale	LoD confermato mediante analisi probit (TCID <sub>50</sub> /ml)	
	Tampone nasofaringeo	Tampone nasale
Influenza B/Mass/2/2012	0,400	0,07
Influenza B/Wisconsin/01/2011	0,190	0,17

Tabella 14. LoD confermato (TCID<sub>50</sub>/ml) – Virus respiratorio sinciziale A

Ceppo virale	LoD confermato mediante analisi probit (TCID <sub>50</sub> /ml)	
	Tampone nasofaringeo	Tampone nasale
RSV A/2/Australia/61	0,870	0,32
RSV A/Long/MD/56	1,100	0,45

Tabella 15. LoD confermato (TCID<sub>50</sub>/ml) – Virus respiratorio sinciziale B

Ceppo virale	LoD confermato mediante analisi probit (TCID <sub>50</sub> /ml)	
	Tampone nasofaringeo	Tampone nasale
RSV B/Wash/18537/62	0,790	0,29
RSV B/9320/MA/77	2,300	0,35

## 20.2 Specificità analitica (esclusività)

La specificità analitica del test Xpert Xpress Flu/RSV è stata valutata analizzando un pannello di 44 colture costituite da 16 ceppi virali, 26 ceppi batterici e 2 ceppi di lievito rappresentativi degli agenti patogeni respiratori comuni o di quelli potenzialmente rilevabili nel tratto nasofaringeo. Tre replicati di tutti i ceppi batterici e di lievito sono stati analizzati a concentrazioni  $\geq 1 \times 10^6$  CFU/ml con l'eccezione di un ceppo che è stato analizzato a  $1 \times 10^5$  CFU/ml (*Chlamydia pneumoniae*). Sono stati analizzati tre replicati di tutti i virus a concentrazioni  $\geq 1 \times 10^5$  TCID<sub>50</sub>/ml. La specificità analitica è stata del 100%. I risultati sono riportati nella Tabella 16.



Tabella 16. Specificità analitica del test Xpert Xpress Flu/RSV

Microorganismo	Concentrazione	Risultato		
		Influenza A	Influenza B	RSV
<i>Controllo senza template</i>	N/A	NEG	NEG	NEG
Adenovirus tipo 1	1,12E+06 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	NEG
Adenovirus tipo 7	1,87E+05 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	NEG
Coronavirus umano OC43	2,85E+05 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	NEG
Coronavirus umano 229E	1,00E+05 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	NEG
Cytomegalovirus	1,00E+05 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	NEG
Echovirus	3,31E+07 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	NEG
Enterovirus	3,55E+05 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	NEG
Virus di Epstein-Barr	7,16E+07 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	NEG
HSV	8,90E+05 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	NEG
Virus del morbillo	6,31E+05 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	NEG
Metapneumovirus umano	1,00E+05 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	NEG
Virus della parotite	6,31E+06 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	NEG
Virus parainfluenzale umano tipo 1	1,15E+06 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	NEG
Virus parainfluenzale umano tipo 2	6,31E+05 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	NEG
Virus parainfluenzale umano tipo 3	3,55E+06 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	NEG
Rinovirus tipo 1A	1,26E+05 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	NEG
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1,00E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Burkholderia cepacia</i>	3,30E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Candida albicans</i>	3,20E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Candida parapsilosis</i>	3,00E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Bordetella pertussis</i>	3,30E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1,00E+05 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Citrobacter freundii</i>	3,30E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Corynebacterium sp.</i>	3,30E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Escherichia coli</i>	1,00E+07 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Enterococcus faecalis</i>	1,30E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Lactobacillus reuter</i>	1,00E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Legionella spp.</i>	1,00E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1,00E+07 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (non virulento)	1,00E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG

Microorganismo	Concentrazione	Risultato		
		Influenza A	Influenza B	RSV
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,00E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Neisseria meningitidis</i>	2,15E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Neisseria mucosa</i>	1,00E+07 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Propionibacterium acnes</i>	2,40E+07 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3,70E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus aureus</i> (produttore di proteina A)	2,20E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3,40E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4,00E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3,50E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,00E+07 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus salivarius</i>	1,00E+07 CFU/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus sanguinis</i>	3,10E+06 CFU/ml	NEG	NEG	NEG

### 20.3 Reattività analitica (inclusività)

La reattività analitica del test Xpert Xpress Flu/RSV è stata valutata a fronte di molteplici ceppi di influenza A H1N1 (stagionale pre-2009), influenza A H1N1 (pandemica 2009), influenza A H3N2 (stagionale), influenza aviaria A (H5N1, H5N2, H6N2, H7N2, H7N3, H2N2, H7N9 e H9N2), influenza B (ceppi provenienti dalle linee virali Victoria e Yamagata) e sottogruppi A e B del virus respiratorio sinciziale (RSV A e RSV B) a livelli vicini al LoD analitico. Un totale di 53 ceppi, inclusi 48 virus dell'influenza (35 di influenza A e 13 di influenza B) e 5 ceppi di RSV, sono stati analizzati in questo studio con il test Xpert Xpress Flu/RSV. Sono stati analizzati tre replicati per ciascun ceppo. Tutti i ceppi di influenza e RSV sono risultati positivi in tutti e tre i replicati, ad eccezione di un ceppo H1N1 dell'influenza A (A/New Jersey/8/76), che è risultato positivo in 2 dei 3 replicati a 0,1 TCID<sub>50</sub>/ml. I risultati sono riportati nella Tabella 17.

La reattività crociata prevista dalle analisi in silico ha dimostrato un'omologia di sequenza del 100% per ulteriori ceppi pH1N1.

**Tabella 17. Reattività analitica (inclusività) del test Xpert Xpress Flu/RSV**

Virus	Ceppo	Concentrazione target	Risultato		
			Influenza A	Influenza B	RSV
<i>Controllo senza templat</i>		N/A	NEG	NEG	NEG
<b>Influenza A H1N1 (pre-2009)</b>	A/suina/Iowa/15/30	0,1 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
	A/WS/33	0,1 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
	A/PR/8/34	0,1 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
	A/Mal/302/54	0,1 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
	A/Denver/1/57	0,1 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
	A/New Jersey/8/76	0,1 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
	A/New Caledonia/20/1999	0,1 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG

Virus	Ceppo	Concentrazione target	Risultato		
			Influenza A	Influenza B	RSV
	A/New York/55/2004	0,1 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
	A/Solomon Islands/3/2006	0,1 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
	A/Taiwan/42/06	0,1 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
	A/Brisbane/59/2007	0,1 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
<b>Influenza A H1N1 (pdm2009)</b>	A/suina/NY/02/2009	0,1 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
	A/Colorado/14/2012	0,1 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
	A/Washington/24/2012	0,1 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
<b>Influenza A H3N2 (stagionale)</b>	A/Aichi/2/68	2,0 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
	A/HongKong/8/68	2,0 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
	A/Port Chalmers/1/73	2,0 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
	A/Hawaii/15/2001	2,0 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
	A/Wisconsin/67/05	2,0 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
	A/Brisbane/10/2007	2,0 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
	A/Minnesota/11/2010 (H3N2)v	2,0 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
	A/Indiana/08/2011 (H3N2)v	2,0 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
	A/Texas/50/2012	2,0 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	NEG	NEG
<b>Influenza aviaria A</b>	A/anatra/Hunan/795/2002 (H5N1)	≤ 1pg/μl <sup>a</sup>	POS	NEG	NEG
	A/pollo/Hubei/327/2004 (H5N1)	≤ 1pg/μl <sup>a</sup>	POS	NEG	NEG
	A/Anhui/01/2005 (H5N1)	≤ 1pg/μl <sup>a</sup>	POS	NEG	NEG
	A/occhialino giapponese/HongKong/1038/2006 (H5N1)	≤ 1pg/μl <sup>a</sup>	POS	NEG	NEG
	A/anatra selvatica/WI/34/75 (H5N2)	≤ 1pg/μl <sup>a</sup>	POS	NEG	NEG
	A/pollo/CA431/00 (H6N2)	≤ 1pg/μl <sup>a</sup>	POS	NEG	NEG
	A/anatra/LTC-10-82743/1943 (H7N2)	≤ 1pg/μl <sup>a</sup>	POS	NEG	NEG
	A/pollo/NJ/15086-3/94 (H7N3)	≤ 1pg/μl <sup>a</sup>	POS	NEG	NEG
	A/Anhui/1/2013 (H7N9)	N/A <sup>b</sup>	POS	NEG	NEG
	A/Shanghai/1/2013 (H7N9)	N/A <sup>b</sup>	POS	NEG	NEG
	A/pollo/Corea/38349-p96323/ 1996 (H9N2)	≤ 1pg/μl <sup>a</sup>	POS	NEG	NEG

Virus	Ceppo	Concentrazione target	Risultato		
			Influenza A	Influenza B	RSV
	A/anatra selvatica/ NY/6750/78 (H2N2)	≤ 1pg/μl <sup>a</sup>	POS	NEG	NEG
Influenza B	B/Lee/40	1,0 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	POS	NEG
	B/Allen/45	1,0 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	POS	NEG
	B/GL/1739/54	1,0 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	POS	NEG
	B/Maryland/1/59	1,0 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	POS	NEG
	B/Panama/45/90 <sup>c</sup>	1,0 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	POS	NEG
	B/Florida/07/2004 <sup>d</sup>	1,0 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	POS	NEG
	B/Florida/02/06 <sup>c</sup>	1,0 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	POS	NEG
	B/Florida/04/06 <sup>d</sup>	1,0 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	POS	NEG
	B/Hong Kong/5/72	1,0 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	POS	NEG
	B/Wisconsin/01/2010 <sup>d</sup>	1,0 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	POS	NEG
	B/Malesia/2506/04 <sup>c</sup>	1,0 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	POS	NEG
	B/Taiwan/2/62	1,0 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	POS	NEG
B/Brisbane/60/2008 <sup>c</sup>	1,0 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	POS	NEG	
RSV A	RSV-A/NY (dati clinici non noti)	3,0 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	POS
	RSV-A/WI/629-8-2/2007	3,0 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	POS
	RSV-A/WI/629-11-1/2008	3,0 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	POS
RSV B	RSV-B/WV14617/85	7,0 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	POS
	RSV-B/CH93(18)-18	7,0 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	NEG	POS

<sup>a</sup> RNA virale purificato in matrice di fondo simulata è stato usato per i virus dell'influenza aviaria A a causa delle norme di biosicurezza.

<sup>b</sup> Virus di influenza aviaria A (H7N9) inattivato senza titolo virale è stato diluito 100.000 volte in matrice di fondo simulata e analizzato a causa delle norme di biosicurezza.

<sup>c</sup> Linea nota Victoria.

<sup>d</sup> Linea nota Yamagata.

## 20.4 Studio sulle sostanze interferenti

Nel corso di uno studio non clinico, le sostanze potenzialmente interferenti che potrebbero essere rilevabili nel tratto nasofaringeo sono state valutate direttamente in relazione alle prestazioni del test Xpert Xpress Flu/RSV. Le sostanze potenzialmente interferenti nel tratto nasofaringeo possono includere, tra le altre: sangue, muco o secrezioni nasali e farmaci per naso e gola utilizzati per alleviare congestione, secchezza nasale, irritazione o sintomi di asma e allergia, come pure antibiotici e antivirali. Campioni negativi (n=8) sono stati analizzati per ciascuna sostanza per determinare l'effetto sulle prestazioni del controllo per il trattamento dei campioni (SPC). Campioni positivi (n=8) sono stati analizzati per ciascuna sostanza con 6 ceppi di influenza (4 di influenza A e 2 di influenza B) e 4 ceppi di RSV (2 di RSV A e 2 di RSV B) inoculati 3 volte il LoD analitico determinato per ciascun ceppo. Tutti i risultati sono stati confrontati con i controlli positivi e negativi in matrice di fondo simulata. La matrice di fondo simulata era composta al 2,5% (p/v) di mucina di maiale, all'1% (v/v) di sangue intero umano in cloruro di sodio (NaCl) allo 0,85% formulato in soluzione PBS 1x con il 15% di glicerolo, diluita

successivamente in rapporto 1:5 in UTM. Le sostanze valutate sono elencate nella Tabella 18 insieme alle concentrazioni e ai principi attivi analizzati. Nessuna di queste sostanze ha causato interferenza con il saggio alle concentrazioni analizzate in questo studio. Tutti i replicati positivi e negativi sono stati correttamente identificati usando il test Xpert Xpress Flu/RSV.

**Tabella 18. Sostanze potenzialmente interferenti con il test Xpert Xpress Flu/RSV**

Sostanza/Classe	Descrizione/Principio attivo	Concentrazione analizzata
Controllo	Matrice di fondo simulata	100% (v/v)
Broncodilatatore beta-adrenergico	Salbutamolo solfato	0,83 mg/ml (equivalente a 1 dose al giorno)
Sangue	Sangue (umano)	2% (v/v)
Sistema di trasporto virale universale BD™	Mezzo di trasporto	100% (v/v)
Remel M4®	Mezzo di trasporto	100% (v/v)
Remel M4RT®	Mezzo di trasporto	100% (v/v)
Remel M5®	Mezzo di trasporto	100% (v/v)
Remel M6®	Mezzo di trasporto	100% (v/v)
Pasticche per la gola, analgesico e anestetico orale	Benzocaina, mentolo	1,7 mg/ml
Mucina	Proteina mucina purificata (ghiandola sottomandibolare bovina o suina)	2,5% (p/v)
Unguento nasale antibiotico	Mupirocina	10 mg/ml
Spray nasale salino	Cloruro di sodio (0,65%)	15% (v/v)
Spray nasale Anefrin	Ossimetazolina, 0,05%	15% (v/v)
Gocce nasali contenenti PHNY	Fenilefrina, 0,5%	15% (v/v)
Farmaci antivirali Tamiflu	Zanamivir	7,5 mg/ml
Antibatterico sistemico	Tobramicina	4 µg/ml
Gel nasale Zicam	Luffa operculata, Galphimia glauca, Histaminum hydrochloricum, Sulfur	15% (p/v)
Corticosteroide nasale	Fluticasone propionato	5 µg/ml

## 20.5 Studio sulla contaminazione da carry-over

È stato condotto uno studio allo scopo di dimostrare che l'impiego delle cartucce chiuse monouso GeneXpert previene la contaminazione da carry-over durante l'analisi di campioni negativi quando questa è preceduta dall'analisi di campioni fortemente positivi all'interno dello stesso modulo GeneXpert. Nello studio, l'analisi di un campione fortemente positivo all'influenza A (A/Victoria/361/2011,  $2 \times 10^7$  TCID<sub>50</sub>/ml) o di un campione fortemente positivo all'RSV A (A/Long/MD/26,  $1 \times 10^4$  TCID<sub>50</sub>/ml) in matrice di fondo simulata è stata immediatamente seguita, nello stesso modulo GeneXpert, dall'analisi di un campione negativo. Questo schema di analisi è stato ripetuto 20 volte in due moduli GeneXpert per un totale di 82 sessioni analitiche, che hanno generato 40 risultati positivi e 42 risultati negativi per ciascun tipo di virus. Tutti i 40 campioni positivi sono stati correttamente refertati come **Flu A POSITIVO (Flu A POSITIVE)**, **Flu B NEGATIVO (Flu B NEGATIVE)**, **RSV NEGATIVO (RSV NEGATIVE)** oppure **Flu A NEGATIVO (Flu A NEGATIVE)**, **Flu B NEGATIVO (Flu B NEGATIVE)**, **RSV POSITIVO (RSV POSITIVE)**. Tutti i 42 campioni negativi sono stati correttamente refertati come **Flu A NEGATIVO (Flu A NEGATIVE)**, **Flu B NEGATIVO (Flu B NEGATIVE)**, **RSV NEGATIVO (RSV NEGATIVE)**.

## 20.6 Studio dell'interferenza competitiva

L'interferenza competitiva causata dalla presenza di due target nel test Xpert Xpress Flu/RSV è stata valutata analizzando singoli ceppi di influenza e RSV a valori vicini al LoD in presenza di ceppi di influenza o RSV diversi a concentrazioni più elevate in matrice di fondo simulata. La concentrazione di ciascun ceppo al LoD è variata da 0,45 TCID<sub>50</sub>/ml a 1,6 TCID<sub>50</sub>/ml e la concentrazione dei ceppi competitivi è variata da 10<sup>1</sup> TCID<sub>50</sub>/ml a 10<sup>4</sup> TCID<sub>50</sub>/ml. L'interferenza competitiva analitica è stata valutata usando un (1) ceppo di influenza stagionale A H3 (H3/Victoria/361/2011), un (1) ceppo di influenza B (B/Mass/2/2012), un (1) ceppo di RSV A (RSV-A/2/Australia/61) e un (1) ceppo di RSV B (RSV-B/Wash/18537/62). Sono stati analizzati replicati di 20 per ciascun ceppo target e per ciascuna combinazione di ceppi competitivi. La distribuzione binomiale normale con 20 campioni replicati al LoD è compresa tra 17 e 20 risultati positivi in base alla distribuzione binomiale con N=20, p=0,95 (X~Bin(20, 0,95)). Pertanto, set di 20 campioni con 16 o meno campioni positivi sarebbero rari e costituirebbero indicazione di un effetto competitivo inibitore dovuto alla presenza di alti livelli di un analita competitivo.

Con influenza A/Victoria/361/2011 a una concentrazione di 0,8 TCID<sub>50</sub>/ml non è stato osservato alcun effetto competitivo inibitore in presenza di 1x10<sup>3</sup> TCID<sub>50</sub>/ml di influenza B/Mass/2/2012, 1x10<sup>3</sup> TCID<sub>50</sub>/ml di RSV-A/2/Australia/6 o 1x10<sup>4</sup> TCID<sub>50</sub>/ml di RSV-B/Wash/18537/62.

Con influenza B/Mass/2/2012 a una concentrazione di 0,45 TCID<sub>50</sub>/ml è stato osservato un effetto competitivo inibitore in presenza di 1x10<sup>3</sup> TCID<sub>50</sub>/ml di influenza A/Victoria/361/2011. Non è stato osservato alcun effetto competitivo inibitore in presenza di 1x10<sup>2</sup> TCID<sub>50</sub>/ml di influenza A/Victoria/361/2011, 1x10<sup>3</sup> TCID<sub>50</sub>/ml di RSV-A/2/Australia/6 o 1x10<sup>3</sup> TCID<sub>50</sub>/ml di RSV-B/Wash/18537/62.

Con RSV-A/2/Australia/6 a una concentrazione di 1,1 TCID<sub>50</sub>/ml è stato osservato un effetto competitivo inibitore in presenza di 1x10<sup>3</sup> TCID<sub>50</sub>/ml di influenza A/Victoria/361/2011. Non è stato osservato alcun effetto competitivo inibitore in presenza di 1x10<sup>2</sup> TCID<sub>50</sub>/ml di influenza A/Victoria/361/2011 o 1x10<sup>3</sup> TCID<sub>50</sub>/ml di influenza B/Mass/2/2012.

Con RSV-B/Wash/18537/62 a una concentrazione di 0,9 TCID<sub>50</sub>/ml è stato osservato un effetto competitivo inibitore in presenza di 1x10<sup>2</sup> TCID<sub>50</sub>/ml di influenza A/Victoria/361/2011 o 1x10<sup>3</sup> TCID<sub>50</sub>/ml di influenza B/Mass/2/2012. Non è stato osservato alcun effetto competitivo inibitore in presenza di 10 TCID<sub>50</sub>/ml di influenza A/Victoria/361/2011 o 1x10<sup>2</sup> TCID<sub>50</sub>/ml di influenza B/Mass/2/2012. Quando la concentrazione di RSV-B/Wash/18537/62 è stata aumentata a 1,6 TCID<sub>50</sub>/ml, non è stato osservato alcun effetto competitivo inibitore in presenza di 1x10<sup>2</sup> TCID<sub>50</sub>/ml di influenza A/Victoria/361/2011 o 1x10<sup>3</sup> TCID<sub>50</sub>/ml di influenza B/Mass/2/2012.

Nelle condizioni del presente studio, nell'ambito del test Xpert Xpress Flu/RSV sono stati osservati effetti competitivi inibitori interni sui target (influenza A, influenza B, RSV) nei casi in cui sono risultati presenti due target. L'effetto competitivo inibitore sui target del saggio Xpert Xpress Flu/RSV è trattato nella sezione Limitazioni del presente foglietto illustrativo.

## 21 Riproducibilità

La riproducibilità è stata valutata in uno studio multicentrico in cieco usando un pannello di campioni composto da 7 elementi. Le analisi sono state condotte presso tre centri (uno interno, due esterni) usando un sistema GeneXpert Dx, un sistema Infinity-48 e un sistema Infinity-80. Le analisi sono state condotte per 6 giorni (non necessariamente consecutivi), con 3 lotti di cartucce Xpert Xpress Flu/RSV, con 2 giorni di analisi per lotto. Ciascun centro aveva 2 operatori, uno esperto e uno inesperto, che hanno testato ciascun pannello in duplicato due volte al giorno. I risultati sono riepilogati nella Tabella 19.

**Tabella 19. Riepilogo dei risultati di riproducibilità**

ID campione	Centro 1/Infinity-80			Centro 2/Dx			Centro 3/Infinity-48			% concordanza totale per campione <sup>a</sup>
	Op 1	Op 2	Centro	Op 1	Op 2	Centro	Op 1	Op 2	Centro	
<b>Negativi</b>	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (144/144)
<b>Influenza A - Pos. basso</b>	87,0% (20/23)	95,8% (23/24)	91,5% (43/47)	95,7% (22/23)	91,7% (22/24)	93,6% (44/47)	100% (23/23)	91,3% (21/23)	95,7% (44/46)	93,6% (131/140) <sup>b</sup>
<b>Influenza A - Pos. moder.</b>	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (46/46)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (142/142) <sup>b</sup>
<b>Influenza B - Pos. basso</b>	95,8% (23/24)	95,8% (23/24)	95,8% (46/48)	95,8% (23/24)	95,8% (23/24)	95,8% (46/48)	95,8% (23/24)	91,7% (22/24)	93,8% (45/48)	95,1% (137/144)
<b>Influenza B - Pos. moder.</b>	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (47/47)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (47/47)	100% (142/142) <sup>b</sup>
<b>RSV - Pos. basso</b>	91,7% (22/24)	87,5% (21/24)	89,6% (43/48)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (47/47)	91,7% (22/24)	95,8% (23/24)	93,8% (45/48)	94,4% (135/143) <sup>b</sup>
<b>RSV-Pos. moder.</b>	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (47/47)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (47/47)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (142/142) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Concordanza calcolata in base al risultato atteso: campioni negativo per negativo (positività target: 0%); positivo per positivo basso (positività target: 95%) e positivo moderato (positività target: 100%).

<sup>b</sup> Undici campioni risultati incerti 2 volte [positivo basso all'influenza A (4); positivo moderato all'influenza A (2); positivo moderato all'influenza B (2); positivo basso all'RSV (1); positivo moderato all'RSV (2)].

La riproducibilità del test Xpert Xpress Flu/RSV è stata inoltre valutata in termini di segnale di fluorescenza espresso in valori Ct per ciascun target rilevato. La media, la deviazione standard (DS) e il coefficiente di variazione (CV) tra i centri, tra i giorni, tra i lotti e tra gli operatori per ciascun elemento del pannello sono riportati nella Tabella 20.

Tabella 20. Riepilogo dei dati di riproducibilità

Campione	Canale del saggio (analita)	N <sup>a</sup>	Ct medio	Tra centri		Tra lotti		Tra giorni		Tra operatori		All'interno del saggio		Totale	
				DS	CV (%)	DS	CV (%)	DS	CV (%)	DS	CV (%)	DS	CV (%)	DS	CV (%)
Negativi	SPC	144	32,3	0	0	0,7	2,1	0	0	0,2	0,5	0,6	1,8	0,9	2,8
Influenza A - Pos. basso	Influenza A1	131	35,3	0	0	0,4	1,0	0,6	1,7	0,1	0,2	0,9	2,6	1,2	3,3
Influenza A - Pos. moder.	Influenza A1	142	33,1	0	0	0,1	0,4	0,1	0,4	0	0	0,6	1,9	0,7	2,0
Influenza B - Pos. basso	Influenza B	137	34,6	0	0	0	0	0,4	1,3	0	0	1,4	4,1	1,5	4,3
Influenza B - Pos. moder.	Influenza B	142	32,3	0,1	0,3	0,2	0,7	0	0	0,2	0,7	0,8	2,5	0,9	2,7
RSV - Pos. basso	RSV	135	36,5	0	0	0,6	1,7	0	0	0,5	1,3	0,9	2,6	1,2	3,3
RSV - Pos. moder.	RSV	142	33,6	0,1	0,2	0,1	0,3	0	0	0,2	0,5	0,4	1,3	0,5	1,4

<sup>a</sup> Risultati con valori Ct diversi da zero su 144.

## 22 Riferimenti bibliografici

1. Petric M, Comanor L, Petti CA. Role of the laboratory in diagnosis of influenza during seasonal epidemics and potential pandemics. *J Infect Dis.* 2006;194:S98-110.
2. Schweiger B, Zadow I, Heckler R, et al. Application of a fluorogenic PCR assay for typing and subtyping of influenza viruses in respiratory samples. *J Clin Micro.* 2000;38:1552-1558.
3. <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>. Accessed on May 19, 2016.
4. <http://www.cdc.gov/RSV/index.html>. Accessed on March 14, 2013.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (fare riferimento all'ultima edizione). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
6. Interim Biosafety Guidance for All Individuals Handling Clinical Specimens or Isolates Containing 2009-H1N1 influenza A Virus (Novel H1N1), including Vaccine Strains, August 15, 2009; ([http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidelines\\_labworkers.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidelines_labworkers.htm)).
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (fare riferimento all'ultima edizione).
8. Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006.
9. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).



---

---

## 23 Ubicazione delle sedi centrali Cepheid

### Sede centrale globale

Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA

Telefono: + 1 408 541 4191  
Fax: + 1 408 541 4192  
www.cepheid.com

### Sede centrale europea

Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont  
France

Telefono: + 33 563 825 300  
Fax: + 33 563 825 301  
www.cepheidinternational.com

## 24 Assistenza tecnica

Prima di contattare il supporto tecnico di Cepheid, raccogliere le seguenti informazioni:

- Nome del prodotto
- Numero di lotto
- Numero di serie dello strumento
- Messaggi di errore (se presenti)
- Versione del software e, se pertinente, codice riportato sull'etichetta di servizio (Service Tag) del computer

### Stati Uniti









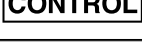








Telefono: + 1 888 838 3222  
E-mail: techsupport@cepheid.com

### Francia

Telefono: + 33 563 825 319  
E-mail: support@cepheideurope.com

Le informazioni di contatto di tutti gli uffici di Supporto Tecnico di Cepheid sono disponibili nel sito [www.cepheid.com/en\\_US/support/contact-us](http://www.cepheid.com/en_US/support/contact-us).

## 25 Tabella dei simboli

Simbolo	Significato
	Numero di catalogo
	Dispositivo medico diagnostico <i>in vitro</i>
	Non riutilizzare
	Codice lotto
	Consultare le istruzioni per l'uso
	Fabbricante
	Paese di produzione
	Contenuto sufficiente per <i>n</i> test
	Controllo
	Data di scadenza
	Marchio CE - Conformità europea
	Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea
	Rappresentante autorizzato in Svizzera
	Limiti di temperatura
	Rischi biologici
	Attenzione
	Importatore



Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA

Telefono: + 1 408 541 4191  
Fax: + 1 408 541 4192  
www.cepheid.com



Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont  
France

Telefono: + 33 563 825 300  
Fax: + 33 563 825 301



Cepheid Switzerland GmbH  
Zürcherstrasse 66  
Postfach 124, Thalwil  
CH-8800  
Switzerland



Cepheid Switzerland GmbH  
Zürcherstrasse 66  
Postfach 124, Thalwil  
CH-8800  
Switzerland



## 26 Cronologia delle revisioni

Descrizione delle modifiche: 301-6580, dalla Rev. G alla Rev. H

Finalità: aggiornamenti alle Istruzioni per l'uso

Sezione	Descrizione della modifica
Dichiarazioni relative a marchi di fabbrica, brevetti e copyright	Aggiornamento degli attuali standard giuridici.
8	Aggiornamenti alla sezione Materiali necessari ma non forniti.
9.2	Aggiornamenti alle Avvertenze nella sezione Campioni di analisi.
25	Aggiunta del simbolo, della definizione e dell'indirizzo del rappresentante per la Svizzera. Aggiunta del simbolo, della definizione e dell'indirizzo dell'importatore.
26	Aggiunta della sezione e della tabella Cronologia delle revisioni.
Interamente	Aggiornamenti alla formattazione e alla struttura delle istruzioni per l'uso.