

# Xpert<sup>®</sup> Xpress CoV-2 *plus*

**REF** XP3SARS-COV2-10

Istruzioni per l'uso

Per l'uso con i sistemi GeneXpert<sup>®</sup> Dx o GeneXpert Infinity

CE **IVD**

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

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.

© 2022–2023 Cepheid.

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.

© 2022–2023 Cepheid.

Per una descrizione delle modifiche apportate, vedere Sezione 26.

# Xpert<sup>®</sup> Xpress CoV-2 plus

---

## 1 Nome registrato

Xpert<sup>®</sup> Xpress CoV-2 plus

## 2 Nome comune o usuale

Xpert Xpress CoV-2 plus

## 3 Destinazione d'uso

Xpert Xpress CoV-2 plus è un test di reazione a catena dell'RT-PCR real time previsto per il rilevamento qualitativo dell'acido nucleico del SARS-CoV-2 in campioni di analisi da tampone nasofaringeo o tampone nasale anteriori prelevati da soggetti che soddisfano i criteri clinici e/o epidemiologici della COVID-19, nonché da soggetti asintomatici o altri motivi che facciano sospettare un'infezione da COVID-19. I risultati sono destinati all'identificazione dell'RNA del SARS-CoV-2.

I risultati positivi indicano la presenza di RNA del SARS-CoV-2; la correlazione clinica con l'anamnesi del paziente e altre informazioni diagnostiche sono necessarie per determinare lo stato di paziente infetto. I risultati positivi non escludono un'infezione batterica o un'infezione concomitante da altri virus. L'agente rilevato può non essere la causa definitiva della malattia.

I risultati negativi non escludono la possibilità di infezione da SARS-CoV-2 e non devono pertanto essere usati come unica base per il trattamento o per altre decisioni riguardanti la gestione dei pazienti. I risultati negativi devono essere interpretati congiuntamente alle osservazioni cliniche, all'anamnesi del paziente e alle informazioni epidemiologiche.

Il test Xpert Xpress SARS-CoV-2 plus deve essere eseguito da operatori appositamente formati sia in ambienti di laboratorio e sia al point-of-care.

## 4 Riepilogo e spiegazione

Il 31 dicembre 2019 fu inizialmente segnalato all'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) un focolaio epidemico di malattia respiratoria di eziologia ignota originatosi in Cina, nella città di Wuhan, provincia di Hubei.<sup>1</sup> Le autorità cinesi identificarono un nuovo coronavirus (2019-nCoV) che provocò migliaia di infezioni confermate tra gli umani che si diffusero a livello globale per dare origine alla pandemia della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19). Sono stati segnalati alcuni casi di malattia grave e alcuni decessi. Il Comitato internazionale per la tassonomia dei virus (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV) ha rinominato il virus SARS-CoV-2.<sup>2</sup> La COVID-19 è associata a varie manifestazioni cliniche, tra cui infezione asintomatica, lieve infezione delle alte vie respiratorie, grave malattia delle basse vie respiratorie comprendente polmonite e insufficienza respiratoria e, in alcuni casi, decesso.

Xpert Xpress CoV-2 plus è un test diagnostico molecolare in vitro che contribuisce all'identificazione e alla diagnosi di SARS-CoV-2 basandosi su una tecnologia di amplificazione degli acidi nucleici ampiamente utilizzata. Il test Xpert Xpress CoV-2 plus contiene primer, sonde e controlli interni usati nella RT-PCR per il rilevamento qualitativo in vitro di RNA del SARS-CoV-2 in campioni di analisi da tampone nasofaringeo e/o tampone nasale anteriore.

L'espressione "laboratori qualificati" si riferisce ai laboratori in cui tutti gli utilizzatori, gli analisti e tutti coloro che referitano i risultati che provengono dall'utilizzo del presente dispositivo competenti nell'esecuzione di saggi di RT-PCR real time.

## 5 Principio della procedura

Il test Xpert Xpress CoV-2 plus è un test diagnostico *in vitro* automatizzato per il rilevamento qualitativo dell'RNA virale di SARS-CoV-2. Il test Xpert Xpress CoV-2 plus viene eseguito su GeneXpert Instrument Systems (sistemi Dx e Infinity). I primer e le sonde del test Xpert Xpress CoV-2 plus sono progettati per l'amplificazione e il rilevamento delle sequenze uniche del nucleocapside (N), dell'envelope (E) e dei geni della RNA polimerasi RNA dipendente (RdRP) del genoma del virus SARS-CoV-2.

I GeneXpert Instrument Systems automatizzano e integrano la preparazione dei campioni, l'estrazione e l'amplificazione degli acidi nucleici e il rilevamento delle sequenze bersaglio in campioni semplici o complessi, utilizzando i saggi di PCR e RT-PCR real time. I sistemi comprendono uno strumento, un computer e un software già installato per l'esecuzione dei test e la visualizzazione dei risultati. I sistemi richiedono l'uso di cartucce monouso contenenti i reagenti per la RT-PCR, in cui si svolgono i processi di RT-PCR. Grazie alle cartucce isolate ermeticamente nel contenuto, il rischio di contaminazione crociata tra i campioni è ridotto al minimo. Per una descrizione completa del sistema, consultare la documentazione: *GeneXpert Dx System Operator Manual* o *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Il test Xpert Xpress CoV-2 plus include reagenti per il rilevamento di RNA del SARS-CoV-2 in campioni di analisi da tampone nasofaringeo o tampone nasale anteriore. La cartuccia utilizzata dallo strumento GeneXpert include anche un controllo per il trattamento dei campioni (SPC) e un controllo per la verifica della sonda (PCC). L'SPC serve a controllare l'idoneità del trattamento del campione e a monitorare la presenza di potenziali inibitori nella reazione di RT-PCR. L'SPC garantisce inoltre che le condizioni di reazione della RT-PCR (temperatura e tempo) siano adeguate alla reazione di amplificazione e che i reagenti della RT-PCR siano funzionali. Il PCC verifica la reidratazione dei reagenti e il riempimento delle provette per la PCR; conferma inoltre la presenza, nella cartuccia, di tutti i componenti di reazione, monitorando anche l'integrità delle sonde e la stabilità dei coloranti.

Il campione di analisi viene prelevato e inserito in una provetta di trasporto virale contenente 3 ml di mezzo di trasporto virale, 3 ml di soluzione fisiologica o 2 ml di eNAT™. Il campione di analisi viene brevemente miscelato capovolgendo per 5 volte la provetta di raccolta. Utilizzando la pipetta di trasferimento fornita in dotazione, il campione viene trasferito nella camera per il campione della cartuccia Xpert Xpress CoV-2 plus. La cartuccia GeneXpert viene caricata nella piattaforma del sistema di strumentazione GeneXpert, dove viene eseguita l'analisi automatizzata, senza intervento manuale, del campione e la RT-PCR real time per il rilevamento dell'RNA virale.

## 6 Materiali in dotazione

Il kit Xpert Xpress CoV-2 plus 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 Xpert Xpress CoV-2 plus con provette di reazione integrate</b>	<b>10</b>
Microsfera 1, microsfera 2 e microsfera 3 (liofilizzate)	1 di ciascuna per cartuccia
Reagente di lisi (guanidinio tiocianato)	1,0 ml per cartuccia
Reagente legante	1,0 ml per cartuccia
Reagente di eluizione	2,0 ml per cartuccia
Reagente di lavaggio	0,5 ml per cartuccia
<b>Pipette di trasferimento monouso</b>	<b>10–12 per kit</b>
<b>Volantino</b>	<b>1 per kit</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Istruzioni per individuare l'ADF e la documentazione come, ad esempio, il foglietto illustrativo sul sito <a href="http://www.cepheid.com">www.cepheid.com</a></li> </ul>	
<b>Istruzioni di riferimento rapido</b>	<b>2 per kit</b>
Solo per gli utenti del sistema GeneXpert Xpress	

### 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 CoV-2 plus a 2-28 °C.
- Aprire il coperchio della cartuccia solo immediatamente prima di eseguire il test.
- Non utilizzare cartucce bagnate o che presentano perdite.

## 8 Materiali necessari ma non forniti

- Tampone floccato in nylon (Copan P/N 502CS01, 503CS01) o equivalente
- Mezzo di trasporto virale 3 ml
- Soluzione fisiologica 0,85-0,9% (p/v), 3 ml
- Kit di raccolta campioni per virus (Cepheid P/N SWAB/B-100, SWAB/F-100) (Copan P/N 305C, 346C) o equivalente
- GeneXpert Dx System o GeneXpert Infinity System (il numero di catalogo varia a seconda della configurazione): strumento GeneXpert, computer, lettore di codici a barre e Manuale dell'operatore.
  - Per GeneXpert Dx System: software GeneXpert Dx versione 4.7b o successiva.
  - Per i sistemi GeneXpert Infinity-80 e Infinity-48s: software Xpertise versione 6.4b o successiva.

## 9 Materiali disponibili non in dotazione

Controlli esterni ZeptoMetrix®

- Controllo esterno per coronavirus 2 correlato alla SARS (SARS-CoV-2), n. di catalogo NATSARS(COV2)-ERC
- Controllo negativo per coronavirus 2 associato alla SARS (SARS-CoV-2), n. di catalogo NATSARS(COV2)-NEG

Terreno di raccolta molecolare e conservazione eNAT di Copan Italia S.p.A. (Brescia)

- Terreno di raccolta molecolare e conservazione eNAT, 2 ml di terreno in provetta + Copan Minitip FLOQSwab in sacca a strappo, n. di catalogo di Copan 6U074S01
- Terreno di raccolta molecolare e conservazione eNat, 2 ml di terreno in provetta + Copan Regular FLOQSwab in sacca a strappo, n. di catalogo di Copan 6U073S01

## 10 Avvertenze e precauzioni

### 10.1 Avvertenze di carattere generale

- Per uso diagnostico *in vitro*.
- I risultati positivi indicano la presenza dell'RNA di SARS-CoV-2.
- 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 manipolati utilizzando le precauzioni standard. Le linee guida per la manipolazione 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>4</sup> e l'istituto per gli standard clinici e di laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute).<sup>5</sup>
- Durante il trattamento di sostanze chimiche e la manipolazione di campioni biologici di analisi, rispettare le procedure di sicurezza previste dalla struttura sanitaria di pertinenza.
- Per le informazioni sulla sicurezza e sulla manipolazione, fare riferimento al foglietto illustrativo di Copan eNAT®.
- Evitare il contatto diretto tra tiocianato di guanidina e ipoclorito di sodio (candeggina) o altri reagenti altamente reattivi come acidi e basi. Queste miscele possono emettere gas nocivi.
- 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. Consultare il personale addetto allo smaltimento dei rifiuti

ambientali del proprio istituto per il corretto smaltimento delle cartucce usate, che potrebbero contenere il materiale amplificato. Questo materiale può presentare caratteristiche dell'EPA Resource Conservation and Recovery Act (RCRA) sui residui pericolosi che richiedono uno smaltimento specifico. Verificare le normative regionali e locali perché possono differire dalle normative nazionali sullo smaltimento. Le strutture sanitarie sono tenute a informarsi in merito alle normative sullo smaltimento dei rifiuti pericolosi in vigore nei rispettivi Paesi.

## 10.2 Campioni di analisi

Durante il trasporto dei campioni di analisi, mantenere le condizioni di conservazione corrette per garantire l'integrità dei campioni stessi (vedere Sezione 12, Prelievo, trasporto e conservazione dei campioni di analisi). La stabilità dei campioni di analisi in condizioni di spedizione diverse da quelle consigliate non è stata valutata.

## 10.3 Saggio/Reagente

- Non aprire il coperchio della cartuccia Xpert Xpress CoV-2 plus tranne che per aggiungere il campione di analisi.
- Non utilizzare una cartuccia che sia caduta dopo essere stata estratta dalla confezione.
- Non agitare la cartuccia. Se la cartuccia cade o viene agitata dopo l'apertura del coperchio, si potrebbero ottenere risultati indeterminati.
- Non applicare l'etichetta con l'ID del campione sul coperchio o sull'etichetta del codice a barre della cartuccia.
- Non utilizzare una cartuccia che presenta l'etichetta del codice a barre danneggiata.
- Non utilizzare una cartuccia la cui provetta di reazione è danneggiata.
- Non utilizzare i reagenti oltre la data di scadenza.
- Ciascuna cartuccia Xpert Xpress CoV-2 plus monouso serve per l'esecuzione di un singolo test. Non riutilizzare le cartucce usate.
- Ogni 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.
- Indossare camice da laboratorio e guanti puliti. Cambiare i guanti tra una manipolazione e l'altra di ciascun campione di analisi.
- In caso di fuoriuscita di campioni di analisi o di controlli, indossare dei guanti e assorbire la fuoriuscita con salviette di carta. Pulire, quindi, accuratamente l'area contaminata con una soluzione di candeggina per uso domestico al 10% appena preparata. Prevedere un tempo di contatto minimo di due minuti. Accertarsi che l'area di lavoro sia asciutta prima di utilizzare l'etanolo denaturato al 70% per rimuovere i residui di candeggina. Lasciare asciugare completamente la superficie prima di proseguire. Oppure, seguire le prassi standard del proprio istituto previste in caso di contaminazione o fuoriuscita. Per le apparecchiature, seguire le raccomandazioni del produttore per la decontaminazione dell'apparecchiatura.

## 11 Pericoli chimici<sup>6,7</sup>

- Parola: ATTENZIONE
- **Indicazioni di pericolo UN GHS:**
  - Nocivo se ingerito.
  - Può essere nocivo per contatto con la pelle.
  - Provoca irritazione oculare.
- **Indicazioni di pericolo UN GHS:**
  - Prevenzione
    - Lavare accuratamente le mani dopo l'uso.
  - Risposta
    - In caso di malessere, contattare un CENTRO ANTIVELENI o un medico.
    - 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.

## 12 Prelievo, trasporto e conservazione dei campioni di analisi

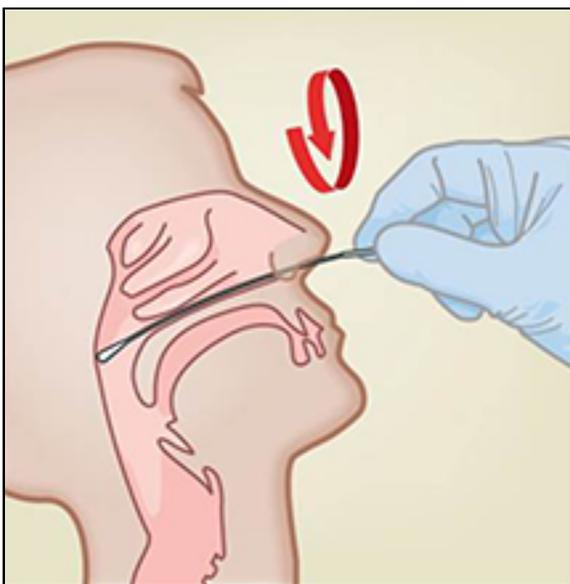
La correttezza di prelievo, conservazione e trasporto dei campioni di analisi è essenziale ai fini delle prestazioni della presente analisi. Il prelievo inadeguato dei campioni di analisi, la loro manipolazione impropria e/o il loro trasporto non corretto possono generare falsi risultati. Vedere Sezione 12.1 per la procedura di prelievo con tampone nasofaringeo e Sezione 12.2 per la procedura di prelievo con tampone nasale.

I tamponi nasofaringei e nasali anteriori possono essere conservati a temperatura ambiente (15-30 °C) per un massimo di 48 ore in mezzo di trasporto virale, soluzione fisiologica o terreno eNAT fino all'esecuzione del test sui GeneXpert Instrument Systems. In alternativa, i campioni di analisi da tampone nasofaringeo e tampone nasale anteriore possono essere conservati in frigorifero (2-8 °C) per un massimo di sette giorni, in mezzo di trasporto virale, soluzione fisiologica o terreno eNAT, fino all'esecuzione del test sui GeneXpert Instrument Systems.

I campioni da tampone nasofaringeo o nasale anteriore raccolti in soluzione fisiologica ed eNAT non possono essere congelati. Consultare il documento "WHO Laboratory Biosafety Guidance Related to the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)".

### 12.1 Procedura di prelievo con tampone nasofaringeo

1. Inserire il tampone in una delle narici, infilandolo nel nasofaringe posteriore (vedere la Figura 1).



**Figura 1. Prelievo con tampone nasofaringeo**

2. Ruotare il tampone strofinando con decisione contro il nasofaringe per diverse volte.
3. Estrarre il tampone e collocarlo nella provetta contenente 3 ml di mezzo di trasporto virale, 3 ml di soluzione fisiologica o 2 ml di eNAT.
4. Spezzare il tampone sulla linea indicata e tappare bene la provetta di raccolta del campione di analisi.

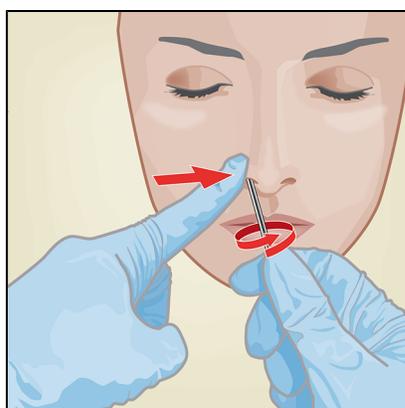
### 12.2 Procedura di prelievo con tampone nasale anteriore

1. Inserire un tampone nasale per circa 1-1,5 cm in una narice. Far ruotare il tampone contro la superficie interna della narice per 3 secondi, premendo un dito sulla sua superficie esterna (vedere la Figura 2).



**Figura 2. Prelievo con tampone nasale anteriore per la prima narice**

2. Ripetere per l'altra narice con lo stesso tampone, applicando una pressione all'esterno della stessa (vedere la Figura 3). Per evitare la contaminazione del campione di analisi, la punta del tampone deve toccare solo l'interno della narice.



**Figura 3. Prelievo con tampone nasale anteriore per la seconda narice**

3. Estrarre il tampone e collocarlo nella provetta contenente 3 ml di mezzo di trasporto virale, 3 ml di soluzione fisiologica o 2 ml di eNAT. Spezzare il tampone sulla linea indicata e tappare bene la provetta di raccolta del campione di analisi.

## 13 Procedura

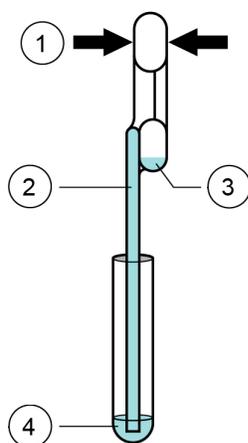
### 13.1 Preparazione della cartuccia

---

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

---

1. Estrarre una cartuccia dalla confezione.
2. Controllare che la provetta di trasporto del campione di analisi sia chiusa.
3. Miscelare il campione di analisi capovolgendo rapidamente la provetta di trasporto per 5 volte. Aprire il tappo della provetta di trasporto del campione di analisi.
4. Aprire il coperchio della cartuccia.
5. Estrarre la pipetta di trasferimento dalla busta.
6. Schiacciare completamente il bulbo superiore della pipetta di trasferimento e introdurre la punta della pipetta nella provetta di trasporto del campione di analisi (vedere Figura 4).



Numero	Descrizione
1	Schiacciare qui
2	Pipetta
3	Bulbo serbatoio di raccolta
4	Campione

**Figura 4. Pipetta di trasferimento**

7. Rilasciare lentamente la parte superiore del bulbo per riempire la pipetta prima di rimuoverla dalla provetta. Dopo aver riempito la pipetta, il campione in eccesso sarà visibile nel bulbo serbatoio di raccolta della pipetta (vedere la Figura 4). Controllare che la pipetta non contenga bolle d'aria.
8. Per trasferire il campione all'interno della cartuccia, schiacciare completamente ancora una volta la parte superiore del bulbo della pipetta di trasferimento per svuotare il contenuto della pipetta nell'apertura grande della cartuccia (camera per il campione) rappresentata nella Figura 5. Smaltire la pipetta usata.



**Figura 5. Cartuccia Xpert Xpress CoV-2 plus (vista dall'alto)**

**Nota**

Erogare l'intero volume di liquido nella camera per il campione. Se alla cartuccia viene aggiunto un volume di campione insufficiente, è possibile che si ottengano risultati falsi negativi.

9. Chiudere il coperchio della cartuccia.

## 13.2 Controlli esterni

I controlli esterni descritti in Sezione 9 sono disponibili ma non vengono forniti in dotazione e possono essere utilizzati conformemente alle organizzazioni di accreditamento locali, nazionali e regionali, se applicabile.

Per eseguire un controllo utilizzando il test Xpert Xpress CoV-2 plus, eseguire i seguenti passaggi:

1. Miscelare il controllo capovolgendo rapidamente la provetta del controllo esterno per 5 volte.
2. Aprire il tappo della provetta del controllo esterno.
3. Aprire il coperchio della cartuccia.

4. Adoperando una pipetta di trasferimento pulita, trasferire un'aliquota di campione di controllo esterno nell'apertura grande della cartuccia (camera per il campione) rappresentata nella Figura 5.
5. Chiudere il coperchio della cartuccia.

## 14 Esecuzione del test

- Per GeneXpert Dx System, vedere Sezione 14.1.
- Per GeneXpert Infinity System, vedere Sezione 14.2.

### 14.1 GeneXpert Dx System

#### 14.1.1 Avvio del test

**Prima di iniziare il test, assicurarsi che:**

- Importante**
- il sistema stia eseguendo la versione corretta del software GeneXpert Dx mostrata nella sezione Materiali necessari ma non forniti;
  - nel software sia stato importato il file di definizione del saggio corretto.

In questa sezione sono elencati i passaggi principali di esecuzione del test. Per le istruzioni dettagliate, vedere la *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

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

1. Accendere GeneXpert Dx System, poi il computer ed effettuare l'accesso. Il software GeneXpert si avvia automaticamente. Se ciò non dovesse accadere, fare doppio clic sull'icona del collegamento del software GeneXpert Dx sul desktop di Windows®.
2. Effettuare l'accesso con il proprio nome utente e la password.
3. Nella finestra del **sistema GeneXpert**, fare clic su **Crea analisi (Create Test)**. Viene visualizzata la finestra **Crea analisi (Create Test)**. Si aprirà la finestra di dialogo **Esegui scansione del codice a barre dell'ID paziente (Scan Patient ID Barcode)**.
4. Eseguire la scansione dell'ID paziente (Patient ID) o digitarlo. Se l'ID paziente (Patient ID) viene digitato, assicurarsi che sia digitato correttamente.  
L'ID paziente (Patient ID) è associato ai risultati del test e viene visualizzato nella finestra **Visualizza risultati (View Results)** e in tutti i rapporti. Verrà visualizzata la finestra di dialogo **Esegui scansione del codice a barre dell'ID campione (Scan Sample ID Barcode)**.
5. Inserire l'ID campione (Sample ID) tramite scansione o manualmente. Se l'ID campione (Sample ID) viene digitato, assicurarsi che sia digitato correttamente.  
L'ID del campione sarà associato ai risultati del test e viene mostrato nella finestra **Visualizza risultati (View Results)** e su tutti i rapporti. Si aprirà la finestra di dialogo **Esegui scansione del codice a barre della cartuccia (Scan Cartridge Barcode)**.
6. Eseguire la scansione del codice a barre della cartuccia. Utilizzando le informazioni contenute nel codice a barre, il software compila automaticamente le caselle relative ai seguenti campi: Selezione saggio (Select Assay), ID lotto reagente (Reagent Lot ID), N/S cartuccia (Cartridge S/N) e Data di scadenza (Expiration Date).

**Nota** Se non si riesce a eseguire la scansione del codice a barre della cartuccia, ripetere il test con una cartuccia nuova. Se è stata eseguita la scansione del codice a barre della cartuccia nel software e il file di definizione del saggio non è disponibile, apparirà una schermata in cui si indica che il file di definizione del saggio non è stato caricato nel sistema. Se compare tale schermata, contattare il Supporto Tecnico di Cepheid.

7. Fare clic su **Avvia analisi (Start Test)**. Se richiesto, digitare la propria password nella finestra di dialogo visualizzata.
8. Aprire lo sportello del modulo dello strumento con la spia verde lampeggiante e caricare la cartuccia.
9. Chiudere lo sportello. Il test viene avviato e la spia verde smette di lampeggiare.  
Al termine del test, la spia si spegne.
10. 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 alla prassi standard del proprio presidio.

#### 14.1.2 Visualizzazione e stampa dei risultati

In questa sezione sono elencati i passaggi principali per la visualizzazione e la stampa dei risultati. Per istruzioni più dettagliate sulla visualizzazione e la stampa dei risultati, consultare il *Manuale dell'operatore del sistema GeneXpert Dx*.

- 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.

## 14.2 GeneXpert Infinity System

### 14.2.1 Avvio del test

**Prima di iniziare il test, assicurarsi che:**

- Importante**
- il sistema stia eseguendo la versione corretta del software Xpertise mostrata nella sezione Materiali necessari ma non forniti;
  - nel software sia stato importato il file di definizione del saggio corretto.

In questa sezione sono elencati i passaggi principali di esecuzione del test. Per le istruzioni dettagliate, vedere la *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

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

- Accendere lo strumento. Il software Xpertise si avvia automaticamente. Se non si avvia, fare doppio clic sull'icona del collegamento del software Xpertise sul desktop di Windows®.
- Effettuare l'accesso nel computer, quindi al software del sistema GeneXpert Xpertise con il proprio nome utente e la password.
- Nell'area di lavoro della **Pagina iniziale Xpertise Software (Xpertise Software Home)**, fare clic su **Ordini (Orders)** e nell'area di lavoro **Ordini (Orders)** fare clic su **Ordina test (Order Test)**. Viene visualizzata l'area di lavoro **Ordina test - ID paziente (Order Test - Patient ID)**.
- Eseguire la scansione dell'ID paziente (Patient ID) o digitarlo. Se l'ID paziente (Patient ID) viene digitato, assicurarsi che sia digitato correttamente. L'ID paziente (Patient ID) è associato ai risultati del test e viene visualizzato nella finestra **Visualizza risultati (View Results)** e in tutti i rapporti.
- Immettere le ulteriori informazioni richieste dalla propria organizzazione e fare clic sul pulsante **CONTINUA (CONTINUE)**. Viene visualizzata l'area di lavoro **Ordina test - ID campione (Order Test - Sample ID)**.
- Inserire l'ID campione (Sample ID) tramite scansione o manualmente. Se l'ID campione (Sample ID) viene digitato, assicurarsi che sia digitato correttamente. L'ID del campione sarà associato ai risultati del test e viene mostrato nella finestra **Visualizza risultati (View Results)** e su tutti i rapporti.
- Fare clic sul pulsante **CONTINUA (CONTINUE)**. Viene visualizzata l'area di lavoro **Ordina test - Saggio (Order Test - Assay)**.
- Eseguire la scansione del codice a barre della cartuccia. Utilizzando le informazioni contenute nel codice a barre, il software compila automaticamente le caselle relative ai seguenti campi: Seleziona saggio (Select Assay), ID lotto reagente (Reagent Lot ID), N/S cartuccia (Cartridge S/N) e Data di scadenza (Expiration Date).

**Nota** Se non si riesce a eseguire la scansione del codice a barre della cartuccia, ripetere il test con una cartuccia nuova. Se è stata eseguita la scansione del codice a barre della cartuccia nel software e il file di definizione del saggio non è disponibile, apparirà una schermata in cui si indica che il file di definizione del saggio non è stato caricato nel sistema. Se compare tale schermata, contattare il Supporto Tecnico di Cepheid.

Dopo la scansione della cartuccia, viene visualizzata l'area di lavoro **Ordina test - Informazioni sul test (Order Test - Test Information)**.

9. Verificare che le informazioni siano corrette e fare clic su **Invia (Submit)**. Se richiesto, digitare la propria password nella finestra di dialogo visualizzata.
10. Posizionare la cartuccia sul nastro trasportatore.  
La cartuccia viene caricata automaticamente, il test viene eseguito e la cartuccia usata viene collocata nel contenitore dei rifiuti.

#### 14.2.2 Visualizzazione e stampa dei risultati

In questa sezione sono elencati i passaggi principali per la visualizzazione e la stampa dei risultati. Per istruzioni più dettagliate sulla visualizzazione e la stampa dei risultati, consultare il *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

1. Nell'area di lavoro della **pagina iniziale del software Xpertise**, premere l'icona **RISULTATI (RESULTS)**. Viene visualizzato il menu Risultati (Results).
2. Nel menu Risultati (Results), premere il pulsante **VISUALIZZA RISULTATI (VIEW RESULTS)**. L'area di lavoro **Visualizza risultati (View Results)** mostra i risultati del test.
3. Fare clic sul pulsante **RAPPORTO (REPORT)** per visualizzare e/o generare un file del rapporto in formato PDF.

## 15 Controlli qualità

### 15.1 Controlli interni

Ciascuna cartuccia 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 verifica che il trattamento del campione sia avvenuto correttamente. Questo controllo rileva inoltre l'inibizione del saggio di PCR real time associata al campione, garantisce che le condizioni di reazione della PCR (temperatura e tempo) siano adeguate alla reazione di amplificazione e che i reagenti PCR siano funzionali. 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.

**Controllo per la verifica della sonda (PCC)** – Prima che inizi la reazione PCR, il sistema GeneXpert misura il segnale di fluorescenza emesso dalle sonde, allo scopo di monitorare la reidratazione delle microsferi, 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.

### 15.2 Controlli esterni

Possono essere usati controlli esterni, in conformità con gli organismi di accreditamento locali, regionali e nazionali pertinenti.

Cepheid consiglia a tutti i laboratori di effettuare il controllo qualità esterno con ogni nuovo lotto e di spedire i reagenti almeno durante l'esecuzione del test Xpert Xpress CoV-2 plus.

Se non si ottengono i risultati previsti per i materiali di controllo esterno, ripetere i controlli esterni prima di rilasciare i risultati dei pazienti. Se dopo la ripetizione non si ottengono i risultati previsti per il materiale di controllo esterno, contattare il Supporto Tecnico di Cepheid.

## 16 Interpretazione dei risultati

I risultati vengono interpretati automaticamente dal sistema GeneXpert e vengono visualizzati chiaramente nella finestra **Visualizza risultati (View Results)**. Il test Xpert Xpress CoV-2 plus fornisce i risultati a seconda del rilevamento dei tre geni target in base agli algoritmi mostrati nella Tabella 1.

Tabella 1. Risultati possibili di Xpert Xpress CoV-2 plus

Testo del risultato	N2	E	RdRP	SPC
SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE)	+	+	+	+/-
SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE)	+	+/-	+/-	+/-
SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE)	+/-	+	+/-	+/-
SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE)	+/-	+/-	+	+/-
SARS-CoV-2 NEGATIVO (SARS-CoV-2 NEGATIVE)	-	-	-	+
NON VALIDO (INVALID)	-	-	-	-

Fare riferimento alla Tabella 2 per l'interpretazione del testo dei risultati del test Xpert Xpress CoV-2 plus.

Tabella 2. Risultati e interpretazione del test Xpert Xpress CoV-2 plus

Risultato	Interpretazione
<b>SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE)</b>	<p>L'RNA bersaglio del SARS-CoV-2 è stato rilevato.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uno o più acidi nucleici bersaglio di SARS-CoV-2 (N2, E o RdRP) hanno un valore Ct compreso nell'intervallo valido e un endpoint superiore all'impostazione minima.</li> <li>• SPC: NA (NA); l'SPC viene ignorato poiché potrebbe essersi verificata l'amplificazione del bersaglio del coronavirus.</li> <li>• Verifica della sonda: AMMESSO (PASS); tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.</li> </ul>
<b>SARS-CoV-2 NEGATIVO (SARS-CoV-2 NEGATIVE)</b>	<p>L'RNA bersaglio del SARS-CoV-2 non è stato rilevato.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I segnali SARS-CoV-2 degli acidi nucleici bersaglio (N2, E e RdRP) non hanno un valore Ct compreso nell'intervallo valido e un endpoint superiore all'impostazione minima.</li> <li>• SPC: AMMESSO (PASS); l'SPC ha un valore Ct compreso nell'intervallo valido e un endpoint superiore all'impostazione minima.</li> <li>• Verifica della sonda: AMMESSO (PASS); tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.</li> </ul>
<b>NON VALIDO (INVALID)</b>	<p>L'SPC non soddisfa i criteri di accettazione. È impossibile determinare la presenza o l'assenza degli acidi nucleici di SARS-CoV-2. Ripetere il test attenendosi alle istruzioni riportate nella Sezione 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SPC: RESPINTO (FAIL); l'SPC e gli acidi nucleici bersaglio di SARS-CoV-2 non hanno un valore Ct compreso nell'intervallo valido e hanno un endpoint inferiore all'impostazione minima.</li> <li>• Le curve di amplificazione per uno o più geni target (E, N2 o RdRP) non soddisfano i criteri di accettazione.</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>Non è possibile determinare la presenza o l'assenza di SARS-CoV-2. Ripetere il test attenendosi alle istruzioni riportate nella Sezione 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● SARS-CoV-2: NESSUN RISULTATO (NO RESULT)</li> <li>● SPC: NESSUN RISULTATO (NO RESULT)</li> <li>● Verifica della sonda: RESPINTO (FAIL)<sup>a</sup>; uno o tutti i risultati di verifica della sonda hanno dato esito negativo.</li> </ul>
<b>NESSUN RISULTATO (NO RESULT)</b>	<p>Non è possibile determinare la presenza o l'assenza di SARS-CoV-2. Ripetere il test attenendosi alle istruzioni riportate nella Sezione 17.2. <b>NESSUN RISULTATO (NO RESULT)</b> indica che i dati raccolti sono insufficienti. Ad esempio, l'operatore ha interrotto un test in corso.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● SARS-CoV-2: NESSUN RISULTATO (NO RESULT)</li> <li>● SPC: NESSUN RISULTATO (NO RESULT)</li> <li>● Verifica della sonda: NA (non applicabile).</li> </ul>

<sup>a</sup> Se la verifica della sonda è riuscita, l'errore deriva dal superamento del limite massimo di pressione rispetto all'intervallo accettabile o dal guasto di un componente del sistema.

Il test Xpert Xpress CoV-2 plus include una funzione di termine anticipato del saggio (Early Assay Termination, EAT) grazie alla quale i risultati si ottengono in un tempo minore nei campioni di analisi ad alto titolo, qualora il segnale proveniente dall'acido nucleico del bersaglio raggiunga una soglia predeterminata prima del completamento di tutti e 45 i cicli di PCR. Quando i titoli di SARS-CoV-2 sono sufficientemente alti per attivare la funzione EAT, è possibile che non si visualizzi l'SPC e/o la curva di amplificazione del bersaglio aggiuntiva e che i relativi risultati non siano refertati.

## 17 Ripetizioni del test

### 17.1 Motivi per ripetere il saggio

Se si ottiene uno dei risultati descritti qui di seguito, ripetere il test attenendosi alle istruzioni riportate nella Sezione 17.2.

- Un risultato del test **NON VALIDO (INVALID)** indica che il controllo SPC non è riuscito o che le curve di amplificazione per uno o più geni target (E, N2 o RdRP) non soddisfano i requisiti di accettazione. Il campione non è stato trattato correttamente, la PCR è stata inibita oppure il campione non è stato raccolto correttamente.
- Un risultato **ERRORE (ERROR)** potrebbe essere causato, fra l'altro, da un controllo per la verifica della sonda respinto, dal guasto di un componente del sistema o dal superamento dei limiti massimi di pressione.
- **NESSUN RISULTATO (NO RESULT)** indica che i dati raccolti sono insufficienti. Ad esempio, il test di integrità della cartuccia non è stato superato, l'operatore ha interrotto l'esecuzione di un test oppure si è verificata un'interruzione di corrente.

Se un controllo esterno non sortisce l'esito desiderato, ripetere il test di controllo esterno e/o contattare Cepheid per ricevere assistenza.

### 17.2 Procedura di ripetizione del test

Per ripetere il test in seguito a un risultato indeterminato (**NON VALIDO (INVALID)**, **NESSUN RISULTATO (NO RESULT)** o **ERRORE (ERROR)**), utilizzare una cartuccia nuova.

Utilizzare il campione residuo dalla provetta con il mezzo di trasporto del campione di analisi originale oppure una nuova provetta con il controllo esterno.

1. Indossare un paio di guanti puliti. Prendere una cartuccia Xpert Xpress CoV-2 plus nuova e una pipetta di trasferimento nuova.
2. Confermare che la provetta di trasporto del campione di analisi o la provetta con il controllo esterno sia chiusa.
3. Miscelare il campione capovolgendo rapidamente per 5 volte la provetta con il mezzo di trasporto del campione di analisi o la provetta con il controllo esterno. Aprire il tappo della provetta di trasporto del campione di analisi o della provetta con il controllo esterno.
4. Aprire il coperchio della cartuccia.
5. Adoperando una pipetta di trasferimento pulita (fornita in dotazione), trasferire il campione (un'aliquota) nella camera della cartuccia con l'apertura grande (camera del campione).
6. Chiudere il coperchio della cartuccia.

## 18 Limitazioni

- Le prestazioni del test Xpert Xpress CoV-2 plus sono state stabilite solo in campioni di analisi da tampone nasofaringeo e nasale anteriore. I tipi di campioni di analisi diversi dai tamponi nasofaringei e dai tamponi nasali anteriori non sono stati valutati e le caratteristiche prestazionali non sono note.
- Le prestazioni di questo test sono state stabilite in base alla valutazione di un numero limitato di campioni di analisi clinici. Le prestazioni cliniche non sono state stabilite con tutte le varianti in circolazione, ma si prevede che riflettano le varianti prevalenti in circolazione al momento e nel luogo della valutazione clinica. Le prestazioni al momento dell'analisi possono variare in funzione delle varianti in circolazione, ivi compresi i nuovi ceppi emergenti di SARS-CoV-2 e la loro prevalenza, che cambiano nel tempo.
- Le prestazioni di questo dispositivo non sono state valutate in una popolazione vaccinata o trattata con terapie contro la COVID-19.
- I risultati negativi non escludono la possibilità di SARS-CoV-2 e non devono pertanto essere usati come unica base per il trattamento o per altre decisioni riguardanti la gestione dei pazienti.
- Risultati falsi negativi possono verificarsi se il virus è presente a livelli inferiori al limite di rilevamento del test.
- I risultati del test Xpert Xpress CoV-2 plus devono essere correlati all'anamnesi, ai dati epidemiologici e agli altri dati a disposizione del medico che valuta il paziente.
- Così come accade per qualsiasi test molecolare, le mutazioni a carico delle regioni bersaglio per il test Xpert Xpress CoV-2 plus potrebbero influenzare il legame con i primer e/o con le sonde; di conseguenza il virus potrebbe non essere rilevato.
- Questo test non è in grado di escludere malattie causate da altri agenti patogeni batterici o virali.

- Le prestazioni di questo test sono state convalidate solo tramite le procedure fornite nel presente foglietto illustrativo. Qualsiasi modifica apportata a queste procedure può alterare le prestazioni del test.
- Risultati errati del test potrebbero verificarsi a causa di errori di prelievo dei campioni di analisi, mancata osservanza delle procedure consigliate per il prelievo, la manipolazione e la conservazione dei campioni, errori tecnici o scambio di campioni. La rigorosa osservanza delle istruzioni del presente foglietto illustrativo è necessaria per evitare risultati erranei.
- L'acido nucleico virale può persistere *in vivo* indipendentemente dall'infettività del virus. Il rilevamento del o dei bersagli 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.
- Questo è un test qualitativo e non fornisce il valore quantitativo del microrganismo rilevato.
- Questo test non è stato valutato per il monitoraggio del trattamento dell'infezione.
- Questo test non è stato valutato per lo screening del sangue o degli emoderivati per il rilevamento della presenza di SARS-CoV-2.
- 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 erranei.
- Non sono state stabilite le prestazioni con mezzi contenenti tiocianato di guanidina (GTC) diversi da eNAT.
- La reattività crociata con i microrganismi delle vie respiratorie diversi da quelli riportati nel presente documento può causare risultati erranei.

## 19 Prestazioni cliniche

### 19.1 Valutazione clinica - Prestazioni del test Xpert Xpress CoV-2 plus dei campioni di analisi da NPS e NS

Le prestazioni del test Xpert Xpress CoV-2 plus sono state valutate utilizzando campioni clinici di archivio da tampone nasofaringeo (NP) e tampone nasale anteriore (NS) in mezzo di trasporto virale o mezzo di trasporto universale. I campioni di archivio sono stati selezionati consecutivamente in base alla data e al risultato dell'analisi precedentemente noto. Un totale di 164 campioni di analisi da tampone nasofaringeo e 111 da tampone nasale sono stati analizzati con Xpert Xpress CoV-2 plus parallelamente a un test di RT-PCR a marchio CE per SARS-CoV-2 con metodica randomizzata e in cieco.

Sono stati determinati la percentuale di concordanza positiva (PPA), la percentuale di concordanza negativa (NPA) e il tasso di indeterminati confrontando i risultati del test Xpert Xpress CoV-2 plus con i risultati di un test di RT-PCR per SARS-CoV-2 a marchio CE per il bersaglio SARS-CoV-2.

Per i campioni di analisi da NPS, Xpert Xpress CoV-2 plus ha prodotto una PPA e una NPA rispettivamente del 100,0% e del 96,5% per SARS-CoV-2 (Sezione 19.1). Il tasso iniziale di indeterminati del test Xpert Xpress CoV-2 plus è stato dell'1,8% (3/164). Alla ripetizione del test, tutti e tre (3) i campioni di analisi hanno dato risultati validi. Il tasso finale di indeterminati del test Xpert Xpress CoV-2 plus è stato dello 0% (0/164).

**Tabella 3. Xpert Xpress CoV-2 plus risultati delle prestazioni di utilizzando campioni di analisi di NPS**

Bersaglio	Numero di campioni di analisi	TP	FP	TN	FN	PPA (IC al 95%)	NPA (IC al 95%)
SARS-CoV-2	164	79	3	82	0	100,0% (95,4% - 100,0%)	96,5% (90,1% - 98,8%)

TP: Vero positivo; FP: Falso positivo; TN: Vero negativo; FN: Falso negativo; IC: Intervallo di confidenza

Per i campioni di analisi da NS, Xpert Xpress CoV-2 plus ha prodotto una PPA e una NPA rispettivamente del 100,0% e del 100,0% per SARS-CoV-2 (Tabella 4). Il tasso iniziale di indeterminati per il test Xpert Xpress CoV-2 plus con i campioni di analisi da NS era del 2,7% (3/111). Alla ripetizione del test, tutti e tre (3) i campioni di analisi hanno dato risultati validi. Il tasso finale di indeterminati del test Xpert Xpress CoV-2 plus è stato dello 0% (0/111).

**Tabella 4. Xpert Xpress CoV-2 plus Risultati delle prestazioni di utilizzando campioni di analisi da tampone NS**

Bersaglio	Numero di campioni di analisi	TP	FP	TN	FN	PPA (IC al 95%)	NPA (IC al 95%)
SARS-CoV-2	111	46	0	65	0	100,0% (92,3% - 100,0%)	100,0% (94,4% - 100,0%)

TP: Vero positivo; FP: Falso positivo; TN: Vero negativo; FN: Falso negativo; IC: Intervallo di confidenza

#### Prestazioni nei campioni di analisi con mutazioni di N2

Tabella 5 mostra l'analisi mettendo a confronto i risultati del test Xpert Xpress CoV-2 plus relativi ai risultati del test Xpert Xpress SARS-CoV-2 per i campioni di analisi con mutazioni di N2.

**Tabella 5. Risultati delle prestazioni del test Xpert Xpress CoV-2 plus sui campioni di analisi con mutazioni di N2**

Campione di analisi	Mutazione	Xpert Xpress SARS-CoV-2			Xpert Xpress CoV-2 plus			
		Risultato dell'analisi	E	N2	Risultato dell'analisi	E	N2	RdRP
1	C29200T	SARS-CoV-2 Presunto positivo <sup>a</sup>	+	-	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	+
2	C29200T	SARS-CoV-2 Presunto positivo <sup>a</sup>	+	-	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	+
3	C29200T	SARS-CoV-2 Presunto positivo <sup>a</sup>	+	-	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	+
4	C29200T	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	+
5	C29197T	SARS-CoV-2 Presunto positivo <sup>a</sup>	+	-	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	+
6	C29197T	SARS-CoV-2 Presunto positivo <sup>a</sup>	+	-	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	+

<sup>a</sup> Il presunto positivo con il test Xpert Xpress SARS-CoV-2 è incluso come positivo nell'analisi finale dei dati.

I sei (6) campioni di analisi di SARS-CoV-2 con una mutazione di N2 hanno prodotto risultati positivi al SARS-CoV-2 con il test Xpert Xpress CoV-2 plus. Quando sono stati analizzati con il test Xpert Xpress SARS-CoV-2 (comparativo), un (1) campione di analisi ha prodotto un risultato positivo e cinque (5) hanno prodotto risultati presunti positivi. I risultati del test presunti positivi sul test Xpert Xpress SARS-CoV-2 sono stati considerati positivi per le analisi.

## 19.2 Valutazione clinica - Prestazioni del test Xpert Xpress CoV-2 plus su campioni di analisi di screening di individui asintomatici

È stato analizzato un totale di 125 campioni di analisi archiviati, congelati anonimizzati NS di soggetti asintomatici sottoposti a screening. Questi campioni sono stati selezionati consecutivamente in base alla data e al risultato dell'analisi precedentemente noto. I campioni di analisi di soggetti asintomatici sottoposti a screening sono stati analizzati con Xpert

Xpress CoV-2 plus parallelamente a un test di RT-PCR a marchio CE per SARS-CoV-2 con metodica randomizzata e in cieco. Xpert Xpress CoV-2 plus ha prodotto una PPA e una NPA rispettivamente del 100,0% e del 99,0% per SARS-CoV-2 (Tabella 6). Il tasso di indeterminati del test Xpert Xpress CoV-2 plus è stato dello 0% (0/125).

**Tabella 6. Risultati delle prestazioni di Xpert Xpress CoV-2 plus con campioni di analisi NS provenienti da soggetti asintomatici sottoposti a screening**

Bersaglio	Numero di campioni di analisi	TP	FP	TN	FN	PPA (IC al 95%)	NPA (IC al 95%)
SARS-CoV-2	125	20	1	104	0	100,0% (83,9% - 100,0%)	99,0% (94,8% - 99,8%)

TP: Vero positivo; FP: Falso positivo; TN: Vero negativo; FN: Falso negativo; IC: Intervallo di confidenza

## 20 Prestazioni analitiche

### 20.1 Sensibilità analitica (limite di rilevamento) per il tampone nasofaringeo

La sensibilità analitica del test Xpert Xpress CoV-2 plus è stata prima stimata utilizzando due lotti di reagente tramite l'analisi di diluizioni limitanti di un ceppo di NATrol SARS-CoV-2 diluito in una matrice clinica negativa costituita da un pool di tamponi nasofaringei (NPS), seguendo le indicazioni riportate nel documento EP17-A2 del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Il LoD è stato stimato considerando ogni gene target (E, N2 e RdRP) e il tasso di positività complessivo per il test CoV-2 plus. Il valore stimato del LoD determinato mediante analisi di regressione Probit era basato sul gene target più debole (N2) ed è stato verificato utilizzando due lotti di reagenti di Xpert Xpress CoV-2 plus per due matrici cliniche di NPS (UTM/VTM, eNAT). Il livello di concentrazione con tasso di riscontri osservato uguale o superiore al 95% nello studio di determinazione del LoD stimato è stato, rispettivamente, di 200 e 70 copie/ml per il bersaglio RdRP e per il bersaglio E. Il LoD verificato del virus SARS-CoV-2 per le rispettive matrici cliniche di tampone nasofaringeo (NPS) sono riepilogate nella Tabella 7.

**Tabella 7. Xpert Xpress CoV-2 plus Limite di rilevamento (tampone nasofaringeo)**

Virus/Ceppo	Matrice di NPS	Concentrazione LoD N2
SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020)	UTM/VTM	403 copie/ml
	eNAT	
	Soluzione fisiologica	

### 20.2 Reattività analitica (inclusività)

L'inclusività dei primer Xpert Xpress CoV-2 plus è stata valutata il 30 giugno 2022 utilizzando l'analisi in silico degli ampliconi del saggio in relazione a 11.650.640 di sequenze di SARS-CoV-2 disponibili nel database di genomi GISAID per tre bersagli: E, N2 e RdRP. Gli 11.650.640 di sequenze di SARS-CoV-2 sono state separate nei lignaggi di interesse in base al lignaggio di Pango assegnato a ogni genoma da GISAID, e quelle con nucleotidi ambigui sono state rimosse. Di conseguenza, le seguenti analisi di inclusività si concentrano sulle sequenze combinate non ambigue provenienti dalle varianti di interesse e dalle varianti di preoccupazione con riferimento al 30 giugno 2022. Queste costituivano 10.469.612 di sequenze per il target E, 10.587.381 di sequenze per il target N2 e 10.333.656 di sequenze per il target RdRP. La Tabella 8 riassume l'effettiva inclusività prevista per gli ampliconi E, N2 e RdRP per le varianti di interesse e preoccupazione.

**Tabella 8. Inclusività prevista per ampliconi E, N2 e RdRP per le varianti di interesse e preoccupazione di SARS-CoV-2**

Amplicone target SARS-CoV-2	Corrispondenza esatta	1 mancata corrispondenza <sup>a</sup>	2 o più mancate corrispondenze	Inclusività prevista
E	10.420.248 di 10.469.612 totali (99,5%)	48.562 (0,5%)	802 (0,01%)	100%
N2	10.386.068 di 10.587.381 totali (98,1%)	196.336 (1,9%)	4.977 (0,05%)	99,95%
RdRP	10.247.146 di 10.333.656 totali (99,2%)	85.373 (0,8%)	1.137 (0,01%)	100%

<sup>a</sup> Si prevede che le discrepanze di singoli nucleotidi non influiscano sulle prestazioni del test.

Inoltre, è stata valutata l'inclusività *in silico* degli oligonucleotidi sonda Xpert Xpress CoV-2 plus per E, N2 e RdRP rispetto alle prime 20 corrispondenze più frequenti nel database delle sequenze GISAID EpiCoV al 15 giugno 2022, che costituivano 10.310.839 per il target E, 10.428.014 per il target N2 e 10.178.602 per il target RdRP. Per ciascuno degli oligonucleotidi sonda utilizzati nel test Xpert Xpress CoV-2 plus, la Tabella 9 riepiloga le sequenze numeriche e la corrispondente percentuale di sequenze da questo set di dati con corrispondenza esatta, 1 mancata corrispondenza/inserzione e 2 o più mancate corrispondenze/inserzioni nell'allineamento.

**Tabella 9. Inclusività prevista per le sonde E, N2 e RdRP per le varianti di interesse e preoccupazione di SARS-CoV-2**

Sonda target SARS-CoV-2	Corrispondenza esatta	1 mancata corrispondenza/ inserzione <sup>a</sup>	2 o più mancate corrispondenze/ inserzioni	Inclusività prevista
E	10.300.688 di 10.310.839 totali (99,9%)	9.853 (0,1%)	22 (0,0002%)	100%
N2	10.351.581 di 10.428.014 totali (99,3%)	72.957 (0,7%)	0 (0%)	100%
RdRP	0	10.140.254 di 10.178.602 totali (99,6%)	37.492 (0,4%)	99,6%

<sup>a</sup> Si prevede che le mancate corrispondenze/inserzioni di singoli nucleotidi non influiscano sulle prestazioni del test.

Oltre all'analisi in silico dei primer e delle sonde SARS-CoV-2 per determinare l'inclusività, l'inclusività del test Xpert Xpress CoV-2 plus è stata valutata mediante test al banco rispetto a molteplici ceppi di SARS-CoV-2 a livelli vicini al LoD analitico. In questo studio con il test Xpert Xpress CoV-2 plus sono stati valutati complessivamente 25 ceppi costituiti da 5 ceppi del virus SARS-CoV-2 e 20 trascritti di RNA in vitro di SARS-CoV-2 rappresentanti ceppi di varianti. Sono stati analizzati tre replicati per ciascun ceppo. Tutti i ceppi di SARS-CoV-2 sono risultati positivi in tutti e tre i replicati. I risultati sono riportati nella Tabella 10.

Tabella 10. Reattività analitica (inclusività) del test Xpert Xpress CoV-2 plus

Ceppo di SARS-CoV-2	Titolo analizzato	Numero di risultati positivi ottenuto dal numero totale di replicati analizzati			
		SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
2019-nCoV/Italy-INMI1 <sup>a</sup>	5 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	3/3	3/3	3/3
England/204820464/2020 <sup>ab</sup>	0,5 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	3/3	3/3	3/3
Hong Kong/VM20001061/2020 <sup>a</sup>	0,25 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	3/3	3/3	3/3
South Africa/KRISP-K005325/2020 <sup>a</sup>	0,25 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	3/3	3/3	3/3
USA/CA_CDC_5574/2020 <sup>a</sup>	0,25 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	3/3	3/3	3/3
Australia/VIC01/2020 <sup>c</sup>	1,2e3 copie/ml	POS	3/3	3/3	3/3
Wuhan-Hu-1 <sup>c</sup>	1,2e3 copie/ml	POS	3/3	3/3	3/3
Japan/Hu_DP_Kng_19-020/2020 <sup>c</sup>	1,2e3 copie/ml	POS	3/3	3/3	3/3
USA/TX1/2020 <sup>c</sup>	1,2e3 copie/ml	POS	3/3	3/3	3/3
USA/MN2-MDH2/2020 <sup>c</sup>	1,2e3 copie/ml	POS	3/3	3/3	3/3
USA/CA9/2020 <sup>c</sup>	1,2e3 copie/ml	POS	3/3	3/3	3/3
France/HF2393/2020 <sup>c</sup>	1,2e3 copie/ml	POS	3/3	3/3	3/3
Taiwan/NTU02/2020 <sup>c</sup>	1,2e3 copie/ml	POS	3/3	3/3	3/3
USA/WA2/2020 <sup>c</sup>	1,2e3 copie/ml	POS	3/3	3/3	3/3
USA/CA-PC101P/2020 <sup>c</sup>	1,2e3 copie/ml	POS	3/3	3/3	3/3
Iceland/5/2020 <sup>c</sup>	1,2e3 copie/ml	POS	3/3	3/3	3/3
England/SHEF-C05B2/2020 <sup>c</sup>	1,2e3 copie/ml	POS	3/3	3/3	3/3
Belgium/ULG/10004/2020 <sup>c</sup>	1,2e3 copie/ml	POS	3/3	3/3	3/3
England/205041766/2020 <sup>c</sup>	1,2e3 copie/ml	POS	3/3	3/3	3/3
England/MILK-9E05B3/2020 <sup>c</sup>	1,2e3 copie/ml	POS	3/3	3/3	3/3
South Africa/KRISP-EC-K005299/2020 <sup>c</sup>	1,2e3 copie/ml	POS	3/3	3/3	3/3
Japan/IC-0564/2021 <sup>c</sup>	1,2e3 copie/ml	POS	3/3	3/3	3/3
India/CT-ILSGS00361/2021 <sup>c</sup>	1,2e3 copie/ml	POS	3/3	3/3	3/3
India/MH-NCCS-P1162000182735/2021 <sup>c</sup>	1,2e3 copie/ml	POS	3/3	3/3	3/3

Ceppo di SARS-CoV-2	Titolo analizzato	Numero di risultati positivi ottenuto dal numero totale di replicati analizzati			
		SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
India/MH- SEQ-221_S66_R1_001/2021 <sup>c</sup>	1,2e3 copie/ml	POS	3/3	3/3	3/3

<sup>a</sup> Liquido di coltura virale disattivato dal calore

<sup>b</sup> Uno dei 3 replicati ha riportato ERRORE. La sessione è stata in seguito ripetuta per ottenere 3 replicati validi.

<sup>c</sup> Trascritti di RNA *in vitro*

### 20.3 Specificità analitica (esclusività)

La specificità analitica/reattività crociata di Xpert Xpress CoV-2 plus includeva la valutazione del primer e delle sonde del test SARS-CoV-2 con microrganismi potenzialmente cross-reattivi provenienti da analisi *in silico*. L'analisi è stata condotta associando singolarmente i primer e le sonde di Xpert Xpress CoV-2 plus alle sequenze di microrganismi scaricate dal database GISAID. I primer e le sonde E non sono specifici per SARS-CoV-2 e identificheranno i SARS-coronavirus umani e quelli del pipistrello. A parte questo, non si prevede alcuna potenziale reattività crociata accidentale con gli altri organismi elencati nella Tabella 11 sulla base dell'analisi *in silico*.

**Tabella 11. Microrganismi testati nell'analisi *in silico* per il bersaglio SARS-CoV-2**

Microrganismi appartenenti alla stessa famiglia genetica	Organismi con priorità elevata
Coronavirus umano 229E	Adenovirus (es. C1 Ad. 71)
Coronavirus umano OC43	Cytomegalovirus
Coronavirus umano HKU1	Enterovirus (es. EV68)
Coronavirus umano NL63	Virus di Epstein-Barr
SARS-coronavirus	Metapneumovirus umano (hMPV)
MERS-coronavirus	Influenza A
Batcoronavirus	Influenza B
	Morbillo
	Parotite
	Virus parainfluenzale 1-4
	Parechovirus
	Virus respiratorio sinciziale
	Rhinovirus
	<i>Bacillus anthracis</i> (antrace)
	<i>Bordetella pertussis</i>
	<i>Bordetella parapertussis</i>
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
	<i>Chlamydia psittaci</i>
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
	<i>Coxiella burnetii</i> (febbre Q)
	<i>Escherichia coli</i>

Microrganismi appartenenti alla stessa famiglia genetica	Organismi con priorità elevata
	<i>Fusobacterium necrophorum</i>
	<i>Haemophilus influenzae</i>
	<i>Lactobacillus</i> sp.
	<i>Legionella non-pneumophila</i>
	<i>Legionella pneumophila</i>
	<i>Leptospira</i>
	<i>Moraxella catarrhalis</i>
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	<i>Mycoplasma genitalium</i>
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	<i>Neisseria elongata</i>
	<i>Neisseria meningitidis</i>
	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Staphylococcus aureus</i>
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	<i>Streptococcus salivarius</i>

Oltre all'analisi *in silico* dei primer e delle sonde SARS-CoV-2 per determinare la reattività crociata, è stata valutata la specificità analitica del test Xpert Xpress CoV-2 plus mediante test al banco di un pannello di 55 microrganismi comprendente 4 coronavirus umani, 1 coronavirus MERS, 1 coronavirus SARS, altri 19 virus respiratori, 26 batteri respiratori, 2 ceppi di lieviti, 1 ceppo fungino e 1 liquido di lavaggio nasale di provenienza umana che rappresenta una flora batterica diversificata nelle vie respiratorie umane. Il pannello è stato analizzato in diversi pool di microrganismi; se un pool produceva un risultato positivo, si analizzava singolarmente ciascun componente del pool. Sono stati analizzati tre replicati di ciascun pool. Un campione veniva considerato negativo se lo erano tutti e tre i replicati. I ceppi batterici e di lievito sono stati analizzati in concentrazioni di  $\geq 1 \times 10^6$  CFU/ml eccettuando la *Chlamydia pneumoniae* che è stata testata a  $1,1 \times 10^6$  CFU/ml e il *Lactobacillus reuteri* che è stato testato a  $1,1 \times 10^6$  copie/ml di DNA genomico. I virus sono stati analizzati in concentrazioni di  $\geq 1 \times 10^5$  TCID<sub>50</sub>/ml. La specificità analitica è stata del 100%. I risultati sono riportati nella Tabella 12.

**Tabella 12. Specificità analitica (esclusività) del test Xpert Xpress CoV-2 plus**

Virus della stessa famiglia genica	Gruppo di analisi	Concentrazione analizzata	Numero di risultati positivi ottenuto dal numero totale di replicati analizzati			
			SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
Coronavirus umano 229E	1	1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Coronavirus umano OC43		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
MERS-coronavirus		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Coronavirus umano NL63	2	1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Coronavirus umano HKU1 <sup>a</sup>	3	1,1e6 copie del genoma/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
SARS-coronavirus Urbani <sup>a</sup>	4	1,1e6 copie del genoma/ml	POS	3/3	0/3	0/3

Virus della stessa famiglia genica	Gruppo di analisi	Concentrazione analizzata	Numero di risultati positivi ottenuto dal numero totale di replicati analizzati			
			SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
Influenza A H1N1 (pdm2009), Michigan/272/2017	5	1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Influenza B (lignaggio Victoria), Hawaii/01/2018 (NA D197N)		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
RSV-A, ceppo: 4/2015 isolato n. 1		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Adenovirus tipo 1	6	1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Adenovirus tipo 7A		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Cytomegalovirus		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Echovirus	7	1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Enterovirus, ceppo D68 US/KY/14-18953		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Virus di Epstein-Barr (Human Herpes Virus 4 [Hhv-4])		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Virus dell'herpes simplex di tipo 1 (HSV-1)		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Metapneumovirus umano (hMPV-5, tipo B1)		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Morbillo		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Virus della parotite		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Virus parainfluenzale umano tipo 1	8	1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Virus parainfluenzale umano tipo 2		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Virus parainfluenzale umano tipo 3		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Virus parainfluenzale umano tipo 4		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Rinovirus tipo 1A		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Acinetobacter baumannii	9	1,1e6 CFU/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
<i>Burkholderia cepacia</i>		1,1e6 CFU/ml				
<i>Candida albicans</i>		1,1e6 CFU/ml				
<i>Candida parapsilosis</i>		1,1e6 CFU/ml				
<i>Bordetella pertussis</i>		1,1e6 CFU/ml				
<i>Chlamydia pneumoniae</i>		1,1e6 IFU/ml				
<i>Citrobacter freundii</i>		1,1e6 CFU/ml				
<i>Corynebacterium xerosis</i>	10	1,1e6 CFU/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
<i>Escherichia coli</i>		1,1e6 CFU/ml				
<i>Enterococcus faecalis</i>		1,1e6 CFU/ml				

Virus della stessa famiglia genica	Gruppo di analisi	Concentrazione analizzata	Numero di risultati positivi ottenuto dal numero totale di replicati analizzati			
			SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
<i>Haemophilus influenzae</i>		1,1e6 CFU/ml				
<i>Legionella spp.</i>		1,1e6 CFU/ml				
<i>Moraxella catarrhalis</i>		1,1e6 CFU/ml				
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (non virulento)	11	1,1e6 CFU/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		1,1e6 CFU/ml				
<i>Neisseria mucosa</i>		1,1e6 CFU/ml				
<i>Propionibacterium acnes</i> (= <i>Cutibacterium acnes</i> ) Z144		1,1e6 CFU/ml				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , Z139		1,1e6 CFU/ml				
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,1e6 CFU/ml					
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12	1,1e6 CFU/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>		1,1e6 CFU/ml				
<i>Streptococcus agalactiae</i>		1,1e6 CFU/ml				
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		1,1e6 CFU/ml				
<i>Streptococcus pyogenes</i>		1,1e6 CFU/ml				
<i>Streptococcus salivarius</i>		1,1e6 CFU/ml				
<i>Streptococcus sanguinis</i>		1,1e6 CFU/ml				
Pneumocystis jirovecii (PJP)		1,1e6 CFU/ml				
<i>Lactobacillus reuteri</i> , F275 <sup>b</sup>	13	1,1e6 copie del genoma/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>b</sup>		1,1e6 copie del genoma/ml				
Lavaggio nasale di provenienza umana in pool	14	N/A	NEG	0/3	0/3	0/3
Influenza C	15	1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	0/3	0/3	0/3

<sup>a</sup> I campioni di analisi di RNA sono stati analizzati in buffer Tris-EDTA+ ((NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)) nell'ADF senza la preparazione dei campioni.

<sup>b</sup> I campioni di DNA sono stati analizzati in matrice di fondo NPS/NS simulata utilizzando l'ADF per la preparazione completa dei campioni.

## 20.4 Interferenza microbica

L'interferenza microbica del test Xpert Xpress CoV-2 plus, causata dalla presenza di ceppi batterici o virali che si possono incontrare in campioni di analisi delle alte vie respiratorie umane, è stata valutata analizzando un pannello di 10 microrganismi commensali, costituito da 7 ceppi virali e 3 ceppi batterici. I campioni artificiali consistevano di virus SARS-CoV-2 seminato a 3x il limite di rilevamento (LoD) in matrice simulata di tampone nasofaringeo (NPS)/tampone nasale (NS), in presenza di adenovirus tipo 1C, coronavirus umano OC43, rinovirus tipo 1A, metapneumovirus umano, virus parainfluenzale umano tipi 1, 2 e 3 (ciascuno seminato a 1x10<sup>5</sup> unità/ml), *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* (ciascuno seminato a 1x10<sup>7</sup> CFU/ml).

Per il virus SARS-CoV-2 sono stati analizzati replicati di 8 campioni positivi e ciascuna combinazione di ceppi microbici potenzialmente interferenti. Tutti gli 8 campioni positivi dei replicati sono stati identificati correttamente come SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE) con il test Xpert Xpress CoV-2 plus. Non è stata segnalata alcuna interferenza da parte di ceppi commensali virali o batterici.

## 20.5 Sostanze potenzialmente interferenti

Le sostanze che potrebbero essere presenti nel tratto nasofaringeo (o esservi introdotte durante il prelievo e la manipolazione dei campioni di analisi) e potenzialmente interferire con l'accurata identificazione di SARS-CoV-2 sono state valutate mediante analisi diretta con Xpert Xpress CoV-2 plus.

Le sostanze potenzialmente interferenti nel tratto nasale e 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. I campioni positivi e negativi sono stati preparati in una matrice simulata di tampone nasofaringeo (NPS)/tampone nasale (NS). I campioni negativi (N = 8) sono stati analizzati in presenza di ciascuna sostanza per determinare l'effetto sulle prestazioni del controllo per il trattamento dei campioni (SPC). I campioni positivi (N = 8) sono stati analizzati per ogni sostanza con il virus SARS-CoV-2 inoculato a 3x il LoD. I controlli erano campioni con virus SARS-CoV-2 inoculati a 3x LoD in matrice NPS/NS simulata non contenente alcuna sostanza potenzialmente interferente. Nella Tabella 13 sono elencate le sostanze valutate, con i relativi principi attivi.

**Tabella 13. Sostanze potenzialmente interferenti analizzate**

ID sostanza	Sostanza/Classe	Sostanza/principio attivo
Nessuna sostanza	Controllo	Terreno di trasporto universale (UTM) Copan
Afrin	Spray nasale	Ossimetazolina, 0,05%
Salbutamolo solfato	Broncodilatatore beta-adrenergico	Salbutamolo solfato (5 mg/ml)
Terreno di trasporto universale BD	Mezzo di trasporto	Terreno di trasporto universale BD
Sangue	Sangue	Sangue (umano)
Copan 3U045N.PH (tampone Cepheid/M)	Mezzo di trasporto	Copan 3U045N.PH (tampone Cepheid/M)
FluMist	FluMist®	Vaccino intranasale Live
Fluticasone propionato spray nasale	Corticosteroide nasale	Fluticasone propionato
Ibuprofene	Analgesico (farmaci anti-infiammatori non steroidei, FANS)	Ibuprofene
Mentolo	Pasticche per la gola, analgesico e anestetico orale	Benzocaina, mentolo
Mucina	Mucina	Proteina mucina purificata (ghiandola sottomandibolare bovina o suina)
Mucina	Mucina	Proteina mucina purificata (ghiandola sottomandibolare bovina, tipo I-S)
Mupirocina	Unguento nasale antibiotico	Mupirocina (20 mg/g=2%)
Cellule mononucleate da sangue periferico umane (PBMC)	Cellule mononucleate da sangue periferico umane (PBMC)	Cellule mononucleate da sangue periferico umane (PBMC)
PHNY	Gocce nasali	Fenilefrina, 1%
Remel M4RT	Mezzo di trasporto	Remel M4RT
Remel M5	Mezzo di trasporto	Remel M5

ID sostanza	Sostanza/Classe	Sostanza/principio attivo
Soluzione fisiologica	Spray nasale salino	Cloruro di sodio (0,65%)
Tabacco da fiuto	Tabacco	Nicotina
Tamiflu	Farmaci antivirali	Zanamivir
Tobramicina	Antibatterico sistemico	Tobramicina
Zicam	Gel nasale	Luffa operculata, Galphimia glauca, Histaminum hydrochloricum, Sulfur (0,05%)
Zinco	Integratore di zinco	Zinco gluconato

I risultati dello studio (Tabella 14) mostrano che, nella maggior parte dei casi, 8 di 8 replicati hanno riportato risultati positivi per ciascuna combinazione di virus SARS-CoV-2 e sostanza analizzata e non sono state osservate interferenze. Quando Fluticasone propionato spray nasale è stato analizzato a 5 µg/ml, uno degli 8 replicati ha riportato **NON VALIDO (INVALID)**.

**Tabella 14. Virus SARS-CoV-2 analizzato in presenza di sostanze potenzialmente interferenti**

Sostanza	Concentrazione analizzata	Numero di risultati corretti/numero di analizzati			
		SARS-CoV-2 (USA/WA/1/2020)	E	N2	RdRP
Matrice NPS/NS simulata di controllo (nessuna sostanza)	100% (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Afrin	15% (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Salbutamolo solfato	0,83 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Terreno di trasporto universale BD	N/A	8/8	8/8	8/8	8/8
Sangue	2% (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Copan 3U045N.PH (tampone Cepheid/M)	N/A	8/8	8/8	8/8	8/8
FluMist	6,7% (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Fluticasone propionato spray nasale	5 µg/ml	7/8 <sup>a</sup>	7/8 <sup>a</sup>	7/8 <sup>a</sup>	7/8 <sup>a</sup>
	2,5 µg/ml	8/8 <sup>b</sup>	8/8 <sup>b</sup>	8/8 <sup>b</sup>	8/8 <sup>b</sup>
Ibuprofene	21,9 mg/dl	8/8	8/8	8/8	8/8
Mentolo	1,7 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Mucina	0,1% (p/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Mucina	2,5 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Mupirocina	10 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Cellule mononucleate da sangue periferico umane (PBMC)	1x10 <sup>3</sup> cellule/µl	8/8	8/8	8/8	8/8
PHNY	15% (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M4RT	N/A	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M5	N/A	8/8	8/8	8/8	8/8

Sostanza	Concentrazione analizzata	Numero di risultati corretti/numero di analizzati			
		SARS-CoV-2 (USA/WA/1/2020)	E	N2	RdRP
Soluzione fisiologica	15% (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Tabacco da fiuto	1% (p/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Tamiflu	7,5 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Tobramicina	4 µg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Zicam	15% (p/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Zinco	0,1 µg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8

- <sup>a</sup> Con 5 µg/ml di Fluticasone propionato spray nasale, uno degli 8 replicati ha riportato **NON VALIDO (INVALID)**. Ai geni target è stato assegnato un Ct di 45 per l'analisi statistica. Non è stata osservata alcuna differenza clinica significativa tra il Ct medio del controllo per ogni gene target e il Ct medio del test per ogni gene target.
- <sup>b</sup> Per la sostanza che ha riportato **NON VALIDO (INVALID)** (Fluticasone propionato spray nasale), la concentrazione è diminuita della metà e non è stata osservata alcuna interferenza.

## 20.6 Contaminazione da trascinamento

È stato condotto uno studio per valutare se la cartuccia monouso Xpert Xpress CoV-2 plus isolata ermeticamente nel contenuto previene il carry-over del campione di analisi e dell'amplicone, analizzando un campione negativo immediatamente dopo aver analizzato un campione altamente positivo nello stesso modulo GeneXpert. Il campione negativo utilizzato in questo studio consisteva in matrice NPS/NS simulata, mentre il campione positivo consisteva in concentrazioni elevate di virus SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 USA-WA1/2020 inattivato a 5e4 copie/ml) seminato in matrice NPS/NS negativa. Il campione negativo era stato analizzato in un modulo GeneXpert all'inizio dello studio. Dopo il test iniziale del campione negativo, il campione altamente positivo è stato trattato nello stesso modulo GeneXpert seguito immediatamente da un altro campione negativo. Questa operazione è stata ripetuta per 20 volte nello stesso modulo e ne sono risultati 20 positivi e 21 negativi per il modulo. Lo studio è stato ripetuto utilizzando un secondo modulo GeneXpert per un totale di 40 campioni positivi e 42 negativi. Tutti i 40 campioni positivi sono stati segnalati correttamente come **SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE)** e tutti i 42 campioni negativi sono stati segnalati correttamente come **SARS-CoV-2 NEGATIVO (SARS-CoV-2 NEGATIVE)** con il test Xpert Xpress CoV-2 plus. In questo studio non è stata osservata alcuna contaminazione da carry-over del campione di analisi o dell'amplicone.

## 21 Riproducibilità

La riproducibilità del test Xpert Xpress CoV-2 plus è stata stabilita in tre (3) centri utilizzando un pannello di 3 componenti comprendente un campione negativo, un campione a bassa positività (~1,5x LoD) e un campione a positività moderata (~3x LoD). Il campione negativo era costituito da una matrice simulata senza microrganismo bersaglio o RNA bersaglio. I campioni positivi erano campioni artificiali in una matrice simulata utilizzando NATrol SARS-CoV-2 inattivato (ZeptoMetrix).

L'analisi è stata condotta in sei (6) giorni, utilizzando tre (3) lotti di cartucce Xpert Xpress CoV-2 plus presso tre (3) centri partecipanti, ciascuno con due (2) operatori, per produrre un totale di 144 osservazioni per componente del pannello (3 centri x 2 operatori x 3 lotti x 2 giorni/lotto x 2 sessioni x 2 replicati = 144 osservazioni/componente del pannello). I risultati dello studio sono riepilogati nella Tabella 15.

Tabella 15. Riepilogo dei risultati di riproducibilità - Percentuale di concordanza

Componente del pannello	Centro 1			Centro 2			Centro 3			Concordanza percentuale totale e IC al 95% per componente del pannello
	Op1	Op2	Centro	Op1	Op2	Centro	Op1	Op2	Centro	
<b>Negativi</b>	100% (24/24)	95,8% (23/24)	97,9% (47/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (23/23) <sup>a</sup>	100% (47/47)	99,3% (142/143) [96,1% - 99,9%]
<b>SARS-CoV-2 - Pos. basso</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) [97,4% - 100%]
<b>SARS-CoV-2 - Pos. moder.</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) [97,4% - 100%]

<sup>a</sup> Un campione è risultato indeterminato dopo il test iniziale e dopo la ripetizione del test ed è stato escluso dalle analisi.

---

---

## 22 Riferimenti bibliografici

1. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. Consultazione: 9 febbraio 2020.
2. bioRxiv. (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>). Consultazione: 3 marzo 2020.
3. Johns Hopkins University & Medicine. Coronavirus Resource Center. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Consultazione: 8 settembre 2021.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (fare riferimento all'ultima edizione). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (fare riferimento all'ultima edizione).
6. REGOLAMENTO (CE) N. 1272/2008 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 16 dicembre 2008 relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele che modifica e abroga, Elenco delle frasi di rischio, direttive 67/548/CEE e 1999/45/CE (che reca modifica al regolamento (CE) n. 1907/2006).
7. 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 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 contattarci

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

### Supporto tecnico degli Stati Uniti

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

### Supporto tecnico della 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/support/contact-us](http://www.cepheid.com/en/support/contact-us).

## 25 Tabella dei simboli

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



Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA

Telefono: + 1 408 541 4191

Fax: + 1 408 541 4192



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:** 302-7342, da Rev. C a Rev. D

**Finalità:** aggiornamenti dei dati delle prestazioni analitiche

Sezione	Descrizione della modifica
20.2	Inclusività <i>in silico</i> aggiornata con i dati dell'analisi al 30 giugno 2022.
20.3	Tabella 11 aggiornata per includere ulteriori microrganismi ad alta priorità analizzati mediante analisi di esclusività <i>in silico</i> .