

Xpert[®] Xpress CoV-2 *plus*

REF XP3SARS-COV2-10

Istruzioni per l'uso

Per l'uso con GeneXpert[®] System with Touchscreen Running
Cepheid OS



Dichiarazioni relative a marchi di fabbrica, brevetti e copyright

Cepheid®, il logo Cepheid, GeneXpert® e Xpert® sono marchi di fabbrica 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.

© 2022-2026 Cepheid.

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

Trademark, Patents, and Copyright Statements

Cepheid®, the Cepheid logo, GeneXpert®, and Xpert® 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.

© 2022-2026 Cepheid.

Xpert[®] Xpress CoV-2 *plus*

1 Nome registrato

Xpert[®] 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 RT-PCR real time previsto per il rilevamento qualitativo degli acidi nucleici del SARS-CoV-2 in campioni di analisi da tampone nasofaringeo o tampone nasale anteriore prelevati da soggetti che soddisfano i criteri clinici e/o epidemiologici del 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.

3.1 Utilizzatore/ambiente previsto

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

Un focolaio di malattia respiratoria di eziologia sconosciuta nella città di Wuhan, nella provincia di Hubei, in Cina, è stato inizialmente segnalato all'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) il 31 dicembre 2019.¹ Le autorità cinesi hanno identificato un nuovo coronavirus (2019-nCoV), che ha provocato migliaia di infezioni umane confermate che si sono diffuse a livello globale, dando origine a una pandemia di malattia da coronavirus 2019 (COVID-19). Sono stati segnalati casi di malattie gravi e alcuni decessi. Il Comitato Internazionale per la Tassonomia dei Virus (ICTV) ha rinominato il virus SARS-CoV-2.² Il COVID-19 è associato a una varietà di esiti clinici, tra cui infezione asintomatica, lieve infezione delle vie respiratorie superiori, grave malattia delle vie respiratorie inferiori, tra cui polmonite e insufficienza respiratoria, e in alcuni casi, morte.

The Xpert Xpress CoV-2 *plus* è un test diagnostico molecolare in vitro che aiuta a rilevare e diagnosticare SARS-CoV-2 e si basa sulla tecnologia di amplificazione degli acidi nucleici ampiamente utilizzata. Il test The Xpert Xpress CoV-2 *plus* contiene primer, sonde e controlli interni utilizzati nella RT-PCR per la rilevazione qualitativa in vitro dell'RNA di SARS-CoV-2 in campioni di tampone nasofaringeo e/o campioni di tampone nasale anteriore.

L'espressione "laboratori qualificati" si riferisce ai laboratori in cui tutti gli utilizzatori, gli analisti e tutti coloro che refertano i risultati che provengono dall'utilizzo del presente dispositivo sono 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 automatizzato *in vitro* per il rilevamento qualitativo dell'RNA virale di SARS-CoV-2. Il test Xpert Xpress CoV-2 plus viene eseguito su GeneXpert system with touchscreen. 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.

Il sistema GeneXpert system with touchscreen automatizza e integra la preparazione dei campioni, l'estrazione e l'amplificazione degli acidi nucleici e il rilevamento delle sequenze bersaglio in campioni semplici o complessi utilizzando saggi PCR e RT-PCR real-time. Il sistema è composto da uno strumento, un touchscreen e un software precaricato per l'esecuzione dei test e la visualizzazione dei risultati. Il sistema richiede l'uso di cartucce monouso che contengono i reagenti per la RT-PCR e ospitano il processo di RT-PCR. Dal momento che le cartucce sono sigillate ermeticamente, il rischio di contaminazione crociata tra i campioni è ridotto al minimo. Per una descrizione completa del sistema, vedere il manuale *GeneXpert System with Touchscreen Operator Manual*.

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

Il campione viene raccolto e posto in una provetta di trasporto virale contenente 3 ml di terreno di trasporto virale, 3 ml di soluzione fisiologica o 2 ml di eNAT™. Il campione viene mescolato brevemente capovolgendo rapidamente la provetta di raccolta 5 volte. Utilizzando la pipetta di trasferimento in dotazione, il campione viene trasferito nella camera di campionamento della cartuccia Xpert Xpress CoV-2 plus. La cartuccia GeneXpert viene caricata sullo strumento GeneXpert, che esegue l'elaborazione automatizzata dei campioni e la RT-PCR real-time per il rilevamento dell'RNA virale senza intervento manuale.

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:

Cartucce Xpert Xpress CoV-2 plus con provette di reazione integrate	10
Microsfera 1, Microsfera 2 e Microsfera 3 (liofilizzate)	1 di ciascuna per cartuccia
Reagente di lisi (tiocianato di guanidina)	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
Pipette di trasferimento monouso	10-12 per kit
Volantino	1 per kit
Istruzioni per individuare l'ADF e la documentazione, come il foglietto illustrativo, su www.cepheid.com.	
Istruzioni di riferimento rapido	2 per kit
Per il solo uso con il GeneXpert Xpress System	

Nota Le schede dati di sicurezza (SDS) sono disponibili in www.cepheid.com o www.cepheidinternational.com nella scheda Support (Supporto).

Nota

Lo stabilizzatore proteico di origine bovina presente nelle microsfere di questo prodotto è stato realizzato e fabbricato esclusivamente con plasma bovino di origine statunitense. Gli animali non sono stati nutriti con proteine di ruminanti o altre proteine animali e 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 una cartuccia bagnata o che presenti perdite.

8 Materiali necessari ma non forniti

- Tampone in nylon floccato (Copan P/N 502CS01, 503CS01) o equivalente
- Terreno di trasporto virale, 3 ml
- Soluzione fisiologica 0,85-0,9% (p/v), 3 ml
- Kit di raccolta dei campioni nasofaringei per virus (Cepheid P/N SWAB/B-100, Copan P/N 305C) o equivalente
- Kit di raccolta dei campioni nasali per virus (Cepheid P/N SWAB/F-100, Copan P/N 346C) o equivalente
- Strumento GeneXpert, touchscreen con scanner per codici a barre integrato, manuale dell'operatore
- Cepheid OS

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 generali

- Per uso diagnostico *in vitro*.
- I risultati positivi indicano la presenza dell'RNA di SARS-CoV-2.
- Trattare tutti i campioni biologici, incluse le cartucce usate, come potenziali vettori di agenti infettivi. Poiché spesso è impossibile sapere quale potrebbe essere infettivo, tutti i campioni biologici devono essere trattati utilizzando le 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)⁴ e l'istituto per gli standard clinici e di laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute).⁵
- Seguire le procedure di sicurezza stabilite dal proprio istituto per lavorare con sostanze chimiche e gestire campioni biologici.
- Per informazioni sulla sicurezza e sulla manipolazione, consultare il foglietto illustrativo di Copan eNAT®. Evitare il contatto diretto tra il tiocianato di guanidina e l'ipoclorito di sodio (candeggina) o altri reagenti altamente reattivi, quali acidi e basi. Queste miscele potrebbero rilasciare 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 della struttura sanitaria per il corretto smaltimento delle cartucce usate, che potrebbero contenere il materiale amplificato. Questo materiale può presentare le caratteristiche di un rifiuto pericoloso secondo il Resource Conservation

and Recovery Act (RCRA) dell'EPA federale, che richiede requisiti specifici per lo smaltimento. Verificare le normative statali e locali in quanto possono differire dalle normative federali sullo smaltimento. Le istituzioni dovrebbero verificare i requisiti di smaltimento dei rifiuti pericolosi nei rispettivi paesi.

10.2 Campioni

Mantenere condizioni di conservazione adeguate durante il trasporto dei campioni per garantire l'integrità del campione (vedere Sezione 12, Raccolta, trasporto e conservazione dei campioni). La stabilità dei campioni in condizioni di spedizione diverse da quelle raccomandate non è stata valutata.

10.3 Saggio/Reagente

- Non aprire il coperchio della cartuccia Xpert Xpress CoV-2 *plus* se non al momento di aggiungere il campione.
- Non usare una cartuccia che sia caduta dopo essere stata estratta dalla confezione.
- Non agitare la cartuccia. Agitare o far cadere la cartuccia dopo aver aperto il coperchio può portare a risultati indeterminati.
- Non applicare l'etichetta con l'ID del campione sul coperchio della cartuccia o sull'etichetta del codice a barre della cartuccia.
- Non usare una cartuccia con l'etichetta del codice a barre danneggiata.
- Non usare una cartuccia se la relativa provetta di reazione è danneggiata.
- Non utilizzare i reagenti oltre la loro data di scadenza.
- Ciascuna cartuccia monouso Xpert Xpress CoV-2 *plus* viene usata per l'esecuzione di un singolo test. Non riutilizzare le cartucce processate.
- Ciascuna pipetta monouso è utilizzata per trasferire un singolo campione. Non riutilizzare le pipette monouso.
- Non usare una cartuccia se appare umida o in caso di apparente rottura del sigillo del coperchio.
- Indossare camice da laboratorio e guanti puliti. Cambiare i guanti dopo la manipolazione di ogni campione.
- In caso di fuoriuscita di campioni o controlli, indossare guanti e assorbire la fuoriuscita con carta assorbente. Quindi, pulire accuratamente l'area contaminata con una soluzione di candeggina a base di cloro per uso domestico preparata al momento al 10%. Lasciare un tempo di contatto minimo di due minuti. Assicurarsi che l'area di lavoro sia asciutta prima di utilizzare etanolo denaturato al 70% per rimuovere i residui di candeggina. Lasciare asciugare completamente la superficie prima di procedere. In alternativa, seguire le procedure standard della propria istituzione in caso di contaminazione o versamento. Per le attrezzature, seguire le raccomandazioni del produttore per la decontaminazione delle attrezzature.

11 Pericoli chimici^{6,7}

- Avvertenza: AVVERTENZA
- **Indicazioni di pericolo GHS delle Nazioni Unite:**
 - Nocivo se ingerito.
 - Può essere nocivo se viene a contatto con la pelle.
 - Provoca irritazione agli occhi.
- **Indicazioni di pericolo GHS delle Nazioni Unite:**
 - Prevenzione
 - Lavare accuratamente le mani dopo la manipolazione.
 - 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

Il prelievo, la conservazione e il trasporto corretti dei campioni sono fondamentali per le prestazioni di questo test. La raccolta inadeguata del campione, la manipolazione e/o il trasporto impropri possono produrre un risultato falso. Vedere la Sezione 12.1 per la procedura di raccolta del tampone nasofaringeo e la Sezione 12.2 per la procedura di raccolta del tampone nasale anteriore.

Il tampone nasofaringeo e il tampone nasale anteriore possono essere conservati a temperatura ambiente (15–30 °C) per un massimo di 48 ore in terreno di trasporto virale, soluzione fisiologica o terreno eNAT fino all'esecuzione del test su GeneXpert Instrument Systems. In alternativa, i campioni di tampone nasofaringeo e di tampone nasale anteriore possono essere conservati refrigerati (2–8 °C) fino a sette giorni in terreno di trasporto virale, soluzione fisiologica o terreno eNAT fino all'esecuzione del test su GeneXpert Instrument Systems.

I campioni di tampone nasofaringeo e tampone nasale anteriore raccolti in soluzione fisiologica ed eNAT non devono essere congelati. Consultare il documento “WHO Laboratory Biosafety Guidance Related to the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)”.

12.1 Procedura di raccolta del campione con tampone nasofaringeo

1. Inserire il tampone in una delle narici, facendolo avanzare fino al rinofaringe posteriore (vedere Figura 1).

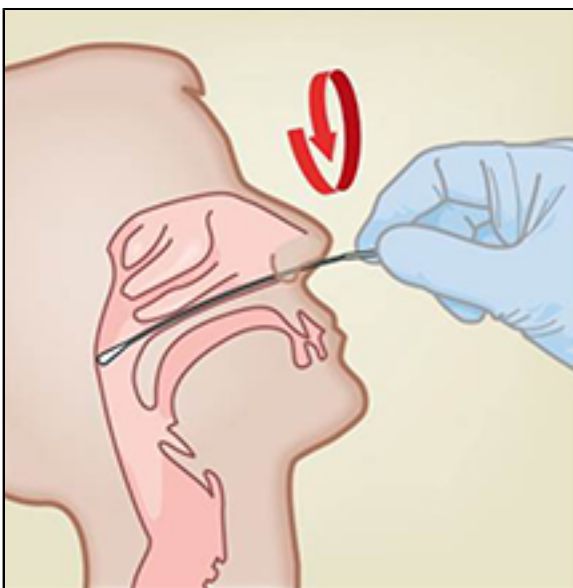


Figura 1. Raccolta del tampone nasofaringeo

2. Ruotare il tampone sfregandolo con decisione più volte contro la parete del rinofaringe.
3. Estrarre il tampone e inserirlo nella provetta contenente 3 ml di terreno di trasporto virale, 3 ml di soluzione fisiologica o 2 ml di eNAT.
4. Spezzare l'asta del tampone in corrispondenza della linea di rottura indicata e chiudere ermeticamente la provetta di raccolta del campione.

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).

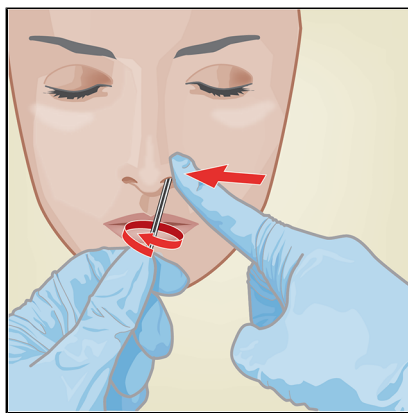


Figura 2. Prelievo con tampone nasale anteriore per la prima narice

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.

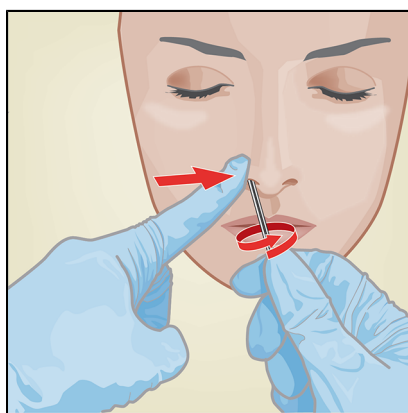


Figura 3. Prelievo con tampone nasale anteriore per la seconda narice

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 eappare bene la provetta di raccolta del campione di analisi.

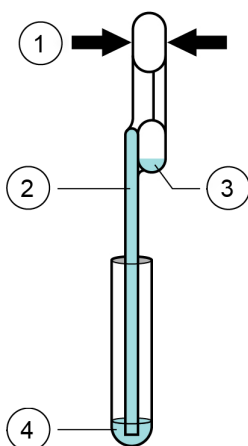
13 Procedura

13.1 Preparazione della cartuccia

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

1. Rimuovere una cartuccia dalla confezione.
2. Assicurarsi che la provetta di trasporto del campione di analisi sia chiuso.
3. Miscelare il campione capovolgendo rapidamente la provetta di trasporto del campione 5 volte. Aprire il tappo della provetta di trasporto del campione.
4. Aprire il coperchio della cartuccia.
5. Rimuovere la pipetta di trasferimento dall'involucro.

6. Premere completamente il bulbo superiore della pipetta di trasferimento e inserire il puntale della pipetta nella provetta di trasporto del campione (vedere Figura 4).



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

Figura 4. Pipetta di trasferimento

7. Rilasciare lentamente il bulbo superiore della pipetta per riempirla prima di estrarla dalla provetta. Dopo aver riempito la pipetta, il campione in eccesso sarà visibile nel bulbo del serbatoio di espansione della pipetta (vedere Figura 4). Verificare che la pipetta non contenga bolle.
8. Per trasferire il campione nella cartuccia, premere di nuovo completamente il bulbo superiore della pipetta di trasferimento per svuotarne il contenuto nell'apertura grande (camera del campione) della cartuccia mostrata nella Figura 5. Smaltire la pipetta usata.



Camera per il campione
(apertura grande)

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

Nota

Erogare l'intero volume di liquido nella camera del campione. Se il volume di campione aggiunto alla cartuccia è insufficiente, possono verificarsi 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 Avvio del test in Cepheid OS 1.0

Importante	Prima di iniziare il test, assicurarsi che il sistema contenga moduli con Cepheid OS 1.0 o superiore e che l'apposito file di definizione del saggio (Assay Definition File) sia importato nel software.
Importante	Questa sezione elenca i passaggi predefiniti per il funzionamento del . Per istruzioni dettagliate, consultare il <i>Manuale dell'operatore del sistema GeneXpert con touch screen</i> .
Nota	I passaggi da seguire possono variare se l'amministratore del sistema ha modificato il flusso di lavoro predefinito del sistema.
	1. Accendere il : a) Accendere lo strumento GeneXpert II o GeneXpert IV. L'interruttore di alimentazione si trova sul retro dello strumento. Premere l'interruttore sulla posizione ON (I). b) Accendere il touchscreen. L'interruttore di alimentazione si trova sul retro del touchscreen. Premere l'interruttore sulla posizione ON (I). 2. Effettuare l'accesso al software Cepheid OS inserendo il nome utente e la password. 3. Nella schermata HOME, toccare NEW TEST (NUOVO TEST). 4. Inserire l'ID del paziente. 5. Toccare CONTINUE (CONTINUA) e CONFIRM (CONFERMA). 6. Inserire un ID del campione. 7. Toccare CONTINUE (CONTINUA) e CONFIRM (CONFERMA). 8. Scansionare il codice a barre della cartuccia. Tenere la cartuccia a circa 10 cm (4 pollici) dallo scanner.
Nota	Se il codice a barre sulla cartuccia Xpert Xpress SARS-CoV-2 non viene letto, ripetere il test con una nuova cartuccia.
	9. Dopo la scansione, toccare CONFIRM (CONFERMA). 10. Se non si è effettuato l'accesso, viene visualizzata la schermata Enter Credentials to Continue (Immettere le credenziali per continuare). Inserire nome utente e password e toccare Login (Accedi). 11. Viene visualizzata la schermata di preparazione della cartuccia. Guardare il video (se necessario) e preparare la cartuccia, se non lo si è già fatto. Toccare CONTINUE (CONTINUA). 12. Caricare la cartuccia preparata. 13. Aprire lo sportello del modulo strumenti sotto la luce verde lampeggiante. 14. Posizionare la cartuccia sul pavimento dell'alloggiamento del modulo con l'etichetta della cartuccia rivolta verso l'esterno.
Nota	Non spegnere o scollegare gli strumenti mentre è in corso un test. Spegnendo o scollegando lo strumento GeneXpert o il touchscreen si interrompe il test.
	15. Premere lo sportello del modulo fino a chiuderlo. Lo sportello si chiude, la luce verde lampeggiante diventa verde fissa e appare la schermata di caricamento del test, seguita dalla schermata di esecuzione del test. Al termine del test, apparirà la schermata Test Completed (Test completato). 16. Rimuovere la cartuccia e smaltirla seguendo le linee guida del proprio istituto in materia di smaltimento dei rifiuti pericolosi. 17. Toccare REPORT (REFERTO) per visualizzare un referto di prova.

15 Visualizzazione dei risultati in Cepheid OS 1.0

In questa sezione sono elencate le procedure principali per la visualizzazione e la stampa dei risultati nel software Cepheid 1.0. Per istruzioni più dettagliate sulla visualizzazione e la stampa dei risultati, consultare il *Manuale dell'operatore del sistema GeneXpert con touchscreen*.

Nota Se per la refertazione dei risultati si utilizza un sistema LIS, confermare che i risultati del LIS coincidano con quelli del sistema per l'ID del paziente; in presenza di conflitti, refertare solo i risultati del sistema.

1. Per visualizzare i risultati, fare clic sull'icona **Visualizza risultati (View Results)**.
2. 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.

16 Avvio del test in Cepheid OS 2.1 o versioni successive

Prima di avviare il test, assicurarsi che:

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

Nota sia visualizzato il flusso di lavoro predefinito. L'amministratore del sistema potrebbe aver modificato il flusso di lavoro.

1. Accendere il sistema GeneXpert con touchscreen.
2. Effettuare l'accesso al software del sistema inserendo il nome utente e la password.
3. Nella scheda Moduli (Modules), toccare **Avvia test (Start test)**.
4. Seguire le istruzioni visualizzate sullo schermo per creare un nuovo test e inserire le informazioni sul paziente e sul campione.
5. Acquisire tramite scansione o inserire manualmente il numero di serie della cartuccia. Durante la scansione, tenere la cartuccia a circa 3-7 cm (1-3 pollici) dal lettore. Il lettore proietta un mirino verde che dovrà essere centrato sul codice a barre. Un segnale acustico indica che la scansione è ultimata. Toccare **Continua**.
6. Selezionare il test desiderato e toccare **Continua**.
7. Se necessario, guardare il video di preparazione della cartuccia.
8. Nella schermata Conferma, rivedere tutti i dati e toccare **Conferma**.
9. Aprire lo sportello del modulo sotto la luce verde lampeggiante e inserire la cartuccia.
10. Chiudere completamente lo sportello del modulo della cartuccia premendo fino a bloccarlo. Il test viene avviato.
11. Al termine del test apparirà la schermata **Riepilogo dei risultati**. Aprire lo sportello del modulo ed estrarre la cartuccia.
12. Smaltire le cartucce usate negli appositi contenitori dei rifiuti, attenendosi alla prassi standard della propria struttura sanitaria.

17 Visualizzazione dei risultati in Cepheid OS 2.1 o versioni successive

La schermata dei risultati di Cepheid OS 2.1 interpreta automaticamente i risultati del test e li mostra chiaramente nella finestra **Visualizza risultati (View Results)**.

1. Toccare **Risultati (Results)**.
2. Toccare il test da visualizzare nella schermata Risultati (Results).
3. Fare clic su **OK**.
4. Per generare un file del rapporto in formato PDF, toccare **Visualizza rapporto (View Report)**.
Nel manuale dell'operatore del sistema si possono trovare istruzioni più dettagliate per la visualizzazione e il caricamento dei risultati.

18 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 dell'inizio della reazione PCR, GeneXpert Instrument System misura il segnale di fluorescenza delle sonde per monitorare la reidratazione delle microsfere, il riempimento della provetta di reazione, l'integrità delle sonde e la stabilità del colorante. Il PCC si considera superato se soddisfa i criteri di accettazione convalidati.

19 Controlli esterni

Possono essere utilizzati controlli esterni in conformità con gli organismi di accreditamento locali, statali e federali, se applicabile.

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

Se non si ottengono i risultati attesi per i materiali di controllo esterni, 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.

20 Interpretazione dei risultati

I risultati vengono interpretati automaticamente da GeneXpert System e sono visualizzati chiaramente nella finestra **View Results (Visualizza risultati)**. Il test Xpert Xpress CoV-2 plus fornisce i risultati in base al rilevamento di tre geni bersaglio secondo gli 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 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 POSITIVO)	+/-	+/-	+	+/-
SARS-CoV-2 NEGATIVE (SARS-CoV-2 NEGATIVO)	-	-	-	+
INVALID (NON VALIDO)	-	-	-	-

Consultare la 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
SARS-CoV-2 POSITIVE (SARS-CoV-2 POSITIVO)	È stato rilevato l'RNA bersaglio di SARS-CoV-2. • 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. • SPC: NA; l'SPC è stato ignorato perché potrebbe essersi verificata l'amplificazione del bersaglio del coronavirus. • Verifica della sonda: PASS (SUPERATO); tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.
SARS-CoV-2 NEGATIVE (SARS-CoV-2 NEGATIVO)	L'RNA bersaglio del SARS-CoV-2 non è stato rilevato. • Gli acidi nucleici bersaglio di SARS-CoV-2 (N2, E e RdRP) non hanno un valore Ct compreso nell'intervallo valido e un endpoint superiore all'impostazione minima. • SPC: AMMESSO (PASS); l'SPC ha un valore Ct compreso nell'intervallo valido e un endpoint superiore all'impostazione minima. • Verifica della sonda: PASS (SUPERATO); tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.
INVALID (NON VALIDO)	SPC non soddisfa i criteri di accettazione. Non è possibile determinare la presenza o l'assenza degli acidi nucleici di SARS-CoV-2. Ripetere il test attenendosi alle istruzioni riportate nella Sezione 21.2. • 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. • Le curve di amplificazione per uno o più geni bersaglio (E, N2 o RdRP) non soddisfano i criteri di accettazione. • Verifica della sonda: PASS (SUPERATO); tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.
ERROR (ERRORE)	Non è possibile determinare la presenza o l'assenza di SARS-CoV-2. Ripetere il test attenendosi alle istruzioni riportate nella Sezione 21.2. • SARS-CoV-2: NO RESULT (NESSUN RISULTATO) • SPC: NO RESULT (NESSUN RISULTATO) • Verifica della sonda: RESPINTO (FAIL)^a; uno o tutti i risultati di verifica della sonda hanno dato esito negativo.
NO RESULT (NESSUN RISULTATO)	Non è possibile determinare la presenza o l'assenza di SARS-CoV-2. Ripetere il test attenendosi alle istruzioni riportate nella Sezione 21.2. L'esito NO RESULT (NESSUN RISULTATO) indica che i dati raccolti sono insufficienti. Ad esempio, l'operatore ha interrotto un test che era in esecuzione. • SARS-CoV-2: NO RESULT (NESSUN RISULTATO) • SPC: NO RESULT (NESSUN RISULTATO) • Verifica della sonda: NA (non applicabile).

^a 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 terminazione anticipata del saggio (EAT, Early Assay Termination) che fornirà tempi di risposta più rapidi per i campioni ad alto titolo se il segnale dall'acido nucleico bersaglio raggiunge una soglia predeterminata prima che siano completati tutti i 45 cicli di PCR. Quando i titoli di SARS CoV-2 sono sufficientemente alti per attivare la funzione EAT, è possibile che non si visualizzino le curve di amplificazione dei controlli SPC e/o di altri bersagli e che i relativi risultati non siano refertati.

21 Ripetizioni del test

21.1 Motivi per ripetere il test

Se si ottiene uno dei risultati indicati di seguito, ripetere il test una volta attenendosi alle istruzioni riportate nella Sezione 21.2.

- Un risultato **INVALID (NON VALIDO)** indica che il controllo SPC non è andato a buon fine o che la curva o le curve di amplificazione di uno o più geni bersaglio (E, N2 o RdRP) non soddisfano i criteri di accettazione. Il campione non è stato trattato correttamente, la PCR è stata inibita oppure il campione non è stato raccolto correttamente.
- Un risultato di **ERROR (ERRORE)** potrebbe essere dovuto, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, a un errore del controllo per la verifica della sonda (Probe Check Control), a un guasto di un componente del sistema o al superamento dei limiti di pressione massima.
- L'esito **NO RESULT (NESSUN RISULTATO)** 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 funziona come previsto, ripetere il test di controllo esterno e/o contattare Cepheid per assistenza.

21.2 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.

22 Limitazioni

- Le prestazioni del test Xpert Xpress CoV-2 *plus* sono state stabilite solo in campioni da tampone nasofaringeo e tampone nasale anteriore. I tipi di campioni diversi dal tampone nasofaringeo e dal tampone nasale anteriore non sono stati valutati e le caratteristiche delle prestazioni non sono note.
- Le prestazioni di questo test sono state stabilite sulla base della valutazione di un numero limitato di campioni clinici. Le prestazioni cliniche non sono state stabilite per tutte le varianti in circolazione, ma si prevede che riflettano le varianti prevalenti al momento e nel luogo della valutazione clinica. Le prestazioni al momento dell'analisi possono variare in funzione delle varianti in circolazione, 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 contro il COVID-19 o trattata con terapie per il COVID-19.
- I risultati negativi non escludono l'infezione da SARS-CoV-2 e non devono essere utilizzati come unica base per il trattamento o altre decisioni di gestione del paziente.
- 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.
- Come per qualsiasi test molecolare, le mutazioni nelle regioni bersaglio del test Xpert Xpress CoV-2 *plus* potrebbero influenzare il legame dei primer e/o delle sonde e impedire il rilevamento della presenza del virus.
- Questo test non può escludere malattie causate da altri agenti patogeni batterici o virali.

- Le prestazioni di questo test sono state convalidate esclusivamente mediante le procedure riportate in questo 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 dei bersagli degli analiti non implica che i virus corrispondenti siano infettivi o che siano gli agenti eziologici dei sintomi clinici.
- Questo test è stato valutato per l'uso esclusivo con materiale derivante da campioni di analisi umani.
- Si tratta di 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 al fine di rilevare la presenza di SARS-CoV-2.
- L'effetto delle sostanze interferenti è stato valutato solo per quelle elencate nella documentazione del test. L'interferenza da parte di sostanze diverse da quelle descritte può comportare risultati errati.
- Non sono state stabilite le prestazioni con terreni contenenti tiocianato di guanidina (GTC) diversi da eNAT.
- La reattività crociata con microrganismi delle vie respiratorie diversi da quelli descritti nel presente documento può portare a risultati errati.

23 Prestazioni cliniche

23.1 Valutazione clinica - Prestazioni del test Xpert Xpress CoV-2 plus su campioni di NPS e NS

Le prestazioni del test Xpert Xpress CoV-2 plus sono state valutate utilizzando campioni clinici archiviati di tampone nasofaringeo (NP) e tampone nasale anteriore (NS) in terreno di trasporto virale o terreno di trasporto universale. I campioni archiviati sono stati selezionati consecutivamente in base alla data e al risultato analitico 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 NPS, Xpert Xpress CoV-2 plus ha dimostrato una PPA e una NPA rispettivamente del 100,0% e del 96,5% per SARS-CoV-2 (Tabella 3). Il tasso iniziale di indeterminati del test Xpert Xpress CoV-2 plus è stato dell'1,8% (3/164). Ripetendo il test, tutti e tre i campioni hanno dato risultati validi. Il tasso finale di indeterminati del test Xpert Xpress CoV-2 plus è stato dello 0% (0/164).

Tabella 3. Risultati delle prestazioni del test Xpert Xpress CoV-2 plus con campioni NPS

Bersaglio	Numero di campioni	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 NS, Xpert Xpress CoV-2 plus ha dimostrato una PPA e una NPA rispettivamente del 100,0% e del 100,0% per il 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 è stato del 2,7% (3/111). Ripetendo il test, tutti e tre i campioni hanno dato risultati validi. Il tasso finale di indeterminati del test Xpert Xpress CoV-2 plus è stato dello 0% (0/111).

Tabella 4. Risultati delle prestazioni di Xpert Xpress CoV-2 plus con campioni NS

Bersaglio	Numero di campioni	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 con mutazioni N2

Tabella 5 mostra l'analisi che confronta i risultati del test Xpert Xpress CoV-2 plus rispetto ai risultati del test Xpert Xpress SARS-CoV-2 per i campioni con mutazioni N2.

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

Campione di analisi	Mutazione	Xpert Xpress SARS-CoV-2			Xpert Xpress CoV-2 plus			
		Risultato test	E	N2	Risultato test	E	N2	RdRP
1	C29200T	SARS-CoV-2 Presunto positivo ^a	+	-	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	+
2	C29200T	SARS-CoV-2 Presunto positivo ^a	+	-	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	+
3	C29200T	SARS-CoV-2 Presunto positivo ^a	+	-	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	+
4	C29200T	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	+
5	C29197T	SARS-CoV-2 Presunto positivo ^a	+	-	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	+
6	C29197T	SARS-CoV-2 Presunto positivo ^a	+	-	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	+

^a 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 è risultato positivo e cinque (5) hanno dato risultati presunti positivi. I risultati presunti positivi del test Xpert Xpress SARS-CoV-2 sono stati considerati positivi per le analisi.

23.2 Valutazione clinica - Prestazioni del test Xpert Xpress CoV-2 plus su campioni di screening 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 dimostrato 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	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

24 Prestazioni analitiche

24.1 Sensibilità analitica (limite di rilevamento) per il tampone nasofaringeo

La sensibilità analitica del test Xpert Xpress CoV-2 plus è stata inizialmente stimata utilizzando due lotti di reagenti, testando diluizioni limitanti di un ceppo di virus NATtrol SARS-CoV-2 diluito in una matrice clinica negativa costituita da un pool di tamponi nasofaringei (NPS), seguendo le linee guida del documento EP17-A2 del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Il LoD è stato stimato considerando ogni gene bersaglio (E, N2 e RdRP) e il tasso di positività complessivo per il test CoV-2 plus. Il valore stimato del LoD, determinato dall'analisi di regressione Probit, è stato basato sul gene bersaglio più debole (N2) ed è stato verificato utilizzando due lotti di reagenti 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) è riepilogato nella Tabella 7.

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

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

24.2 Reattività analitica (inclusività)

L'inclusività dei primer di 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 sequenze di SARS-CoV-2 disponibili nel database genetico GISAID per tre bersagli, E, N2 e RdRP. Le 11.650.640 sequenze di SARS-CoV-2 sono state separate nei lignaggi di interesse in base al lignaggio Pango assegnato a ciascun genoma da GISAID, e quelle con nucleotidi ambigui sono state rimosse. Pertanto, le seguenti analisi di inclusività si concentrano sulle sequenze combinate e non ambigue delle varianti di interesse e delle varianti di preoccupazione al 30 giugno 2022. Queste costituiscono 10.469.612 sequenze per il bersaglio E, 10.587.381 sequenze per il bersaglio N2 e 10.333.656 sequenze per il bersaglio RdRP. Tabella 8 riepiloga l'inclusività effettiva prevista per gli ampliconi E, N2 e RdRP per le varianti di interesse e di preoccupazione.

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

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

^a Si prevede che le mancate corrispondenza di singoli nucleotidi non influiscano sulle prestazioni del test.

L'inclusività *in silico* degli oligonucleotidi sonda Xpert Xpress CoV-2 plus per E, N2 e RdRP è stata valutata anche rispetto alle 20 corrispondenze più frequenti nel database di sequenze GISAID EpiCoV al 15 giugno 2022, che erano 10.310.839 per il bersaglio E, 10.428.014 per il bersaglio N2 e 10.178.602 per il bersaglio RdRP. Per ciascuno degli oligonucleotidi sonda utilizzati nel test Xpert Xpress CoV-2 plus, la Tabella 9 riepiloga il numero di sequenze e la corrispondente percentuale di sequenze di 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 di preoccupazione di SARS-CoV-2

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

^a Si prevede che le mancate corrispondenze/inserzioni di singolo nucleotidi non influiscano sulle prestazioni del test.

Oltre all'analisi *in silico* dei primer e delle sonde SARS-CoV-2 per 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 limite di rilevamento analitico. In questo studio sono stati analizzati con il test Xpert Xpress CoV-2 plus un totale di 25 ceppi, comprendenti 5 ceppi di virus SARS-CoV-2 e 20 trascritti di RNA di SARS-CoV-2 *in vitro* che rappresentano ceppi 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 testato	Numero di risultati positivi ottenuti sul numero totale di replicati testati			
		SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
2019-nCoV/Italy-INMI1 ^a	5 TCID ₅₀ /ml	POS (POSITIVO)	3/3	3/3	3/3
England/204820464/2020 ^{ab}	0,5 TCID ₅₀ /ml	POS (POSITIVO)	3/3	3/3	3/3
Hong Kong/VM20001061/2020 ^a	0,25 TCID ₅₀ /ml	POS (POSITIVO)	3/3	3/3	3/3
South Africa/KRISP-K005325/2020 ^a	0,25 TCID ₅₀ /ml	POS (POSITIVO)	3/3	3/3	3/3
USA/CA_CDC_5574/2020 ^a	0,25 TCID ₅₀ /ml	POS (POSITIVO)	3/3	3/3	3/3
Australia/VIC01/2020 ^c	1,2e3 copie/ml	POS (POSITIVO)	3/3	3/3	3/3
Wuhan-Hu-1 ^c	1,2e3 copie/ml	POS (POSITIVO)	3/3	3/3	3/3
Japan/Hu_DP_Kng_19-020/2020 ^c	1,2e3 copie/ml	POS (POSITIVO)	3/3	3/3	3/3
USA/TX1/2020 ^c	1,2e3 copie/ml	POS (POSITIVO)	3/3	3/3	3/3
USA/MN2-MDH2/2020 ^c	1,2e3 copie/ml	POS (POSITIVO)	3/3	3/3	3/3
USA/CA9/2020 ^c	1,2e3 copie/ml	POS (POSITIVO)	3/3	3/3	3/3
France/HF2393/2020 ^c	1,2e3 copie/ml	POS (POSITIVO)	3/3	3/3	3/3
Taiwan/NTU02/2020 ^c	1,2e3 copie/ml	POS (POSITIVO)	3/3	3/3	3/3
USA/WA2/2020 ^c	1,2e3 copie/ml	POS (POSITIVO)	3/3	3/3	3/3
USA/CA-PC101P/2020 ^c	1,2e3 copie/ml	POS (POSITIVO)	3/3	3/3	3/3
Iceland/5/2020 ^c	1,2e3 copie/ml	POS (POSITIVO)	3/3	3/3	3/3
England/SHEF-C05B2/2020 ^c	1,2e3 copie/ml	POS (POSITIVO)	3/3	3/3	3/3
Belgium/ULG/10004/2020 ^c	1,2e3 copie/ml	POS (POSITIVO)	3/3	3/3	3/3
England/205041766/2020 ^c	1,2e3 copie/ml	POS (POSITIVO)	3/3	3/3	3/3
England/MILK-9E05B3/2020 ^c	1,2e3 copie/ml	POS (POSITIVO)	3/3	3/3	3/3
South Africa/KRISP-EC-K005299/2020 ^c	1,2e3 copie/ml	POS (POSITIVO)	3/3	3/3	3/3
Japan/IC-0564/2021 ^c	1,2e3 copie/ml	POS (POSITIVO)	3/3	3/3	3/3
India/CT-ILSGS00361/2021 ^c	1,2e3 copie/ml	POS (POSITIVO)	3/3	3/3	3/3
India/MH-NCCS-P1162000182735/2021 ^c	1,2e3 copie/ml	POS (POSITIVO)	3/3	3/3	3/3

Ceppo di SARS-CoV-2	Titolo testato	Numero di risultati positivi ottenuti sul numero totale di replicati testati			
		SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
India/MH- SEQ-221_S66_R1_001/2021 ^c	1,2e3 copie/ml	POS (POSITIVO)	3/3	3/3	3/3

^a Liquido di coltura virale disattivato dal calore

^b Uno dei 3 replicati ha riportato un ERRORE. La sessione è stata ripetuta con successo ottenendo 3 replicati validi.

^c Trascrizioni di RNA *in vitro*

24.3 Specificità analitica (esclusività)

La specificità analitica/reattività crociata di Xpert Xpress CoV-2 plus includeva la valutazione dei primer e delle sonde del test SARS-CoV-2 con microrganismi potenzialmente cross-reattivi mediante analisi *in silico*. L'analisi è stata condotta mappando singolarmente i primer e le sonde di Xpert Xpress CoV-2 plus alle sequenze dei microrganismi scaricate dal database GISAID. I primer e le sonde E non sono specifici per SARS-CoV-2 e rileveranno il coronavirus SARS umano e dei pipistrelli. Oltre a ciò, non si prevede alcuna reattività crociata potenziale con altri microrganismi elencati nella Tabella 11, sulla base dell'analisi *in silico*.

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

Microrganismi della stessa famiglia genetica	Microrganismi ad alta priorità
Coronavirus umano 229E	Adenovirus (es. C1 Ad. 71)
Coronavirus umano OC43	Citomegalovirus
Coronavirus umano HKU1	Enterovirus (es. EV68)
Coronavirus umano NL63	Virus di Epstein-Barr
Coronavirus SARS	Metapneumovirus umano (hMPV)
Coronavirus MERS	Influenza A
Coronavirus dei pipistrelli	Influenza B
	Morbillo
	Parotite
	Virus parainfluenzali 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 della stessa famiglia genetica	Microrganismi ad alta priorità
	<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 del SARS-CoV-2 per la reattività crociata, la specificità analitica del test Xpert Xpress CoV-2 plus è stata valutata mediante test al banco su un pannello di 55 microrganismi comprendente 4 coronavirus umani, 1 coronavirus MERS, 1 coronavirus SARS, 19 altri virus respiratori, 26 batteri respiratori, 2 ceppi di lievito, 1 ceppo fungino e 1 fluido di lavaggio nasale umano, rappresentando una flora microbica diversificata del tratto respiratorio umano. Il pannello è stato analizzato in diversi pool di microrganismi; se un pool produceva un risultato positivo, si analizzava individualmente ogni 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 testati a concentrazioni di $\geq 1 \times 10^6$ CFU/ml, ad eccezione di *Chlamydia pneumoniae* che è stato testato a $1,1 \times 10^6$ IFU/ml e di *Lactobacillus reuteri* che è stato testato a $1,1 \times 10^6$ copie/ml di DNA genomico. I virus sono stati testati a concentrazioni $\geq 1 \times 10^5$ TCID₅₀/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 genetica	Gruppo di test	Concentrazione analizzata	Numero di risultati positivi ottenuti sul numero totale di replicati testati			
			SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
Coronavirus umano, 229E	1	1,1e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Coronavirus umano OC43		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Coronavirus MERS		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Coronavirus umano NL63	2	1,1e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Coronavirus umano, HKU1 ^a	3	1,1e6 copie genomiche/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Coronavirus SARS Urbani ^a	4	1,1e6 copie genomiche/ml	POS (POSITIVO)	3/3	0/3	0/3
Influenza A H1N1 (pdm2009), Michigan/272/2017	5	1,1e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	0/3	0/3	0/3

Virus della stessa famiglia genetica	Gruppo di test	Concentrazione analizzata	Numero di risultati positivi ottenuti sul numero totale di replicati testati			
			SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
Influenza B (lignaggio Victoria), Hawaii/01/2018 (NA D197N)		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
RSV-A, ceppo: 4/2015 Isolato n. 1		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Adenovirus tipo 1	6	1,1e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Adenovirus tipo 7A		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Citomegalovirus		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Echovirus	7	1,1e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Enterovirus, ceppo D68 US/KY/14-18953		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Virus di Epstein Barr (Human Herpes Virus 4 [Hhv-4])		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Virus dell'herpes simplex (HSV) tipo 1		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Metapneumovirus umano (hMPV-5, tipo B1)		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Morbillo		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Virus della parotite		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Parainfluenza umana tipo 1	8	1,1e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Parainfluenza umana tipo 2		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Parainfluenza umana tipo 3		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Parainfluenza umana tipo 4		1,1e5 TCID ₅₀ /ml				
Rinovirus, tipo 1A		1,1e5 TCID ₅₀ /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				
<i>Haemophilus influenzae</i>		1,1e6 CFU/ml				
<i>Legionella spp.</i>		1,1e6 CFU/ml				
<i>Moraxella catarrhalis</i>		1,1e6 CFU/ml				

Virus della stessa famiglia genetica	Gruppo di test	Concentrazione analizzata	Numero di risultati positivi ottenuti sul numero totale di replicati testati			
			SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
<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 ^b	13	1,1e6 copie genomiche/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
<i>Neisseria meningitidis</i> ^b		1,1e6 copie genomiche/ml				
Lavaggio nasale di provenienza umana in pool	14	n/a	NEG	0/3	0/3	0/3
Influenza C	15	1,1e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	0/3	0/3	0/3

^a I campioni di RNA sono stati testati in tampone Tris-EDTA+ ((NH₄)₂)(SO₄) in ADF senza preparazione del campione.

^b I campioni di DNA sono stati testati in una matrice di fondo simulata NPS/NS utilizzando la preparazione completa del campione ADF.

24.4 Interferenza microbica

L'interferenza microbica del test Xpert Xpress CoV-2 plus causata dalla presenza di ceppi batterici o virali che potrebbero essere riscontrati nei campioni del tratto respiratorio superiore umano è stata valutata testando un pannello di 10 microrganismi commensali, composto da 7 ceppi virali e 3 ceppi batterici. I campioni fittizi consistevano in un virus SARS-CoV-2 seminato a 3 volte il limite di rilevamento (LoD) in una matrice simulata di tampone nasofaringeo (NPS)/tampone nasale (NS) in presenza di Adenovirus tipo 1C, Coronavirus umano OC43, Rhinovirus tipo 1A, Metapneumovirus umano, Parainfluenza umana tipo 1, 2 e 3 (ciascuno seminato a 1x10⁵ unità/ml), *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* (ciascuno seminato a 1x10⁷ 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.

24.5 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 interferire potenzialmente con il rilevamento accurato 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, secrezioni nasali o muco e farmaci per naso e gola, utilizzati per alleviare congestione, secchezza nasale, irritazione o sintomi di asma e allergie, nonché antibiotici e antivirali. I campioni positivi e negativi (N = 8) 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 testati per ogni sostanza con il virus SARS-CoV-2 a una concentrazione pari a 3 volte il LoD. I controlli erano campioni con virus SARS-CoV-2 inoculati a 3 volte il LoD in una matrice NPS/NS simulata, priva di sostanze potenzialmente interferenti. 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	Copan Universal Transport Medium (UTM)
Afrin	Spray nasale	Ossimetazolina, 0,05%
Salbutamolo solfato	Broncodilatatore beta-adrenergico	Salbutamolo solfato (5 mg/ml)
Terreno di trasporto universale BD	Terreni di trasporto	Terreno di trasporto universale BD
Sangue	Sangue	Sangue (umano)
Copan 3U045N.PH (tampone Cepheid/M)	Terreni di trasporto	Copan 3U045N.PH (tampone Cepheid/M)
FluMist	FluMist®	Vaccino intranasale vivo
Fluticasone propionato spray nasale	Corticosteroide nasale	Fluticasone propionato
Ibuprofene	Analgesico (farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS))	Ibuprofene
Mentolo	Pastiglie per la gola, anestetico orale e analgesico	Benzocaina, mentolo
Mucina	Mucina	Proteina mucina purificata (ghiandola sottomandibolare bovina o suina)
Mucina	Mucina	Proteina mucina purificata (ghiandola sottomascellare bovina, tipo I-S)
Mupirocina	Antibiotico, unguento nasale	Mupirocina (20 mg/g=2%)
Cellule mononucleari del sangue periferico umano (PBMC)	Cellule mononucleari del sangue periferico umano (PBMC)	Cellule mononucleari del sangue periferico umano (PBMC)
PHNY	Gocce nasali	Fenilefrina, 1%
Remel M4RT	Terreni di trasporto	Remel M4RT
Remel M5	Terreni di trasporto	Remel M5
Soluzione fisiologica	Spray nasale salino	Cloruro di sodio (0,65%)
Tabacco da fiuto	Tabacco	Nicotina
Tamiflu	Farmaci antivirali	Zanamivir

ID sostanza	Sostanza/Classe	Sostanza/Principio attivo
Tobramicina	Antibatterico, sistemico	Tobramicina
Zicam	Gel nasale	Luffa operculata, Galphimia glauca, Histaminum hydrochloricum, zolfo (0,05%)
Zinco	Integratore di zinco	Gluconato di zinco

I risultati dello studio (Tabella 14) mostrano che, nella maggior parte dei casi, 8 su 8 replicati hanno riportato risultati positivi per ciascuna combinazione di virus SARS-CoV-2 e sostanza testata e non è stata osservata alcuna interferenza. 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 testato in presenza di sostanze potenzialmente interferenti

Sostanza	Concentrazione analizzata	Numero di risultati corretti/numero di test effettuati			
		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/D	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/D	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 ^a	7/8 ^a	7/8 ^a	7/8 ^a
	2,5 µg/ml	8/8 ^b	8/8 ^b	8/8 ^b	8/8 ^b
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 mononucleari del sangue periferico umano (PBMC)	1x10 ³ 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/D	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M5	N/D	8/8	8/8	8/8	8/8
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

Sostanza	Concentrazione analizzata	Numero di risultati corretti/numero di test effettuati			
		SARS-CoV-2 (USA/WA/1/2020)	E	N2	RdRP
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

- ^a Con 5 µg/ml di Fluticasone propionato spray nasale, uno degli 8 replicati ha riportato **NON VALIDO (INVALID)**. Ai geni bersaglio è stato assegnato un Ct di 45 per l'analisi statistica. Non è stata osservata alcuna differenza clinicamente significativa tra il Ct medio del controllo per ciascun gene bersaglio e il Ct medio del test per ciascun gene bersaglio.
- ^b Sezione 24.5 Per la sostanza che ha fornito un risultato **INVALID (NON VALIDO)** (fluticasone propionato spray nasale), la concentrazione è stata ridotta della metà e non è stata osservata alcuna interferenza.

24.6 Contaminazione da carry-over

È stato condotto uno studio per valutare se la cartuccia monouso Xpert Xpress CoV-2 *plus* ermeticamente isolata previene il carry-over del campione e dell'amplicone, testando un campione negativo immediatamente dopo il test di un campione molto positivo nello stesso modulo GeneXpert. Il campione negativo utilizzato in questo studio consisteva in una matrice NPS/NS simulata e il campione positivo consisteva in un'elevata concentrazione di virus SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 USA-WA1/2020 inattivato a 5e4 copie/ml) addizionato a una matrice NPS/NS negativa. Il campione negativo è stato testato in un modulo GeneXpert all'inizio dello studio. Dopo il test iniziale del campione negativo, il campione altamente positivo è stato processato nello stesso modulo GeneXpert, seguito immediatamente da un altro campione negativo. Questa operazione è stata ripetuta 20 volte nello stesso modulo, risultando in 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.

25 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 consisteva in una matrice simulata senza microrganismi bersaglio o RNA bersaglio. I campioni positivi erano campioni fittizi in una matrice simulata utilizzando SARS-CoV-2 NATrol inattivato (ZeptoMetrix).

I test sono stati condotti nell'arco di sei (6) giorni, utilizzando tre (3) lotti di cartucce Xpert Xpress CoV-2 *plus* in tre (3) siti partecipanti, ciascuno con due (2) operatori, per ottenere un totale di 144 osservazioni per componente del pannello (3 siti x 2 operatori x 3 lotti x 2 giorni/lotto x 2 esecuzioni x 2 replicati = 144 osservazioni/componente del pannello). I risultati dello studio sono ripilogati nella Tabella 15.

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

Compo- nente del pa- nel	Centro 1			Centro 2			Centro 3			Con- cordanza totale e IC al 95% per membro del pannello
	Op 1	Op 2	Sted	Op 1	Op 2	Sted	Op 1	Op 2	Centro	
Negativo	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) ^a	100% (47/47)	99,3% (142/143) [96,1% - 99,9%]
SARS- CoV-2 Positività bassa	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%]
SARS- CoV-2 Positività moderata	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%]

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

26 Riferimenti bibliografici

1. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. Accessed February 9, 2020.
2. bioRxiv. (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>). Accessed March 3, 2020.
3. Johns Hopkins University & Medicine. Coronavirus Resource Center. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed September 8, 2021.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (refer to latest edition). <https://www.cdc.gov/labs/bmbl/index.html>
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
6. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2007).
7. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

27 Ubicazione della sede centrale Cepheid

Sede globale

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

28 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

Segnalare eventuali incidenti gravi associati al test a Cepheid e all'autorità competente dello Stato membro in cui si è verificato l'incidente grave.

Supporto Tecnico negli Stati Uniti d'America

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

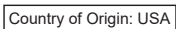
Supporto Tecnico in Francia

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

Le informazioni di contatto per tutti gli uffici di Assistenza tecnica di Cepheid sono disponibili sul nostro sito:

www.cepheid.com/en/support/contact-us.

29 Tabella dei simboli

Simbolo	Significato
	Numero di catalogo
	Dispositivo medico diagnostico <i>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 <i>n</i> test
	Controllo
	Data di scadenza
	Limiti di temperatura
	Rischi biologici
	Rappresentante autorizzato in Svizzera
	Importatore
	Solo per uso su prescrizione
	Paese di origine: Stati Uniti d'America

Simbolo	Significato
Country of Origin: Sweden	Paese di origine: Svezia



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefono: + 1 408 541 4191

Fax: + 1 408 541 4192



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden



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



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



30 Cronologia delle revisioni

Descrizione delle modifiche: 302-8404, dalla Rev. B alla Rev. C

Finalità: Aggiornare le fasi del software e i dati sulle prestazioni analitiche

Sezione	Descrizione della modifica
Dichiarazioni relative a marchi di fabbrica, brevetti e copyright	Anno di copyright aggiornato.
Materiali in dotazione	Chiarimento sull'origine animale dello stabilizzatore proteico utilizzato nel prodotto.
Ubicazione della sede centrale Cepheid	Rimosso l'indirizzo della sede centrale europea.
Tabella dei simboli	Simboli aggiornati in conformità alla norma EN ISO 15223-1:2021; aggiunti i simboli del Paese di origine per USA e Svezia. Indirizzo del Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea aggiornato.

