

Xpert[®] HIV-1 Viral Load XC

REF GXHIV-VL-XC-CE-10

Istruzioni per l'uso

CE 2797 **IVD**

Dichiarazioni relative a marchi di fabbrica, brevetti e copyright

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.

© 2020–2022 Cepheid.

Cepheid[®], il logo Cepheid, GeneXpert[®] e Xpert[®] 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.

© 2020–2022 Cepheid.

Per una descrizione delle modifiche apportate, vedere Sezione 24, Cronologia delle revisioni.

Xpert[®] HIV-1 Viral Load XC

Solo per uso diagnostico in vitro.

1 Nome registrato

Xpert[®] HIV-1 Viral Load XC

2 Nome comune o usuale

HIV-1 VL XC

3 Destinazione d'uso

Xpert[®] HIV-1 Viral Load XC (Extended Coverage, Copertura estesa) è un test in vitro di reazione a catena della polimerasi dopo retrotrascrizione (RT-PCR) per la quantificazione di RNA del virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) in plasma umano con EDTA, utilizzando un sistema GeneXpert[®] automatizzato.

È previsto per l'uso come ausilio nella gestione clinica dei pazienti infettati da HIV-1.

Xpert[®] HIV-1 Viral Load XC è previsto per essere utilizzato assieme al quadro clinico e ad altri marcatori di laboratorio per stabilire la prognosi della malattia e per aiutare a determinare la risposta virale al trattamento antiretrovirale, misurata in base alle variazioni dei livelli di RNA dell'HIV-1 nel plasma dei soggetti infetti.

Xpert[®] HIV-1 Viral Load XC è previsto per essere utilizzato da professionisti opportunamente addestrati o da operatori sanitari in ambienti di test vicini al paziente.

Xpert[®] HIV-1 Viral Load XC non è destinato all'uso come test di screening dell'infezione da HIV-1 per i donatori.

4 Riepilogo e spiegazione

Il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) è l'agente eziologico della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS). La trasmissione dell'HIV può avvenire per contatto sessuale, esposizione a sangue, fluidi corporei o emoderivati infetti, infezione prenatale del feto o infezione perinatale o postnatale del neonato.

Nonostante una spesso prolungata latenza clinica, l'infezione da HIV-1 non trattata è caratterizzata da livelli elevati di produzione virale e distruzione di cellule T CD4, fino a giungere a una significativa perdita netta di cellule T CD4 e all'insorgenza dell'AIDS.

La diagnostica continua ad essere importante per la gestione del trattamento e dell'assistenza dei pazienti affetti da HIV. La misurazione della carica virale di RNA dell'HIV-1 nel plasma, utilizzando saggi diagnostici molecolari basati sugli acidi nucleici, si è affermata come standard di cura per la valutazione della prognosi dei pazienti HIV-positivi e della risposta alla terapia antiretrovirale. La valutazione del livello di carica virale è un importante predittore della rapidità del decorso della malattia e, da sola o unitamente alla conta dei linfociti T CD4, ha un elevato valore prognostico.^{1,2}

Il test HIV-1 VL XC utilizza la tecnologia della reazione a catena della polimerasi dopo retrotrascrizione in real time (RT-PCR) al fine di ottenere un'elevata sensibilità per il rilevamento quantitativo di RNA dell'HIV-1 nel plasma umano di individui affetti da HIV-1.

5 Principio della procedura

I GeneXpert Instrument Systems automatizzano e integrano la preparazione dei campioni, l'estrazione e l'amplificazione degli acidi nucleici e il rilevamento della sequenza 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 GeneXpert monouso che contengono i reagenti per la RT-PCR e in cui si svolgono l'estrazione del campione e 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 dei sistemi, consultare la documentazione appropriata: *GeneXpert Dx System Operator Manual*, *GeneXpert Edge System User's Guide*, o *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Il test HIV-1 VL XC include reagenti per il rilevamento di RNA dell'HIV-1 nei campioni e due controlli interni utilizzati per la quantificazione dell'RNA dell'HIV-1. I controlli interni sono utilizzati altresì per monitorare la presenza di inibitori nelle reazioni di RT e PCR. L'amplificazione e il rilevamento dell'RNA dell'HIV-1 si ottengono mediante primer e sonde mirate alla regione LTR altamente conservata e al gene della polimerasi (doppio bersaglio) del genoma dell'HIV-1. Il controllo per la verifica della sonda (PCC) verifica la reidratazione dei reagenti, il riempimento della provetta PCR nella cartuccia, l'integrità della sonda e la stabilità del colorante.

Il test HIV-1 VL XC è standardizzato rispetto al 4° standard internazionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per l'HIV-1 (codice NIBSC: 16/194).³

6 Materiali in dotazione

Il kit HIV-1 VL XC contiene reagenti sufficienti per il trattamento di 10 campioni. Il contenuto del kit è il seguente:

HIV-1 VL XC Cartucce con provette di reazione integrate	10
Microsfera 1, microsfera 2 e microsfera 3 (liofilizzate)	1 di ciascuna per cartuccia
Reagente di lisi (guanidinio tiocianato)	2,0 ml per cartuccia
Reagente di risciacquo	0,5 ml per cartuccia
Reagente di eluizione	1,5 ml per cartuccia
Reagente legante	2,4 ml per cartuccia
Reagente proteinasi K	0,48 ml per cartuccia
Pipette di trasferimento da 1 ml monouso	10 per kit
CD	1 per kit
File di definizione del saggio (ADF)	
Istruzioni per l'importazione dei file ADF all'interno del software GeneXpert	
Istruzioni per l'uso (foglietto illustrativo)	

Nota Le schede dati di sicurezza (SDS) sono disponibili nel sito www.cepheid.com o 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 HIV-1 VL XC a 2-28 °C.
- Se le cartucce del test HIV-1 VL XC sono state conservate fredde, portarle a una temperatura di 15-30 °C.
- Aprire il coperchio della cartuccia solo quando si è pronti per l'esecuzione del test.

- Utilizzare la cartuccia entro 4 ore dall'apertura del relativo coperchio e dall'aggiunta del campione.
- Non utilizzare cartucce che presentano perdite.
- Non usare cartucce precedentemente congelate.
- Non utilizzare una cartuccia oltre la data di scadenza.

8 Materiali necessari ma non forniti

- GeneXpert Dx System, GeneXpert Edge System, o GeneXpert Infinity System (il numero di catalogo varia a seconda della configurazione): Strumento GeneXpert, computer con software proprietario GeneXpert versione 4.7b o successiva (GeneXpert Dx System), software GeneXpert Edge versione 1.0 (GeneXpert Edge System) o successiva, Xpertise™ versione 6.4b o successiva (GeneXpert Infinity System), lettore di codici a barre e manuale dell'operatore del sistema GeneXpert appropriato.
- Stampante: se fosse necessario l'uso di una stampante, contattare il Supporto Tecnico di Cepheid per predisporre l'acquisto di una stampante consigliata.
- Candeggina o ipoclorito di sodio
- Etanolo o etanolo denaturato

9 Avvertenze e precauzioni

- Solo per uso diagnostico *in vitro*.
- Tutti i campioni biologici, 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 devono essere trattati attenendosi alle precauzioni standard. Le linee guida per il trattamento dei campioni sono disponibili presso l'ente statunitense per la prevenzione e il controllo delle malattie (U.S. Centers for Disease Control and Prevention) e l'istituto per gli standard clinici e di laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI).^{4,5}
- Durante il trattamento di sostanze chimiche e la manipolazione di campioni biologici, rispettare le procedure di sicurezza previste dalla struttura sanitaria di appartenenza.
- È necessario adottare misure di sicurezza appropriate nel caso di spargimenti che si possono verificare mentre si utilizza la candeggina; per questi casi si consiglia di tenere a disposizione attrezzature idonee per lavare gli occhi o sciacquare la cute in modo adeguato.
- I campioni biologici, i dispositivi di trasferimento e le cartucce usate devono essere trattati come potenziali veicoli di agenti infettivi, che richiedono precauzioni standard. Attenersi alle procedure di smaltimento dei rifiuti ambientali del proprio istituto per il corretto smaltimento delle cartucce usate e dei reagenti non utilizzati. Questi materiali potrebbero essere considerati rifiuti chimici pericolosi richiedenti uno specifico smaltimento. Se i regolamenti nazionali o regionali non forniscono istruzioni chiare sul corretto smaltimento, i campioni biologici e le cartucce usate devono essere smaltiti in base alle linee guida dell'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) sulla manipolazione e lo smaltimento dei rifiuti medici.⁶
- Non sostituire i reagenti del test HIV-1 VL XC con altri reagenti.
- Non utilizzare una cartuccia che sia caduta dopo essere stata estratta dalla confezione.
- Non agitare la cartuccia. Se la cartuccia viene agitata o cade dopo l'apertura del coperchio, si possono ottenere risultati non validi.
- Non applicare l'etichetta con l'ID campione sul coperchio della cartuccia o sull'etichetta del codice a barre.
- Ciascuna cartuccia monouso del test HIV-1 VL XC viene usata per l'esecuzione di un singolo campione. Non riutilizzare le cartucce usate.
- Non utilizzare una cartuccia la cui provetta di reazione è danneggiata.
- Ogni pipetta monouso viene utilizzata per trasferire un solo campione. Non riutilizzare le pipette monouso usate.
- Se si utilizza una pipetta di precisione: Ogni puntale per pipetta monouso viene utilizzato per trasferire un solo campione. Non riutilizzare i puntali per pipette usati.
- Indossare camice da laboratorio e guanti puliti. Cambiare i guanti quando si passa da un campione all'altro durante il trattamento dei campioni.
- Nel caso in cui l'area di lavoro o le apparecchiature vengano contaminate dai campioni, pulire a fondo le superfici interessate con una soluzione appena preparata di ipoclorito di sodio allo 0,5% (o una soluzione diluita in rapporto 1:10 di candeggina per uso domestico). Pulire, quindi, la superficie con etanolo al 70%. Lasciare asciugare completamente le superfici di lavoro prima di continuare.
- Per le istruzioni di pulizia e disinfezione del sistema di strumentazione, consultare la documentazione appropriata: *GeneXpert Dx System Operator Manual*, *GeneXpert Edge System User's Guide* o *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

10 Pericoli chimici^{7,8}

Parola: ATTENZIONE

Indicazioni di pericolo UN GHS

- Nocivo se ingerito.
- Provoca lieve irritazione cutanea.
- Provoca irritazione oculare.

Frase di prudenza UN GHS

Prevenzione

- Lavare accuratamente 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.

11 Raccolta, trasporto e conservazione dei campioni

Il sangue intero deve essere raccolto in provette di preparazione del plasma BD Vacutainer® PPT™ per i metodi di test diagnostici molecolari o in provette di raccolta sterili con K2 EDTA come anticoagulante. Il sangue intero deve essere centrifugato per separare il plasma dai globuli rossi secondo le istruzioni del produttore.

- Per il test HIV-1 VL XC è necessario come minimo 1 ml di plasma. Se si sta utilizzando la pipetta di trasferimento inclusa nel kit, riempire la pipetta fino ad appena sotto il bulbo per trasferire il volume necessario. In alternativa, se si utilizza una pipetta di precisione è necessario come minimo 1 ml di plasma. Vedere la Sezione 12.2, Preparazione della cartuccia, al punto 6.
- Prima della separazione del plasma, il sangue intero raccolto in provette di preparazione del plasma BD Vacutainer PPT per i metodi di test diagnostici molecolari o in provette di raccolta sterili con K2 EDTA come anticoagulante, può essere tenuto a 2-30 °C per un massimo di 24 ore.
- Per la conservazione, il plasma deve essere estratto dalla provetta di raccolta principale dopo la centrifugazione. Il plasma separato dal sangue intero può essere tenuto in provette secondarie a 2-35 °C per un massimo di 24 ore, a 2-8 °C per un massimo di 7 giorni o congelato (≤ -18 °C e ≥ -70 °C) per un massimo di 6 settimane prima dell'analisi.
- I campioni di plasma rimangono stabili per un massimo di cinque cicli di congelamento/scongelo. Scongelo il campione a 15-30 °C.
- Il trasporto dei campioni di sangue intero o plasma deve soddisfare i requisiti previsti dai regolamenti nazionali, regionali e locali per il trasporto degli agenti eziologici.

12 Procedura

12.1 Preparazione del campione

1. Dopo la centrifugazione dei campioni di sangue intero, il plasma può essere pipettato direttamente nella cartuccia per il test. Un volume sufficiente è essenziale per ottenere risultati di analisi validi (vedere la Sezione 12.2, Preparazione della cartuccia).
2. Scongelo completamente e stabilizzare i campioni di plasma congelato a 15-30 °C prima dell'analisi.
3. Togliere dal frigorifero i campioni di plasma conservati a 2-8 °C e lasciarli stabilizzare a 15-30 °C prima dell'analisi.
4. I campioni di plasma conservati a 2-8 °C o congelati e scongelati devono essere miscelati in vortex per 15 secondi prima dell'uso.
5. Se i campioni di plasma appaiono torbidi, chiarificare con una breve centrifugazione (10 secondi) prima dell'uso.

12.2 Preparazione della cartuccia

Nota

Quando si utilizza GeneXpert Dx System o GeneXpert Edge System, iniziare il test entro 4 ore dall'introduzione del campione nella cartuccia. Se si utilizza GeneXpert Infinity System, accertarsi di avviare il test e mettere la cartuccia sul trasportatore entro 30 minuti dall'aggiunta del campione trattato con reagente alla cartuccia. Il software Xpertise tiene traccia del periodo di stabilità rimanente, in modo che i test vengano eseguiti prima della scadenza a bordo di 4 ore.

Nota

Se non si pipetta plasma o si pipetta meno di 1 ml di plasma nella cartuccia, si attiva un errore per volume insufficiente (rispettivamente, ERRORE 2096 ed ERRORE 2097) che impedisce il trattamento del campione nello strumento.

1. Indossare guanti protettivi monouso.
2. Lasciare che le cartucce del test HIV-1 VL XC e il campione si stabilizzino a 15-30 °C prima di pipettare il plasma nella cartuccia.
 - Non pipettare plasma in una cartuccia fredda (al di sotto di 15 °C).
3. Controllare che la cartuccia per il test non sia danneggiata. Se danneggiata, non utilizzarla.
4. Applicare alla cartuccia un'etichetta con l'identificazione del campione.
5. Aprire il coperchio della cartuccia per il test.
6. Aggiungere il campione nella cartuccia per il test.
 - Se si sta utilizzando la *pipetta di trasferimento* inclusa nel kit (Figura 1), riempire la pipetta fino ad appena sotto il bulbo per trasferire almeno 1 ml di plasma dalla provetta (Figura 1). Mentre si riempie la pipetta, accertarsi che nel puntale non si creino bolle d'aria di grandi dimensioni. Espellere il contenuto della pipetta nella camera della cartuccia riservata al campione (Figura 2).
 - Se si sta utilizzando una *pipetta di precisione*, bagnare preventivamente il puntale per pipetta una volta riempiendolo con plasma e svuotandolo nella provetta. Quindi usare il puntale per pipetta previamente bagnato per riempirlo con almeno 1 ml di plasma dalla provetta. Espellere il contenuto della pipetta nella camera della cartuccia riservata al campione (Figura 2).

Nota Non rimuovere la sottile pellicola in plastica che copre l'anello interno della cartuccia.

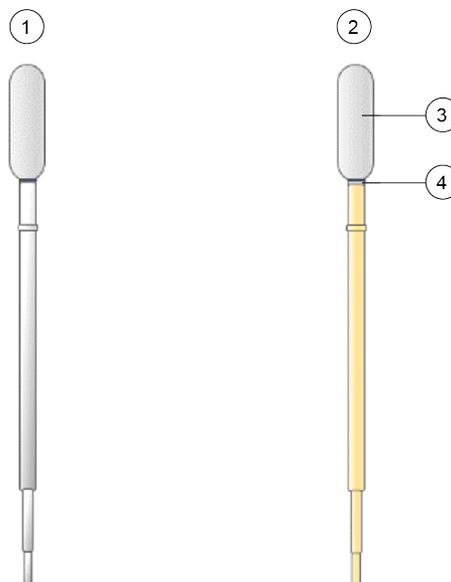


Figura 1. Pipetta di trasferimento

Numero	Descrizione
1	Pipetta vuota
2	Pipetta riempita
3	Bulbo

Numero	Descrizione
4	Riempire di plasma fino ad appena sotto il bulbo.



Figura 2. Cartuccia (vista dall'alto)

7. Chiudere il coperchio della cartuccia. Accertarsi che il coperchio sia bloccato in posizione.

13 Esecuzione del test

- Per GeneXpert Dx System, vedere la Sezione 13.1.
- Per GeneXpert Edge System, vedere la Sezione 13.2.
- Per GeneXpert Infinity System, vedere la Sezione 13.3.

13.1 GeneXpert Dx System

13.1.1 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: 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.

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.
11. Smaltire le cartucce usate negli appositi contenitori dei rifiuti di campioni di analisi attenendosi alla prassi standard del proprio presidio.

13.1.2 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*.

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.

13.2 GeneXpert Edge System

(può non essere disponibile in alcuni Paesi).

13.2.1 Avvio del test**Importante**

Prima di iniziare il test, accertarsi che il file di definizione del saggio (ADF) corretto sia stato importato nel software.

In questa sezione sono elencati i passaggi principali di esecuzione del test. Per le istruzioni dettagliate, vedere la *GeneXpert Edge System User's Guide*.

Nota

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

1. Indossare un paio di guanti puliti.
2. Accendere lo strumento GeneXpert Edge. L'interruttore di alimentazione si trova sul retro dello strumento.
3. Accendere il tablet ed effettuare l'accesso.
 - *Windows 7*: apparirà la schermata dell'**account di Windows 7**. Toccare l'icona **Ammin Cepheid (Cepheid-Admin)** per continuare.
 - *Windows 10*: verrà visualizzata la schermata di **Blocco di Windows**. **Scorrere verso l'alto** per continuare. Viene visualizzata la schermata **Password di Windows**.
4. Toccare **Password** per visualizzare la tastiera, quindi digitare la propria password.
5. Toccare il pulsante con la **freccia** a destra dell'area di immissione della password.
Il software GeneXpert Edge viene caricato automaticamente e poco dopo comparirà la schermata **Benvenuto (Welcome)**.

6. Toccare il pulsante **TOCCARE QUI PER INIZIARE (TOUCH HERE TO BEGIN)**. Inizialmente apparirà il pulsante **VISUALIZZA TEST PRECEDENTI (VIEW PREVIOUS TESTS)**. Entro 3 minuti, quando lo strumento sarà pronto per funzionare, apparirà il pulsante **NUOVO TEST (NEW TEST)** nella schermata **Pagina iniziale (Home)**.
7. Toccare il pulsante **ESEGUI NUOVO TEST (RUN NEW TEST)** nella schermata **Pagina iniziale (Home)**.
8. Seguire le istruzioni riportate sullo schermo:
 - a) **Eseguire la scansione dell'ID paziente/campione (Scan patient/sample ID)** utilizzando il lettore di codici a barre o immettere manualmente l'ID del paziente/campione.
 - b) **Confermare l'ID paziente/campione.**
 - c) **Eseguire la scansione del codice a barre della cartuccia.**
Il campo **Selezione saggio (Select Assay)** si riempie automaticamente. Se le informazioni visualizzate sono corrette, toccare **SÌ (YES)**.

Nota

Se non si riesce a eseguire la scansione del codice a barre della cartuccia o se la scansione del codice a barre provoca un messaggio di errore, 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.

- d) **Confermare il test.** Una volta selezionato l'ADF, confermare il saggio.
 - e) **Preparare la cartuccia** La preparazione della cartuccia è descritta anche nella sezione per la preparazione del campione di analisi. Seguire il video o le istruzioni relative alla preparazione del campione di analisi.
 - f) **Caricare la cartuccia** Aprire lo sportello del modulo con la spia verde lampeggiante. Caricare la cartuccia con il codice a barre rivolto verso l'operatore. Chiudere lo sportello.
La spia verde smette di lampeggiare e il test viene avviato. **Test in esecuzione (Test in progress)** viene visualizzato sullo schermo.
 - g) **Rimuovere la cartuccia**
Al termine del test (la spia verde si spegne), lo sportello si sblocca automaticamente. Seguire le istruzioni visualizzate su come rimuovere la cartuccia. Smaltire le cartucce e i guanti usati in un apposito contenitore dei rifiuti per campioni di analisi, attenendosi alla prassi standard del proprio presidio.
9. Toccare **CONTINUA (CONTINUE)** per visualizzare il risultato del test appena completato. Toccare di nuovo il pulsante **CONTINUA (CONTINUE)** per tornare alla schermata della **pagina iniziale (Home)**.
In questo modo si completa la procedura per l'esecuzione di un test.

13.2.2 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 Edge System User's Guide*.

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. Toccare il pulsante **VISUALIZZA TEST PRECEDENTI (VIEW PREVIOUS TESTS)** nella schermata **Pagina iniziale (Home)**.
2. Nella schermata **Selezione analisi (Select Test)**, selezionare il test toccandone il nome o utilizzando le frecce per selezionarlo.

13.3 GeneXpert Infinity System

13.3.1 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.

1. 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®.
2. Effettuare l'accesso nel computer, quindi al software del sistema GeneXpert Xpertise con il proprio nome utente e la password.
3. 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)**.
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.
5. 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)**.
6. 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.
7. Fare clic sul pulsante **CONTINUA (CONTINUE)**. Viene visualizzata l'area di lavoro **Ordina test - Saggio (Order Test - Assay)**.
8. 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.

13.3.2 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.

14 Controllo qualità

Ogni test comprende un controllo dell'adeguatezza del volume di campione (Sample Volume Adequacy, SVA), lo standard quantitativo interno alto e basso (IQS-H e IQS-L), parametri specifici del lotto (LSP) e un controllo per la verifica della sonda (Probe Check Control, PCC).

- **Adeguatezza del volume dei campioni (SVA):** Assicura che il campione sia stato aggiunto correttamente nella cartuccia. Il controllo SVA verifica che nella camera del campione sia stato introdotto il volume corretto di campione.

Il controllo SVA si considera superato se soddisfa i criteri di accettazione. Se l'SVA non viene superato, si visualizza ERRORE 2096 (ERROR 2096) in caso di assenza del campione o ERRORE 2097 (ERROR 2097) se la quantità di campione è insufficiente. Il sistema impedisce il trattamento del test.

- **Standard quantitativo interno alto e basso (IQS-H e IQS-L):** IQS-H (Internal Quantitative Standard-High) e IQS-L (Internal Quantitative Standard-Low) sono due controlli Armored RNA® non correlati all'HIV che sono inclusi in ogni cartuccia e vengono sottoposti all'intero processo analitico. Vengono utilizzati per la quantificazione adottando parametri specifici del lotto per il calcolo della concentrazione di RNA dell'HIV-1 nel campione. Inoltre, i controlli IQS-H e IQS-L rilevano l'inibizione della reazione RT-PCR associata al campione di analisi, fungendo pertanto da controlli per il trattamento dei campioni (Sample Processing Control, SPC). I controlli IQS-H e IQS-L vengono superati quando i cicli soglia (Ct) rientrano nell'intervallo di validità.
- **Parametri specifici del lotto (Lot Specific Parameter, LSP) per la quantificazione:** ciascun lotto di kit integra LSP integrati, generati da un pannello di calibrazione per HIV-1, tracciabili in base al 4° standard internazionale dell'OMS per l'HIV-1 (codice NIBSC: 16/194), e i controlli IQS-H e IQS-L. I LSP sono unici per ciascun lotto di kit e vengono utilizzati per assicurare una corretta quantificazione.
- **Controllo per la verifica della sonda (PCC):** prima che inizi la reazione PCR, il sistema di strumentazione 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 della sonda e la stabilità dei coloranti. Il controllo PCC si considera superato se i segnali di fluorescenza soddisfano i criteri di accettazione convalidati.

15 Interpretazione dei risultati

I risultati vengono interpretati automaticamente dal sistema di strumentazione GeneXpert, utilizzando i segnali di fluorescenza misurati e gli algoritmi di calcolo integrati, e vengono visualizzati chiaramente nella finestra **Visualizza risultati (View Results)** (dalla Figura 3 alla Figura 11). I risultati possibili sono riportati nella Tabella 1.

Tabella 1. Risultati e interpretazione

Risultato	Interpretazione
HIV-1 RILEVATO (HIV-1 DETECTED) XX copie/ml (copies/mL) (log X,XX) Vedere la Figura 3 e la Figura 9.	L'RNA dell'HIV-1 è stato rilevato in XX copie/ml (log X,XX) <ul style="list-style-type: none"> • L'RNA dell'HIV-1 ha un valore quantitativo che rientra nell'intervallo quantitativo del test -(40-1x10⁷ copie/ml). • IQS-H e IQS-L: AMMESSO (PASS). • Verifica della sonda: AMMESSO (PASS); tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.
HIV-1 RILEVATO (HIV-1 DETECTED) > 1 × 10⁷ copie/ml (copies/mL) Vedere la Figura 4.	L'RNA dell'HIV-1 rilevato è al di sopra dell'intervallo di misurazione analitico. <ul style="list-style-type: none"> • IQS-H e IQS-L: AMMESSO (PASS). • Verifica della sonda: AMMESSO (PASS). Tutti i risultati della verifica della sonda sono riusciti.
HIV-1 RILEVATO (HIV-1 DETECTED) < 40 copie/ml (copies/mL) Vedere la Figura 5.	L'RNA dell'HIV-1 rilevato è al di sotto dell'intervallo di misurazione analitico. <ul style="list-style-type: none"> • IQS-H e IQS-L: AMMESSO (PASS). • Verifica della sonda: AMMESSO (PASS). Tutti i risultati della verifica della sonda sono riusciti.
HIV-1 NON RILEVATO (HIV-1 NOT DETECTED) Vedere la Figura 6 e la Figura 10.	L'RNA dell'HIV-1 non è stato rilevato. Da questo risultato non si evince che il virus è stato eradicato dal paziente. <ul style="list-style-type: none"> • IQS-H e IQS-L: AMMESSO (PASS). • Verifica della sonda: AMMESSO (PASS). Tutti i risultati della verifica della sonda sono riusciti.

Risultato	Interpretazione
NON VALIDO (INVALID) Vedere la Figura 7.	La presenza o l'assenza di RNA dell'HIV-1 non può essere determinata. Ripetere il test secondo le istruzioni riportate nella Sezione 16.2. <ul style="list-style-type: none"> IQS-H e/o IQS-L: RESPINTO (FAIL); le soglie del ciclo (Ct) non rientrano nell'intervallo di validità. Verifica della sonda: AMMESSO (PASS). Tutti i risultati della verifica della sonda sono riusciti.
ERRORE (ERROR) Vedere la Figura 8.	La presenza o l'assenza di RNA dell'HIV-1 non può essere determinata. Ripetere il test secondo le istruzioni riportate nella Sezione 16.2. <ul style="list-style-type: none"> Verifica della sonda: RESPINTO (FAIL); uno o più risultati della verifica della sonda non sono validi.
NESSUN RISULTATO (NO RESULT) Vedere la Figura 11.	La presenza o l'assenza di RNA dell'HIV-1 non può essere determinata. Ripetere il test secondo le istruzioni riportate nella Sezione 16.2. NESSUN RISULTATO (NO RESULT) indica che i dati raccolti sono insufficienti. Ad esempio, l'operatore ha interrotto un test in corso.

Nota I risultati possono essere convertiti nel software da copie/ml a UI/ml. Per le istruzioni su come modificare questa impostazione, vedere la documentazione appropriata: *GeneXpert Dx System Operator Manual* o *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Il fattore di conversione per il test HIV-1 VL XC è di 1 copia = 2,06 unità internazionali (UI).

Nota Le schermate del saggio sono soltanto un esempio. Il numero di versione può differire dalle schermate illustrate in questo foglietto illustrativo.

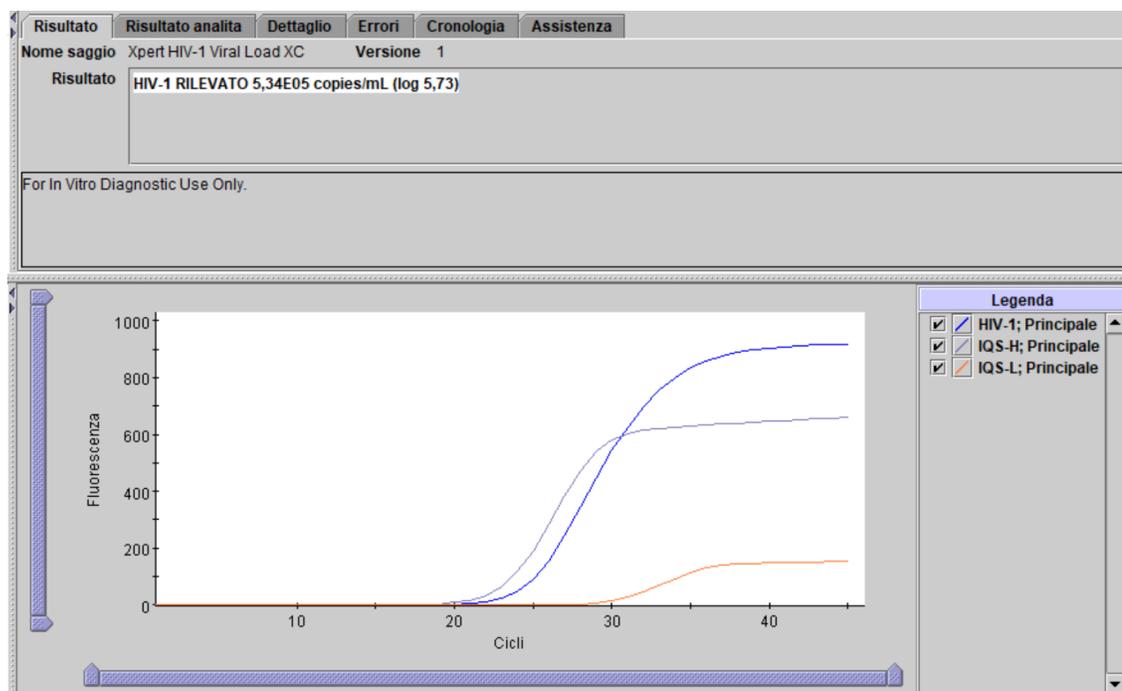


Figura 3. Risultato: HIV-1 rilevato e quantificato (GeneXpert Dx System e GeneXpert Infinity System)

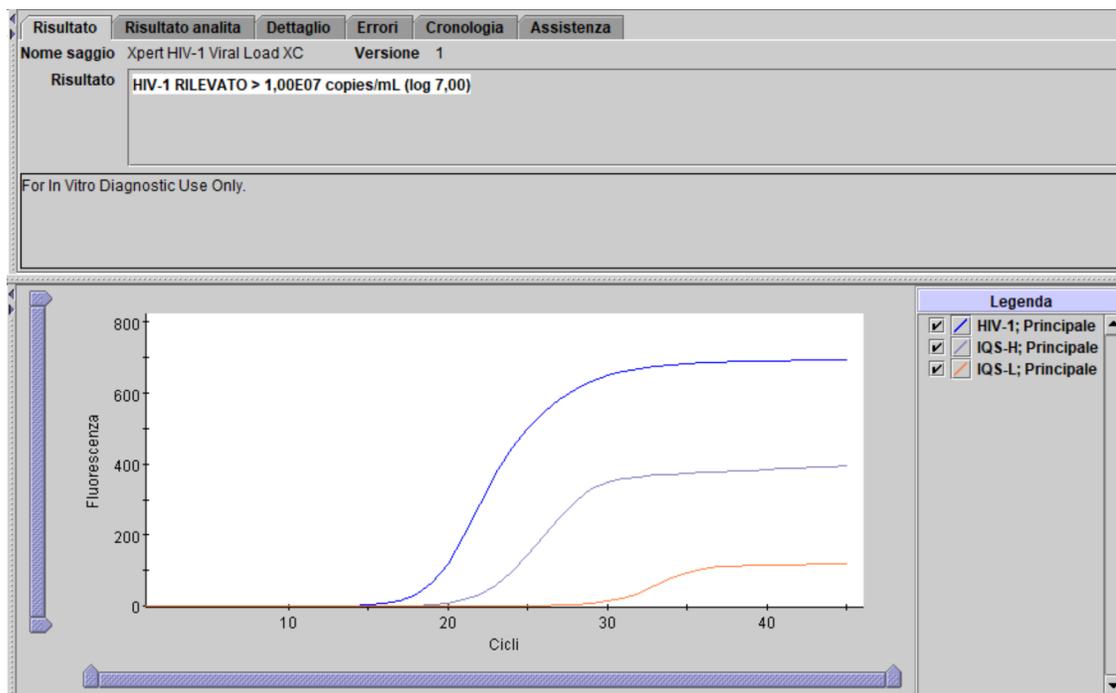


Figura 4. Risultato: HIV-1 rilevato ma con titolo al di sopra dell'intervallo quantitativo del test (GeneXpert Dx System e GeneXpert Infinity System)

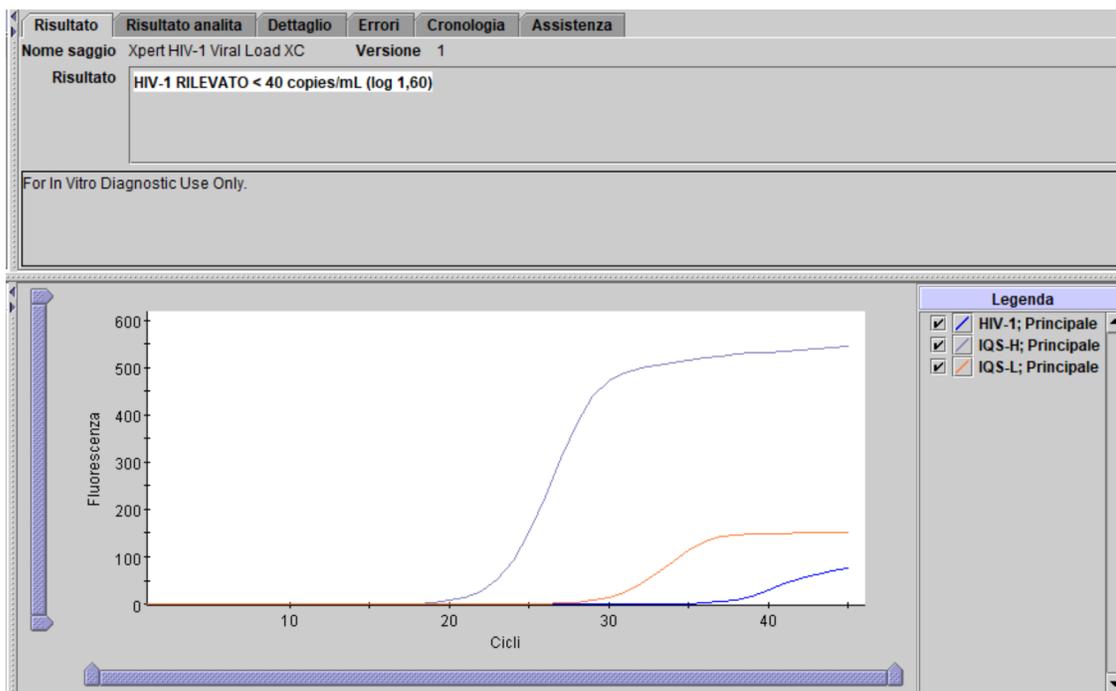


Figura 5. Risultato: HIV-1 rilevato ma con titolo al di sotto dell'intervallo quantitativo del test (GeneXpert Dx System e GeneXpert Infinity System)

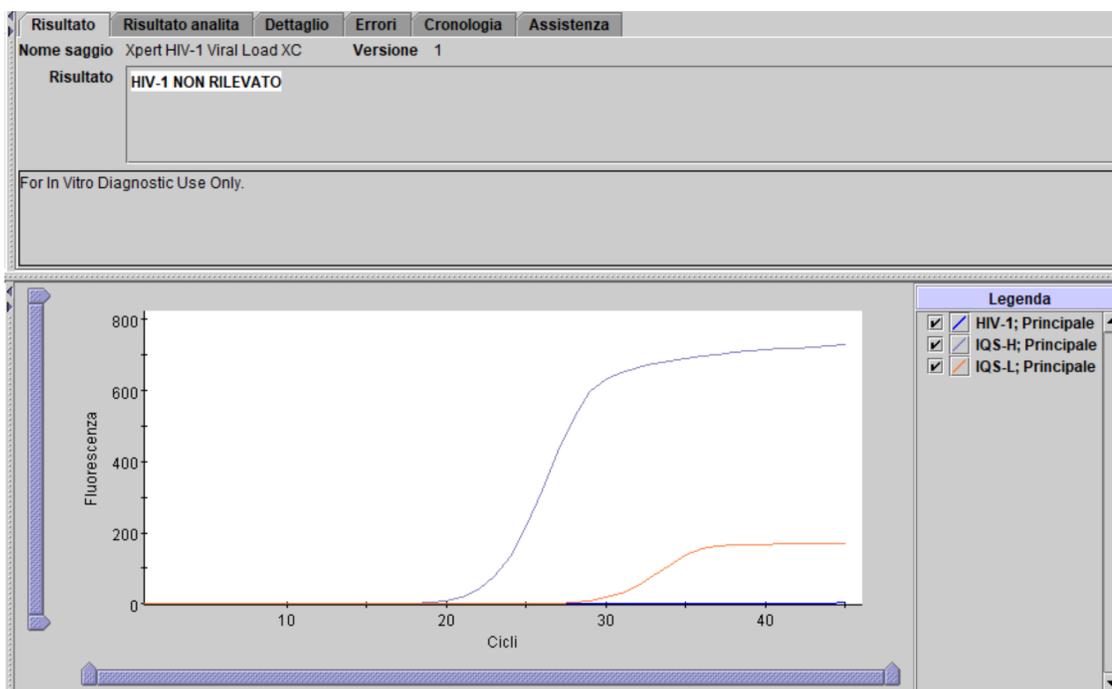


Figura 6. Risultato: HIV-1 non rilevato (GeneXpert Dx System e GeneXpert Infinity System)

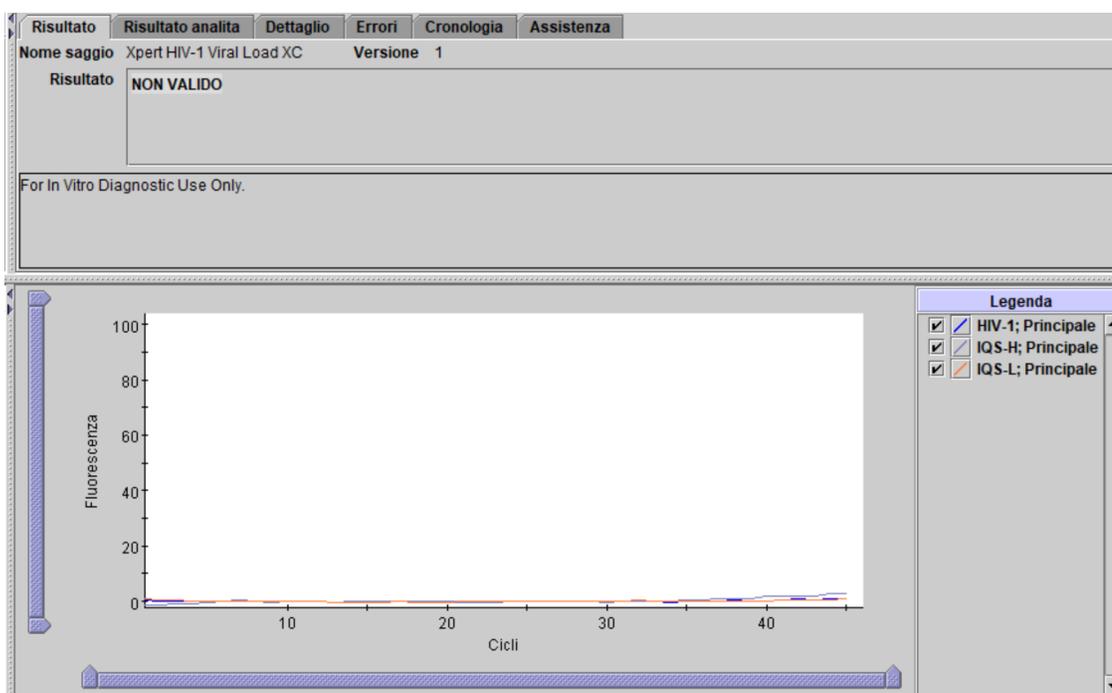


Figura 7. Risultato non valido (GeneXpert Dx System e GeneXpert Infinity System)

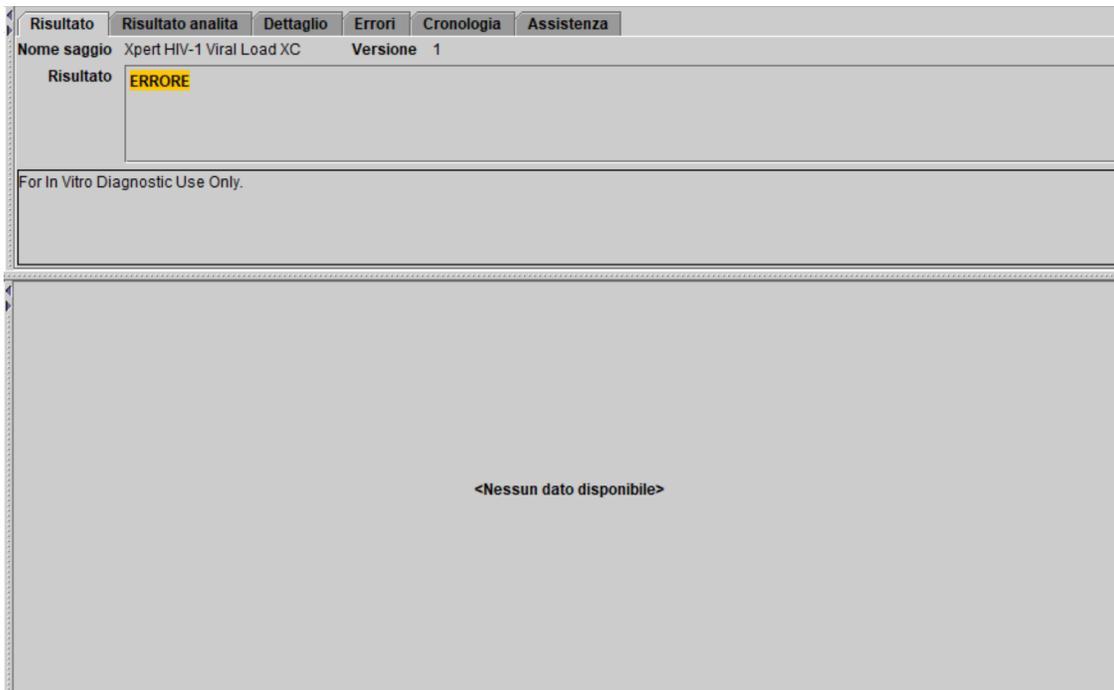


Figura 8. Risultato: Errore (GeneXpert Dx System e GeneXpert Infinity System)

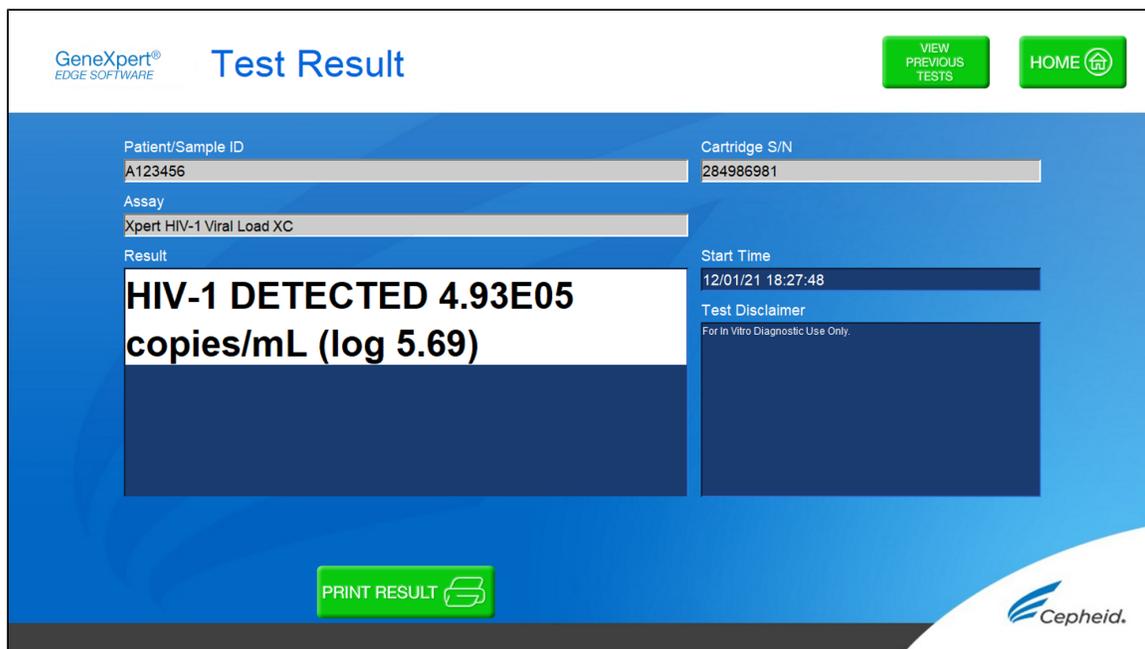


Figura 9. Risultato: HIV-1 rilevato (GeneXpert Edge System)

The screenshot shows the GeneXpert Test Result page. At the top left is the GeneXpert logo and 'EDGE SOFTWARE'. The title 'Test Result' is in the center. On the top right are two buttons: 'VIEW PREVIOUS TESTS' and 'HOME'. The main content area is divided into several sections:

- Patient/Sample ID:** B123456
- Cartridge S/N:** 239021308
- Assay:** Xpert HIV-1 Viral Load XC
- Result:** HIV-1 NOT DETECTED (highlighted in a green box)
- Start Time:** 12/01/21 18:27:48
- Test Disclaimer:** For In Vitro Diagnostic Use Only.

At the bottom center is a 'PRINT RESULT' button with a printer icon. The Cepheid logo is in the bottom right corner.

Figura 10. Risultato: HIV-1 non rilevato (GeneXpert Edge System)

The screenshot shows the GeneXpert Test Result page. At the top left is the GeneXpert logo and 'EDGE SOFTWARE'. The title 'Test Result' is in the center. On the top right are two buttons: 'VIEW PREVIOUS TESTS' and 'HOME'. The main content area is divided into several sections:

- Patient/Sample ID:** C123456
- Cartridge S/N:** 201863204
- Assay:** Xpert HIV-1 Viral Load XC
- Result:** NO RESULT - REPEAT TEST (highlighted in a white box with a black border)
- Start Time:** 12/02/21 11:45:39
- Test Disclaimer:** For In Vitro Diagnostic Use Only.

At the bottom center is a 'PRINT RESULT' button with a printer icon. The Cepheid logo is in the bottom right corner.

Figura 11. Nessun risultato-Ripetere il test (GeneXpert Edge System)

16 Ripetizioni del test

16.1 Motivi per ripetere il test

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

- Un risultato **NON VALIDO (INVALID)** indica uno o più dei seguenti casi:

- i Ct di IQS-H e/o IQS-L non rientrano nell'intervallo di validità;
- Il campione non è stato trattato correttamente o la PCR è stata inibita.
- Un **ERRORE (ERROR)** indica che il test è stato interrotto. Le possibili cause includono: aggiunta di un volume insufficiente di campione, riempimento non corretto della provetta di reazione, rilevamento di un problema di integrità con la sonda del reagente o superamento del limite massimo di pressione.
- **NESSUN RISULTATO (NO RESULT)** indica che i dati raccolti sono insufficienti. L'operatore, ad esempio, ha interrotto l'esecuzione di un test oppure si è verificata un'interruzione di corrente.

16.2 Procedura di ripetizione del test

Se il risultato di un test è **NON VALIDO (INVALID)**, **ERRORE (ERROR)** o **NESSUN RISULTATO (NO RESULT)**, usare una cartuccia nuova per rianalizzare il campione interessato (non riutilizzare la cartuccia).

1. Estrarre la nuova cartuccia dal kit.
2. Vedere la Sezione 12, Procedura, comprese la Sezione 12.2, Preparazione della cartuccia e la Sezione 12.3, Avvio del test.

17 Limitazioni

- Si consiglia di adottare buone pratiche di laboratorio che includano il cambio dei guanti tra la manipolazione di un campione e quello successivo, al fine di evitare la contaminazione dei campioni o dei reagenti.
- Mutazioni rare, delezioni o inserzioni nelle regioni bersaglio del test HIV-1 VL XC possono influenzare il legame con il primer e/o la sonda, con conseguente sottoquantificazione o mancato rilevamento del virus.
- I pazienti che hanno ricevuto terapie CAR-T possono ottenere risultati positivi con Xpert (HIV-1 Qual XC, HIV-1 VL ecc.) a causa della presenza del bersaglio LTR all'interno di determinati prodotti a base di cellule T esprimenti un recettore chimerico per l'antigene (CAR-T). Nelle persone che hanno ricevuto un trattamento CAR-T sono quindi necessari ulteriori esami di conferma per determinare lo stato HIV del paziente.
- Il test HIV-1 VL XC è stato convalidato unicamente per l'uso con plasma K2 EDTA e PPT-EDTA. I test con altri tipi di campioni possono dar luogo a risultati non accurati.
- Un risultato negativo del test non esclude l'infezione da HIV-1. I risultati del test HIV-1 VL XC devono essere interpretati congiuntamente alla presentazione clinica e ad altri marker di laboratorio.
- Prima di passare da una tecnologia all'altra, Cepheid raccomanda che gli utenti eseguano studi di correlazione dei metodi nel proprio laboratorio per qualificare le differenze tecnologiche.
- L'affidabilità dei risultati dipende dall'uso di adeguate modalità di prelievo, trasporto, conservazione e trattamento dei campioni.
- La quantificazione dell'RNA dell'HIV-1 dipende dal numero di particelle virali presenti in un campione e può essere influenzata dai metodi di raccolta del campione, da fattori legati al paziente (età, presenza di sintomi) e/o dallo stadio dell'infezione.
- Un campione che genera per due volte un risultato **NON VALIDO (INVALID)** può contenere un inibitore e si sconsiglia di rianalizzarlo.

18 Caratteristiche prestazionali

18.1 Sensibilità analitica (Limite di rilevamento [LOD] e inclusività)

Il limite di rilevamento (Limit of Detection, LoD) del test HIV-1 VL XC è stato determinato per il gruppo M sottotipo B analizzando diluizioni seriali preparate dal 4° standard internazionale dell'OMS per l'HIV-1 (codice NIBSC: 16/194) in plasma K2 EDTA negativo all'HIV-1. In totale, sono stati analizzati sei diversi livelli di concentrazione dello standard internazionale dell'OMS e uno negativo, utilizzando tre lotti del kit. Ciascun livello di concentrazione è stato analizzato in tre giorni, con 24 replicati per lotto del kit, per un totale di 72 replicati per ciascun livello di concentrazione.

I risultati sono riportati nella Tabella 2. Lo studio ha dimostrato che il test HIV-1 VL XC ha rilevato l'RNA dell'HIV-1 per lo standard internazionale dell'OMS a una concentrazione di 13,6 copie/ml in plasma K2 EDTA, con un tasso di positività del 95% come determinato con la regressione PROBIT.

Tabella 2. Limite di rilevamento del test HIV-1 VL XC con il 4° standard internazionale dell'OMS per l'HIV-1

Gruppo/sottotipo	Concentrazione nominale di HIV-1 (copie/ml)	Numero di replicati validi	Numero di replicati positivi	Tasso di positività (%)	LoD con probabilità del 95% stimato mediante Probit (intervallo di confidenza del 95%)
Gruppo M/ sottotipo B	0	72	0	0	13,6 copie/ml (11,7-15,6)
	1	72	13	18	
	2,5	72	31	43	
	5	72	45	63	
	10	72	60	83	
	20	72	70	97	
	40	72	72	100	

Il limite di rilevamento per HIV-1 gruppo M sottotipi A, C, D, F, G, H, J, K, CRF-A/B, CRF-A/E, CRF-A/G, CRF-B/C, CRF-06, gruppo N, gruppo O e gruppo P è stato determinato analizzando diluizioni seriali di stock di coltura cellulare o campioni clinici di analisi, a rappresentare ciascun gruppo e sottotipo di HIV-1 in plasma K2 EDTA negativo all'HIV-1. In totale sono stati analizzati sei livelli di concentrazione di ciascun gruppo e sottotipo di HIV-1, utilizzando un lotto di kit, per tre giorni, per un totale di 24 replicati per livello di concentrazione.

L'assegnazione della concentrazione nominale degli stock di coltura cellulare e dei campioni clinici di analisi è stata determinata con test della carica virale di HIV-1 dotati di marchio CE.

La concentrazione di RNA dell'HIV-1 rilevabile con un tasso di positività del 95% è stata determinata mediante regressione Probit. I risultati per HIV-1 gruppo M sottotipi A, C, D, F, G, H, J, K, CRF-A/B, CRF-A/E, CRF-A/G, CRF-B/C, CRF-06, gruppo N, gruppo O e gruppo P sono mostrati nella Tabella 3.

Tabella 3. Limite di rilevamento per HIV-1 gruppo M sottotipi A, C, D, F, G, H, J, K, CRF-A/B, CRF-A/E, CRF-A/G, CRF-B/C, CRF-06, gruppo N, gruppo O e gruppo P in plasma K2 EDTA

Gruppo	Sottotipo	LoD secondo Probit (copie/ml)	Intervallo di confidenza al 95% (copie/ml)
Gruppo M	A	15,9	12,1-19,7
	C	13,2	10,2-16,3
	D	17,7	13,5-21,8
	F	18,1	14,5-21,6
	G	18,0	13,7-22,3
	H	7,9	6,2-9,5
	J	14,2	10,6-17,7
	K	16,9	12,7-21,0
	CRF A/B	13,1	9,9-16,3
	CRF A/E	14,2	10,7-17,6
	CRF A/G	17,4	13,2-21,6
	CRF B/C	17,0	13,3-20,8

Gruppo	Sottotipo	LoD secondo Probit (copie/ml)	Intervallo di confidenza al 95% (copie/ml)
	CRF 06	10,8	8,4-13,2
Gruppo N	N/A	16,5	12,2-20,8
Gruppo O	N/A	9,0	6,8-11,1
Gruppo P	N/A	4,9	3,9-5,9

18.2 Limite di quantificazione (LoQ)

Per “limite inferiore di quantificazione” (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) si intende la concentrazione più bassa di RNA dell’HIV-1 quantificata con precisione ed esattezza accettabili e determinata mediante il metodo dell’errore analitico totale (Total Analytical Error, TAE) e un approccio basato sulla differenza tra due misurazioni. Il TAE per HIV-1 VL XC è stato calcolato utilizzando stime determinate mediante analisi dei dati provenienti dallo studio del LoD (standard internazionale dell’OMS) e i dati ricavati dall’analisi eseguita su tre campioni clinici di HIV-1 sottotipo B in plasma K2 EDTA (valore assegnato con un test della carica virale di HIV-1 dotato di marchio CE) a una concentrazione di 40 copie/ml di RNA di HIV-1, utilizzando due lotti di kit con 16 replicati per lotto.

Il TAE è stato stimato con il modello Westgard in base alle linee guida CLSI con il criterio $[(\text{bias assoluto} + 2 \text{ DS}) \leq 1 \log_{10} \text{ copie/ml}]$.⁹ L’approccio della differenza tra due misurazioni è stato valutato con il criterio $[2 \times \text{SQRT}(2) \times \text{DS}) \leq 1 \log_{10} \text{ copie/ml}]$.

Le analisi LLoQ per ciascun campione di analisi sono indicate nella Tabella 4. Il risultato dimostra che il test HIV-1 VL XC può determinare 40 copie/ml di RNA di HIV-1 con esattezza e precisione accettabili.

Tabella 4. Determinazione dell’LLoQ per il test HIV-1 VL XC

Campione di HIV-1 sottotipo B	Lotto di kit	N	Concentrazione nominale di HIV-1 (\log_{10} copie/ml)	Concentrazione osservata di HIV-1 (\log_{10} copie/ml)	Bias	DS totale	Errore analitico totale ^a	Metodo con due misurazioni ^b
OMS	1	24	1,60	1,51	-0,09	0,14	0,37	0,39
	2	24	1,60	1,48	-0,12	0,17	0,47	0,49
	3	24	1,60	1,56	-0,04	0,31	0,65	0,87
Campione clinico di analisi 1	1	16	1,60	1,65	0,05	0,10	0,25	0,29
	2	16	1,60	1,63	0,03	0,11	0,25	0,32
Campione clinico di analisi 2	1	16	1,60	1,80	0,20	0,12	0,44	0,35
	2	16	1,60	1,73	0,13	0,12	0,37	0,34
Campione clinico di analisi 3	1	16	1,60	1,45	-0,15	0,29	0,72	0,81
	2	16	1,60	1,62	0,02	0,16	0,33	0,45

^a Il TAE è stato calcolato secondo il modello Westgard in cui $[\text{TAE} = |\text{Bias}| + (2 \times \text{DS}) \leq 1 \log_{10} \text{ copie/ml}]$, assicurandosi che vi sia una probabilità del 95% che la misurazione sia inferiore a $1 \log_{10} \text{ copie/ml}$ rispetto al valore effettivo.

^b L’approccio delle due misurazioni $[2 \times (\text{SQRT}(2) \times \text{DS}) \leq 1 \log_{10} \text{ copie/ml}]$ indica che una differenza inferiore a $1 \log_{10} \text{ copie/ml}$ può essere spiegata da un errore casuale nella misurazione.

18.3 Precisione e riproducibilità

La precisione e la riproducibilità del test HIV-1 VL XC sono state stabilite in uno studio in cieco svolto in tre centri, utilizzando un pannello a sette componenti di materiale di riferimento per HIV-1 inoculato in plasma EDTA negativo all’HIV-1, con concentrazioni di RNA a coprire l’intervallo di quantificazione del test HIV-1 VL XC. Due operatori presso ognuno dei tre centri dello studio hanno analizzato un pannello di sette campioni, due volte al giorno per sei giorni di analisi.

Due centri hanno utilizzato strumenti GeneXpert Dx e un centro ha utilizzato uno strumento Infinity-80. Nello studio sono stati utilizzati tre lotti di kit del test HIV-1 VL XC. Lo studio della precisione/riproducibilità è stato valutato ai sensi delle linee guida CLSI.¹⁰

La riproducibilità del test HIV-1 VL XC è stata valutata utilizzando l'analisi della varianza (ANOVA) nested con termini per Sito/Strumento, Lotto, Operatore, Giorno, Sessione ed Entro la sessione. Sono state calcolate la deviazione standard e la percentuale di variabilità dovuta a ciascun componente delle concentrazioni trasformate di HIV-1 log₁₀ (vedere la Tabella 5).

Tabella 5. Contributo alla varianza totale e precisione totale del test HIV-1 VL XC

Concentrazione di RNA dell'HIV-1 attesa (copie/ml)	N	Media ^a	Origine della varianza													
			Centro		Lotto		Operatore		Giorno		Sessione		Entro la sessione		Totale	
			DS ^b	(%)	DS	(%)	DS	(%)	DS	(%)	DS	(%)	DS	(%)	DS	CV (%) ^c
40 cp/ml	143 ^d	1,59	0,01	0,55	0,03	2,15	0,04	5,97	0,05	7,80	0,00	0,00	0,16	83,53	0,17	10,69
200 cp/ml	144	2,28	0,02	5,52	0,03	9,27	0,01	2,08	0,00	0,00	0,00	0,00	0,09	83,14	0,10	4,39
1x10 ³ cp/ml	144	2,99	0,00	0,00	0,02	9,75	0,00	0,00	0,02	13,86	0,00	0,00	0,06	76,38	0,06	2,01
1x10 ⁴ cp/ml	144	3,98	0,01	4,72	0,02	15,66	0,00	0,00	0,00	1,00	0,01	6,19	0,04	72,43	0,05	1,26
1x10 ⁶ cp/ml	143 ^e	6,01	0,01	3,40	0,03	15,35	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06	81,25	0,07	1,16
1x10 ⁷ cp/ml	144	6,96	0,00	0,00	0,04	17,70	0,00	0,00	0,03	10,97	0,00	0,00	0,09	71,32	0,10	1,44

^a Media RNA dell'HIV-1 cp/ml log₁₀

^b DS in log₁₀

^c CV = (DS totale/media)*100

^d 1 campione con risultato "HIV-1 Non rilevato" (HIV-1 Not Detected) è stato escluso

^e 1 campione con risultato "Errore" (Error) è stato escluso

18.4 Range lineare

Il range lineare del test HIV-1 VL XC è stato determinato mediante analisi di un pannello a nove componenti comprendente da 15 copie/ml a 1,2 x 10⁷ copie/ml, preparato mediante diluizioni parallele di materiale di riferimento per HIV-1 (HIV-1 sottotipo B) in plasma K2 EDTA negativo all'HIV-1. Il materiale di riferimento utilizzato è stato calibrato rispetto al 4° standard internazionale dell'OMS per l'HIV-1 (codice NIBSC: 16/194). Il pannello è stato analizzato utilizzando due lotti di kit del test HIV-1 VL XC, con un totale di 24 o 48 replicati per componente del pannello.

L'analisi di linearità è stata eseguita in base alle linee guida CLSI.¹¹ I risultati sono presentati nella Figura 12. Il test HIV-1 VL XC è lineare da 20 copie/ml a 1x10⁷ copie/ml con R²>99.

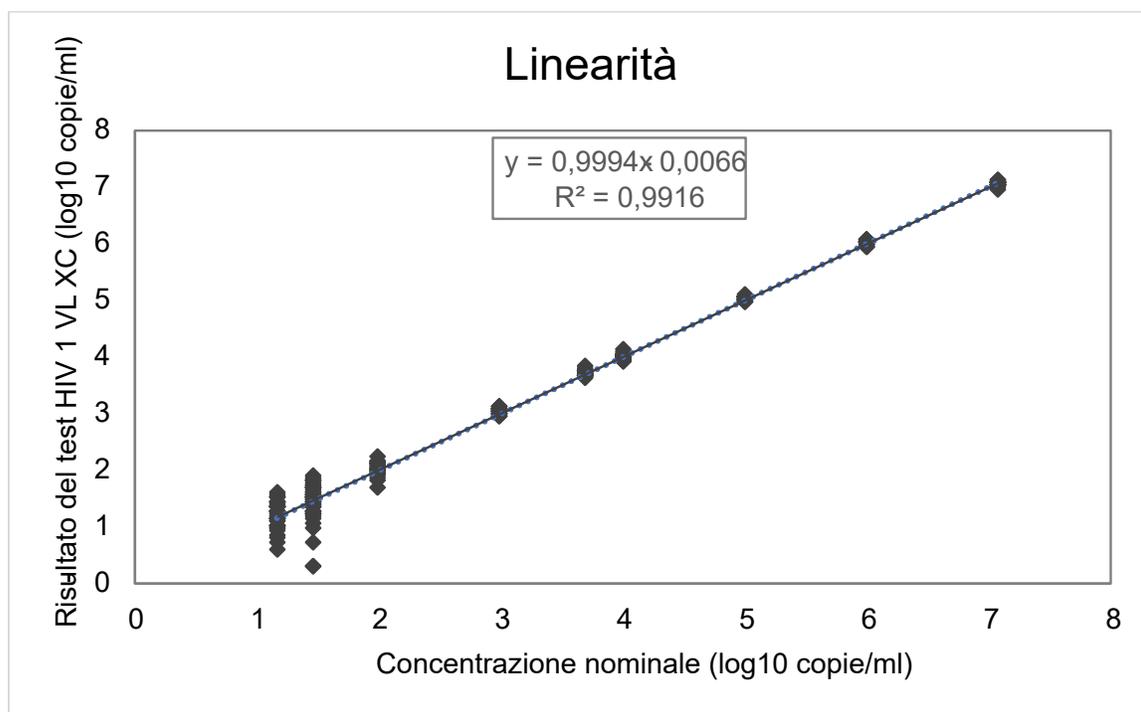


Figura 12. Linearità del test HIV-1 VL XC

18.5 Reattività analitica (inclusività)

La reattività analitica (inclusività) per il test HIV-1 VL XC è stata dimostrata analizzando HIV-1 gruppo M, sottotipi A, B, C, D, F, G, H, J, K, CRF-A/B, CRF-A/E, CRF-A/G, CRF-B/C, CRF-06, gruppo N, gruppo O e gruppo P a più livelli di concentrazione in modo da coprire il range quantitativo del test di $40-1 \times 10^7$ copie/ml a seconda del sottotipo/gruppo. Ciascun livello di concentrazione è stato analizzato come minimo in replicati di otto, utilizzando due lotti di kit del test HIV-1 VL XC. La concentrazione media \log_{10} ottenuta per ciascun sottotipo/gruppo e il livello di concentrazione sono stati quantificati entro $\pm 0,5 \log_{10}$ rispetto alla concentrazione di input assegnata e ciascuna regressione lineare ha presentato un $R^2 > 0,98$ (vedere la Tabella 6, la Tabella 7 e la Tabella 8).

Tabella 6. Reattività analitica (inclusività) per il test HIV-1 VL XC, sottotipi HIV-1 gruppo M

Sottotipo HIV-1 gruppo M	Concentrazione nominale (log ₁₀ copie/ml)	Risultato di HIV-1 VL XC (log ₁₀ copie/ml)	Delta (log ₁₀ copie/ml)	R ²
A	6,0	5,91	0,09	0,996
	4,0	3,99	0,01	
	2,0	2,02	-0,02	
	1,3	1,37	-0,07	
B	7,0	7,02	-0,02	0,998
	5,0	5,12	-0,12	
	3,0	3,14	-0,14	
	1,3	1,34	-0,04	
C	6,0	5,89	0,11	0,994
	4,0	3,99	0,01	
	2,0	2,03	-0,03	

Sottotipo HIV-1 gruppo M	Concentrazione nominale (log ₁₀ copie/ml)	Risultato di HIV-1 VL XC (log ₁₀ copie/ml)	Delta (log ₁₀ copie/ml)	R ²
	1,3	1,33	-0,03	
D	6,0	5,83	0,17	0,995
	4,0	3,93	0,07	
	2,0	2,00	0,00	
	1,3	1,39	-0,09	
F	6,0	5,74	0,26	0,988
	4,0	3,83	0,17	
	2,0	1,79	0,21	
	1,3	1,12	0,18	
G	6,0	5,89	0,11	0,994
	4,0	3,92	0,08	
	2,0	1,95	0,05	
	1,3	1,16	0,14	
H	5,0	4,92	0,08	0,988
	4,0	3,94	0,06	
	2,0	1,99	0,01	
	1,3	1,52	0,08	
J	2,3	2,36	-0,05	NA ^a
	2,0	2,05	-0,05	
	1,3	1,42	-0,12	
K	4,0	3,86	0,14	0,980
	3,0	2,84	0,16	
	2,0	1,90	0,10	
	1,3	1,11	0,19	

^a L'analisi di regressione lineare non è stata eseguita per HIV-1 gruppo M sottotipo J e CRF-A/B a causa dell'indisponibilità di campioni di analisi che coprissero un ampio intervallo di concentrazioni.

Tabella 7. Reattività analitica (inclusività) per il test HIV-1 VL XC, CRF di HIV-1

CRF di HIV-1	Concentrazione nominale (log ₁₀ copie/ml)	Risultato di HIV-1 VL XC (log ₁₀ copie/ml)	Delta (log ₁₀ copie/ml)	R ²
CRF-A/B	2,3	2,39	-0,09	NA ^a
	2,0	1,97	0,03	
	1,3	1,32	-0,02	
CRF-A/E	6,0	5,95	0,05	0,992
	4,0	3,97	0,03	
	2,0	1,96	0,04	
	1,3	1,11	0,19	
CRF-A/G	6,0	5,87	0,13	0,991
	4,0	3,90	0,10	
	2,0	1,86	0,14	
	1,3	1,13	0,17	
CRF-B/C	6,0	5,70	0,30	0,995
	4,0	3,74	0,26	
	2,0	1,81	0,19	
	1,3	1,11	0,19	
CRF-06	7,0	6,94	0,06	0,997
	5,0	5,04	-0,04	
	3,0	3,05	-0,05	
	1,3	1,24	0,06	

^a L'analisi di regressione lineare non è stata eseguita per HIV-1 gruppo M sottotipo J e CRF-A/B a causa dell'indisponibilità di campioni di analisi che coprissero un ampio intervallo di concentrazioni.

Tabella 8. Reattività analitica (inclusività) per il test HIV-1 VL XC, HIV-1 gruppo N, gruppo O e gruppo P

Gruppo HIV-1	Concentrazione nominale (log ₁₀ copie/ml)	Risultato di HIV-1 VL XC (log ₁₀ copie/ml)	Delta (log ₁₀ copie/ml)	R ²
N	7,0	6,78	0,22	0,994
	5,0	4,84	0,16	
	3,0	2,88	0,12	
	1,3	1,26	0,04	
O	6,0	5,96	0,04	0,995
	4,0	4,07	-0,07	
	2,0	2,12	-0,12	
	1,3	1,54	-0,24	
P	5,0	5,17	-0,17	0,996

Gruppo HIV-1	Concentrazione nominale (log ₁₀ copie/ml)	Risultato di HIV-1 VL XC (log ₁₀ copie/ml)	Delta (log ₁₀ copie/ml)	R ²
	4,0	4,21	-0,21	
	2,0	2,21	-0,21	
	1,3	1,51	-0,21	

Inoltre, la reattività analitica (inclusività) per il test HIV-1 VL XC è stata dimostrata analizzando campioni di analisi HIV-1 come mostrato nella Tabella 9, a rappresentare HIV-1 gruppo M, sottotipi A, B, C, D, F, G, H, J, K, CRF-A/E, CRF-A/G, CRF-B/C, gruppo N e gruppo O. Ciascun campione di analisi è stato diluito a 3xLLoQ in plasma K2 EDTA e analizzato con un lotto di kit del test HIV-1 VL XC. Tutti i campioni analizzati a 3xLLoQ sono stati segnalati come “HIV-1 rilevato” (Tabella 9).

Tabella 9. Campioni di analisi HIV-1 analizzati a 3xLLoQ

Gruppo HIV-1	Sottotipo/CRF	Numero di campioni analizzati	Numero di campioni segnalati come “HIV-1 rilevato”
M	A	10	10
	B	10	10
	C	10	10
	D	10	10
	F	10	10
	G	10	10
	H	10	10
	J	4	4
	K	8	8
	CRF-A/E	10	10
	CRF-A/G	11	11
CRF-B/C	5	5	
N	NA	1	1
O	NA	10	10

18.6 Specificità analitica (esclusività)

La specificità analitica del test HIV-1 VL XC è stata valutata aggiungendo organismi potenzialmente cross-reattivi o interferenti a una concentrazione di 1x10⁶ CFU/ml per i microrganismi o ≥ 1x10⁵ copie/ml o TCID₅₀ per i virus in plasma K2 EDTA negativo all’HIV-1 e plasma K2 EDTA contenente materiale di riferimento HIV-1 a una concentrazione di circa 3xLLoQ. Il materiale di riferimento HIV-1 utilizzato è stato calibrato rispetto al 4° standard internazionale dell’OMS per l’HIV-1 (codice NIBSC: 16/194). Gli organismi analizzati sono mostrati nella Tabella 10. Nessuno degli organismi analizzati ha mostrato reattività crociata o interferito con la quantificazione del test HIV-1 VL XC.

Tabella 10. Organismi di specificità analitica

Virus	Batteri	Funghi/lieviti	Parassiti
Virus Chikungunya	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Candida albicans</i>	Leishmania major
Cytomegalovirus	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Candida glabrata</i>	Plasmodium falciparum
Virus di Epstein-Barr	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida tropicalis</i>	Trypanosoma brucei
Virus dell'epatite A	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Trypanosoma cruzi
Virus dell'epatite B	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>		
Virus dell'epatite C			
Virus dell'herpes simplex 1			
Virus dell'herpes simplex 2			
Virus dell'herpes umano 6			
Virus dell'immunodeficienza umana 2			
Virus linfotropico umano a cellule T di tipo 1			
Virus linfotropico umano a cellule T di tipo 2			
Virus dell'influenza A			

18.7 Sostanze potenzialmente interferenti

È stata valutata la suscettibilità del test HIV-1 VL XC alle interferenze da parte di livelli elevati di sostanze endogene, di farmaci prescritti ai pazienti affetti da HIV-1 o a coloro che potrebbero avere co-infezioni o altre malattie concomitanti, e marcatori di malattie autoimmuni. Gli effetti inibitori sono stati valutati in presenza e in assenza di materiale di riferimento per HIV-1, a una concentrazione di circa 3xLLoQ. Il materiale di riferimento HIV-1 utilizzato è stato calibrato rispetto al 4° standard internazionale dell'OMS per l'HIV-1 (codice NIBSC: 16/194).

È stato dimostrato che la presenza di livelli elevati delle sostanze endogene mostrate nella Tabella 11 non interferisce con la quantificazione del test HIV-1 VL XC, né influisce sulla specificità del test stesso, eseguendo l'analisi in presenza e in assenza di RNA dell'HIV-1. Tutti i campioni di analisi testati in presenza di RNA dell'HIV-1 e della sostanza endogena sono stati quantificati entro $\pm 0,5 \log_{10}$ copie/ml rispetto al campione di analisi di riferimento positivo all'HIV-1. Tutti i campioni di analisi testati in assenza di RNA dell'HIV-1 sono stati segnalati come "HIV-1 Non rilevato" (Not Detected), a dimostrazione che non vi è stato alcun impatto sulla specificità del test HIV-1 VL XC.

Tabella 11. Sostanze endogene e concentrazione analizzata

Sostanza	Concentrazione analizzata
Albumina	9 g/dl
Bilirubina	40 mg/dl
Emoglobina	1000 mg/dl
DNA umano	0,4 mg/dl

Sostanza	Concentrazione analizzata
Trigliceridi	3000 mg/dl

È stato dimostrato che i componenti dei farmaci elencati nella Tabella 12 non interferiscono con la quantificazione né influiscono sulla specificità del test HIV-1 VL XC, eseguendo l'analisi a tre volte la concentrazione di picco (C_{max}) in presenza o in assenza di RNA dell'HIV-1.

Tabella 12. Pool di farmaci analizzati

Pool	Farmaci
1	Zidovudina, claritromicina, interferone alfa-2b, maraviroc, rilpivirina, ganciclovir
2	Abacavir solfato, peginterferone 2a, ribavirina, emtricitabina, adefovir dipivoxil, entecavir, valganciclovir HCl
3	Tenofovir disoproxil fumarato, lamivudina 3TC, raltegravir, etravirina
4	Stavudina (d4T), efavirenz, lopinavir, ciprofloxacina, indinavir solfato, aciclovir
5	Nevirapina, Azitromicina, Telbivudina, Foscarnet ^a , Cidofovir
6	Fosamprenavir sale di calcio, elvitegravir, darunavir, cobicistat, atazanavir
7	Paritaprevir, simeprevir
8	Daclatasvir, elbasvir, ledipasvir, ombitasvir, glecaprevir, velpatasvir, dasabuvir
9	Dolutegravir, bictegravir, doravirina, maraviroc
10	Acetaminofene, acido acetilsalicilico, atorvastatina, loratadina
11	Nadololo, acido ascorbico, fenilefrina, ibuprofene
12	Artemetero, desetilamodiachina, meflochina, chinino
13	Primachina, cloroquina, doxiciclina
14	Rifampicina, INH, etambutolo, pirazinamide
15	Moxifloxacina, levofloxacina, ampicillina, bedaquilina ^a
16	Trimetoprim/sulfametossazolo, gentamicina, metronidazolo, ceftriaxone

^a Analizzata individualmente e non insieme ad altri componenti di farmaci

L'analisi di campioni di plasma K2 EDTA provenienti da cinque soggetti positivi a ciascuno dei marcatori di malattie autoimmuni, lupus eritematoso sistemico (SLE), anticorpi anti-nucleo (ANA) o fattore reumatoide (RF), ha dimostrato di non interferire con la quantificazione del test HIV-1 VL XC, né di influire sulla specificità del test, eseguendo l'analisi in presenza e in assenza di RNA dell'HIV-1.

18.8 Equivalenza della matrice (plasma K2 EDTA e PPT-EDTA)

L'equivalenza della matrice per il test HIV-1 VL XC è stata condotta con campioni clinici di analisi provenienti da 50 soggetti positivi all'HIV-1 e 25 donatori di sangue negativi all'HIV-1, contenuti in provette di raccolta K2 EDTA e PPT-EDTA. I titoli di HIV-1 dei campioni di analisi corrispondenti (K2 EDTA e PPT-EDTA) provenienti da soggetti positivi all'HIV-1 coprono l'intervallo quantitativo del test, pari a $40\text{-}1 \times 10^7$ copie/ml.

L'equivalenza della matrice per il test HIV-1 VL XC è stata dimostrata come evidenziato nella Figura 13. Tutti i campioni di analisi positivi all'HIV-1 raccolti in PPT-EDTA hanno prodotto concentrazioni di RNA dell'HIV-1 entro $\pm 0,5 \log_{10}$ copie/ml rispetto al campione di analisi positivo per HIV-1 raccolto in K2 EDTA, se analizzati con il test HIV-1 VL XC. Tutti e 25 i campioni di analisi negativi all'HIV-1 sono stati segnalati come "HIV-1 Non rilevato" (Not Detected).

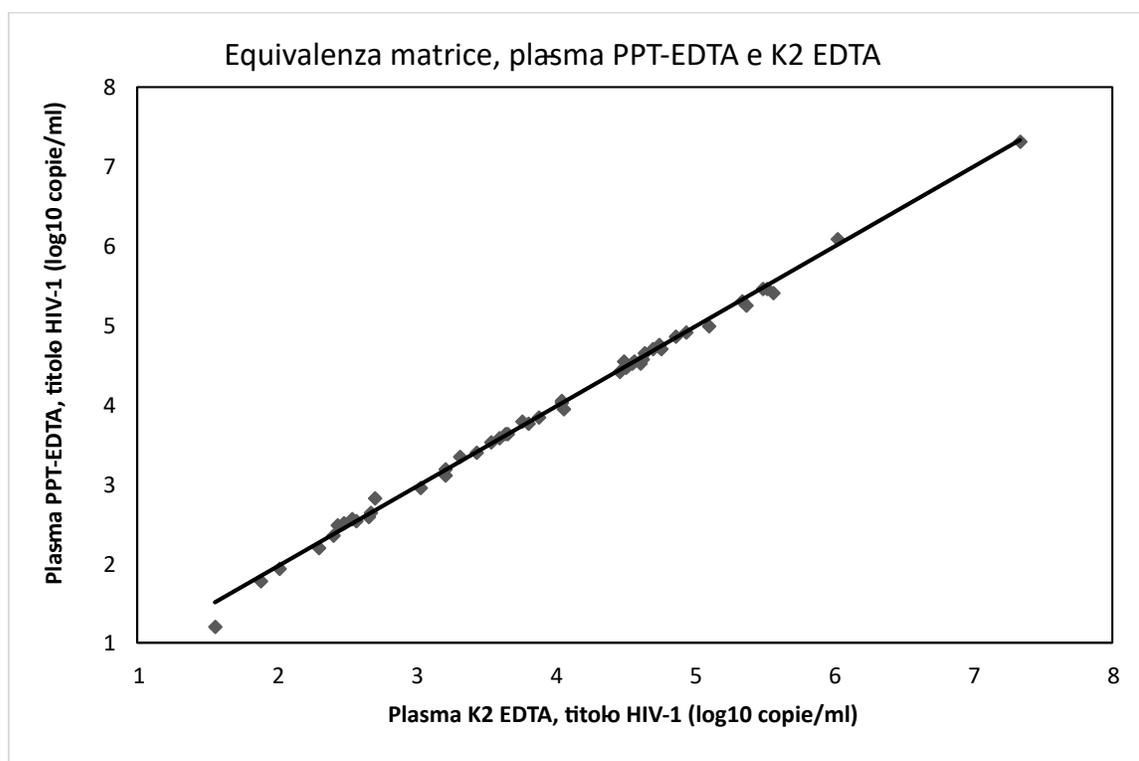


Figura 13. Regressione lineare del titolo di HIV-1 (log₁₀ copie/ml), plasma PPT-EDTA rispetto a plasma K2 EDTA

18.9 Tasso di errore globale del sistema

Il tasso di errore globale del sistema per il test HIV-1 VL XC è stato determinato analizzando 100 replicati di plasma K2 EDTA inoculati con campione di analisi di HIV-1 sottotipo B calibrato secondo il 4° standard internazionale dell'OMS per l'HIV-1 (codice NIBSC 16/194). Il plasma K2 EDTA è stato inoculato a una concentrazione target di 60 copie/ml e analizzato con un lotto di kit del test HIV-1 VL XC.

I risultati di questo studio hanno evidenziato che tutti e 100 i replicati erano validi e segnalati come positivi all'HIV-1, il che equivale a un tasso di errore globale del sistema dello 0%.

18.10 Contaminazione da carry-over

È stato testato un campione di analisi positivo all'HIV-1 a titolo elevato (>1x10⁷ copie/ml) e immediatamente dopo è stato eseguito il test di un campione negativo all'HIV-1 nello stesso modulo dello strumento GeneXpert. La procedura è stata ripetuta venti (20) volte in due moduli diversi. Il tasso di carry-over per il test HIV-1 VL XC è stato dello 0%.

19 Caratteristiche prestazionali – Prestazioni cliniche

19.1 Specificità

La specificità del test HIV-1 VL XC è stata valutata utilizzando 500 campioni di analisi di plasma con EDTA provenienti da donatori di sangue negativi all'HIV-1. Nessuno dei 500 campioni analizzati è stato rilevato dal test HIV-1 VL XC, il che equivale a una specificità del 100% (IC 95% = 99,2-100,0).

19.2 Correlazione metodologica

È stato condotto uno studio multicentrico per valutare le prestazioni del test HIV-1 VL XC rispetto a un metodo di confronto per l'amplificazione degli acidi nucleici (NAAT), mediante l'uso di campioni di analisi di plasma umano fresco e congelato provenienti da soggetti di cui era nota l'infezione da HIV-1. Dei 362 campioni di analisi, ognuno proveniente da un singolo soggetto, ne sono stati raccolti 206 (56,9%) da soggetti di sesso maschile. La maggior parte dei soggetti (94,5%; 342/362) rientrava nell'intervallo di età tra 22 e 59 anni. La classificazione dei campioni di analisi in base ai sottotipi di HIV-1 gruppo M in questa popolazione di studio ha dimostrato di essere la seguente: 25,1% di sottotipo B, 16,1% di sottotipo non B e 58,8% di sottotipo sconosciuto.

Sono stati ottenuti 21 risultati incerti, dei quali 14 sono stati risolti ripetendo il test. Il tasso complessivo dei risultati incerti è stato dell'1,93% (7/362).

Dei 362 campioni di analisi, 328 rientravano nell'intervallo di quantificazione sia del test Xpert HIV-1 VL XC che del test di confronto. La regressione di Deming evidenzia una correlazione elevata tra il test Xpert HIV-1 VL XC e il metodo di confronto, con una pendenza di 0,9625 e un'intercetta di 0,0198. Il valore R2 era di 0,9561.

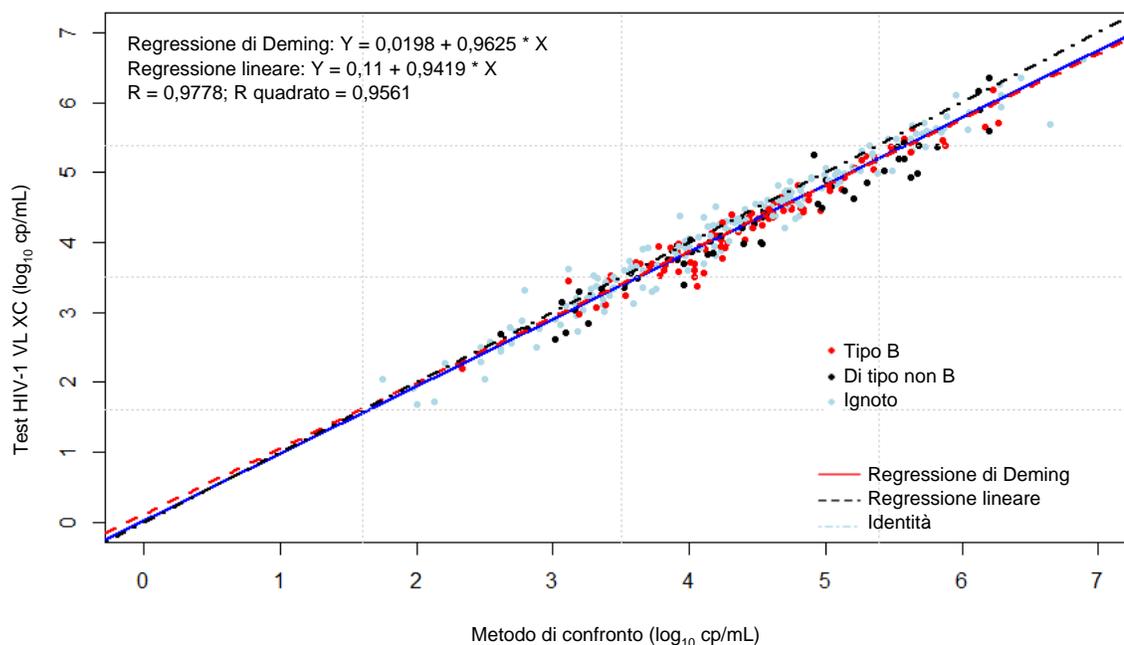


Figura 14. Correlazione tra il test HIV-1 VL XC rispetto a un metodo di confronto

20 Riferimenti bibliografici

1. Mellors JW, Rinaldo CR, Jr., Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996; 272:1167–1170.
2. Organizzazione Mondiale della Sanità. What's new in Treatment Monitoring: Viral Load and CD4 Testing. Geneva. OMS, 2017
3. WHO International Standard; 4th HIV-1 International Standard (NIBSC code: 16/194). National Institute for Biological Standards and Control; 2017.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. Richmond JY and McKinney RW (eds) (1993). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (fare riferimento all'ultima edizione).
6. Organizzazione Mondiale della Sanità. Safe management of wastes from health-care activities. 2nd Edition. OMS, 2014. Consultazione il 24 luglio 2020 in http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/wastemanag/en/
7. 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, le direttive 67/548/CEE e 1999/45/CE e che reca modifica al regolamento (CE) n. 1907/2006.

8. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document EP17-A2. Wayne, PA, 2012.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline—Third Edition. CLSI document EP05-A3. Wayne, PA, 2014.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach. Approved Guideline. CLSI document EP06-A. Wayne, PA, 2003.

21 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

22 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.

Stati Uniti d'America

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

Francia

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

Le informazioni di contatto di tutti gli uffici di Supporto Tecnico di Cepheid sono disponibili nel sito: www.cepheid.com/en/support/contact-us

23 Tabella dei simboli

Simbolo	Significato
	Numero di catalogo
	Dispositivo medico diagnostico <i>in vitro</i>
	Marchio CE - Conformità europea
	Non riutilizzare

Simbolo	Significato
	Codice lotto
	Consultare le istruzioni per l'uso
	Fabbricante
	Paese di produzione
	Contenuto sufficiente per <i>n</i> test
	Controllo
	Data di scadenza
	Limiti di temperatura
	Rischi biologici
	Attenzione
	Attenzione
	Rappresentante autorizzato in Svizzera
	Importatore



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



24 Cronologia delle revisioni

Descrizione delle modifiche: Da 302-4124 Rev. C a Rev. D

Finalità: Aggiunta di simboli e indirizzi.

Sezione	Descrizione della modifica
23	Aggiunta del simbolo dell'importatore svizzero, del simbolo CH REP e dei relativi indirizzi.