

Xpert[®] Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*

REF XP3COV2/FLU/RSV-10

Instrucțiuni de utilizare

Pentru utilizare cu sistemele GeneXpert[®] Dx sau
GeneXpert[®] Infinity

CE **IVD**

Declarații privind mărci comerciale, brevete și drepturi de autor

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.

© 2021–2023 Cepheid.

Cepheid[®], sigla Cepheid, GeneXpert[®] și Xpert[®] sunt mărci comerciale ale Cepheid, înregistrate în SUA și în alte țări.

Toate celelalte mărci comerciale sunt proprietatea deținătorilor respectivi.

ACHIZIȚIA ACESTUI PRODUS TRANSMITE CUMPĂRĂTORULUI DREPTUL NETRANSFERABIL DE A-L UTILIZA ÎN CONFORMITATE CU ACESTE INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE. NICIUN FEL DE ALTE DREPTURI NU SUNT TRANSMISE ÎN MOD EXPRES, ÎN MOD IMPLICIT SAU PRIN ÎMPIEDICAREA INTENTĂRII UNEI ACȚIUNI. MAI MULT, NICIUN DREPT DE REVÂNZARE NU SE CONFERĂ ÎMPREUNĂ CU ACHIZIȚIA ACESTUI PRODUS.

© 2021–2023 Cepheid.

Consultați Secțiunea 24, Istoricul revizuirilor pentru o descriere a modificărilor.

Xpert[®] Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*

1 Denumire brevetată

Xpert[®] Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*

2 Denumire comună sau obișnuită

Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*

3 Utilizare preconizată

Testul Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*, efectuat pe sistemele instrumentului GeneXpert, este un test RT-PCR multiplexat în timp real, destinat utilizării în detectarea calitativă simultană *in vitro* și diferențierea ARN-ului de SARS-CoV-2, gripa A, gripa B și/sau de virus sincițial respirator (VSR) în specimene de tampon nazofaringian sau de tampon nazal anterior colectate de la persoane cu semne și/sau simptome de infecție virală respiratorie.

ARN-ul de SARS-CoV-2, gripa A, gripa B și VSR identificat prin acest test este, în general, detectabil în speciunile respiratorii superioare în timpul fazei acute a infecției. Rezultatele pozitive indică prezența virusului identificat, dar nu exclud infecția bacteriană sau co-infecția cu alți agenți patogeni care nu sunt detectați de test.

Este necesară corelarea clinică cu istoricul pacientului și cu alte informații diagnostice pentru a determina starea infecției pacientului. Este posibil ca agentul detectat să nu fie cauza certă a bolii.

Rezultatele negative nu exclud infecția cu SARS-CoV-2, gripa A, gripa B sau cu VSR și nu trebuie utilizate ca bază unică pentru tratament sau alte decizii de gestionare a pacienților. Rezultatele negative trebuie combinate cu observații clinice, istoricul pacientului și/sau informații epidemiologice.

4 Rezumat și explicații

O epidemie de boală respiratorie de etiologie necunoscută în Wuhan City, Provincia Hubei, China a fost raportată inițial Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) la 31 decembrie 2019.¹ Autoritățile chineze au identificat un nou coronavirus (2019-nCoV), care s-a răspândit de atunci la nivel global, ducând la o pandemie de boală provocată de coronavirus 2019 (COVID-19). COVID-19 este asociat cu o varietate de rezultate clinice, inclusiv infecție asimptomatică, infecție ușoară a căilor respiratorii superioare, boală respiratorie inferioară severă, inclusiv pneumonie și insuficiență respiratorie și, în unele cazuri, deces. Comitetul Internațional pentru Taxonomia Virusurilor (ICTV) a redenumit virusul SARS-CoV-2.²

Gripa este o infecție virală contagioasă a tractului respirator. Gripa se transmite, în principal, prin picături aerosolizate (adică prin tuse sau strănut), iar perioada de vârf a transmiterii este, de obicei, în lunile de iarnă. Simptomele includ frecvent febră, frisoane, dureri de cap, stare generală de rău, tuse și congestie sinusală. Pot apărea, de asemenea, simptome gastrointestinale (adică greață, vărsături sau diaree), în principal la copii, dar sunt mai puțin frecvente. Simptomele apar, în general, în decurs de două zile de la expunerea la o persoană infectată. Pneumonia poate apărea ca o complicație cauzată de infecția cu gripă, cauzând morbiditate și mortalitate crescute la populațiile pediatrice, vârstnice și imunocompromise.^{3,4}

Virusurile gripale sunt clasificate în tipurile A, B și C, dintre care primele două cauzează cele mai multe infecții la oameni. Gripa A este cel mai frecvent tip de virus gripal la oameni și este, în general, responsabilă pentru epidemiile de gripă sezoniere și potențialele pandemii. Virusurile gripale A pot infecta, de asemenea, animale precum păsări, porci și cai. Infecțiile cu virusul gripal B sunt, în general, restricționate la oameni și provoacă mai puțin frecvent epidemii.⁵ Virusurile gripale A sunt împărțite mai departe în subtipuri pe baza a 2 proteine de suprafață: hemaglutinina (H) și neuraminidaza (N). Gripa sezonieră este cauzată în mod normal de subtipurile virusului gripal A H1, H2, H3, N1 și N2.

Virusul sincițial respirator (VSR), un membru al familiei *Pneumoviridae* (anterior *Paramyxoviridae*), constând din 2 tulpini (subgrupurile A și B), este, de asemenea, cauza unei boli contagioase care afectează în principal sugarii, vârstnicii și persoanele imunocompromise (de ex., pacienți cu boală pulmonară cronică sau care urmează un tratament pentru afecțiuni care reduc rezistența sistemului lor imunitar).⁶ Virusul poate cauza infecții ale ambelor căi respiratorii superioare, cum ar fi răceli și infecții ale căilor respiratorii inferioare care se manifestă ca bronșiolită și pneumonie.⁶ Până la vârsta de 2 ani, majoritatea copiilor au fost deja infectați cu VSR și, deoarece se dezvoltă doar la imunitate slabă, atât copiii, cât și adulții pot fi reinfecțiați.⁶ VSR rămâne principala cauză a spitalizărilor la sugari din întreaga lume.⁷ Simptomele apar la 4 până la 6 zile după infectare și sunt de obicei autolimitante, durând aproximativ 1 până la 2 săptămâni la sugari. La adulți, infecția durează aproximativ 5 zile și se prezintă cu simptome comparabile cu cele ale unei răceli, cum ar fi rinoree, oboseală, durere de cap și febră. VSR sezonier oglindește, de obicei, gripa, deoarece numărul infecțiilor începe să crească în timpul toamnei și durează până la începutul primăverii.^{5,6}

Virusurile SARS-CoV-2, gripale și VSR pot cauza infecții care prezintă simptome foarte similare, făcând foarte dificilă diferențierea clinică dintre ele.⁸ Programele de supraveghere activă împreună cu precauțiile de prevenire a infecțiilor sunt componente importante pentru prevenirea transmiterii SARS-CoV-2, virusurilor gripale și VSR. Utilizarea analizelor care oferă rezultate rapide pentru a identifica pacienții infectați cu aceste virusuri poate fi, de asemenea, un factor important pentru controlul eficient, alegerea adecvată a tratamentului și prevenirea epidemiilor răspândite.

5 Principiul procedurii

Testul Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus este un test automat de diagnosticare *in vitro* pentru detectarea calitativă simultană și diferențierea ARN-ului de SARS-CoV-2, gripa A, gripa B și VSR utilizând PCR cu transcripție inversă (RT-PCR). Testul Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus este efectuat pe GeneXpert Instrument Systems (sistemele Dx și Infinity). Amorsele și sondele din testul Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus sunt concepute pentru a amplifica și detecta secvențe unice în următoarele: genele nucleocapsidei (N) și învelișului (E) și ale polimerazei ARN dependente de ARN (RdRP) ale genomului virusului SARS-CoV-2, matricea gripei A (M), polimeraza bazică a gripei A (PB2), proteina acidă a gripei A (PA), matricea gripei B (M), proteina nestructurală a gripei B (NS) și genele nucleocapsidei VSR A și VSR B.

GeneXpert Instrument Systems automatizează și integrează prepararea probelor, extracția și amplificarea acidului nucleic și detectarea secvențelor țintă din probele simple sau complexe utilizând analizele PCR în timp real. Sistemele constau dintr-un instrument, un computer și software preîncărcat pentru efectuarea testelor și vizualizarea rezultatelor. Sistemele necesită utilizarea de cartușe de unică folosință care conțin reactivi PCR/RT-PCR și găzduiesc procesul PCR/RT-PCR. Deoarece cartușele sunt autonome, riscul de contaminare încrucișată între probe este minimizat. Pentru o descriere completă a sistemelor, consultați *GeneXpert Dx System Operator Manual* sau *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Testul Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus include reactivi pentru detectarea ARN-ului viral al SARS-CoV-2, al gripei A, al gripei B și al VSR în probele de tampon nazofaringian sau nazal anterior. Un control al procesării probei (SPC) și un control al verificării sondei (PCC) sunt, de asemenea, incluse în cartuș, fiind utilizate de instrumentul GeneXpert. SPC este prezent pentru a controla procesarea adecvată a probei și pentru a monitoriza prezența potențialului inhibitor (potențialilor inhibitori) în reacția RT-PCR. SPC se asigură, de asemenea, că condițiile de reacție PCR (temperatura și timpul) sunt adecvate pentru reacția de amplificare și că reactivii PCR sunt funcționali. PCC verifică rehidratarea reactivului, umplerea eprubetei PCR și confirmă că toate componentele reacției sunt prezente în cartuș, inclusiv integritatea sondei și stabilitatea colorantului.

Specimenul este recoltat și introdus într-o eprubetă de transport care conține 3 ml de mediu de transport viral, 3 ml de soluție salină sau 2 ml de eNAT™. Specimenul se amestecă puțin prin răsturnarea rapidă de 5 ori a eprubetei de colectare. Utilizând pipeta de transfer furnizată, proba este transferată în compartimentul pentru probă al cartușului Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Cartușul GeneXpert este încărcat pe platforma sistemului instrumentului GeneXpert, care efectuează procesarea automată, fără atingere a probelor și RT-PCR în timp real pentru detectarea ARN-ului viral.

6 Reactivi și instrumente

6.1 Materiale furnizate

Trusa Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus conține reactivi suficienți pentru procesarea a 10 specimene sau probe de control al calității. Trusa conține următoarele:

| | |
|--|--------------------------|
| Cartușe Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus cu eprubete de reacție integrate | 10 |
| • Picătura 1, Picătura 2 și Picătura 3 (liofilizate) | 1 din fiecare per cartuș |
| • Reactiv de liză | 1,0 ml per cartuș |
| • Reactiv de legare | 1,0 ml per cartuș |
| • Reactiv de eluție | 3,0 ml per cartuș |
| • Reactiv de spălare | 0,4 ml per cartuș |
| Pipete de transfer de unică folosință | 10-12 per trusă |
| Fluturaș | 1 per trusă |
| • Instrucțiuni de localizare (și importare) a ADF și a documentației, cum ar fi prospectul produsului la adresa www.cepheid.com . | |
| Instrucțiuni de referință rapidă | 2 per trusă |
| (Pentru utilizare numai cu sistemul GeneXpert Xpress) | |

Notă Fișele cu date de securitate (FDS) sunt disponibile la www.cepheid.com sau www.cepheidinternational.com **în fila ASISTENȚĂ (SUPPORT)**.

Notă Stabilizatorul proteic de albumină serică bovină (BSA) din picăturile din cadrul acestui produs a fost produs și fabricat exclusiv din plasma bovină provenită din Statele Unite. Nicio proteină de la animale rumegătoare sau proteină de la alt animal nu a fost oferită ca hrană animalelor; animalele au trecut testarea ante- și post-mortem. În timpul procesării, nu s-a amestecat materialul cu alte materiale de origine animală.

7 Depozitare și manipulare

- Depozitați cartușele Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus la 2-28 °C.
- Nu deschideți capacul cartușului până când nu sunteți gata să efectuați testarea.
- Nu utilizați un cartuș care este umed sau s-a scurs.

8 Materiale necesare, dar care nu sunt furnizate

- Tampon în mediu lichid de nylon (Copan P/N 502CS01, 503CS01) sau echivalent
- Mediu de transport viral, 3 ml (Copan P/N 330C) sau echivalent
- 0,85–0,9% (g/v) soluție salină, 3 ml
- Nasopharyngeal Sample Collection Kit for Viruses (Cepheid P/N SWAB/B-100, Copan P/N 305C) sau echivalent
- Nasal Sample Collection Kit for Viruses (Cepheid P/N SWAB/F-100, Copan P/N 346C) sau echivalent
- Sisteme GeneXpert Dx sau GeneXpert Infinity (numărul de catalog variază în funcție de configurație): instrument GeneXpert, computer, scanner de coduri de bare, manualul operatorului.
- Pentru GeneXpert Dx System: software-ul GeneXpert Dx versiunea 4.7b sau ulterioară
- Pentru sistemele GeneXpert Infinity-80 și Infinity-48s: software-ul Xpertise versiunea 6.4b sau ulterioară

9 Materiale disponibile, dar care nu sunt furnizate

Controalele externe sub formă de virus(uri) inactivat(e) sunt disponibile de la ZeptoMetrix (Buffalo, NY).

- Control pozitiv extern: Nr. catalog NATFRC-6C (NATtrol Flu/RSV/SARS-CoV-2)
- Control negativ extern: Nr. catalog NATCV9-6C (NATtrol Coxsackievirus A9)

Mediu de colectare și conservare moleculară eNAT de la Copan Italia S.p.A. (Brescia, IT):

- Mediu de colectare și conservare moleculară eNAT, nr. catalog Copan 6U073S01
- Mediu de colectare și conservare moleculară eNAT, nr. catalog Copan 6U074S01

10 Avertizări și măsuri de precauție

10.1 Aspecte generale

- Utilizare pentru diagnosticare *in vitro*.
- Rezultatele pozitive indică prezența ARN-ului gripei A, gripei B, VSR sau SARS-CoV-2.
- Tratați toate speciile biologice, inclusiv cartușele utilizate, ca și cum ar putea să transmită agenți infecțioși. Deoarece este adesea imposibil să se știe care ar putea fi infecțioase, toate probele biologice trebuie manevrate folosind măsuri de precauție standard. Îndrumările pentru manipularea probelor sunt disponibile de la Centrele SUA pentru Controlul și Prevenirea Bolilor⁹ și de la Institutul de Standarde Clinice și de Laborator (CLSI).¹⁰
- Urmați procedurile de siguranță stabilite de instituția dumneavoastră pentru lucrul cu substanțe chimice și pentru manipularea speciilor biologice.
- Consultați prospectul eNAT® Copan pentru informații privind siguranța și manipularea.
- Evitați contactul direct dintre tiocianatul de guanidină și hipocloritul de sodiu (înălbitor) sau alți reactivi cu reactivitate ridicată, cum ar fi acizii și bazele. Aceste amestecuri pot elibera gaze nocive.
- Speciile biologice, dispozitivele de transfer și cartușele utilizate trebuie să fie considerate că pot să transmită agenți infecțioși care necesită măsuri de precauție standard. Urmați procedurile instituției dumneavoastră privind eliminarea la deșeurile pentru eliminarea corespunzătoare a cartușelor utilizate și a reactivilor neutilizați. Aceste materiale pot prezenta caracteristici specifice deșeurilor chimice periculoase care necesită eliminare specifică. În cazul în care reglementările naționale sau regionale nu oferă instrucțiuni clare privind eliminarea corespunzătoare, speciile biologice și cartușele utilizate trebuie eliminate la deșeurile conform îndrumărilor OMS (Organizația Mondială a Sănătății) privind manipularea și eliminarea deșeurilor medicale.

10.2 Specimene

- Mențineți condiții adecvate de depozitare în timpul transportului specimenului, pentru a asigura integritatea sa (consultați secțiunea 12, Colectarea, transportul și depozitarea speciilor). Stabilitatea specimenului în alte condiții de expediere decât cele recomandate nu a fost evaluată.

10.3 Analiză/Reactiv

- Nu deschideți capacul cartușului Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus decât atunci când adăugați specimen.
- Nu utilizați un cartuș care a fost scăpat după ce l-ați scos din ambalaj.
- Nu agitați cartușul. Agitarea sau scăparea cartușului după deschiderea capacului cartușului poate genera rezultate nedeterminate.
- Nu puneți eticheta cu ID-ul probei pe capacul cartușului sau peste eticheta cu cod de bare de pe cartuș.
- Nu utilizați un cartuș care are etichetă cu cod de bare deteriorată.
- Nu utilizați un cartuș care are o eprubetă de reacție deteriorată.
- Nu utilizați reactivii după data expirării.
- Fiecare cartuș de unică folosință Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus este utilizat pentru a procesa un test. Nu reutilizați cartușele procesate.
- Fiecare pipetă de unică folosință este utilizată pentru a transfera un specimen. Nu reutilizați pipetele de unică folosință.
- Nu utilizați un cartuș dacă acesta pare ud sau dacă sigiliul capacului pare să fi fost rupt.
- Purtați halate și mănuși de laborator curate. Schimbați mănușile între manipularea fiecărui specimen.
- În cazul unei scurgeri de specimene sau controale, purtați mănuși și absorbiți scurgerea cu prosoape de hârtie. Apoi, curățați bine zona contaminată cu 10% înălbitor de clor de uz casnic proaspăt preparat. Lăsați minimum 2 minute de contact. Asigurați-vă că zona de lucru este uscată înainte de a utiliza etanol denaturat 70% pentru a îndepărta reziduurile de înălbitor. Lăsați suprafețele să se usuce complet înainte de a continua. Sau urmați procedurile standard ale instituției dvs. pentru un eveniment de contaminare sau de scurgere. În ceea ce privește echipamentele, urmați recomandările producătorului pentru decontaminarea echipamentelor.

11 Pericole chimice^{11, 12}

- Cuvânt de semnal: Avertizare
- Declarații de pericol ONU GHS

- Nociv în caz de înghițire
- Poate fi nociv în contact cu pielea
- Provoacă iritarea ochilor
- **Declarații de precauție ONU GHS**
 - **Măsuri de prevenire**
 - Spălați-vă bine pe mâini după manipulare.
 - **Răspuns**
 - Sunați la un CENTRU DE INFORMARE TOXICOLOGICĂ sau un medic, dacă nu vă simțiți bine.
 - În caz de iritare a pielii: Consultați medicul/solicitați asistență medicală.
 - ÎN CAZ DE CONTACT CU OCHII: Clătiți cu atenție cu apă, timp de mai multe minute. Scoateți lentilele de contact, dacă există și dacă sunt ușor de scos. Continuați să clătiți.
 - Dacă iritarea ochilor persistă: Consultați medicul/solicitați asistență medicală.

12 Colectarea, transportul și depozitarea specimenelor

Colectarea, depozitarea și transportul corespunzătoare ale specimenelor sunt esențiale pentru efectuarea acestui test. Recoltarea necorespunzătoare a specimenului, manipularea și/sau transportul necorespunzătoare ale specimenului pot genera un rezultat fals. Consultați Secțiunea 12.1 pentru procedura de recoltare a tamponului nazofaringian și Secțiunea 12.2 pentru procedura de recoltare a tamponului nazal anterior. Specimenele de tampon nazofaringian și nazal anterior pot fi depozitate la temperatura camerei (15–30 °C) timp de până la 48 de ore în mediu de transport viral, soluție salină sau eNAT până când se efectuează testarea pe GeneXpert Instrument Systems. Alternativ, probele de tampon nazofaringian și nazal anterior pot fi depozitate refrigerate (2–8 °C) până la 7 zile în mediu de transport viral sau soluție salină și până la 6 zile în eNAT până la efectuarea testării pe GeneXpert Instrument Systems.

Probele recoltate în soluție salină nu trebuie congelate. Consultați Ghidul OMS privind biosiguranța în laborator referitor la boala provocată de coronavirus 2019 (COVID-19).

[https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-(covid-19))

12.1 Procedura de recoltare a tamponelor nazofaringiene

1. Introduceți tamponul în oricare nară, trecându-l în nazofaringele posterior (consultați Figura 1).



Figura 1. Recoltarea tamponelor nazofaringiene

2. Rotiți tamponul prin periere fermă de nazofaringe de mai multe ori.
3. Scoateți și introduceți tamponul în eprubeta care conține 3 ml de mediu de transport viral, 3 ml de soluție salină sau 2 ml de eNAT.
4. Rupeți tamponul la linia de rupere indicată și închideți strâns eprubeta de colectare a specimenului.

12.2 Procedura de recoltare a tamponului nazal

1. Introduceți un tampon nazal 1 până la 1,5 cm într-o nară. Rotiți tamponul înspre interiorul nării timp de 3 secunde în timp ce aplicați presiune cu un deget pe exteriorul nării (consultați Figura 2).

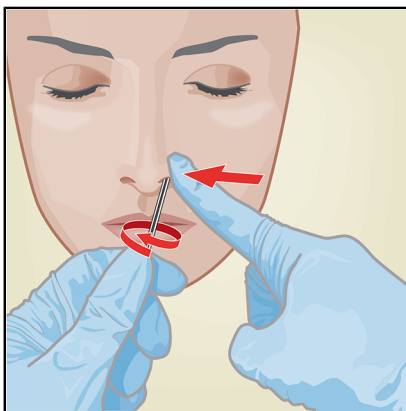


Figura 2. Colectarea tamponelor nazale pentru prima nară

2. Repetați la cealaltă nară cu același tampon, aplicând presiune externă pe exteriorul celeilalte nări (consultați Figura 3). Pentru a evita contaminarea probelor, nu atingeți vârful tamponului de nimic altceva decât de interiorul nării.

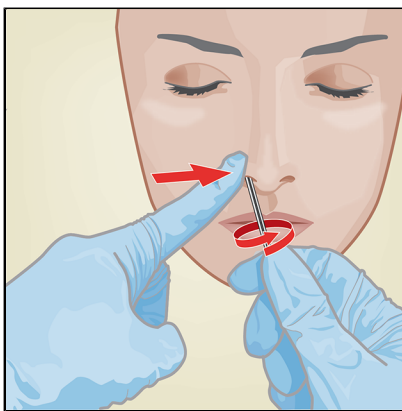


Figura 3. Colectarea tamponelor nazale pentru a doua nară

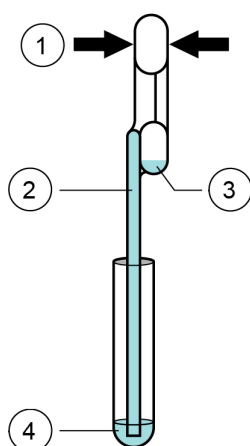
- Scoateți și introduceți tamponul în eprubeta care conține 3 ml de mediu de transport viral, 3 ml de soluție salină sau 2 ml de eNAT. Rupeți tamponul la linia de rupere indicată și închideți strâns eprubeta de colectare a specimenului.

13 Procedură

13.1 Pregătirea cartușului

Important Începeți testul în decurs de 30 de minute de la adăugarea probei la cartuș.

- Scoateți un cartuș nou din ambalaj.
- Verificați dacă eprubeta pentru transportul specimenelor este închisă.
- Amestecați proba prin răsturnarea rapidă de 5 ori a eprubetei pentru transportul specimenelor. Deschideți capacul eprubetei pentru transportul specimenelor.
- Deschideți capacul cartușului.
- Scoateți pipeta de transfer din ambalaj.
- Strângeți **complet bulbul superior al pipetei de transfer până când bulbul superior este complet plat**. În timp ce continuați să țineți bulbul complet plat, așezați vârful pipetei în eprubeta pentru transportul specimenelor (consultați Figura 4).



| Număr | Descriere |
|-------|---------------------------|
| 1 | Strângeți aici |
| 2 | Pipetă |
| 3 | Bulb rezervor de preaplin |
| 4 | Probă |

Figura 4. Pipetă de transfer

- Ținând pipeta sub suprafața lichidului, eliberați încet bulbul superior al pipetei pentru a umple pipeta cu probă înainte de a o scoate din eprubetă. Este în regulă dacă pătrunde lichid în rezervorul de preaplin (consultați Figura 4). Asigurați-vă că în pipetă nu sunt bule.

8. Pentru a transfera proba în cartuș, strângeți din nou bulbul superior al pipetei complet până când este plat de tot pentru a goli conținutul pipetei (300 µl) în orificiul mare (compartimentul pentru probă) al cartușului, prezentat în Figura 5. Este posibil să rămână lichid în rezervorul de preaplin. Eliminați pipeta utilizată.



Figura 5. Cartuș Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus (vedere de sus)

Notă Aveți grijă să turnați în compartimentul pentru probă întregul volum de lichid. Se pot obține rezultate fals negative dacă în cartuș se adaugă un volum insuficient de probă.

9. Închideți capacul cartușului.

13.2 Controale externe

Controalele externe descrise în Secțiunea 9 sunt disponibile, dar nu sunt furnizate și trebuie utilizate în conformitate cu organizațiile de acreditare locale, de stat și federale, după caz.

Pentru a rula un control utilizând testul Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus, parcurgeți următorii pași:

1. Amestecați controlul prin răsturnarea rapidă de 5 ori a eprubetei de control extern. Deschideți capacul eprubetei de control extern.
2. Deschideți capacul cartușului.
3. Folosind o pipetă de transfer curată, transferați o recoltare din proba de control extern (300 µl) în deschiderea mare (compartimentul pentru probă) din cartușul prezentat în Figura 5.
4. Închideți capacul cartușului.

13.3 Începerea testului

Notă Înainte de a începe testul, asigurați-vă că sistemul conține module cu software-ul GeneXpert Dx versiunea 4.7b sau ulterioară sau software-ul Xpertise Infinity versiunea 6.4b sau ulterior și că Fișierul de definiție a analizei (ADF) Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus este importat în software.

Această secțiune listează pașii implicați pentru a utiliza sistemul instrumentului GeneXpert. Pentru instrucțiuni detaliate, consultați *GeneXpert Dx System Operator Manual* sau *GeneXpert Infinity System Operator Manual*, în funcție de modelul care este utilizat.

Notă Pașii de urmat pot fi diferiți în cazul în care administratorul sistemului a modificat fluxul de lucru implicit al sistemului.

1. Porniți sistemul instrumentului GeneXpert:

- **GeneXpert Dx:**

Dacă se utilizează instrumentul GeneXpert Dx, porniți mai întâi instrumentul și apoi porniți computerul. Conectați-vă la sistemul de operare Windows. Software-ul GeneXpert se poate lansa automat sau poate fi necesar să faceți dublu clic pe pictograma de comandă rapidă GeneXpert Dx de pe desktopul Windows®.

sau

- **GeneXpert Infinity System:**

Dacă utilizați instrumentul GeneXpert Infinity, porniți instrumentul rotind comutatorul de alimentare în sensul acelor de ceasornic în poziția **ON** (PORNIT). Pe desktop-ul Windows, faceți dublu clic pe pictograma de comandă rapidă a software-ului Xpertise pentru a lansa software-ul.

2. Conectați-vă la software-ul sistemului. Apare ecranul de autentificare. Introduceți numele de utilizator și parola.
3. În fereastra sistemului GeneXpert, faceți clic pe **Creare test (Create Test)** (GeneXpert Dx) sau pe **Comenzi (Orders)** și apoi pe **Comandă test (Order Test)** (Infinity).
4. Scanați sau tastați ID pacient (Patient ID) (opțional). Dacă tastați ID-ul pacientului (Patient ID), asigurați-vă că ID-ul pacientului (Patient ID) este tastat corect. ID-ul pacientului este afișat în partea stângă a ferestrei Vizualizare rezultate (View Results) și este asociat cu rezultatul testului.
5. Scanați sau tastați ID-ul probei (Sample ID). Dacă tastați ID-ul probei (Sample ID), asigurați-vă că ID-ul probei (Sample ID) este tastat corect. ID-ul probei este afișat în partea stângă a ferestrei Vizualizare rezultate (View Results) și este asociat cu rezultatul testului.
6. Scanați codul de bare al cartușului Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Utilizând informațiile despre codul de bare, software-ul umple automat casetele pentru următoarele câmpuri: ID lot reactiv (Reagent Lot ID), Nr. serie cartuș (Cartridge SN), Data de expirare (Expiration Date) și Analiză selectată (Selected Assay).

Notă Dacă codul de bare de pe cartușul Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus nu se scanează, repetați testul cu un cartuș nou.

7. Faceți clic pe **Începere test (Start Test)** (GeneXpert Dx) sau pe **Trimitere (Submit)** (Infinity), dacă nu este activată funcția de trimitere automată. În caseta de dialog care se afișează, tastați parola, dacă vi se solicită.

Pentru instrumentul GeneXpert Dx:

- a. Localizați modulul cu indicatorul luminos verde care luminează intermitent, deschideți ușa modulului instrumentului și încărcați cartușul.
- b. Închideți ușa. Testul începe și indicatorul luminos verde încetează să lumineze intermitent. Atunci când testul este finalizat, indicatorul luminos se stinge și ușa este deblocată. Îndepărtați cartușul.
- c. Eliminați la deșeuri cartușele utilizate în recipientele corespunzătoare pentru astfel de deșeuri, în conformitate cu practicile standard ale instituției dumneavoastră.

sau

Pentru GeneXpert Infinity System:

- a. După ce faceți clic pe **Trimitere (Submit)**, vi se va cere să puneți cartușul pe banda rulantă. După amplasarea cartușului, faceți clic pe OK pentru a continua. Cartușul va fi încărcat automat, testul va fi executat și cartușul utilizat va fi introdus în sertarul de deșeuri pentru a fi eliminat.
- b. Când toate probele sunt încărcate, faceți clic pe pictograma **Ordine de finalizare test (End Order Test)**.

Notă Nu opriți sau nu deconectați instrumentele în timp ce un test este în desfășurare. Oprirea sau deconectarea instrumentului GeneXpert sau a computerului va opri testul.

14 Vizualizarea și tipărirea rezultatelor

Pentru instrucțiuni mai detaliate privind vizualizarea și tipărirea rezultatelor, consultați *GeneXpert Dx System Operator Manual* sau *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

15 Controlul calității

15.1 Controale interne

Fiecare cartuș include un control al procesării probei (SPC) și un control al verificării sondei (PCC).

Controlul procesării probei (SPC) – Asigură că proba a fost procesată corect. SPC verifică dacă procesarea probelor este adecvată. În plus, acest control detectează inhibarea asociată probei a analizei PCR în timp real, asigură adecvarea condițiilor reacției PCR (temperatura și timpul) pentru reacția de amplificare și că reactivii PCR sunt funcționali. SPC trebuie să fie pozitiv într-o probă negativă și poate fi negativ sau pozitiv într-o probă pozitivă. SPC reușește dacă îndeplinește criteriile de acceptare validate.

Controlul de verificare a sondei (PCC) – Înainte de începerea reacției PCR, sistemul GeneXpert măsoară semnalul de fluorescență de la sonde pentru a monitoriza rehidratarea picăturii, umplerea eprubetei de reacție, integritatea sondei și stabilitatea colorantului. PCC reușește dacă îndeplinește criteriile de acceptare validate.

15.2 Controale externe

Controalele externe trebuie utilizate în conformitate cu organizațiile de acreditare locale, de stat și federale, după caz.

16 Interpretarea rezultatelor

Rezultatele sunt interpretate automat de sistemul GeneXpert și sunt afișate clar în fereastra **Vizualizare rezultate (View Results)**. Testul Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus furnizează rezultatele testului pe baza detectării țintelor genice respective conform algoritmilor.

Formatul rezultatelor testului prezentate va varia în funcție de alegerea utilizatorului de a rula un test Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus, Xpress SARS-CoV-2_Flu plus sau Xpress SARS-CoV-2_plus.

Tabelul 1 prezintă rezultatele posibile atunci când este selectat modul de testare Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus.

Tabelul 1. Rezultate posibile și interpretarea testului Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus

| Rezultat | Interpretare |
|---|---|
| SARS-CoV-2 POZITIV (SARS-CoV-2 POSITIVE) | <p>Este detectat ARN-ul țintă SARS-CoV-2.</p> <ul style="list-style-type: none"> Semnalul SARS-CoV-2 are o valoare Ct în intervalul valid și punctul final este peste setarea minimă SPC: NA (nu este cazul) (NA (not applicable)); SPC este ignorat deoarece a avut loc amplificarea țintei SARS-CoV-2 Verificarea sondei: REUȘITĂ (PASS); toate rezultatele verificării sondei au reușit |
| Gripa A POZITIV (Flu A POSITIVE) | <p>Este detectat ARN-ul țintă al gripei A.</p> <ul style="list-style-type: none"> Semnalul gripei A fie pentru ARN-ul gripei A1 țintă, fie pentru ARN-ul gripei A2 țintă sau semnalele pentru ambele ARN țintă au o valoare Ct în intervalul valid și punctul final este peste setarea pragului SPC: NA (nu este cazul) (NA (not applicable)); SPC este ignorat deoarece a avut loc amplificarea țintei gripei A. Verificarea sondei: REUȘITĂ (PASS); toate rezultatele verificării sondei au reușit |
| Gripa B POZITIV (Flu B POSITIVE) | <p>Este detectat ARN-ul țintă al gripei B.</p> <ul style="list-style-type: none"> Semnalul gripei B are o valoare Ct în intervalul valid și punctul final este peste setarea minimă SPC: NA (nu este cazul) (NA (not applicable)); SPC este ignorat deoarece a avut loc amplificarea țintei gripei B. Verificarea sondei: REUȘITĂ (PASS); toate rezultatele verificării sondei au reușit |
| VSR POZITIV (RSV POSITIVE) | <p>Este detectat ARN-ul țintă al VSR.</p> <ul style="list-style-type: none"> Semnalul VRS are o valoare Ct în intervalul valid și punctul final este peste setarea minimă SPC: NA (nu este cazul) (NA (not applicable)); SPC este ignorat deoarece a avut loc amplificarea țintei VSR Verificarea sondei: REUȘITĂ (PASS); toate rezultatele verificării sondei au reușit |

| Rezultat | Interpretare |
|---|---|
| SARS-CoV-2 NEGATIV (SARS-CoV-2 NEGATIVE); Gripa A NEGATIV (Flu A NEGATIVE); Gripa B NEGATIV (Flu B NEGATIVE); VSR NEGATIV (RSV NEGATIVE) | <p>Nu este detectat ARN-ul țintă al SARS-CoV-2; nu este detectat ARN-ul țintă al gripei A; nu este detectat ARN-ul țintă al gripei B; nu este detectat ARN-ul țintă al VSR.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nu sunt detectate ARN-uri țintă ale SARS-CoV-2, gripei A, gripei B și VSR • SPC: REUȘITĂ (PASS); SPC are o valoare Ct în intervalul valid și punctul final este peste setarea minimă • Verificarea sondei: REUȘITĂ (PASS); toate rezultatele verificării sondei au reușit |
| NEVALID (INVALID) | <p>SPC nu îndeplinește criteriile de acceptare și nu sunt detectate toate țintele. Repetați testul conform Procedurii de retestare din Secțiunea 17.2 a instrucțiunilor de utilizare.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: NEREUȘITĂ (FAIL); SPC și semnalele SARS-CoV-2, ale gripei A, gripei B și VSR nu au o valoare Ct în intervalul valid și punctul final este sub setarea minimă • Verificarea sondei: REUȘITĂ (PASS); toate rezultatele verificării sondei au reușit |
| EROARE (ERROR) | <p>Nu poate fi determinată prezența sau absența ARN-ului SARS-CoV-2, gripei A, gripei B și VSR. Repetați testul conform Procedurii de retestare din Secțiunea 17.2 a instrucțiunilor de utilizare.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) • Gripa A: FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) • Gripa B: FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) • VSR: FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) • SPC: FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) • Verificarea sondei: NEREUȘITĂ (FAIL)¹; toate sau unul dintre rezultatele verificării sondei au/a eșuat <p>¹Dacă verificarea sondei reușește, eroarea este cauzată de limita maximă de presiune care depășește intervalul acceptabil, de faptul că nu s-a adăugat nicio probă sau de defecțiunea unei componente a sistemului.</p> |
| FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) | <p>Nu poate fi determinată prezența sau absența ARN-ului SARS-CoV-2, gripei A, gripei B și VSR. Repetați testul conform Procedurii de retestare din Secțiunea 17.2 a instrucțiunilor de utilizare. Un mesaj FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) indică faptul că au fost colectate date insuficiente. De exemplu, operatorul a oprit un test care era în desfășurare.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) • Gripa A: FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) • Gripa B: FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) • VSR: FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) • SPC: FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) • Verificarea sondei: NA |

Dacă SPC este negativ și rezultatele pentru oricare dintre ținte sunt pozitive, rezultatele pentru toate țintele sunt considerate valide.

Dacă o singură țintă virală este pozitivă, dar se suspectează co-infecția cu mai multe ținte, proba trebuie retestată cu un alt test aprobat sau autorizat de FDA, dacă co-infecția ar modifica managementul clinic.

Tablelul 2 prezintă rezultatele posibile atunci când este selectat modul de testare Xpress SARS-CoV-2_Flu plus.

Tabelul 2. Rezultate posibile și interpretarea testului Xpress SARS-CoV-2_Flu plus

| Rezultat | Interpretare |
|---|---|
| SARS-CoV-2 POZITIV (SARS-CoV-2 POSITIVE) | <p>Este detectat ARN-ul țintă SARS-CoV-2.</p> <ul style="list-style-type: none"> Semnalul SARS-CoV-2 are o valoare Ct în intervalul valid și punctul final este peste setarea minimă SPC: NA (nu este cazul) (NA (not applicable)); SPC este ignorat deoarece a avut loc amplificarea țintei SARS-CoV-2 Verificarea sondei: REUȘITĂ (PASS); toate rezultatele verificării sondei au reușit |
| Gripa A POZITIV (Flu A POSITIVE) | <p>Este detectat ARN-ul țintă al gripei A.</p> <ul style="list-style-type: none"> Semnalul gripei A fie pentru ARN-ul gripei A1 țintă, fie pentru ARN-ul gripei A2 țintă sau semnalele pentru ambele ARN țintă au o valoare Ct în intervalul valid și punctul final este peste setarea pragului SPC: NA (nu este cazul) (NA (not applicable)); SPC este ignorat deoarece a avut loc amplificarea țintei gripei A. Verificarea sondei: REUȘITĂ (PASS); toate rezultatele verificării sondei au reușit |
| Gripa B POZITIV (Flu B POSITIVE) | <p>Este detectat ARN-ul țintă al gripei B.</p> <ul style="list-style-type: none"> Semnalul gripei B are o valoare Ct în intervalul valid și punctul final este peste setarea minimă SPC: NA (nu este cazul) (NA (not applicable)); SPC este ignorat deoarece a avut loc amplificarea țintei gripei B. Verificarea sondei: REUȘITĂ (PASS); toate rezultatele verificării sondei au reușit |
| SARS-CoV-2 NEGATIV (SARS-CoV-2 NEGATIVE); Gripa A NEGATIV (Flu A NEGATIVE); Gripa B NEGATIV (Flu B NEGATIVE) | <p>Nu este detectat ARN-ul țintă al SARS-CoV-2; nu este detectat ARN-ul țintă al gripei A; nu este detectat ARN-ul țintă al gripei B.</p> <ul style="list-style-type: none"> Nu sunt detectate ARN-urile țintă ale SARS-CoV-2, gripei A și gripei B SPC: REUȘITĂ (PASS); SPC are o valoare Ct în intervalul valid și punctul final este peste setarea minimă Verificarea sondei: REUȘITĂ (PASS); toate rezultatele verificării sondei au reușit |
| NEVALID (INVALID) | <p>SPC nu îndeplinește criteriile de acceptare și nu sunt detectate toate țintele. Repetați testul conform Procedurii de retestare din Secțiunea 17.2 a instrucțiunilor de utilizare.</p> <ul style="list-style-type: none"> SPC: NEREUȘITĂ (FAIL); SPC și semnalele SARS-CoV-2, ale gripei A și gripei B nu au o valoare Ct în intervalul valid și punctul final este sub setarea minimă. Verificarea sondei: REUȘITĂ (PASS); toate rezultatele verificării sondei au reușit |
| EROARE (ERROR) | <p>Nu poate fi determinată prezența sau absența ARN-ului SARS-CoV-2, gripei A și gripei B. Repetați testul conform Procedurii de retestare din Secțiunea 17.2 a instrucțiunilor de utilizare.</p> <ul style="list-style-type: none"> SARS-CoV-2: FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) Gripa A: FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) Gripa B: FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) SPC: FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) Verificarea sondei: NEREUȘITĂ (FAIL)¹; toate sau unul dintre rezultatele verificării sondei au/a eșuat <p>¹ Dacă verificarea sondei reușește, eroarea este cauzată de limita maximă de presiune care depășește intervalul acceptabil, de faptul că nu s-a adăugat nicio probă sau de defecțiunea unei componente a sistemului.</p> |

| Rezultat | Interpretare |
|----------------------------------|---|
| FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) | <p>Nu poate fi determinată prezența sau absența ARN-ului SARS-CoV-2, gripei A și gripei B. Repetați testul conform Procedurii de retestare din Secțiunea 17.2 a instrucțiunilor de utilizare. Un mesaj FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) indică faptul că au fost colectate date insuficiente. De exemplu, operatorul a oprit un test care era în desfășurare.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) • Gripa A: FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) • Gripa B: FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) • SPC: FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) • Verificarea sondei: NA |

Dacă SPC este negativ și rezultatele pentru oricare dintre ținte sunt pozitive, rezultatele pentru toate țintele sunt considerate valide.

Dacă o singură țintă virală este pozitivă, dar se suspectează co-infecția cu mai multe ținte, proba trebuie retestată cu un alt test aprobat sau autorizat de FDA, dacă co-infecția ar modifica managementul clinic.

Tabelul 3 prezintă rezultatele posibile atunci când este selectat modul de testare Xpress SARS-CoV-2_plus.

Tabelul 3. Rezultate posibile și interpretarea testului Xpress SARS-CoV-2_plus

| Rezultat | Interpretare |
|---|--|
| SARS-CoV-2 POZITIV (SARS-CoV-2 POSITIVE) | <p>Este detectat ARN-ul țintă SARS-CoV-2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Semnalul SARS-CoV-2 are o valoare Ct în intervalul valid și punctul final este peste setarea minimă • SPC: NA (nu este cazul) (NA (not applicable)); SPC este ignorat deoarece a avut loc amplificarea țintei SARS-CoV-2 • Verificarea sondei: REUȘITĂ (PASS); toate rezultatele verificării sondei au reușit |
| SARS-CoV-2 NEGATIV (SARS-CoV-2 NEGATIVE) | <p>Nu este detectat ARN-ul țintă SARS-CoV-2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nu este detectat ARN-ul țintă SARS-CoV-2 • SPC: REUȘITĂ (PASS); SPC are o valoare Ct în intervalul valid și punctul final este peste setarea minimă • Verificarea sondei: REUȘITĂ (PASS); toate rezultatele verificării sondei au reușit |
| NEVALID (INVALID) | <p>SPC nu îndeplinește criteriile de acceptare și SARS-CoV-2 nu este detectat. Repetați testul conform Procedurii de retestare din Secțiunea 17.2 a instrucțiunilor de utilizare.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: NEREUȘITĂ (FAIL); SPC și semnalele SARS-CoV-2 nu au o valoare Ct în intervalul valid și punctul final este sub setarea minimă • Verificarea sondei: REUȘITĂ (PASS); toate rezultatele verificării sondei au reușit |
| EROARE (ERROR) | <p>Prezența sau absența ARN-ului SARS-CoV-2 nu poate fi determinată. Repetați testul conform Procedurii de retestare din Secțiunea 17.2 a instrucțiunilor de utilizare.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) • Verificarea sondei: NEREUȘITĂ (FAIL)¹; toate sau unul dintre rezultatele verificării sondei au/a eșuat <p>¹ Dacă verificarea sondei reușește, eroarea este cauzată de limita maximă de presiune care depășește intervalul acceptabil, de faptul că nu s-a adăugat nicio probă sau de defecțiunea unei componente a sistemului.</p> |

| Rezultat | Interpretare |
|----------------------------------|---|
| FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) | <p>Prezența sau absența ARN-ului SARS-CoV-2 nu poate fi determinată. Repetați testul conform Procedurii de retestare din Secțiunea 17.2 a instrucțiunilor de utilizare. Un mesaj FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) indică faptul că au fost colectate date insuficiente. De exemplu, operatorul a oprit un test care era în desfășurare.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) • SPC: FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT) • Verificarea sondei: NA |

Testul Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus poate fi efectuat pentru a detecta SARS-CoV-2, gripa și VSR selectând Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus din meniul Selectare test; SARS-CoV-2 și gripa numai selectând Xpress SARS-CoV-2_Flu plus; sau SARS-CoV-2 numai selectând Xpress SARS-CoV-2_plus. Modul de testare Xpress SARS-CoV-2_plus include o funcție de finalizare timpurie a testului (EAT) care va contribui la obținerea de rezultate într-un timp mai scurt pentru specimene cu titru ridicat dacă semnalul de la ținta SARS-CoV-2 atinge un prag predeterminat înainte de finalizarea celor 45 de cicluri PCR complete. Atunci când titrurile SARS-CoV-2 sunt suficient de ridicate pentru a iniția funcția EAT, este posibil ca curba de amplificare SPC să nu fie văzută, iar rezultatele acesteia să nu fie raportate.

17 Retestări

17.1 Motive pentru repetarea testului

Dacă apare oricare dintre rezultatele testului menționate mai jos, repetați o dată testul conform instrucțiunilor din Secțiunea 17.2, Procedura de retestare.

- Un rezultat **NEVALID (INVALID)** indică faptul că SPC a eșuat. Proba nu a fost procesată corespunzător, PCR a fost inhibată sau proba nu a fost colectată corespunzător.
- Un rezultat de **EROARE (ERROR)** ar putea fi cauzat, dar fără a se limita la, de un control de verificare a sondei eșuat, o defecțiune a unei componente a sistemului, de faptul că nu a fost adăugată nicio probă sau de faptul că limitele maxime de presiune au fost depășite.
- Un mesaj **FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT)** indică faptul că au fost colectate date insuficiente. De exemplu, testul a eșuat din cauza integrității cartușului, operatorul a oprit un test care era în desfășurare sau a apărut o pană de curent.

În cazul în care un control extern nu reușește conform așteptărilor, repetați testul de control extern și/sau contactați Asistența tehnică Cepheid pentru asistență.

17.2 Procedura de retestare

Pentru a retesta un rezultat nedeterminat (**NEVALID (INVALID)**), **FĂRĂ REZULTAT (NO RESULT)** sau **EROARE (ERROR)**, folosiți un cartuș nou.

Utilizați proba rămasă din eprubeta originală cu mediu pentru transportul speciemenelor sau din noua eprubetă de control extern.

1. Puneți-vă o pereche curată de mănuși. Obțineți un cartuș Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus nou și o pipetă de transfer nouă.
2. Verificați dacă eprubeta pentru transportul speciemenelor sau eprubeta de control extern este închisă.
3. Amestecați proba prin răsturnarea rapidă a eprubetei cu mediu pentru transportul speciemenelor sau a eprubetei de control extern de 5 ori. Deschideți capacul eprubetei pentru transportul speciemenelor sau al eprubetei de control extern.
4. Deschideți capacul cartușului.
5. Folosind o pipetă de transfer curată (furnizată), transferați proba (o recoltare) în compartimentul pentru probă cu deschidere mare din cartuș.
6. Închideți capacul cartușului.

18 Limitări

- Performanța testului Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus a fost stabilită numai în cazul speciemenelor de tampon nazofaringian și nazal anterior. Utilizarea testului Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus cu alte tipuri de specimene nu a fost evaluată și caracteristicile de performanță sunt necunoscute.
- Performanța acestui test a fost stabilită pe baza evaluării unui număr limitat de specimene clinice. Performanța clinică nu a fost stabilită la toate variantele circulante, dar se anticipează că va reflecta variantele prevalente aflate în circulație la momentul și în locația evaluării clinice. Performanța la momentul testării poate varia în funcție de variantele circulante, inclusiv de tulpinile recent apărute de SARS-CoV-2 și de prevalența acestora, care se modifică în timp.
- Performanța acestui dispozitiv nu a fost evaluată la o populație vaccinată împotriva COVID-19.
- La fel ca în cazul oricărui test molecular, mutațiile din regiunile țintă ale testului Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus pot afecta legarea amorsei și/sau a sondei, ducând la eșecul detectării prezenței virusului sau la detectarea mai puțin predictibilă a virusului.
- Acest test nu poate exclude bolile cauzate de alți agenți patogeni bacterieni sau virali.
- Performanța acestui test a fost validată utilizând numai procedurile furnizate în acest prospect. Modificările aduse acestor proceduri pot altera performanța testului.
- Rezultatele eronate ale testelor pot apărea din cauza colectării necorespunzătoare a speciemenelor; nerespectării procedurilor recomandate de colectare a probelor, de manipulare sau depozitare; unei erori tehnice sau încercării probelor. Este necesară respectarea cu atenție a instrucțiunilor din acest prospect pentru a evita rezultatele eronate.
- Pot apărea rezultate fals negative dacă virusul este prezent la niveluri sub limita analitică de detectare.
- Rezultatele negative nu exclud infecția cu SARS-CoV-2, virusul gripal sau cu VSR și nu trebuie utilizate ca bază unică pentru tratament sau alte decizii de gestionare a pacienților.
- Rezultatele testului Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus trebuie corelate cu antecedentele medicale, datele epidemiologice și alte date disponibile clinicianului care evaluează pacientul.
- Acidul nucleic viral poate persista *in vivo*, independent de contagiozitatea virusului. Detectarea țintei (țintelor) analitului nu implică faptul că virusurile corespunzătoare sunt infecțioase sau sunt agenți cauzatori ai simptomelor clinice.
- Acest test a fost evaluat numai pentru utilizare cu material de specimen uman.
- Acesta este un test calitativ și nu furnizează valoarea cantitativă a organismului prezent detectat.
- Acest test nu a fost evaluat pentru pacienți fără semne și simptome de infecție a tractului respirator.
- Acest test nu a fost evaluat în ceea ce privește monitorizarea tratamentului pentru infecție.
- Acest test nu a fost evaluat în ceea ce privește depistarea prezenței SARS-CoV-2, gripei sau VSR în sânge sau produse din sânge.
- Efectul substanțelor interferente a fost evaluat numai pentru cele enumerate pe etichetă. Interferența altor substanțe decât cele descrise poate duce la rezultate eronate.
- Rezultatele studiilor analitice cu probe co-infecțate artificiale au arătat un potențial de interferență competitivă a gripei B sau VSR A la concentrații scăzute (~3X LoD) atunci când concentrația gripei A este >1,7e5 copii/ml de ARN sau, respectiv, 1,7e6 copii/ml de ARN. În plus, există posibilitatea de interferență competitivă a gripei B la concentrații scăzute (~3X LoD) atunci când concentrația SARS-CoV-2 este >1e5 copii/ml de ARN.
- Reactivitatea încrucișată cu organisme ale tractului respirator, altele decât cele descrise aici, poate duce la rezultate eronate.
- Expunerea recentă a pacienților la FluMist® sau la alte vaccinuri gripale vii atenuate poate cauza rezultate pozitive inexacte.
- Zicam la 15% (g/v) poate interfera cu detectarea nivelurilor scăzute de gripă B și VSR A.
- Deoarece testul Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus nu face diferența între țintele genice N2, RdRP și E, prezența altor coronavirusuri în linia B, tipul *Betacoronavirus*, inclusiv SARS-CoV, poate cauza un rezultat fals pozitiv. Nu se cunoaște ca vreunul dintre aceste alte coronavirusuri să circule în prezent la populația umană.
- Acest test nu este conceput să diferențieze subgrupurile VSR, subtipurile gripei A sau liniile gripei B. Dacă este necesară diferențierea unor subtipuri și tulpini specifice ale VSR și gripei, trebuie efectuate teste suplimentare, în consultare cu departamentele de sănătate publică de stat sau locale.
- Performanța nu a fost stabilită cu alte medii care conțin tiocianat de guanidină (GTC) decât eNAT.

19 Caracteristici de performanță

19.1 Evaluare clinică

Performanța testului Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus a fost evaluată utilizând specimene clinice arhivate de tampon nazofaringian (NP) și de tampon nazal (NS) în mediu de transport viral sau mediu de transport universal. Specimenele arhivate au fost selectate consecutiv după dată și după rezultatul analitului cunoscut anterior. Au fost testate, în total, 279 de probe de tampon nazofaringian și 239 de probe de tampon nazal cu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus în paralel cu un test RT-PCR pentru SARS-CoV-2 cu marcaj CE și un test RT-PCR pentru gripă/VSR cu marcaj CE, în mod randomizat și în regim orb.

Acordul procentual pozitiv (PPA), Acordul procentual negativ (NPA) și rata de rezultate nedeterminate au fost stabilite comparând rezultatele testului Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus cu rezultatele unui test RT-PCR pentru SARS-CoV-2 cu marcaj CE pentru ținta SARS-CoV-2 și un test RT-PCR cu marcaj CE pentru țintele gripei A, gripe B și VSR.

Pentru speciimenele de tampon nazofaringian, Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus a stabilit un PPA și un NPA de 100,0% și, respectiv, de 100,0% pentru SARS-CoV-2; de 100,0% și, respectiv, de 100,0% pentru gripa A; de 100,0% și, respectiv, de 100,0% pentru gripa B; de 100,0% și, respectiv, de 100,0% pentru VSR (Tabelul 4). Rata inițială de rezultate nedeterminate pentru testul Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus a fost de 0,7% (2/279). La repetarea testării, ambele speciimene au generat rezultate valide. Rata finală de rezultate nedeterminate pentru testul Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus a fost de 0,0% (0/279).

Tabelul 4. Rezultatele privind performanța Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus utilizând speciimene de tampon nazofaringian

| Țintă | Număr de speciimene | TP | FP | TN | FN | PPA (ÎI 95%) | NPA (ÎI 95%) |
|------------|---------------------|----|----|-----|----|----------------------------|----------------------------|
| SARS-CoV-2 | 279 | 66 | 0 | 213 | 0 | 100,0% (94,5% - 100,0%) | 100,0% (98,2% - 100,0%) |
| Gripa A | 264 | 51 | 0 | 213 | 0 | 100,0% (93,0% - 100,0%) | 100,0% (98,2% - 100,0%) |
| Gripa B | 264 | 46 | 0 | 218 | 0 | 100,0% (92,3% - 100,0%) | 100,0% (98,3% - 100,0%) |
| VSR | 264 | 47 | 0 | 217 | 0 | 100,0% (92,4% - 100,0%) | 100,0% (98,3% - 100,0%) |

TP: Pozitiv real; FP: Fals pozitiv; TN: Negativ real; FN: Fals negativ; ÎI: Interval de încredere

Pentru speciimenele de tampon nazal, Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus a stabilit un PPA și un NPA de 100,0% și, respectiv, de 100,0% pentru SARS-CoV-2; de 100,0% și, respectiv, de 99,5% pentru gripa A; de 100,0% și, respectiv, de 100,0% pentru gripa B; de 100,0% și, respectiv, de 100,0% pentru VSR (Tabelul 5). Rata inițială de rezultate nedeterminate pentru testul Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus a fost de 1,3% (3/240). 2 dintre cele 3 speciimene au generat rezultate valide la repetarea testării. Un specimen nu a fost retestat din cauza volumului insuficient. Rata finală de rezultate nedeterminate pentru testul Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus a fost de 0,4% (1/240).

Tabelul 5. Rezultatele privind performanța Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus utilizând speciimene de tampon nazal

| Țintă | Număr de speciimene | TP | FP | TN | FN | PPA (ÎI 95%) | NPA (ÎI 95%) |
|------------|---------------------|----|----|-----|----|----------------------------|----------------------------|
| SARS-CoV-2 | 239 | 47 | 0 | 192 | 0 | 100,0% (92,4% - 100,0%) | 100,0% (98,0% - 100,0%) |
| Gripa A | 239 | 48 | 1 | 191 | 0 | 100,0% (92,6% - 100,0%) | 99,5% (97,1% - 99,9%) |
| Gripa B | 239 | 48 | 0 | 191 | 0 | 100,0% (92,6% - 100,0%) | 100,0% (98,0% - 100,0%) |

| Țintă | Număr de specimene | TP | FP | TN | FN | PPA (ÎI 95%) | NPA (ÎI 95%) |
|---|--------------------|----|----|-----|----|----------------------------|----------------------------|
| VSR | 239 | 47 | 0 | 192 | 0 | 100,0% (92,4% - 100,0%) | 100,0% (98,0% - 100,0%) |
| TP: Pozitiv real; FP: Fals pozitiv; TN: Negativ real; FN: Fals negativ; ÎI: Interval de încredere | | | | | | | |

19.2 Sensibilitate analitică (limită de detecție)

Sensibilitatea analitică a testului Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus a fost mai întâi estimată folosind 2 loturi de reactivi prin testarea diluțiilor de limitare a 7 virusuri respiratorii (NATrol SARS-CoV-2, Gripa A H1, Gripa A H3, linia virusului gripal B Victoria, linia virusului gripal B Yamagata, VSR A și VSR B) în matrice clinică de tampon nazofaringian negativ combinat, urmând recomandările din documentul EP17-A2 al Institutului de Standarde Clinice și de Laborator (CLSI). Valorile LoD estimate, astfel cum au fost determinate prin analiza de regresie Probit, au fost verificate folosind 2 loturi de reactivi Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Valorile LoD verificate pentru virusurile testate sunt rezumate în Tabelul 6.

Tabelul 6. Limită de detecție a Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

| Virus/Tulpină | Concentrație LoD |
|-------------------------------|------------------------------|
| SARS-CoV-2 (SUA-WA1/2020) | 138 copii/ml |
| Influenza A/Idaho/07/2018 | 0,007 TCID ₅₀ /ml |
| Influenza A/Hong Kong/45/2019 | 0,44 FFU/ml |
| Influenza B/Washington/2/2019 | 12,9 CEID ₅₀ /ml |
| Influenza B/Wisconsin/10/2016 | 2,4 TCID ₅₀ /ml |
| RSV A/2/Australia/61 | 0,33 TCID ₅₀ /ml |
| RSV B/9320/MA/77 | 0,37 TCID ₅₀ /ml |

19.3 Reactivitate analitică (inclusivitate)

Inclusivitatea Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus a fost evaluată la 27 septembrie 2021 folosind analiza *in silico* a ampliconilor de analiză în raport cu 2.685.478 de secvențe de SARS-CoV-2 disponibile în baza de date de gene GISAID pentru 3 ținte, E, N2 și RdRP.

Pentru analiza țintei E, au fost excluse 3.818 secvențe din cauza nucleotidelor ambigue, reducând numărul total la 2.681.660 de secvențe. Dintre cele 2.681.660 de secvențe GISAID, 2.667.594 (99,48%) au constituit o potrivire exactă cu ampliconul țintei E de SARS-CoV-2 generat în cadrul testului Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Au fost observate nepotriviri de o singură nucleotidă pentru 13.990 de secvențe, iar pentru 76 de secvențe au fost observate 2 sau mai multe nepotriviri. Dintre cele 76 de secvențe cu 2 sau mai multe nepotriviri, 43 de secvențe au conținut 2 sau 3 nepotriviri în regiunea amorsei frontale; o secvență a conținut 3 nepotriviri în regiunea amorsei inverse; iar o secvență a conținut 2 nepotriviri în amorsa frontală și 2 nepotriviri în amorsa inversă. Aceste nepotriviri duble și triple pot avea un impact negativ asupra performanței analizei.

Pentru analiza țintei N2, au fost excluse 4.110 secvențe din cauza nucleotidelor ambigue, reducând numărul total utilizat pentru evaluare la 2.681.368 de secvențe. Dintre cele 2.681.368 de secvențe GISAID, 2.608.487 (97,3%) au constituit o potrivire exactă cu ampliconul țintei N2 de SARS-CoV-2 generat în cadrul testului Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Au fost observate nepotriviri de o singură nucleotidă pentru 70.212 secvențe. Au fost observate 2 sau 3 nepotriviri pentru 2.669 de secvențe. Dintre cele 31 de secvențe cu 3 poziții ale variantelor, 5 secvențe au 2 dintre nucleotidele nepotrivite în regiunea sondei și 5 dintre secvențe au 2 dintre nucleotidele nepotrivite în regiunea amorsei inverse. Aceste nepotriviri duble pot avea un impact asupra legării sondei sau a amorsei inverse. Niciuna dintre celelalte nepotriviri nu se preconizează că va avea un impact negativ asupra performanței analizei.

RdRP este amplificat folosind un set de amorsă/sondă semi-imbricat; pentru analiza *in silico* se utilizează numai ampliconul interior. Pentru analiza țintei RdRP, au fost excluse 1.374 de secvențe din cauza nucleotidelor ambigue, reducând numărul total la 2.684.104 secvențe. Dintre cele 2.684.104 secvențe GISAID, 2.657.136 (99,0%) au constituit o potrivire exactă cu ampliconul țintei RdRP de SARS-CoV-2 generat în cadrul testului Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Au fost observate nepotriviri de o singură nucleotidă pentru 26.864 de secvențe, iar pentru 77 de secvențe au fost observate 2 sau mai multe

nepotriviri. 2 secvențe prezintă 5 nepotriviri, 3 localizate în regiunea sondei și 2 în regiunea amorsei inverse; 20 de secvențe prezintă 2 nepotriviri ale nucleotidelor în regiunea amorsei frontale sau a sondei. Aceste nepotriviri pot avea un impact asupra legării sondei sau a amorsei inverse. Niciuna dintre celelalte nepotriviri nu se preconizează că va avea un impact negativ asupra performanței analizei.

În plus față de analiza *in silico* privind inclusivitatea a amorsoarelor și sondelor SARS-CoV-2, inclusivitatea testului Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus a fost evaluată prin testare pe banc pentru mai multe tulpini de SARS-CoV-2, gripă A H1N1 (sezonieră pre-2009), gripă A H1N1 (pandemică 2009), gripă A H3N2 (sezonieră), gripă aviară A (H5N1, H5N2, H6N2, H7N2, H7N3, H2N2, H7N9 și H9N2), gripă B (reprezentând tulpini din ambele linii de virus Victoria și Yamagata) și subgrupurile de virus sincițial respirator A și B (VSR A și VSR B) la niveluri apropiate de LoD analitică. În total, au fost testate în cadrul acestui studiu cu testul Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus 84 de tulpini compuse din 5 tulpini ale virusului SARS-CoV-2, 4 transcripții ARN in vitro de SARS-CoV-2 reprezentând tulpini de variante, 69 de virusuri gripale (48 de virusuri gripale A și 21 de virusuri gripale B) și 6 tulpini de VSR (4 VSR A și 2 VSR B). Au fost testate 3 replicare pentru fiecare tulpină. Toate tulpinile de SARS-CoV-2, gripă și VSR au fost pozitive în toate cele 3 replicare. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 7.

Tabelul 7. Reactivitatea analitică (inclusivitate) a testului Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

| Virus | Tulpină | Titru testat | SARS-CoV-2 | Gripa A | Gripa B | VSR |
|-------------------------|--|-------------------------------|------------|---------|---------|-----|
| SARS-CoV-2 | NATtrol SARS-CoV-2 USA-WA1/2020 | 412 copii/ml | POZ | NEG | NEG | NEG |
| | SARS-CoV-2/Hong Kong/VM20001061/2020 | 0,5 TCID ₅₀ /ml | POZ | NEG | NEG | NEG |
| | SARS-CoV-2/Italy-INMI1 | 4 TCID ₅₀ /ml | POZ | NEG | NEG | NEG |
| | SARS-CoV-2/South_Africa/KRISP-K005325/2020 | 0,2 TCID ₅₀ /ml | POZ | NEG | NEG | NEG |
| | SARS-CoV-2/England/204820464/2020 | 0,5 TCID ₅₀ /ml | POZ | NEG | NEG | NEG |
| | SARS-CoV-2 RNA USA/WA2/2020(C09) ^a | 100 copii/ml | POZ | NEG | NEG | NEG |
| | SARS-CoV-2RNA/England/205041766/2020(C14) ^a | 100 copii/ml | POZ | NEG | NEG | NEG |
| | SARS-CoV-2 RNA /England/MILK-9E05B3/2020 (C15) ^a | 200 copii/ml | POZ | NEG | NEG | NEG |
| | SARS-CoV-2 RNA /Japan (Brazil)/IC-0564/2021 (C17) ^a | 100 copii/ml | POZ | NEG | NEG | NEG |
| Gripa A H1N1 (pre-2009) | A/swine/Iowa/15/30 | 30 TCID ₅₀ /ml | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/WS/33 | 5,0 CEID ₅₀ /ml | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/PR/8/34 | 20 CEID ₅₀ /ml | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/Mal/302/54 | 0,156 CEID ₅₀ /ml | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/Denver/1/57 | 10 CEID ₅₀ /ml | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/New Jersey/8/76 | 5,0 CEID ₅₀ /ml | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/New Caledonia/20/1999 | 0,10 TCID ₅₀ /ml | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/New York/55/2004 | 30 TCID ₅₀ /ml | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/Solomon Island/3/2006 | 0,0159 TCID ₅₀ /ml | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/Taiwan/42/06 | 0,0159 TCID ₅₀ /ml | NEG | POZ | NEG | NEG |

| Virus | Tulpină | Titru testat | SARS-CoV-2 | Gripa A | Gripa B | VSR |
|-------------------------------------|--|-------------------------------|------------|---------|---------|-----|
| | A/Brisbane/59/2007 | 0,060 TCID ₅₀ /ml | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/Swine/NY/02/2009 | 20 TCID ₅₀ /ml | NEG | POZ | NEG | NEG |
| Gripa A H1N1 (pandemia din 2009) | A/Colorado/14/2012 | 0,13 TCID ₅₀ /ml | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/Michigan/45/2015 | 100 CEID ₅₀ /ml | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/Iowa/53/2015 | 100 CEID ₅₀ /ml | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/Michigan/272/2017 | 1,0 TCID ₅₀ /ml | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/Idaho/07/2018 | 0,0159 TCID ₅₀ /ml | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/Wisconsin/505/2018 | 0,25 TCID ₅₀ /ml | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/Hawaii/66/2019 | 100 CEID ₅₀ /ml | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/Indiana/02/2020 | NA ^b | NEG | POZ | NEG | NEG |
| Gripa A H3N2 (sezonieră) | A/Aichi/2/68 | 2,0 CEID ₅₀ /ml | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/Hong Kong/8/68 | 2,0 CEID ₅₀ /ml | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/Port Chalmers/1/73 | 100 CEID ₅₀ /ml | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/Hawaii/15/2001 | 100 CEID ₅₀ /ml | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/Wisconsin/67/05 ^c | 0,22 TCID ₅₀ /ml | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/Brisbane/10/2007 | 0,025 TCID ₅₀ /ml | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/Minnesota/11/2010 | 30 CEID ₅₀ /ml | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/Indiana/08/2011 | 0,25 TCID ₅₀ /ml | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/Texas/50/2012 | 0,050 TCID ₅₀ /ml | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/Alaska/232/2015 | 20 CEID ₅₀ /ml | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/Singapore/ INFIMH-16-0019/2016 | 20 CEID ₅₀ /ml | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/Texas/71/2017 | 1,0 FFU/ml | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/Kansas/14/2017 | 1,0 FFU/ml | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/Wisconsin/04/2018 | 1,0 FFU/ml | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/Arizona/45/2018 | 2,0 FFU/ml | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/Hong Kong/45/2019 | 2,0 FFU/ml | NEG | POZ | NEG | NEG |
| Gripa aviară A ^d | A/Mallard/NY/6750/78 (H2N2) | <1 pg/μl | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/duck/Hunan/ 795/2002 (H5N1) | <1 pg/μl | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/Vietnam/1194/ 2004 (H5N1) | <1 pg/μl | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/Anhui/01/ 2005 (H5N1) | <1 pg/μl | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/Japanese white eye/Hong Kong/1038/2006 (H5N1) | <1 pg/μl | NEG | POZ | NEG | NEG |

| Virus | Tulpină | Titru testat | SARS-CoV-2 | Gripa A | Gripa B | VSR |
|----------------------------------|--|------------------------------|------------|---------|---------|-----|
| | A/mallard/WI/34/75 (H5N2) | <1 pg/μl | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/chicken/CA431/00 (H6N2) | <1 pg/μl | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/duck/LTC-10-82743 (H7N2) | <1 pg/μl | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/chicken/New Jersey/15086/3 (H7N3) | <1 pg/μl | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/Anhui/1/2013 (H7N9) | 0,612 ng/μl | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/Shanghai/1/2013 (H7N9) | NA ^e | NEG | POZ | NEG | NEG |
| | A/chicken/Korea/38349-p96323/1996 (H9N2) | <1 pg/μl | NEG | POZ | NEG | NEG |
| Gripa B | B/Lee/40 | 1,0 PFU/ml | NEG | NEG | POZ | NEG |
| | B/Allen/45 | 0,25 CEID ₅₀ /ml | NEG | NEG | POZ | NEG |
| | B/GL/1739/54 | 0,50 CEID ₅₀ /ml | NEG | NEG | POZ | NEG |
| | B/Maryland/1/59 | 1,0 CEID ₅₀ /ml | NEG | NEG | POZ | NEG |
| | B/Taiwan/2/62 | 1,0 CEID ₅₀ /ml | NEG | NEG | POZ | NEG |
| | B/Hong Kong/5/72 | 1,0 CEID ₅₀ /ml | NEG | NEG | POZ | NEG |
| Linia de virus gripal B Victoria | B/Panama/45/90 | 1,0 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | POZ | NEG |
| | B/Malaysia/2506/04 | 0,025 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | POZ | NEG |
| | B/Florida/02/06 | 0,025 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | POZ | NEG |
| | B/Brisbane/60/2008 | 0,05 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | POZ | NEG |
| | B/Maryland/15/2016 | 0,25 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | POZ | NEG |
| | B/Colorado/6/2017 | 0,25 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | POZ | NEG |
| | B/Hawaii/01/2018 | 8,0 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | POZ | NEG |
| | B/Missouri/12/2018(NA D197E) | 10 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | POZ | NEG |
| | B/Washington/02/2019 | 60 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | POZ | NEG |
| Linia de virus gripal B Yamagata | B/Florida/07/2004 | 0,50 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | POZ | NEG |
| | B/Florida/04/06 | 0,25 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | POZ | NEG |
| | B/Wisconsin/01/2010 | 0,50 CEID ₅₀ /ml | NEG | NEG | POZ | NEG |
| | B/Wisconsin/10/2016 | 20 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | POZ | NEG |
| | B/Indiana/17/2017 | 10 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | POZ | NEG |
| | B/Oklahoma/10/2018 | 10 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | POZ | NEG |
| VSR A | RSV-A/NY | 0,386 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | NEG | POZ |
| | RSV-A/WI-629.8.2/2007 | 0,50 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | NEG | POZ |
| | RSV-A/WI/629-11-1_2008 | 0,50 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | NEG | POZ |
| | RSV-A, Tulpina: 4/2015 Izolat nr. 1 | 0,25 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | NEG | POZ |

| Virus | Tulpină | Titru testat | SARS-CoV-2 | Gripa A | Gripa B | VSR |
|-------|----------------------|-----------------------------|------------|---------|---------|-----|
| VSR B | RSV-B/WV14617/85 | 0,10 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | NEG | POZ |
| | RSV-B-CH93(18)-18-01 | 0,10 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | NEG | POZ |

- a Transcripții ARN *in vitro*
- b Virusul Titer A/Indiana/02/2020 a fost fără titru și a fost diluat de 100.000 de ori într-o matrice de fond simulată pentru testare.
- c Unul dintre cele 3 replicare a raportat o EROARE. Rularea a fost repetată cu succes și s-au obținut 3 replicare valide.
- d A fost utilizat ARN viral purificat în matrice de fond simulată pentru virusurile gripei aviare A, din cauza reglementărilor privind biosiguranța.
- e Virusurile inactivate ale gripei aviare A (H7N9) fără titru viral au fost diluate de 100.000 de ori în matrice de fond simulată și testate din cauza reglementărilor privind biosiguranța.

19.4 Specificitate analitică (exclusivitate)

A fost efectuată o analiză *in silico* pentru posibile reacții încrucișate cu toate organismele enumerate în Tabelul 8 prin cartografierea individuală a amorselor și sondelor SARS-CoV-2 din testul Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus, la secvențele descărcate din baza de date GISAID. Amorsele și sondele E nu sunt specifice pentru SARS-CoV-2 și vor detecta coronavirusul SARS uman și de liliac. Nu se preconizează nicio reactivitate încrucișată potențială neintenționată cu alte organisme enumerate în Tabelul 8 pe baza analizei *in silico*.

Tabelul 8. Microorganisme analizate în analiza *in silico* pentru ținta SARS-CoV-2

| Microorganisme din aceeași familie genetică | Organisme cu prioritate înaltă |
|---|--|
| Coronavirus uman 229E | Adenovirus (de ex., C1 Ad. 71) |
| Coronavirus uman OC43 | Metapneumovirus uman (hMPV) |
| Coronavirus uman HKU1 | Virusuri paragripale 1-4 |
| Coronavirus uman NL63 | Gripa A |
| Coronavirus SARS | Gripa B |
| Coronavirus MERS | Gripa C |
| Coronavirusul liliacului | Enterovirus (de ex., EV68) |
| | Virusul sincițial respirator |
| | Rhinovirus |
| | <i>Chlamydia pneumoniae</i> |
| | <i>Haemophilus influenzae</i> |
| | <i>Legionella pneumophila</i> |
| | <i>Bacil Koch (Mycobacterium tuberculosis)</i> |
| | <i>Streptococcus pneumoniae</i> |
| | <i>Streptococcus pyogenes</i> |
| | <i>Bordetella pertussis</i> |
| | <i>Mycoplasma pneumoniae</i> |
| | <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP) |
| | <i>Parechovirus</i> |
| | <i>Candida albicans</i> |
| | <i>Corynebacterium diphtheriae</i> |

| Microorganismele din aceeași familie genetică | Organisme cu prioritate înaltă |
|---|---|
| | <i>Legionella non-pneumophila</i> |
| | <i>Bacillus anthracis</i> (Antrax) |
| | <i>Moraxella catarrhalis</i> |
| | <i>Neisseria elongata</i> și <i>N. meningitidis</i> |
| | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| | <i>Staphylococcus epidermidis</i> |
| | <i>Streptococcus salivarius</i> |
| | <i>Leptospira</i> |
| | <i>Chlamydia psittaci</i> |
| | <i>Coxiella burnetii</i> (Febră Q) |
| | <i>Staphylococcus aureus</i> |

Pe lângă analiza *in silico* a amorselor și sondelor SARS-CoV-2 pentru detectarea reactivității încrucișate, s-a evaluat specificitatea analitică a testului Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus prin testarea pe bancă a unui grup de 48 de microorganisme printre care se numără 4 coronavirusuri umane, 1 coronavirus MERS și 43 de agenți patogeni respiratorii comuni sau cei potențial întâlniți în nazofaringe. Grupul a fost testat în diferite grupe de microorganisme; dacă un grup a generat un rezultat pozitiv, atunci fiecare membru al grupului a fost testat individual. Au fost testate 3 replicare din fiecare grup. O probă a fost considerată negativă dacă toate cele 3 replicare au fost negative. Tulpinile bacteriene și de levuri au fost testate la concentrații $\geq 1 \times 10^6$ UFC/ml cu excepția *Chlamydia pneumoniae* care a fost testată la $1,2 \times 10^6$ IFU/ml și *Lactobacillus reuteri* care a fost testată la 5×10^7 copii/ml de ADN genomic. Virusurile au fost testate la concentrații $\geq 1 \times 10^5$ TCID₅₀/ml. Specificitatea analitică a fost de 100%. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 9.

Tabelul 9. Microorganismele respiratorii și coronavirusul uman testate, concentrațiile și rezultatele testului Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

| Tulpină | Concentrație testată | SARS-CoV-2 | Gripa A | Gripa B | VSR |
|-----------------------|-------------------------------|------------|---------|---------|-----|
| Control negativ | NA | NEG | NEG | NEG | NEG |
| Control pozitiv | NA | POZ | POZ | POZ | POZ |
| Coronavirus uman NL63 | 1,17e5 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| Coronavirus MERS | 1,17e5 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| Coronavirus uman 229E | 1,21e5 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| Coronavirus uman OC43 | 1,02e5 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| Coronavirus uman HKU1 | 1,23e6 copii/ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| Adenovirus de tip 1 | 4,07e5 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| Adenovirus de tip 7 | 1,14e5 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| Citomegalovirus | 1,0e5 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| Ecovirus | 1,14e5 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| Enterovirus | 2,80e5 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| Virus Epstein-Barr | 5,60e5 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| HSV | 1,97e5 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| Metapneumovirus uman | 4,07e5 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | NEG | NEG |

| Tulpină | Concentrație testată | SARS-CoV-2 | Gripa A | Gripa B | VSR |
|---|-------------------------------|------------|---------|---------|-----|
| Virusul paragripal uman de tip 1 | 1,0e5 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| Virusul paragripal uman de tip 2 | 1,2e5 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| Virusul paragripal uman de tip 3 | 1,2e5 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| Virusul paragripal uman de tip 4 | 1,19e6 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| Rujeolă | 1,2e5 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| Virusul oreionului | 1,2e5 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| Rinovirus de tip 1A | 1,0e5 TCID ₅₀ /ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 1,30e7 UFC/ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| <i>Bordetella pertussis</i> | 6,40e7 UFC/ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| <i>Burkholderia cepacia</i> | 1,90e8 UFC/ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| <i>Candida albicans</i> | 6,30e6 UFC/ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| <i>Candida parapsilosis</i> | 1,45e6 UFC/ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| <i>Citrobacter freundii</i> | 1,73e8 UFC/ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| <i>Corynebacterium sp.</i> | 1,27e7 UFC/ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 5,87e7 UFC/ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| <i>Escherichia coli</i> | 1,55e8 UFC/ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| <i>Hemophilus influenzae</i> | 6,62e6 UFC/ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| <i>Lactobacillus reuteri</i> | 5,0e7 copii/ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| <i>Legionella spp.</i> | 1,42e8 UFC/ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | 2,46e6 UFC/ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | 2,7e6 UFC/ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | 4,2e6 UFC/ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| <i>Neisseria mucosa</i> | 1,0e8 UFC/ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| <i>Propionibacterium acnes</i> | 8,25e7 UFC/ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 1,05e7 UFC/ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i> | 2,66e6 UFC/ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 5,87e7 UFC/ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 2,47e7 UFC/ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 1,75e7 UFC/ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 2,426e7 UFC/ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | 9,0e6 UFC/ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| <i>Streptococcus salivarius</i> | 4,19e6 UFC/ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| <i>Streptococcus sanguinis</i> | 8,67e6 UFC/ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i> | 1,20e6 UFC/ml | NEG | NEG | NEG | NEG |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (avirulent) | 1,20e6 UFC/ml | NEG | NEG | NEG | NEG |

19.5 Interferența microbiană

Interferența microbiană a testului Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus cauzată de prezența tulpinilor bacteriene sau virale care ar putea fi întâlnite în speciimenele din tractul respirator superior uman a fost evaluată prin testarea unui grup de 10 microorganisme comensale, constând din 7 tulpini virale și 3 tulpini bacteriene. Probele artificiale au constat din virusul SARS-CoV-2, gripa A, gripa B, VSR A sau VSR B însămânțate la 3x limita de detecție (LoD) în matrice simulată de tampon nazofaringian (NPS)/tampon nazal (NS) în prezența adenovirusului de tip 1C, a coronavirusului uman OC43, a rinovirusului de tip 1A, a metapneumovirusului uman, a paravirusului gripal uman tipurile 1, 2 și 3 (fiecare însămânțat la 1×10^5 unități/ml), *Hemophilus influenzae* (însămânțat la 1×10^6 UFC/ml), *Staphylococcus aureus* sau *Staphylococcus epimidis* (fiecare însămânțat la 1×10^7 UFC/ml).

Au fost testate replicate de 8 probe pozitive pentru fiecare virus țintă (SARS-CoV-2, gripa A, gripa B, VSR A sau VSR B) și fiecare combinație potențială de tulpină de interferență microbiană. Pentru fiecare țintă, toate cele 8 din 8 probe replicate au fost identificate corect utilizând testul Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Nu au fost raportate interferențe ale tulpinilor virale sau bacteriene comensale.

19.6 Interferența competitivă

Interferența competitivă a Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus cauzată de co-infecții a fost evaluată prin testarea probelor artificiale de tulpini individuale de SARS-CoV-2, gripa A, gripa B sau VSR la 3X LoD în prezența unor tulpini țintă diferite la o concentrație mai mare într-o matrice de fond simulată. Concentrația la 3X LoD a fost de 414 copii/ml pentru SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 inactivat); de 0,021 TCID₅₀/ml pentru Flu A/Idaho/072018, de 38,7 CEID₅₀/ml pentru Flu B/Washington/2/2019; de 0,99 TCID₅₀/ml pentru RSV A/2/Australia/61) și de 1,11 TCID₅₀/ml pentru RSV B/9320/MA/77. Tulpinile concurente au fost evaluate la 10⁴ sau mai multe unități de titru (copii/ml, TCID₅₀/ml, CEID₅₀/ml sau PFU/ml). Concentrația corespunzătoare de ARN (copii/ml) pentru tulpinile de gripă și VSR a fost determinată prin PCR digital în emulsie (ddPCR, droplet digital PCR). Au fost testate câte 3 replicate pentru fiecare tulpină țintă și pentru fiecare combinație de tulpină competitivă. Virusul la concentrații mari nu prezintă efecte inhibitorii competitive dacă 3 din 3 replicate pentru tulpina țintă raportează rezultate pozitive. Dacă rezultatele au raportat mai puțin de 3 din 3 replicate pozitive, concentrația virusului competitiv a fost redusă în trepte de 10 ori până când nu s-a mai observat nicio interferență. Prezentăm în cele ce urmează un rezumat al rezultatelor:

Tabelul 10. Rezumatul studiului privind interferența competitivă cu gripa A la concentrație ridicată

| Virusuri de testare la 3X LoD | Virus interferent | Rezultate corecte (n/3) | | | |
|-------------------------------|-------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | | la 1,7e8 copii/ml ARN | la 1,7e7 copii/ml ARN | la 1,7e6 copii/ml ARN | la 1,7e5 copii/ml ARN |
| Gripa B | Gripa A | 0/3 | 0/3 | 2/3 | 3/3 |
| VSR A | | 0/3 | 0/3 | 3/3 | Nu s-a testat |
| VSR B | | 3/3 | Nu s-a testat | Nu s-a testat | Nu s-a testat |
| SARS-CoV-2 | | 3/3 | Nu s-a testat | Nu s-a testat | Nu s-a testat |

Tabelul 11. Rezumatul studiului privind interferența competitivă cu gripa B la concentrație ridicată

| Virusuri de testare la 3X LoD | Virus interferent | Rezultate corecte (n/3) la 1,4e5 copii/ml ARN |
|-------------------------------|-------------------|---|
| Gripa A | Gripa B | 3/3 |
| VSR A | | 3/3 |
| VSR B | | 3/3 |
| SARS-CoV-2 | | 3/3 |

Tabelul 12. Rezumatul studiului privind interferența competitivă cu VSR A la concentrație ridicată

| Virusuri de testare la 3X LoD | Virus interferent | Rezultate corecte (n/3) la 4,6e6 copii/ml ARN |
|-------------------------------|-------------------|--|
| Gripa A | VSR A | 3/3 |
| Gripa B | | 3/3 |
| SARS-CoV-2 | | 3/3 |

Tabelul 13. Rezumatul studiului privind interferența competitivă cu VSR B la concentrație ridicată

| Virusuri de testare la 3X LoD | Virus interferent | Rezultate corecte (n/3) la 1,9e5 copii/ml ARN |
|-------------------------------|-------------------|--|
| Gripa A | VSR B | 3/3 |
| Gripa B | | 3/3 |
| SARS-CoV-2 | | 3/3 |

Tabelul 14. Rezumatul studiului privind interferența competitivă cu SARS-CoV-2 la concentrație ridicată

| Virusuri de testare la 3X LoD | Virus interferent | Rezultate corecte (n/3) | |
|-------------------------------|-------------------|-------------------------|---------------------|
| | | la 1e6 copii/ml ARN | la 1e5 copii/ml ARN |
| Gripa A | SARS-CoV-2 | 3/3 | Nu s-a testat |
| Gripa B | | 1/3 | 3/3 |
| VSR A | | 3/3 | Nu s-a testat |
| VSR B | | 3/3 | Nu s-a testat |

Studiul a arătat că Flu A/Idaho/07/2018 la concentrații de peste 1,7e5 copii/ml de ARN a inhibat detectarea gripei B la 3X LoD și la concentrații de peste 1,7e6 copii/ml de ARN au inhibat detectarea VSR A la 3X LoD (Tabelul 10). În plus, SARS-CoV-2 la concentrații peste 1e5 copii/ml de ARN a inhibat detectarea gripei B la 3X LoD (Tabelul 14). Nu s-au observat alte interferențe competitive pentru potențialele co-infecții testate în cadrul studiului la concentrațiile testate.

19.7 Substanțe potențial interferente

Substanțele care ar putea fi prezente în nazofaringe (sau introduse în timpul recoltării și manipulării specimenelor) și care ar putea interfera cu detectarea precisă a SARS-CoV-2, gripei A, gripei B și VSR au fost evaluate prin testare directă pe Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus.

Substanțele potențial interferente din căile nazale și nazofaringe pot include, dar nu se limitează la: sânge, secreții nazale sau mucus și medicamente pentru nas și gât utilizate pentru ameliorarea congestiei, uscăciunii nazale, iritației sau simptomelor de astm și alergie, precum și antibiotice și antivirale. Probele pozitive și negative au fost preparate în matrice simulată de tampon nazofaringian (NPS)/tampon nazal (NS). Au fost testate probe negative (N = 8) în prezența fiecărei substanțe pentru a determina efectul asupra performanței controlului procesării probelor (SPC). Probele pozitive (N = 8) au fost testate pentru fiecare substanță cu virusuri îmbogățite la 3X LoD determinată pentru fiecare tulpină. Probele pozitive testate cu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus au inclus o tulpină de SARS-CoV-2, una de gripa A H1N1, una de gripa A H3N2, una de gripa B și 2 tulpini de VSR (VSR A și VSR B). Controalele au fost probe cu virusuri îmbogățite la 3X LoD în matrice simulată de tampon nazofaringian/tampon nazal, care nu conțineau substanțe potențial interferente. Substanțele, cu ingrediente active, care au fost evaluate sunt enumerate în Tabelul 15.

Tabelul 15. Substanțe potențial interferente testate

| ID substanță | Substanță/Clasă | Substanță/Ingredient activ |
|---|--|--|
| Sulfat de albuterol | Bronhodilatator beta-adrenergic | Sulfat de albuterol (5 mg/ml) |
| Afrin | Spray nazal | Oximetazolină, 0,05% |
| Mediu de transport universal BD | Medii de transport | Mediu de transport universal BD |
| Copan 3U045N.PH (tampon Cepheid/M) | Medii de transport | Copan 3U045N.PH (tampon Cepheid/M) |
| Sânge | Sânge | Sânge (uman) |
| Spray nazal cu propionat de fluticazonă | Corticosteroid nazal | Propionat de fluticazonă |
| Mentol | Tablete pentru gât, anestezice și analgezice orale | Benzocaină, mentol |
| Mucină | Mucină | Proteină mucină purificată (glandă submaxilară bovină sau porcină) |
| Mupirocină | Antibiotic, unguent nazal | Mupirocină (20 mg/g=2%) |
| PHNY | Picături nazale | Fenilefrină, 1% |
| Soluție salină | Spray nazal salin | Clorură de sodiu (0,65%) |
| Remel M4RT | Medii de transport | Remel M4RT |
| Remel M5 | Medii de transport | Remel M5 |
| Tamiflu | Medicamente antivirale | Zanamivir |
| Tobramicină | Antibacteriene, sistemice | Tobramicină |
| Zicam | Gel nazal | Luffa operculata, Galphimia glauca, Histaminum hydrochloricum Sulfur (0,05%) |
| Zinc | Supliment de zinc | Gluconat de zinc |

Rezultatele studiului (Tabelul 16) arată că, pentru majoritatea cazurilor, 8 din 8 replicare au raportat rezultate pozitive pentru fiecare combinație de virus și substanță testată și nu s-au observat interferențe. Când Zicam a fost testat inițial la 15% g/v, s-au observat interferențe la detectarea gripei B și a VSR A. Cu toate acestea, când Zicam a fost testat la 7,5% g/v, nu s-au observat interferențe.

Tabelul 16. Valorile Ct medii pentru țintele Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus testate în prezența substanțelor potențial interferente

| Substanță | Concentrație testată | Număr de rezultate corecte/număr testat | | | | | |
|--|----------------------|---|---------------------------|------------------------------|--------------------------|----------------------|------------------|
| | | SARS-CoV-2/SUA-WA-1 | Influenza A/Idaho/07/2018 | H3N2 Flu A/Hong Kong/45/2019 | Flu B/Washington/02/2019 | RSV A/2/Australia/61 | RSV B/9320/MA/77 |
| Matrice simulată de tampon nazofaringian/tampon nazal de control (Nicio substanță) | 100% (v/v) | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 |
| Afrin | 15% (v/v) | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 |
| Sulfat de albuterol | 0,83 mg/ml | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 |
| Mediu de transport universal BD | Nu este cazul | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 |
| Sânge | 2% (v/v) | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 |
| Tampon Copan M | Nu este cazul | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 |
| Spray nazal cu propionat de fluticazonă | 5 µg/ml | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 |
| Mentol | 1,7 mg/ml | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 |
| Mucină | 0,1% (g/v) | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 |
| Mupirocină | 10 mg/ml | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 |
| PHNY | 15% (v/v) | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 |
| Remel M4RT | Nu este cazul | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 |
| Remel M5 | Nu este cazul | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 |
| Soluție salină | 15% (v/v) | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 |
| Tamiflu | 7,5 mg/ml | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 |
| Tobramicină | 4 µg/ml | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 |
| Zicam | 15% (w/v) | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 5/8 ^a | 7/8 ^b | 8/8 |
| Zinc | 0,1 µg/ml | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 | 8/8 |

^a În cazul Zicam 15% (g/v), s-a observat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între media Ct a controlului și media Ct a testului. Testarea s-a repetat cu Zicam 7,5% (g/v) și nu s-a observat nicio diferență semnificativă clinic între media Ct a gripei B pentru control și media Ct a gripei B pentru test.

^b În cazul Zicam 15% (g/v), s-a observat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între media Ct a controlului și media Ct a testului. Testarea s-a repetat cu Zicam 7,5% (g/v) și nu s-a observat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic între media Ct a VSR A pentru control și media Ct a VSR A pentru test.

19.8 Transferarea contaminării

S-a efectuat un studiu pentru a evalua dacă cartușul Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus autonom, de unică folosință previne transferul specimenului și ampliconului prin testarea unei probe negative imediat după testarea unei probe puternic pozitive în același modul GeneXpert. Proba negativă utilizată în acest studiu a constat din matrice simulată de tampon nazofaringian/tampon nazal, iar proba pozitivă a constat din concentrații ridicate de virus gripal B și SARS-CoV-2 (Flu B/Wisconsin/10/2016 la 1,0e6 TCID₅₀/ml și SARS-CoV-2 USA-WA1/2020 la 1e4 copii/ml) însămânțate în matrice de tampon nazofaringian/tampon nazal negativă. Proba negativă a fost testată într-un modul GeneXpert la începutul studiului. În urma testării inițiale a probei negative, proba puternic pozitivă a fost procesată în același modul GeneXpert, urmată imediat de o altă probă negativă. Acest lucru a fost repetat de 20 de ori în același modul, rezultând 20 de rezultate pozitive și 21 de rezultate negative pentru modul. Studiul a fost repetat folosind un al doilea modul GeneXpert pentru un total de 40 de probe pozitive și 42 de probe negative. Toate cele 40 de probe pozitive au fost raportate corect ca fiind **SARS-CoV-2 POZITIV; Gripa A NEGATIV; Gripa B POZITIV; VSR NEGATIV**. Toate cele 42 de probe negative au fost raportate corect ca fiind **SARS-CoV-2 NEGATIV; Gripa A NEGATIV; Gripa B NEGATIV; VSR NEGATIV** cu testul Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. În acest studiu nu s-a observat transferarea contaminării probelor sau ampliconilor.

19.9 Reproductibilitate

Reproductibilitatea testului Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus a fost stabilită în 3 centre folosind un grup de 9 membri, incluzând o probă negativă, 4 probe slab pozitive (~1,5X LoD) și 4 probe moderat pozitive (~3X LoD). Proba negativă a constat din matrice simulată fără microorganism țintă sau ARN țintă. Probele pozitive au fost probe concepute artificial într-o matrice simulată utilizând NATrol SARS-CoV-2 (ZeptoMetrix), virusurile cultivate Influenza A/Idaho/07/2018, Influenza B/Wisconsin/10/2016 și RSV B/Wash/18537/62.

Testarea a fost efectuată pe parcursul a 6 zile, utilizând 3 loturi de cartușe Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus în 3 centre participante, fiecare cu câte 2 operatori, pentru a genera un total de 144 de observații per membru al grupului (3 centre x 2 operatori x 3 loturi x 2 zile/lot x 2 rulări x 2 replicare = 144 observații/membru al grupului). Rezultatele studiului sunt rezumate în Tabelul 17.

Tabelul 17. Rezumatul rezultatelor pentru reproductibilitate și precizie - acord procentual

| Probă | Centrul 1 | | | Centrul 2 | | | Centrul 3 | | | Acord procentual total [ÎI 95%] |
|----------------------------|---------------|---------------|---------------|----------------|----------------|----------------|---------------|----------------|----------------|-----------------------------------|
| | Op 1 | Op 2 | Centru | Op 1 | Op 2 | Centru | Op 1 | Op 2 | Centru | |
| Negativ | 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) [97,4-100,0] |
| SARS-CoV-2 Slab poz | 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) [97,4-100,0] |
| SARS-CoV-2 Mod. poz | 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) [97,4-100,0] |
| Gripa A Slab poz | 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) [97,4-100,0] |
| Gripa A Mod. poz | 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) [97,4-100,0] |
| Gripa B Slab poz | 100% 24/24 | 100% 24/24 | 100% 48/48 | 95,8% 23/24 | 95,8% 23/24 | 95,8% 46/48 | 100% 24/24 | 100% 24/24 | 100% 48/48 | 98,6% (142/144) [95,1-99,6] |
| Gripa B Mod. poz | 100% 24/24 | 100% 24/24 | 100% 48/48 | 100% 24/24 | 100% 24/24 | 100% 48/48 | 100% 23/23 | 95,8% 23/24 | 97,9% 46/47 | 99,3% (142/143) [96,1-99,9] |

| Probă | Centrul 1 | | | Centrul 2 | | | Centrul 3 | | | Acord procentual total [ÎI 95%] |
|---------------------|---------------|---------------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|---------------|---------------|-----------------------------------|
| | Op 1 | Op 2 | Centru | Op 1 | Op 2 | Centru | Op 1 | Op 2 | Centru | |
| VSR Slab poz | 100% 24/24 | 100% 24/24 | 100% 48/48 | 95,8% 23/24 | 100% 24/24 | 97,9% 47/48 | 100% 24/24 | 100% 24/24 | 100% 48/48 | 99,3% (143/144) [96,2-99,9] |
| VSR Mod. poz | 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) [97,4-100,0] |

20 Referințe

1. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. Accesat la 9 februarie 2020.
2. bioRxiv. (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>). Accesat la 3 martie 2020.
3. Petric M, Comanor L, Petti CA. Role of the laboratory in diagnosis of influenza during seasonal epidemics and potential pandemics. *J Infect Dis.* 2006;194:S98-110.
4. Schweiger B, Zadow I, Heckler R, et al. Application of a fluorogenic PCR assay for typing and subtyping of influenza viruses in respiratory samples. *J Clin Micro.* 2000;38:1552-1558.
5. <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>. Accesat la 19 mai 2016.
6. <http://www.cdc.gov/RSV/index.html> Accesat la 14 martie 2013.
7. Acero-Bedoya, S., Wozniak, P. S., Sánchez, P. J., Ramilo, O., & Mejias, A. (2019). Recent trends in RSV immunoprophylaxis: clinical implications for the infant. *American journal of perinatology*, 36(S 02), S63-S67.
8. Solomon, D. A., Sherman, A. C., & Kanjilal, S. (2020). Influenza in the COVID-19 Era. *Jama*, 324(13), 1342-1343.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (consultați cea mai recentă ediție). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (consultați cea mai recentă ediție).
11. REGULAMENTUL (CE) NR. 1272/2008 AL PARLAMENTULUI EUROPEAN ȘI AL CONSILIULUI din 16 decembrie 2008 privind clasificarea, etichetarea și ambalarea substanțelor și a amestecurilor, de modificare și de abrogare a Directivelor 67/548/CEE și 1999/45/CE (precum și de modificare a Regulamentului (CE) nr. 1907/2006), Listei frazelor de precauție.
12. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

21 Locațiile sediului central al Cepheid

Corporate Headquarters

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

European Headquarters

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

22 Asistență tehnică

Înainte de a contacta Asistența tehnică Cepheid, colectați următoarele informații:

- Denumire produs
- Număr lot
- Număr de serie al instrumentului
- Mesaje de eroare (dacă există)
- Versiunea software și, dacă este cazul, numărul etichetei serviciului computerizat

Asistență tehnică Statele Unite



















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

Asistență tehnică Franța

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

Informațiile de contact pentru toate birourile de Asistență tehnică Cepheid sunt disponibile pe site-ul nostru web:
www.cepheid.com/en/support/contact-us.

23 Tabel de simboluri

| Simbol | Semnificație |
|---|---|
|  | Număr de catalog |
|  | Marcaj CE – Conformitate Europeană |
|  | Dispozitiv medical de diagnosticare <i>in vitro</i> |
|  | A nu se reutiliza |
|  | Cod lot |
|  | Consultați instrucțiunile de utilizare |
|  | Atenție |
|  | Producător |
|  | Țara de fabricație |
|  | Conține suficient pentru n teste |
|  | Control |
|  | Data de expirare |
|  | Limitarea temperaturii |
|  | Riscuri biologice |
|  | Utilizare numai cu prescripție |
|  | Reprezentant autorizat în Comunitatea Europeană |
|  | Reprezentant autorizat în Elveția |
|  | Importator |



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefon: + 1 408 541 4191

Fax: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telefon: + 33 563 825 300

Fax: + 33 563 825 301



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



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



24 Istoricul revizuirilor

Descrierea modificărilor: 302-7085, Rev. D până la Rev. E

Scop: Actualizarea instrucțiunilor de utilizare ca urmare a modificării algoritmului ADF

| Secțiunea | Descrierea modificării |
|-----------|---|
| 16 | Interpretarea rezultatelor: Tabelele 1 și 2 au fost actualizate pentru a alinia interpretarea rezultatelor cu modificarea algoritmului ADF. |
| 19.1 | S-a specificat rata inițială de rezultate nedeterminate și s-a adăugat rata finală de rezultate nedeterminate. |
| 19.7 | S-au actualizat substanțele potențial interferente pentru a efectua o corecție: Afrin în loc de Anefrin. |
| 24 | S-a actualizat secțiunea Istoricul revizuirilor. |