

Xpert[®] Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*

REF XP3COV2/FLU/RSV-10

Instructions for Use

For Use Under an Emergency Use Authorization (EUA) Only

For Use with GeneXpert[®] Dx or GeneXpert[®] Infinity Systems

IVD



Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid[®], the Cepheid logo, GeneXpert[®], and Xpert[®] are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries. All other trademarks are the property of their respective owners.

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

© 2021 Cepheid.

See Section 25, Revision History for a description of changes.

Xpert[®] Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*

For use under the Emergency Use Authorization (EUA) only.



1 Proprietary Name

Xpert[®] Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*

2 Common or Usual Name

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

3 Intended Use

The Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* test is a rapid, multiplexed real-time RT-PCR test intended for the simultaneous qualitative detection and differentiation of RNA from SARS-CoV-2, influenza A, influenza B, and/or respiratory syncytial virus (RSV) in either nasopharyngeal swab, anterior nasal swab or nasal wash/ aspirate specimens collected from individuals suspected of respiratory viral infection, consistent with COVID-19, by their healthcare provider. Clinical signs and symptoms of respiratory viral infection due to SARS-CoV-2, influenza, and RSV can be similar.

Testing of nasopharyngeal swab, anterior nasal swab, or nasal wash/aspirate specimens, run on the GeneXpert Dx and GeneXpert Infinity systems, is limited to laboratories certified under the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA), 42 U.S.C. § 263a, that meet requirements to perform high or moderate complexity tests.

Testing of nasopharyngeal or anterior nasal swab specimens, run on the GeneXpert Xpress System (Tablet and Hub Configurations), is authorized for use at the Point of Care (POC), i.e., in patient care settings operating under a CLIA Certificate of Waiver, Certificate of Compliance, or Certificate of Accreditation.

Results are for the simultaneous detection and differentiation of SARS-CoV-2, influenza A virus, influenza B virus and RSV nucleic acids in clinical specimens and is not intended to detect influenza C virus. The SARS-CoV-2, influenza A, influenza B and RSV RNA is generally detectable in upper respiratory specimens during the acute phase of infection. Positive results are indicative of active infection, but do not rule out bacterial infection or co-infection with other pathogens not detected by the test.

Clinical correlation with patient history and other diagnostic information is necessary to determine patient infection status. The agent detected may not be the definite cause of disease. Laboratories within the United States and its territories are required to report all SARS-CoV-2 results to the appropriate public health authorities.

Negative results do not preclude SARS-CoV-2, influenza A virus, influenza B virus and/or RSV infection and should not be used as the sole basis for treatment or other patient management decisions. Negative results must be combined with clinical observations, patient history, and/or epidemiological information.

Testing with the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* test is intended for use by trained operators who are proficient in performing tests using either GeneXpert Dx, GeneXpert Infinity and/or GeneXpert Xpress systems. The Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* test is only for use under the Food and Drug Administration's Emergency Use Authorization.

4 Summary and Explanation

An outbreak of respiratory illness of unknown etiology in Wuhan City, Hubei Province, China was initially reported to the World Health Organization (WHO) on December 31, 2019.¹ Chinese authorities identified a novel coronavirus (2019-nCoV), which has since spread globally, resulting in a pandemic of coronavirus disease 2019 (COVID-19). COVID-19 is associated with a variety of clinical outcomes, including asymptomatic infection, mild upper respiratory infection, severe lower respiratory disease including pneumonia and respiratory failure, and in some cases, death. The International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) renamed the virus SARS-CoV-2.²

Influenza, or the flu, is a contagious viral infection of the respiratory tract. Transmission of influenza is primarily via aerosolized droplets (i.e., coughing or sneezing) and the peak of transmission usually occurs in the winter months. Symptoms commonly include fever, chills, headache, malaise, cough and sinus congestion. Gastrointestinal symptoms (i.e., nausea, vomiting or diarrhea) may also occur, primarily in children, but are less common. Symptoms generally appear within two days of exposure to an infected person. Pneumonia may develop as a complication due to influenza infection, causing increased morbidity and mortality in pediatric, elderly, and immunocompromised populations.^{3,4}

Influenza viruses are classified into types A, B, and C, the former two of which cause the most human infections. Influenza A (Flu A) is the most common type of influenza virus in humans and is generally responsible for seasonal flu epidemics and potentially pandemics. Flu A viruses can also infect animals such as birds, pigs, and horses. Infections with influenza B (Flu B) virus are generally restricted to humans and less frequently cause epidemics.⁵ Flu A viruses are further divided into subtypes on the basis of two surface proteins: hemagglutinin (H) and neuraminidase (N). Seasonal flu is normally caused by influenza A subtypes H1, H2, H3, N1 and N2.

Respiratory Syncytial Virus (RSV), a member of the *Pneumoviridae* family (formerly *Paramyxoviridae*), consisting of two strains (subgroups A and B) is also the cause of a contagious disease that affects primarily infants, the elderly, and those who are immunocompromised (e.g., patients with chronic lung disease or undergoing treatment for conditions that reduce the strength of their immune system).⁶ The virus can cause both upper respiratory infections, such as colds, and lower respiratory infections manifesting as bronchiolitis and pneumonia.⁶ By the age of two years, most children have already been infected by RSV and because only weak immunity develops, both children and adults can be re-infected.⁶ RSV remains the leading cause for hospitalizations in infants worldwide.⁷ Symptoms appear four to six days after infection and are usually self-limiting, lasting approximately one to two weeks in infants. In adults, infection lasts about 5 days and presents as symptoms consistent with a cold, such as rhinorrhea, fatigue, headache, and fever. The RSV season usually mirrors influenza as infections begin to rise during the fall and last through early spring.^{5,6}

SARS-CoV-2, influenza, and RSV viruses can cause infections that present with very similar symptoms, making clinical differentiation between them very difficult.⁸ Active surveillance programs in conjunction with infection prevention precautions are important components for preventing transmission of SARS-CoV-2, influenza and RSV. The use of assays providing rapid results to identify patients infected with these viruses can be an important factor for effective control, proper choice of treatment, and prevention of widespread outbreaks.

5 Principle of the Procedure

The Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus test is an automated *in vitro* diagnostic test for the simultaneous qualitative detection and differentiation of RNA from SARS-CoV-2, Flu A, Flu B, and RSV. The Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus test is performed on GeneXpert Instrument Systems (Dx and Infinity Systems). The primers and probes in the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus test are designed to amplify and detect unique sequences in the following: nucleocapsid (N) and envelope (E) and RNA-dependent RNA polymerase (RdRP) genes of the SARS-CoV-2 virus genome, influenza A matrix (M), influenza A basic polymerase (PB2), influenza A acidic protein (PA), influenza B matrix (M), influenza B non-structural protein (NS), and the RSV A and RSV B nucleocapsid.

The GeneXpert Instrument Systems automate and integrate sample preparation, nucleic acid extraction and amplification, and detection of the target sequences in simple or complex samples using real-time PCR and RT-PCR assays. The systems consist of an instrument, computer, and preloaded software for running tests and viewing the results. The systems require the use of single-use disposable cartridges that hold the RT-PCR reagents and host the RT-PCR process. Because the cartridges are self-contained, cross-contamination between samples is minimized. For a full description of the systems, see the *GeneXpert Dx System Operator Manual* or the *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

The Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus test includes reagents for the detection of SARS-CoV-2, Flu A, Flu B and RSV viral RNA in either nasopharyngeal swab, anterior nasal swab, or nasal wash/aspirate specimens. A Sample Processing Control (SPC) and a Probe Check Control (PCC) are also included in the cartridge utilized by the GeneXpert instrument. The SPC is present to control for adequate processing of the sample and to monitor for the presence of potential inhibitor(s) in the RT-PCR reaction. The SPC also ensures that the RT-PCR reaction conditions (temperature and time) are appropriate for

the amplification reaction and that the RT-PCR reagents are functional. The PCC verifies reagent rehydration, PCR tube filling, and confirms that all reaction components are present in the cartridge including monitoring for probe integrity and dye stability.

The specimen is collected and placed into a transport tube containing 3 mL of viral transport medium, 3mL of saline or 2 mL of eNAT™. The specimen is briefly mixed by rapidly inverting the collection tube 5 times. Using the supplied transfer pipette, the sample is transferred to the sample chamber of the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* cartridge. The GeneXpert cartridge is loaded onto the GeneXpert Instrument System platform, which performs hands-off, automated sample processing, and real-time RT-PCR for detection of viral RNA.

6 Reagents and Instruments

6.1 Materials Provided

The Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* kit contains sufficient reagents to process 10 specimens or quality control samples. The kit contains the following:

Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* Cartridges with 10 Integrated Reaction Tubes

- Bead 1, Bead 2, and Bead 3 (freeze-dried) 1 of each per cartridge
- Lysis Reagent 1.0 mL per cartridge
- Binding Reagent 1.0 mL per cartridge
- Elution Reagent 3.0 mL per cartridge
- Wash Reagent 0.4 mL per cartridge

Disposable Transfer Pipettes 10-12 per kit

Flyer 1 per kit

- Instructions to locate (and import) the ADF and EUA documentation such as the Product Insert on www.cepheid.com.

Quick Reference Instructions 2 per kit

(For use with the GeneXpert Xpress System only)

Note Safety Data Sheets (SDS) are available at www.cepheid.com or www.cepheidinternational.com under the **SUPPORT** tab.

Note The bovine serum albumin (BSA) in the beads within this product was produced and manufactured exclusively from bovine plasma sourced in the United States. No ruminant protein or other animal protein was fed to the animals; the animals passed ante- and post-mortem testing. During processing, there was no mixing of the material with other animal materials.

7 Storage and Handling

- Store the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* cartridges at 2–28 °C.
- Do not open a cartridge lid until you are ready to perform testing.
- Do not use a cartridge that is wet or has leaked.

8 Materials Required but Not Provided

- GeneXpert Dx or GeneXpert Infinity systems (catalog number varies by configuration): GeneXpert instrument, computer, barcode scanner, operator manual.

For GeneXpert Dx System: GeneXpert Dx software version 4.7b or higher

For GeneXpert Infinity-80 and Infinity-48s systems: Xpertise software version 6.4b or higher

9 Materials Available but Not Provided

External controls in the form of inactivated virus(es) are available from ZeptoMetrix (Buffalo, NY).

- External Positive Control: Catalog #NATFRC-6C (NATtrol Flu/RSV/SARS-CoV-2)
- External Negative Control: Catalog #NATCV9-6C (Coxsackievirus A9)

eNAT Molecular Collection and Preservation Medium from Copan Italy S.p.A. (Brescia, IT):

- eNAT Molecular Collection and Preservation Medium, Copan Catalog #6U073S01
- eNAT Molecular Collection and Preservation Medium, Copan Catalog #6U074S01

10 Warnings and Precautions

10.1 General

- For *in vitro* diagnostic use.
- For emergency use only.
- For prescription use only.
- Positive results are indicative of presence of Flu A, Flu B, RSV, and/or SARS-CoV-2 RNA.
- Laboratories within the United States and its territories are required to report all SARS-CoV-2 results to the appropriate public health authorities.
- Treat all biological specimens, including used cartridges, as if capable of transmitting infectious agents. Because it is often impossible to know which might be infectious, all biological specimens should be handled using standard precautions. Guidelines for specimen handling are available from the U.S. Centers for Disease Control and Prevention⁹ and the Clinical and Laboratory Standards Institute.¹⁰
- Follow safety procedures set by your institution for working with chemicals and handling biological specimens.
- Biological specimens, transfer devices, and used cartridges should be considered capable of transmitting infectious agents requiring standard precautions. Follow your institution's environmental waste procedures for proper disposal of used cartridges and unused reagents. These materials may exhibit characteristics of chemical hazardous waste requiring specific disposal. If country or regional regulations do not provide clear direction on proper disposal, biological specimens and used cartridges should be disposed per WHO [World Health Organization] medical waste handling and disposal guidelines.
- This product has not been FDA cleared or approved, but has been authorized for emergency use by FDA under an EUA for use by authorized laboratories.
- This product has been authorized only for the detection and differentiation of nucleic acids from SARS-CoV-2, influenza A, influenza B, and respiratory syncytial virus (RSV), and not for any other viruses or pathogens.
- The emergency use of this product is only authorized for the duration of the declaration that circumstances exist justifying the authorization of emergency use of *in vitro* diagnostics for detection and/or diagnosis of COVID-19 under Section 564(b)(1) of the Federal Food, Drug and Cosmetic Act, 21 U.S.C. § 360bbb-3(b)(1), unless the declaration is terminated or authorization is revoked sooner.
- Testing of nasopharyngeal swab, anterior nasal swab, or nasal wash/aspirate specimens using the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* test, run on the GeneXpert Dx and GeneXpert Infinity systems, is limited to laboratories certified under the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA), 42 U.S.C. § 263a, that meet requirements to perform high or moderate complexity tests.
- Testing of nasopharyngeal or anterior nasal swab specimens using the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* test, run on the GeneXpert Xpress System (Tablet and Hub Configurations), is authorized for use at the Point of Care (POC), i.e., in patient care settings operating under a CLIA Certificate of Waiver, Certificate of Compliance, or Certificate of Accreditation.

10.2 Specimens

- Maintain proper storage conditions during specimen transport to ensure the integrity of the specimen (see Section 12, Specimen Collection, Transport, and Storage). Specimen stability under shipping conditions other than those recommended has not been evaluated.

10.3 Assay/Reagent

- Do not open the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* cartridge lid except when adding specimen.
- Do not use a cartridge that has been dropped after removing it from the packaging.
- Do not shake the cartridge. Shaking or dropping the cartridge after opening the cartridge lid may yield non-determinate results.
- Do not place the sample ID label on the cartridge lid or on the barcode label on the cartridge.
- Do not use a cartridge with a damaged barcode label.
- Do not use a cartridge that has a damaged reaction tube.
- Do not use reagents beyond their expiry date.
- Each single-use Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* cartridge is used to process one test. Do not reuse processed cartridges.
- Each single-use disposable pipette is used to transfer one specimen. Do not reuse disposable pipettes.
- Do not use a cartridge if it appears wet or if the lid seal appears to have been broken.
- Wear clean lab coats and gloves. Change gloves between the handling of each specimen.
- In the event of a spill of specimens or controls, wear gloves and absorb the spill with paper towels. Then, thoroughly clean the contaminated area with a 10% freshly prepared household chlorine bleach. Allow a minimum of two minutes of contact time. Ensure the work area is dry before using 70% denatured ethanol to remove bleach residue. Allow surface to dry completely before proceeding. Or, follow your institution's standard procedures for a contamination or spill event. For equipment, follow the manufacturer's recommendations for decontamination of equipment.

11 Chemical Hazards^{11, 12}

- **Signal Word: Warning**
- **UN GHS Hazard Statements**
 - Harmful if swallowed
 - May be harmful in contact with skin
 - Causes eye irritation
- **UN GHS Precautionary Statements**
 - **Prevention**
 - Wash hands thoroughly after handling.
 - **Response**
 - Call a POISON CENTER or doctor/physician if you feel unwell.
 - If skin irritation occurs: Get medical advice/attention.
 - IF IN EYES: Rinse cautiously with water for several minutes. Remove contact lenses, if present and easy to do. Continue rinsing.
 - If eye irritation persists: Get medical advice/attention.

12 Specimen Collection, Transport, and Storage

Proper specimen collection, storage, and transport are critical to the performance of this test. Inadequate specimen collection, improper specimen handling and/or transport may yield a false result. See Section 12.1 for nasopharyngeal swab collection procedure, Section 12.2 for nasal swab collection procedure, and Section 12.3 for nasal wash/aspirate procedure. Nasopharyngeal and nasal swab specimens can be stored at room temperature (15–30 °C) for up to 48 hours in viral transport medium, saline, or eNAT until testing is performed on the GeneXpert Instrument Systems. Alternatively, nasopharyngeal and nasal swab specimens can be stored refrigerated (2–8 °C) up to seven days in viral transport medium or saline, and up to six days in eNAT until testing is performed on the GeneXpert Instrument Systems.

Nasal wash/aspirate specimens can be stored at room temperature (15–30 °C) for up to 48 hours in viral transport medium or saline and refrigerated (2–8 °C) for up to seven days in viral transport medium or saline.

Samples collected into saline and eNAT should not be frozen.

Refer to the CDC Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons Under Investigation (PUIs) for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html>

12.1 Nasopharyngeal Swab Collection Procedure

Insert the swab into either nostril, passing it into the posterior nasopharynx (see Figure 1). Rotate swab by firmly brushing against the nasopharynx several times. Remove and place the swab into the tube containing 3 mL of viral transport medium, 3 mL of saline, or 2 mL of eNAT. Break swab at the indicated break line and cap the specimen collection tube tightly.



Figure 1. Nasopharyngeal Swab Collection

12.2 Nasal Swab Collection Procedure

1. Insert a nasal swab 1 to 1.5 cm into a nostril. Rotate the swab against the inside of the nostril for 3 seconds while applying pressure with a finger to the outside of the nostril (see Figure 2).



Figure 2. Nasal Swab Collection for First Nostril

2. Repeat on the other nostril with the same swab, using external pressure on the outside of the other nostril (see Figure 3). To avoid specimen contamination, do not touch the swab tip to anything other than the inside of the nostril.

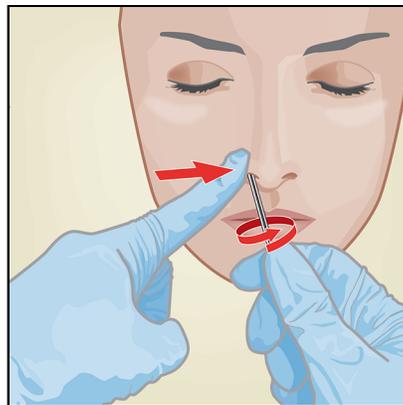


Figure 3. Nasal Swab Collection for Second Nostril

3. Remove and place the swab into the tube containing 3 mL of viral transport medium, 3 mL of saline, or 2 mL of eNAT. Break swab at the indicated break line and cap the specimen collection tube tightly.

12.3 Nasal Wash/Aspirate Procedure

Using a clean transfer pipette, transfer 600 μ L of the sample into the tube containing 3 mL of viral transport medium or saline and then cap the tube.

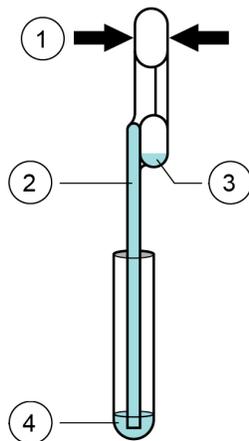
13 Procedure

13.1 Preparing the Cartridge

Important Start the test within 30 minutes of adding the sample to the cartridge.

1. Remove a cartridge from the package.
2. Check the specimen transport tube is closed.
3. Mix specimen by rapidly inverting the specimen transport tube 5 times. Open the cap on the specimen transport tube.
4. Open the cartridge lid.
5. Remove the transfer pipette from the wrapper.

- Squeeze the top bulb of the transfer pipette **completely until the top bulb is fully flat**. While continuing to hold the bulb fully flat, place the pipette tip in the specimen transport tube (see Figure 4).



Number	Description
1	Squeeze here
2	Pipette
3	Overflow Reservoir Bulb
4	Sample

Figure 4. Transfer Pipette

- Keeping the pipette below the surface of the liquid, release the top bulb of the pipette slowly to fill the pipette with sample before removing from the tube. It is okay if liquid goes into the overflow reservoir (see Figure 4). Check that the pipette does not contain bubbles.
- To transfer the sample to the cartridge, squeeze the top bulb of the pipette completely again until it is fully flat to empty the contents of the pipette (300 µL) into the large opening (Sample Chamber) of the cartridge shown in Figure 5. Some liquid may remain in the overflow reservoir. Dispose of the used pipette.

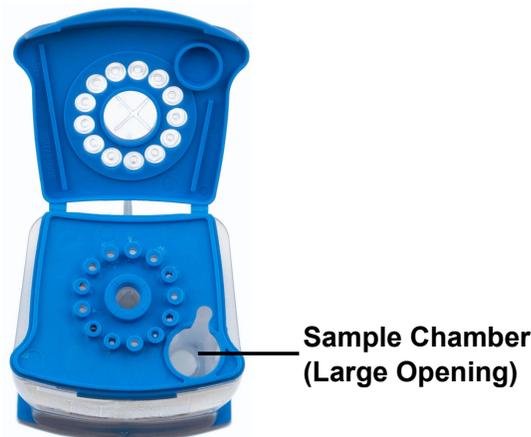


Figure 5. Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus Cartridge (Top View)

Note Take care to dispense the entire volume of liquid into the Sample Chamber. False negative results may occur if insufficient sample volume is added to the cartridge.

- Close the cartridge lid.

13.2 External Controls

External controls described in Section 9 are available but not provided and may be used in accordance with local, state, and federal accrediting organizations, as applicable.

To run a control using the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus test, perform the following steps:

- Mix control by rapidly inverting the external control tube 5 times. Open cap on external control tube.
- Open the cartridge lid.

3. Using a clean transfer pipette, transfer one draw of the external control sample (300 µL) into the large opening (Sample Chamber) in the cartridge shown in Figure 5.
4. Close cartridge lid.

13.3 Starting the Test

Note Before you start the test, make sure that the system contains modules with GeneXpert Dx software version 4.7b or higher or Infinity Xpertise software 6.4b or higher, and that the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus Assay Definition File (ADF) is imported into the software.

This section lists the default steps to operate the GeneXpert Instrument System. For detailed instructions, see the *GeneXpert Dx System Operator Manual* or the *GeneXpert Infinity System Operator Manual*, depending on the model that is being used.

Note The steps you follow may be different if the system administrator has changed the default workflow of the system.

1. Turn on the GeneXpert Instrument System:

- **GeneXpert Dx:**

If using the GeneXpert Dx instrument, first turn on the instrument and then turn on the computer. Log into the Windows operating system. The GeneXpert software may launch automatically or may require double-clicking on the GeneXpert Dx shortcut icon on the Windows® desktop.

or

- **GeneXpert Infinity System:**

If using the GeneXpert Infinity instrument, power up the instrument by turning the power switch clockwise to the **ON** position. On the Windows desktop, double-click the Xpertise Software shortcut icon to launch the software.

2. Log on to the System software. The login screen appears. Type your user name and password.
3. In the GeneXpert System window, click **Create Test** (GeneXpert Dx) or **Orders** followed by **Order Test** (Infinity).
4. Scan or type in the Patient ID (optional). If typing the Patient ID, make sure the Patient ID is typed correctly. The Patient ID is shown on the left side of the View Results window and is associated with the test result.
5. Scan or type in the Sample ID. If typing the Sample ID, make sure the Sample ID is typed correctly. The Sample ID is shown on the left side of the View Results window and is associated with the test result.
6. Scan the barcode on the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus cartridge. Using the barcode information, the software automatically fills the boxes for the following fields: Reagent Lot ID, Cartridge SN, Expiration Date, and Selected Assay.

Note If the barcode on the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus cartridge does not scan, then repeat the test with a new cartridge.

7. Click **Start Test** (GeneXpert Dx) or **Submit** (Infinity) if Auto-Submit is not enabled. In the dialog box that appears, type your password, if required.

For the GeneXpert Dx Instrument:

- a. Locate the module with the blinking green light, open the instrument module door and load the cartridge.
- b. Close the door. The test starts and the green light stops blinking. When the test is finished, the light turns off and the door will unlock. Remove the cartridge.
- c. Dispose of used cartridges in the appropriate sample waste containers according to your institution's standard practices.

or

For the GeneXpert Infinity System:

- a. After clicking **Submit**, you will be asked to place the cartridge on the conveyor belt. After placing the cartridge, click OK to continue. The cartridge will be automatically loaded, the test will run, and the used cartridge will be placed onto the waste shelf for disposal.
- b. When all samples are loaded, click on the **End Order Test** icon.

Note Do not turn off or unplug the instruments while a test is in progress. Turning off or unplugging the GeneXpert instrument or computer will stop the test.

14 Viewing and Printing Results

For detailed instructions on how to view and print the results, see the *GeneXpert Dx System Operator Manual* or the *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

15 Quality Control

15.1 Internal Controls

Each cartridge includes a Sample Processing Control (SPC) and Probe Check Control (PCC).

Sample Processing Control (SPC) – Ensures that the sample was processed correctly. The SPC verifies that sample processing is adequate. Additionally, this control detects sample-associated inhibition of the real-time PCR assay, ensures that the PCR reaction conditions (temperature and time) are appropriate for the amplification reaction, and that the PCR reagents are functional. The SPC should be positive in a negative sample and can be negative or positive in a positive sample. The SPC passes if it meets the validated acceptance criteria.

Probe Check Control (PCC) – Before the start of the PCR reaction, the GeneXpert System measures the fluorescence signal from the probes to monitor bead rehydration, reaction tube filling, probe integrity, and dye stability. The PCC passes if it meets the validated acceptance criteria.

15.2 External Controls

External controls should be used in accordance with local, state, and federal accrediting organizations as applicable.

Cepheid recommends that all laboratories perform external QC with each new lot and shipment of reagents, at a minimum, while running the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus test under Emergency Use Authorization (EUA).

If the expected results for the external control materials are not obtained, repeat the external controls, prior to releasing patient results. If the expected results for the external control material are not obtained upon repeat, contact Cepheid Technical Support.

16 Interpretation of Results

The results are interpreted automatically by the GeneXpert System and are clearly shown in the **View Results** window. The Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus test provides test results based on the detection of respective gene targets according to the algorithms.

The format of the test results presented will vary depending on the user's choice to run either an Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus, Xpress SARS-CoV-2_Flu plus or Xpress SARS-CoV-2 plus test.

Table 1 shows the possible result outcomes when the Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus test mode is selected.

Table 1. Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus Possible Results and Interpretation

Result	Interpretation
SARS-CoV-2 POSITIVE	<p>The SARS-CoV-2 target RNA is detected.</p> <ul style="list-style-type: none"> • The SARS-CoV-2 signal has a Ct within the valid range and endpoint above the minimum setting • SPC: NA (not applicable); SPC is ignored because SARS-CoV-2 target amplification occurred • Probe Check: PASS; all probe check results pass
Flu A POSITIVE	<p>The Flu A target RNA is detected.</p> <ul style="list-style-type: none"> • The Flu A signal for either the Flu A1 RNA target or the Flu A2 RNA target or signals for both RNA targets has a Ct within the valid range and endpoint above the threshold setting • SPC: NA; SPC is ignored because the Flu A target amplification occurred • Probe Check: PASS; all probe check results pass
Flu B POSITIVE	<p>The Flu B target RNA is detected.</p> <ul style="list-style-type: none"> • The Flu B signal has a Ct within the valid range and endpoint above the minimum setting • SPC: NA; SPC is ignored because Flu B target amplification occurred • Probe Check: PASS; all probe check results pass
RSV POSITIVE	<p>The RSV target RNA is detected.</p> <ul style="list-style-type: none"> • The RSV signal has a Ct within the valid range and endpoint above the minimum setting • SPC: NA; SPC is ignored because RSV target amplification occurred • Probe Check: PASS; all probe check results pass
SARS-CoV-2 NEGATIVE; Flu A NEGATIVE; Flu B NEGATIVE; RSV NEGATIVE	<p>SARS-CoV-2 target RNA is not detected; Flu A target RNA is not detected; Flu B target RNA is not detected; RSV target RNA is not detected.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2, Flu A, Flu B and RSV target RNAs are not detected • SPC: PASS; SPC has a Ct within the valid range and endpoint above the minimum setting • Probe Check: PASS; all probe check results pass
INVALID	<p>SPC does not meet acceptance criteria and all targets are not detected. Repeat test according to the Retest Procedure in Section 17.2 of the IFU.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: FAIL; SPC and SARS-CoV-2, Flu A, Flu B and RSV signals do not have a Ct within valid range and endpoint is below minimum setting • Probe Check: PASS; all probe check results pass
ERROR	<p>Presence or absence of SARS-CoV-2, Flu A, Flu B and RSV RNA cannot be determined. Repeat test according to the Retest Procedure in Section 17.2 of the IFU.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: NO RESULT • Flu A: NO RESULT • Flu B: NO RESULT • RSV: NO RESULT • SPC: NO RESULT • Probe Check: FAIL¹; all or one of the probe check results fail <p>¹If the probe check passes, the error is caused by the maximum pressure limit exceeding the acceptable range, no sample added, or by a system component failure.</p>

Result	Interpretation
NO RESULT	<p>Presence or absence of SARS-CoV-2, Flu A, Flu B and RSV RNA cannot be determined. Repeat test according to the Retest Procedure in Section 17.2 of the IFU. A NO RESULT indicates that insufficient data were collected. For example, the operator stopped a test that was in progress.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: NO RESULT • Flu A: NO RESULT • Flu B: NO RESULT • RSV: NO RESULT • SPC: NO RESULT • Probe Check: NA
<p>If the SPC is negative and the results for any of the targets are positive, the results for all targets are considered valid.</p>	

If only one viral target is positive but coinfection with multiple targets is suspected, the sample should be re-tested with another FDA cleared, approved, or authorized test, if coinfection would change clinical management.

Table 2 shows the possible result outcomes when the Xpress SARS-CoV-2_Flu plus test mode is selected.

Table 2. Xpress SARS-CoV-2_Flu plus Possible Results and Interpretation

Result	Interpretation
SARS-CoV-2 POSITIVE	<p>The SARS-CoV-2 target RNA is detected.</p> <ul style="list-style-type: none"> • The SARS-CoV-2 signal has a Ct within the valid range and endpoint above the minimum setting • SPC: NA (not applicable); SPC is ignored because SARS-CoV-2 target amplification occurred • Probe Check: PASS; all probe check results pass
Flu A POSITIVE	<p>The Flu A target RNA is detected.</p> <ul style="list-style-type: none"> • The Flu A signal for either the Flu A1 RNA target or the Flu A2 RNA target or signals for both RNA targets has a Ct within the valid range and endpoint above the threshold setting • SPC: NA; SPC is ignored because the Flu A target amplification occurred • Probe Check: PASS; all probe check results pass
Flu B POSITIVE	<p>The Flu B target RNA is detected.</p> <ul style="list-style-type: none"> • The Flu B signal has a Ct within the valid range and endpoint above the minimum setting • SPC: NA; SPC is ignored because Flu B target amplification occurred • Probe Check: PASS; all probe check results pass
SARS-CoV-2 NEGATIVE; Flu A NEGATIVE; Flu B NEGATIVE	<p>SARS-CoV-2 target RNA is not detected; Flu A target RNA is not detected; Flu B target RNA is not detected.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2, Flu A, and Flu B target RNAs are not detected • SPC: PASS; SPC has a Ct within the valid range and endpoint above the minimum setting • Probe Check: PASS; all probe check results pass
INVALID	<p>SPC does not meet acceptance criteria and all targets are not detected. Repeat test according to the Retest Procedure in Section 17.2 of the IFU.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: FAIL; SPC and SARS-CoV-2, Flu A and Flu B signals do not have a Ct within valid range and endpoint is below minimum setting. • Probe Check: PASS; all probe check results pass

Result	Interpretation
ERROR	<p>Presence or absence of SARS-CoV-2, Flu A and Flu B RNA cannot be determined. Repeat test according to the Retest Procedure in Section 17.2 of the IFU.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: NO RESULT • Flu A: NO RESULT • Flu B: NO RESULT • SPC: NO RESULT • Probe Check: FAIL¹; all or one of the probe check results fail <p>¹ If the probe check passes, the error is caused by the maximum pressure limit exceeding the acceptable range, no sample added, or by a system component failure.</p>
NO RESULT	<p>Presence or absence of SARS-CoV-2, Flu A and Flu B RNA cannot be determined. Repeat test according to the Retest Procedure in Section 17.2 of the IFU. A NO RESULT indicates that insufficient data were collected. For example, the operator stopped a test that was in progress.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: NO RESULT • Flu A: NO RESULT • Flu B: NO RESULT • SPC: NO RESULT • Probe Check: NA
<p>If the SPC is negative and the results for any of the targets are positive, the results for all targets are considered valid.</p>	

If only one viral target is positive but coinfection with multiple targets is suspected, the sample should be re-tested with another FDA cleared, approved, or authorized test, if coinfection would change clinical management.

Table 3 shows the possible result outcomes when the Xpress SARS-CoV-2 plus test mode is selected.

Table 3. Xpress SARS-CoV-2 plus Possible Results and Interpretation

Result	Interpretation
SARS-CoV-2 POSITIVE	<p>The SARS-CoV-2 target RNA is detected.</p> <ul style="list-style-type: none"> • The SARS-CoV-2 signal has a Ct within the valid range and endpoint above the minimum setting • SPC: NA (not applicable); SPC is ignored because SARS-CoV-2 target amplification occurred • Probe Check: PASS; all probe check results pass
SARS-CoV-2 NEGATIVE	<p>SARS-CoV-2 target RNA is not detected.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2 target RNA is not detected • SPC: PASS; SPC has a Ct within the valid range and endpoint above the minimum setting • Probe Check: PASS; all probe check results pass
INVALID	<p>SPC does not meet acceptance criteria and SARS-CoV-2 is not detected. Repeat test according to the Retest Procedure in Section 17.2 of the IFU.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: FAIL; SPC and SARS-CoV-2 signals do not have a Ct within valid range and endpoint is below minimum setting • Probe Check: PASS; all probe check results pass

Result	Interpretation
ERROR	<p>Presence or absence of SARS-CoV-2 RNA cannot be determined. Repeat test according to the Retest Procedure in Section 17.2 of the IFU.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: NO RESULT • Probe Check: FAIL¹; all or one of the probe check results fail <p>¹ If the probe check passes, the error is caused by the maximum pressure limit exceeding the acceptable range, no sample added, or by a system component failure.</p>
NO RESULT	<p>Presence or absence of SARS-CoV-2 RNA cannot be determined. Repeat test according to the Retest Procedure in Section 17.2 of the IFU. A NO RESULT indicates that insufficient data were collected. For example, the operator stopped a test that was in progress.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: NO RESULT • SPC: NO RESULT • Probe Check: NA

The Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* test can be run to detect SARS-CoV-2, Flu and RSV by selecting Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus from the Select Test menu; SARS-CoV-2 and Flu only by selecting Xpress SARS-CoV-2_Flu plus; or SARS-CoV-2 only by selecting Xpress SARS-CoV-2 plus. The Xpress SARS-CoV-2 plus test mode includes an Early Assay Termination (EAT) function that will provide earlier time to result in high titer specimens if the signal from the SARS-CoV-2 target reaches a predetermined threshold before the full 45 PCR cycles have been completed. When SARS-CoV-2 titers are high enough to initiate the EAT function, the SPC amplification curve may not be seen, and its results may not be reported.

17 Retests

17.1 Reasons to Repeat the Test

If any of the test results mentioned below occur, repeat the test once according to instructions in Section 17.2, Retest Procedure.

- An **INVALID** result indicates that the control SPC failed. The sample was not properly processed, PCR is inhibited, or the sample was not properly collected.
- An **ERROR** result could be due to, but not limited to, Probe Check Control failure, system component failure, no sample added, or the maximum pressure limits were exceeded.
- A **NO RESULT** indicates that insufficient data were collected. For example, cartridge failed integrity test, the operator stopped a test that was in progress, or a power failure occurred.

If an External Control fails to perform as expected, repeat external control test and/or contact Cepheid Technical Support for assistance.

17.2 Retest Procedure

To retest a non-determinate result (**INVALID**, **NO RESULT**, or **ERROR**), use a new cartridge.

Use the leftover sample from the original specimen transport medium tube or new external control tube.

1. Put on a clean pair of gloves. Obtain a new Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* cartridge and a new transfer pipette.
2. Check the specimen transport tube or external control tube is closed.
3. Mix the sample by rapidly inverting the specimen transport medium tube or external control tube 5 times. Open the cap on the specimen transport tube or external control tube.
4. Open the cartridge lid.
5. Using a clean transfer pipette (supplied), transfer sample (one draw) to the sample chamber with the large opening in the cartridge.
6. Close the cartridge lid.

18 Limitations

- Performance of the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus test has only been established in nasopharyngeal swab specimens. Use of the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus test with other specimen types has not been assessed and performance characteristics are unknown.
- Nasal swabs (self-collected under supervision of, or collected by, a healthcare provider) and nasal wash/aspirate specimens are considered acceptable specimen types for use with the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus test but performance with these specimen types has not been established.
- The performance of this test was established based on the evaluation of a limited number of clinical specimens. Clinical performance has not been established with all circulating variants but is anticipated to be reflective of the prevalent variants in circulation at the time and location of the clinical evaluation. Performance at the time of testing may vary depending on the variants circulating, including newly emerging strains of SARS-CoV-2 and their prevalence, which change over time.
- The performance of this device has not been assessed in a population vaccinated against COVID-19.
- As with any molecular test, mutations within the target regions of the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus test could affect primer and/or probe binding resulting in failure to detect the presence of virus or the virus being detected less predictably.
- This test cannot rule out diseases caused by other bacterial or viral pathogens.
- The performance of this test was validated using the procedures provided in this package insert only. Modifications to these procedures may alter the performance of the test.
- Erroneous test results might occur from improper specimen collection; failure to follow the recommended sample collection, handling, and storage procedures; technical error; or sample mix-up. Careful compliance with the instructions in this insert is necessary to avoid erroneous results.
- False negative results may occur if virus is present at levels below the analytical limit of detection.
- Negative results do not preclude SARS-CoV-2, influenza or RSV infection and should not be used as the sole basis for treatment or other patient management decisions.
- Results from the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus test should be correlated with the clinical history, epidemiological data, and other data available to the clinician evaluating the patient.
- Viral nucleic acid may persist *in vivo*, independent of virus infectivity. Detection of analyte target(s) does not imply that the corresponding virus(es) are infectious or are the causative agents for clinical symptoms.
- This test has been evaluated for use with human specimen material only.
- This test is a qualitative test and does not provide the quantitative value of detected organism present.
- This test has not been evaluated for monitoring treatment of infection.
- This test has not been evaluated for patients without signs and symptoms of respiratory tract infection.
- This test has not been evaluated for screening of blood or blood products for the presence of SARS-CoV-2, influenza, or RSV.
- The effect of interfering substances has only been evaluated for those listed within the labeling. Interference by substances other than those described can lead to erroneous results.
- Results from analytical studies with contrived co-infected samples showed potential for competitive interference of influenza B or RSV A at low concentrations (~3X LoD) when influenza A concentration is >1.7e5 RNA copies/mL or 1.7e6 RNA copies/mL, respectively. In addition, there is potential for competitive interference of influenza B at low concentration (~3X LoD) when SARS-CoV-2 concentration is >1e5 RNA copies/mL.
- Cross-reactivity with respiratory tract organisms other than those described herein can lead to erroneous results.
- Recent patient exposure to FluMist® or other live attenuated influenza vaccines may cause inaccurate positive results.
- Zicam at 15% (w/v) may interfere with the detection of low levels of influenza B and RSV A.
- Samples collected into saline or eNAT should not be frozen.
- As the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus test does not differentiate between the N2, RdRP and E gene targets, the presence of other coronaviruses in the B lineage, Betacoronavirus genus, including SARS-CoV may cause a false positive result. None of these other coronaviruses is known to currently circulate in the human population.
- This test is not intended to differentiate RSV subgroups, influenza A subtypes or influenza B lineages. If differentiation of specific RSV or influenza subtypes and strains is needed, additional testing, in consultation with state or local public health departments, is required.

19 Conditions of Authorization for Laboratory and Patient Care Settings

The Cepheid Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* Letter of Authorization, along with the authorized Fact Sheet for Healthcare Providers, the authorized Fact Sheet for Patients and authorized labeling are available on the FDA website:

<https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-disease-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/in-vitro-diagnostics-euas>.

However, to assist clinical laboratories and/or Patient Care Settings using the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* (referred to in the Letter of Authorization as “Your Product”), the relevant Conditions of Authorization are listed below.

- Authorized laboratories^a using your product must include with test result reports all authorized Fact Sheets. Under exigent circumstances, other appropriate methods for disseminating these Fact Sheets may be used, which may include mass media.
- Authorized laboratories using your product must use your product as outlined in the authorized labeling. Deviations from the authorized procedures, including the authorized instruments, authorized extraction methods, authorized clinical specimen types, authorized control materials, authorized other ancillary reagents and authorized materials required to use the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* test are not permitted.
- Authorized laboratories that receive your product must notify the relevant public health authorities of their intent to run your product prior to initiating testing.
- Authorized laboratories using your product must have a process in place for reporting test results to healthcare providers and relevant public health authorities, as appropriate.
- Authorized laboratories must collect information on the performance of your product and report to DMD/OHT7-OIR/OPEQ/CDRH (via email: CDRH-EUA-Reporting@fda.hhs.gov) and Cepheid (+1 888 838 3222 or techsupport@cepheid.com) any suspected occurrence of false positive or false negative results and significant deviations from the established performance characteristics of the test of which they become aware.
- All operators using your product must be appropriately trained in RT-PCR techniques and use appropriate personal protective equipment when handling this kit, and use your product in accordance with the authorized labeling.
- Cepheid, authorized distributors, and authorized laboratories using your product must ensure that any records associated with this EUA are maintained until otherwise notified by FDA. Such records will be made available to FDA for inspection upon request.

^a The letter of authorization refers to “authorized laboratories as follows: (1) testing of nasopharyngeal swab, nasal swab, or nasal wash/aspirate specimens using the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* test run on the GeneXpert Dx and GeneXpert Infinity systems is limited to laboratories certified under the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA), 42 U.S.C. § 263a, that meet requirements to perform high or moderate complexity tests and (2) testing of nasopharyngeal or nasal swab specimens using the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* test run on the GeneXpert Xpress System (Tablet and Hub Configurations) is authorized for use at the Point of Care (POC), i.e., in patient care settings operating under a CLIA Certificate of Waiver, Certificate of Compliance, or Certificate of Accreditation.

20 Performance Characteristics

20.1 Clinical Evaluation

The performance of the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* test was evaluated using archived clinical nasopharyngeal (NP) swab specimens in viral transport medium or universal transport medium. Archived specimens were selected consecutively by date and previously known analyte result. A total of 279 NP swab specimens were tested with Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* side by side with FDA authorized SARS-CoV-2 RT-PCR test and the FDA-cleared influenza/RSV molecular test in a randomized and blinded fashion.

Positive Percent Agreement (PPA), Negative Percent Agreement (NPA), and non-determinate rate were determined by comparing the results of the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* test relative to the results of FDA authorized SARS-CoV-2 RT-PCR test for the SARS-CoV-2 target, and FDA-cleared influenza/RSV molecular test for the Flu A, Flu B, and RSV targets, respectively.

Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* demonstrated a PPA and NPA of 100.0% and 100.0% for SARS-CoV-2, respectively; 100.0% and 100.0% for Flu A, respectively; 100.0% and 100.0% for Flu B, respectively; 100.0% and 100.0% for RSV, respectively (Table 4). The non-determinate rate for the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* test was 1.4% (4/279).

Table 4. Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* Performance Results

Target	Number of Specimens	TP	FP	TN	FN	PPA (95% CI)	NPA (95% CI)
SARS-CoV-2	279	66	0	213	0	100.0% (94.5% - 100.0%)	100.0% (98.2% - 100.0%)
Flu A	264	51	0	213	0	100.0% (93.0% - 100.0%)	100.0% (98.2% - 100.0%)
Flu B	264	46	0	218	0	100.0% (92.3% - 100.0%)	100.0% (98.3% - 100.0%)
RSV	264	47	0	217	0	100.0% (92.4% - 100.0%)	100.0% (98.3% - 100.0%)

TP: True Positive; FP: False Positive; TN: True Negative; FN: False Negative; CI: Confidence Interval

20.2 Analytical Sensitivity (Limit of Detection)

The analytical sensitivity of the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus test was first estimated using two reagent lots by testing limiting dilutions of seven respiratory viruses (NATrol SARS-CoV-2, Flu A H1, Flu A H3, Flu B Victoria lineage, Flu B Yamagata lineage, RSV A and RSV B) into pooled negative clinical NP swab matrix, following the guidance in Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) document EP17-A2. The estimated LoD values as determined by Probit regression analysis were verified using two lots of Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus reagents. The verified LoD values for the viruses tested are summarized in Table 5.

Table 5. Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus Limit of Detection

Virus/Strain	LoD Concentration
SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020)	138 copies/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

20.3 Analytical Reactivity (Inclusivity)

The inclusivity of Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus was evaluated on June 30th, 2021 using *in silico* analysis of the assay amplicons in relation to 1,566,123 SARS-CoV-2 sequences available in the GISAID gene database for three targets, E, N2 and RdRP.

For analysis of the E target, 1,626 sequences were excluded due to ambiguous nucleotides, which reduced the total to 1,564,497 sequences. Of the 1,564,497 GISAID sequences, 1,555,036 (99.4%) were an exact match to the SARS-CoV-2 E target amplicon generated in the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus test. Single nucleotide mismatches were observed for 9,406 sequences and two mismatches were observed for 55 sequences. Of the 55 sequences with two or more mismatches, 16 sequences contained 2 mismatches in the forward primer region, and three sequences contained 2 mismatches in the probe region. These double mismatches could have an impact on probe or reverse primer binding.

For analysis of the N2 target, 2,046 sequences were excluded due to ambiguous nucleotides, which reduced the total used in the evaluation to 1,564,077 sequences. Of the 1,564,077 GISAID sequences, 1,511,700 (96.65%) were an exact match to the SARS-CoV-2 N2 target amplicon generated in the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus test. Single nucleotide mismatches were observed for 50,466 sequences and two or three mismatches were observed for 1,911 sequences. For the 31 sequences with three variant positions, five sequences have two of the mismatched nucleotides in the probe region and two of the sequences have two of the mismatched nucleotides in the reverse primer region. These double mismatches could have an impact on probe or reverse primer binding. None of the other mismatches are predicted to have a negative impact on the performance of the assay.

The RdRP is amplified using a semi-nested primer/probe set; only the inner amplicon is used for the *in silico* analysis. For analysis of the RdRP target, 3,616 sequences were excluded due to ambiguous nucleotides, which reduced the total to 1,565,149 sequences. Of the 1,565,149 GISAID sequences, 1,550,310 (99.05%) were an exact match to the SARS-CoV-2 RdRP target amplicon generated in the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus test. Single nucleotide mismatches were observed for 14,791 sequences and two or more mismatches were observed for 48 sequences. Two sequences have 5 mismatches, three located in the probe region and two in the reverse primer region, and 19 sequences have two nucleotide mismatches in the forward primer or probe region. These mismatches could have an impact on probe or reverse primer binding. None of the other mismatches are predicted to have a negative impact on the performance of the assay.

In addition to the *in silico* analysis of the SARS-CoV-2 primers and probes for inclusivity, the inclusivity of the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus test was evaluated by bench testing against multiple strains of SARS-CoV-2, influenza A H1N1 (seasonal pre-2009), influenza A H1N1 (pandemic 2009), influenza A H3N2 (seasonal), avian influenza A (H5N1, H5N2, H6N2, H7N2, H7N3, H2N2, H7N9, and H9N2), influenza B (representing strains from both Victoria and Yamagata lineages), and respiratory syncytial virus subgroups A and B (RSV A and RSV B) at levels near the analytical LoD. A total of 84 strains comprised of 5 SARS-CoV-2 virus strains, 4 SARS-CoV-2 in vitro RNA transcripts representing variant

strains, 69 influenza viruses (48 influenza A and 21 influenza B) and 6 RSV strains (4 RSVA and 2 RSV B) were tested in this study with the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus test. Three replicates were tested for each strain. All SARS-CoV-2, Flu and RSV strains tested positive in all three replicates. Results are shown in Table 6.

Table 6. Analytical Reactivity (Inclusivity) of the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus Test

Virus	Strain	Tested Titer	SARS-CoV-2	Flu A	Flu B	RSV
SARS-CoV-2	NATrol SARS-CoV-2 USA-WA1/2020	412 copies/mL	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2/Hong Kong/VM20001061/2020	0.5 TCID ₅₀ /mL	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2/Italy-INMI1	4 TCID ₅₀ /mL	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2/South_Africa/KRISP-K005325/2020	0.2 TCID ₅₀ /mL	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2/England/204820464/2020	0.5 TCID ₅₀ /mL	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2 RNA USA/WA2/2020(C09) ^a	100 copies/mL	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2RNA/England/205041766/2020(C14) ^a	100 copies/mL	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2 RNA /England/MILK-9E05B3/2020 (C15) ^a	200 copies/mL	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2 RNA /Japan (Brazil)/IC-0564/2021 (C17) ^a	100 copies/mL	POS	NEG	NEG	NEG
Influenza A H1N1 (pre-2009)	A/swine/Iowa/15/30	30 TCID ₅₀ /mL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/WS/33	5.0 CEID ₅₀ /mL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/PR/8/34	20 CEID ₅₀ /mL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Mal/302/54	0.156 CEID ₅₀ /mL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Denver/1/57	10 CEID ₅₀ /mL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/New Jersey/8/76	5.0 CEID ₅₀ /mL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/New Caledonia/20/1999	0.10 TCID ₅₀ /mL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/New York/55/2004	30 TCID ₅₀ /mL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Solomon Island/3/2006	0.0159 TCID ₅₀ /mL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Taiwan/42/06	0.0159 TCID ₅₀ /mL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Brisbane/59/2007	0.060 TCID ₅₀ /mL	NEG	POS	NEG	NEG
A/Swine/NY/02/2009	20 TCID ₅₀ /mL	NEG	POS	NEG	NEG	
Influenza A H1N1 (pdm2009)	A/Colorado/14/2012	0.13 TCID ₅₀ /mL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Michigan/45/2015	100 CEID ₅₀ /mL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Iowa/53/2015	100 CEID ₅₀ /mL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Michigan/272/2017	1.0 TCID ₅₀ /mL	NEG	POS	NEG	NEG

Virus	Strain	Tested Titer	SARS-CoV-2	Flu A	Flu B	RSV
	A/Idaho/07/2018	0.0159 TCID ₅₀ /mL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Wisconsin/505/2018	0.25 TCID ₅₀ /mL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Hawaii/66/2019	100 CEID ₅₀ /mL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Indiana/02/2020	NA ^b	NEG	POS	NEG	NEG
Influenza A H3N2 (Seasonal)	A/Aichi/2/68	2.0 CEID ₅₀ /mL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Hong Kong/8/68	2.0 CEID ₅₀ /mL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Port Chalmers/1/73	100 CEID ₅₀ /mL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Hawaii/15/2001	100 CEID ₅₀ /mL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Wisconsin/67/05 ^c	0.22 TCID ₅₀ /mL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Brisbane/10/2007	0.025 TCID ₅₀ /mL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Minnesota/11/2010	30 CEID ₅₀ /mL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Indiana/08/2011	0.25 TCID ₅₀ /mL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Texas/50/2012	0.050 TCID ₅₀ /mL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Alaska/232/2015	20 CEID ₅₀ /mL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016	20 CEID ₅₀ /mL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Texas/71/2017	1.0 FFU/mL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Kansas/14/2017	1.0 FFU/mL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Wisconsin/04/2018	1.0 FFU/mL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Arizona/45/2018	2.0 FFU/mL	NEG	POS	NEG	NEG
A/Hong Kong/45/2019	2.0 FFU/mL	NEG	POS	NEG	NEG	
Avian influenza A ^d	A/Mallard/NY/6750/78 (H2N2)	<1 pg/μL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/duck/Hunan/795/2002 (H5N1)	<1 pg/μL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	<1 pg/μL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Anhui/01/2005 (H5N1)	<1 pg/μL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Japanese white eye/Hong Kong/1038/2006 (H5N1)	<1 pg/μL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/mallard/WI/34/75 (H5N2)	<1 pg/μL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/chicken/CA431/00 (H6N2)	<1 pg/μL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/duck/LTC-10-82743 (H7N2)	<1 pg/μL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/chicken/New Jersey/15086/3 (H7N3)	<1 pg/μL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Anhui/1/2013 (H7N9)	0.612 ng/μL	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Shanghai/1/2013 (H7N9)	NA ^e	NEG	POS	NEG	NEG

Virus	Strain	Tested Titer	SARS-CoV-2	Flu A	Flu B	RSV
	A/chicken/Korea/38349-p96323/1996 (H9N2)	<1 pg/μL	NEG	POS	NEG	NEG
Influenza B	B/Lee/40	1.0 PFU/mL	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Allen/45	0.25 CEID ₅₀ /mL	NEG	NEG	POS	NEG
	B/GL/1739/54	0.50 CEID ₅₀ /mL	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Maryland/1/59	1.0 CEID ₅₀ /mL	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Taiwan/2/62	1.0 CEID ₅₀ /mL	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Hong Kong/5/72	1.0 CEID ₅₀ /mL	NEG	NEG	POS	NEG
Influenza B Victoria Lineage	B/Panama/45/90	1.0 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Malaysia/2506/04	0.025 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Florida/02/06	0.025 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Brisbane/60/2008	0.05 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Maryland/15/2016	0.25 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Colorado/6/2017	0.25 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Hawaii/01/2018	8.0 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Missouri/12/2018(NA D197E)	10 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Washington/02/2019	60 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	POS	NEG
Influenza B Yamagata Lineage	B/Florida/07/2004	0.50 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Florida/04/06	0.25 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Wisconsin/01/2010	0.50 CEID ₅₀ /mL	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Wisconsin/10/2016	20 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Indiana/17/2017	10 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Oklahoma/10/2018	10 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	POS	NEG
RSV A	RSV-A/NY	0.386 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	NEG	POS
	RSV-A/WI-629.8.2/2007	0.50 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	NEG	POS
	RSV-A/WI/629-11-1_2008	0.50 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	NEG	POS
	RSV-A, Strain: 4/2015 Isolate #1	0.25 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	NEG	POS
RSV B	RSV-B/WV14617/85	0.10 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	NEG	POS
	RSV-B-CH93(18)-18-01	0.10 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	NEG	POS

a *in vitro* RNA transcripts

b Titer A/Indiana/02/2020 virus was without titer and was diluted 100,000-fold in simulated background matrix for testing.

c One of three replicates reported ERROR. The run was successfully repeated to obtain three valid replicates.

d Purified viral RNA in simulated background matrix was used for avian influenza A viruses due to biosafety regulations.

e Inactivated avian influenza A (H7N9) viruses without viral titer was diluted 100,000-fold in simulated background matrix and tested due to biosafety regulations.

20.4 Analytical Specificity (Exclusivity)

An *in silico* analysis for possible cross-reactions with all the organisms listed in Table 7 was conducted by mapping the SARS-CoV-2 primers and probes in the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus test individually to the sequences downloaded from the GISAID database. E primers and probes are not specific for SARS-CoV-2 and will detect Human and Bat SARS-coronavirus. No potential unintended cross reactivity with other organisms listed in Table 7 is expected based on the *in silico* analysis.

Table 7. Microorganisms Analyzed in the *in silico* Analysis for the SARS-CoV-2 Target

Microorganisms from the Same Genetic Family	High Priority Organisms
Human coronavirus 229E	Adenovirus (e.g. C1 Ad. 71)
Human coronavirus OC43	Human metapneumovirus (hMPV)
Human coronavirus HKU1	Parainfluenza viruses 1-4
Human coronavirus NL63	Influenza A
SARS-coronavirus	Influenza B
MERS-coronavirus	Influenza C
Bat coronavirus	Enterovirus (e.g. EV68)
	Respiratory syncytial virus
	Rhinovirus
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
	<i>Haemophilus influenzae</i>
	<i>Legionella pneumophila</i>
	<i>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>
	<i>Legionella non-pneumophila</i>
	<i>Bacillus anthracis</i> (Anthrax)
	<i>Moraxella catarrhalis</i>
	<i>Neisseria elongata</i> and <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> (Q-Fever)

Microorganisms from the Same Genetic Family	High Priority Organisms
	<i>Staphylococcus aureus</i>

In addition to the *in silico* analysis of the SARS-CoV-2 primers and probes for cross-reactivity, the analytical specificity of the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus test was evaluated by bench-testing a panel of 48 microorganisms comprising 4 human coronaviruses, 1 MERS coronavirus and 43 common respiratory pathogens or those potentially encountered in the nasopharynx. The panel was tested in different pools of microorganisms; if a pool produced a positive result, then each member of the pool would have been tested individually. Three replicates of each pool were tested. A sample was considered negative if all three replicates were negative. The bacterial and yeast strains were tested at concentrations of $\geq 1 \times 10^6$ CFU/mL with the exception of *Chlamydia pneumoniae* which was tested at 1.2×10^6 IFU/mL and *Lactobacillus reuteri* which was tested at 5×10^7 copies/mL of genomic DNA. Viruses were tested at concentrations of $\geq 1 \times 10^5$ TCID₅₀/mL. The analytical specificity was 100%. Results are shown in Table 8.

Table 8. Respiratory Microorganisms and Human Coronavirus Tested, Concentrations and Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus Test Results

Strain	Tested Concentration	SARS-CoV-2	Flu A	Flu B	RSV
Negative Control	NA	NEG	NEG	NEG	NEG
Positive Control	NA	POS	POS	POS	POS
Human coronavirus NL63	1.17e5 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	NEG	NEG
MERS-coronavirus	1.17e5 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	NEG	NEG
Human coronavirus 229E	1.21e5 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	NEG	NEG
Human coronavirus OC43	1.02e5 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	NEG	NEG
Human coronavirus HKU1	1.23e6 copies/mL	NEG	NEG	NEG	NEG
Adenovirus Type 1	4.07e5 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	NEG	NEG
Adenovirus Type 7	1.14e5 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	NEG	NEG
Cytomegalovirus	1.0e5 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	NEG	NEG
Echovirus	1.14e5 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	NEG	NEG
Enterovirus	2.80e5 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	NEG	NEG
Epstein Barr Virus	5.60e6 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	NEG	NEG
HSV	1.97e5 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	NEG	NEG
Human metapneumovirus	4.07e5 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	NEG	NEG
Human parainfluenza Type 1	1.0e5 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	NEG	NEG
Human parainfluenza Type 2	1.2e5 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	NEG	NEG
Human parainfluenza Type 3	1.2e5 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	NEG	NEG
Human parainfluenza Type 4	1.19e6 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	NEG	NEG
Measles	1.2e5 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	NEG	NEG
Mumps virus	1.2e5 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	NEG	NEG
Rhinovirus Type 1A	1.0e5 TCID ₅₀ /mL	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1.30e7 CFU/mL	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Bordetella pertussis</i>	6.40e7 CFU/mL	NEG	NEG	NEG	NEG

Strain	Tested Concentration	SARS-CoV-2	Flu A	Flu B	RSV
<i>Burkholderia cepacia</i>	1.90e8 CFU/mL	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Candida albicans</i>	6.30e6 CFU/mL	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Candida parapsilosis</i>	1.45e6 CFU/mL	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Citrobacter freundii</i>	1.73e8 CFU/mL	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Corynebacterium sp.</i>	1.27e7 CFU/mL	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Enterococcus faecalis</i>	5.87e7 CFU/mL	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Escherichia coli</i>	1.55e8 CFU/mL	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Hemophilus influenzae</i>	6.62e6 CFU/mL	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Lactobacillus reuteri</i>	5.0e7 copies/mL	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Legionella spp.</i>	1.42e8 CFU/mL	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2.46e6 CFU/mL	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2.7e6 CFU/mL	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Neisseria meningitidis</i>	4.2e6 CFU/mL	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Neisseria mucosa</i>	1.0e8 CFU/mL	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Propionibacterium acnes</i>	8.25e7 CFU/mL	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1.05e7 CFU/mL	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2.66e6 CFU/mL	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus aureus</i>	5.87e7 CFU/mL	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2.47e7 CFU/mL	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1.75e7 CFU/mL	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2.26e7 CFU/mL	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus pyogenes</i>	9.0e6 CFU/mL	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus salivarius</i>	4.19e6 CFU/mL	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus sanguinis</i>	8.67e6 CFU/mL	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1.20e6 CFU/mL	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Mycobacterium tuberculosis (avirulent)</i>	1.20e6 CFU/mL	NEG	NEG	NEG	NEG

20.5 Microbial Interference

Microbial interference of the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus test caused by the presence of bacterial or viral strains that might be encountered in human upper respiratory tract specimens, was evaluated by testing a panel of 10 commensal microorganisms, consisting of 7 viral strains and 3 bacterial strains. Contrived samples consisted of SARS-CoV-2, Flu A, Flu B, RSV A, or RSV B viruses seeded at 3x the Limit of Detection (LoD) into simulated nasopharyngeal swab (NPS)/ nasal swab (NS) matrix in the presence of Adenovirus Type 1C, Human Coronavirus OC43, Rhinovirus Type 1A, Human metapneumovirus, Human parainfluenza Types 1, 2, and 3 (each seeded at 1x10⁵ units/mL), *Hemophilus influenzae* (seeded at 1x10⁶ CFU/mL), *Staphylococcus aureus* or *Staphylococcus epidermidis* (each seeded at 1x10⁷ CFU/mL).

Replicates of 8 positive samples were tested for each target virus (SARS-CoV-2, Flu A, Flu B, RSV A, or RSV B) and each potential microbial interference strain combination. For each target, all 8 of 8 replicate samples were correctly identified using the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus test. No interference by the commensal viral or bacterial strains was reported.

20.6 Competitive Interference

Competitive interference of the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus caused by co-infections were evaluated by testing contrived samples of individual SARS-CoV-2, Flu A, Flu B or RSV strains at 3X LoD in the presence of different target strains at a higher concentration in a simulated background matrix. The concentration at 3X LoD was 414 copies/mL for SARS-CoV-2 (inactivated USA-WA1/2020); 0.021 TCID₅₀/mL for Flu A/Idaho/072018, 38.7 CEID₅₀/mL for Flu B/Washington/2/2019; 0.99 TCID₅₀/mL for RSV A/2/Australia/61), and 1.11 TCID₅₀/mL for RSV B/9320/MA/77. The competitive strains were evaluated at 10⁵ or higher titer units (copies/mL, TCID₅₀/mL, CEID₅₀/mL or PFU/mL). The corresponding concentration of RNA (copies/mL) for the Flu and RSV strains was determined by droplet digital PCR (ddPCR). Replicates of 3 were tested for each target strain and each competitive strain combination. The virus at high concentration shows no competitive inhibitory effects if 3 of 3 replicates for the target strain report positive results. If the results reported less than 3 of 3 positive replicates, the concentration of the competing virus was reduced by 10-fold increments until no interference was observed. Below is a summary of the results:

Table 9. Summary of Competitive Interference Study with Flu A at High Concentration

Test Viruses at 3X LoD	Interferent Virus	Correct Calls (n/3)			
		at 1.7e8 RNA copies/mL	at 1.7e7 RNA copies/mL	at 1.7e6 RNA copies/mL	at 1.7e5 RNA copies/mL
Flu B	Flu A	0/3	0/3	2/3	3/3
RSV A		0/3	0/3	3/3	Not tested
RSV B		3/3	Not tested	Not tested	Not tested
SARS-CoV-2		3/3	Not tested	Not tested	Not tested

Table 10. Summary of Competitive Interference Study with Flu B at High Concentration

Test Viruses at 3X LoD	Interferent Virus	Correct Calls (n/3) at 1.4e5 RNA copies/mL
Flu A	Flu B	3/3
RSV A		3/3
RSV B		3/3
SARS-CoV-2		3/3

Table 11. Summary of Competitive Interference Study with RSV A at High Concentration

Test Viruses at 3X LoD	Interferent Virus	Correct Calls (n/3) at 4.6e6 RNA copies/mL
Flu A	RSV A	3/3
Flu B		3/3
SARS-CoV-2		3/3

Table 12. Summary of Competitive Interference Study with RSV B at High Concentration

Test Viruses at 3X LoD	Interferent Virus	Correct Calls (n/3) at 1.9e5 RNA copies/mL
Flu A	RSV B	3/3
Flu B		3/3
SARS-CoV-2		3/3

Table 13. Summary of Competitive Interference Study with SARS-CoV-2 at High Concentration

Test Viruses at 3X LoD	Interferent Virus	Correct Calls (n/3)	
		at 1e6 RNA copies/mL	at 1e5 RNA copies/mL
Flu A	SARS-CoV-2	3/3	Not tested
Flu B		1/3	3/3
RSV A		3/3	Not tested
RSV B		3/3	Not tested

The study showed that Flu A/Idaho/07/2018 at concentrations above 1.7e5 RNA copies/mL inhibited detection of Flu B at 3X LoD, and at concentrations above 1.7e6 RNA copies/mL inhibited detection of RSV A at 3X LoD (Table 9). In addition, SARS-CoV-2 at concentrations above 1e5 RNA copies/mL inhibited detection of Flu B at 3X LoD (Table 13). No other competitive interference was observed for the potential co-infections tested in the study at the concentrations tested.

20.7 Potentially Interfering Substances

Substances that could be present in the nasopharynx (or introduced during specimen collection and handling) and potentially interfere with accurate detection of SARS-CoV-2, Flu A, Flu B and RSV were evaluated with direct testing on the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus.

Potentially interfering substances in the nasal passage and nasopharynx may include, but are not limited to: blood, nasal secretions or mucus, and nasal and throat medications used to relieve congestion, nasal dryness, irritation, or asthma and allergy symptoms, as well as antibiotics and antivirals. Positive and negative samples were prepared in simulated nasopharyngeal swab (NPS)/ nasal swab (NS) matrix. Negative samples (N = 8) were tested in the presence of each substance to determine the effect on the performance of the sample processing control (SPC). Positive samples (N = 8) were tested per substance with viruses spiked at 3x the LoD determined for each strain. Positive samples tested with the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus included one SARS-CoV-2, one influenza A H1N1, one influenza A H3N2, one influenza B and two RSV (RSV A and RSV B) strains. The substances, with active ingredients, that were evaluated are listed in Table 14.

Table 14. Potentially Interfering Substances Tested

Substance ID	Substance/Class	Substance/Active Ingredient
No substance	Control	Copan Universal Transport Medium (UTM)
Albuterol Sulfate	Beta-adrenergic bronchodilator	Albuterol Sulfate (5mg/mL)
Anefrin	Nasal Spray	Oxymetazoline, 0.05%
BD Universal Transport Medium	Transport Media	N/A
Copan 3U045N.PH (Cepheid Swab/M)	Transport Media	N/A
Blood	Blood	Blood (Human)
Fluticasone Propionate Nasal Spray	Nasal corticosteroid	Fluticasone Propionate

Substance ID	Substance/Class	Substance/Active Ingredient
Menthol	Throat lozenges, oral anesthetic and analgesic	Benzocaine, Menthol
Mucin	Mucin	Purified Mucin protein (Bovine or porcine submaxillary gland)
Mupirocin	Antibiotic, nasal ointment	Mupirocin (20 mg/g=2%)
PHNY	Nasal Drops	Phenylephrine, 1%
Saline	Saline Nasal Spray	Sodium Chloride (0.65%)
Remel M4RT	Transport Media	N/A
Remel M5	Transport Media	N/A
Tamiflu	Anti-viral drugs	Zanamivir
Tobramycin	Antibacterial, systemic	Tobramycin
Zicam	Nasal Gel	Luffa operculata, Galphimia glauca, Histaminum hydrochloricum Sulfur (0.05%)
Zinc	Zinc supplement	Zinc Gluconate

The results from the study (Table 15) show that for most cases, 8 out of 8 replicates reported positive results for each combination of virus and substance tested and no interference was observed. When Zicam was initially tested at 15% w/v, interference was observed in the detection of Flu B and RSV A. However, when Zicam was tested at 7.5% w/v, no interference was observed.

Table 15. Mean Ct values for Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus Targets Tested in the Presence of Potentially Interfering Substances

Substance	Concentration Tested	Number of Correct Results/Number Tested					
		SARS-CoV-2/ USA-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
Control Simulated NPS/NS Matrix (No substance)	100% (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Anefrin	15% (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Albuterol Sulfate	0.83 mg/mL	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
BD Universal Transport Medium	N/A	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Blood	2% (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Copan Swab M	N/A	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Fluticasone Propionate Nasal Spray	5 µg/mL	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Menthol	1.7 mg/mL	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Mucin	0.1% (w/v)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Mupirocin	10 mg/mL	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8

Substance	Concentration Tested	Number of Correct Results/Number Tested					
		SARS-CoV-2/ USA-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
PHNY	15% (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M4RT	N/A	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M5	N/A	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Saline	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
Tobramycin	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 With 15% (w/v) Zicam, a statistically significant difference was observed between the control mean Ct and the test mean Ct. Testing was repeated with 7.5% (w/v) Zicam and no clinically significant difference was observed between the control mean Ct and the test mean Ct.

^b With 15% (w/v) Zicam, a statistically significant difference was observed between the control mean Ct and the test mean Ct. Testing was repeated with 7.5% (w/v) Zicam and no statistically significant difference was observed between the control mean Ct and the test mean Ct.

20.8 Carry-over Contamination

A study was conducted to assess whether the single-use, self-contained Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus cartridge prevents specimen and amplicon carryover by testing a negative sample immediately after testing of a very high positive sample in the same GeneXpert module. The negative sample used in this study consisted of simulated NPS/NS matrix and the positive sample consisted of high Flu B and high SARS-CoV-2 virus concentrations (Flu B/Wisconsin/10/2016 at 1.0e6 TCID₅₀/mL and inactivated SARS-CoV-2 USA-WA1/2020 at 1e4 copies/mL) seeded into negative NPS/NS matrix. The negative sample was tested in a GeneXpert module at the start of the study. Following the initial testing of the negative sample, the high positive sample was processed in the same GeneXpert module immediately followed by another negative sample. This was repeated 20 times in the same module, resulting in 20 positives and 21 negatives for the module. The study was repeated using a second GeneXpert module for a total of 40 positive and 42 negative samples. All 40 positive samples were correctly reported as **SARS-CoV-2 POSITIVE; Flu A NEGATIVE; Flu B POSITIVE; RSV NEGATIVE**. All 42 negative samples were correctly reported as **SARS-CoV-2 NEGATIVE; Flu A NEGATIVE; Flu B NEGATIVE; RSV NEGATIVE** with the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus test. No specimen or amplicon carry-over contamination was observed in this study.

21 References

1. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. Accessed February 9, 2020.
2. bioRxiv. (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>). Accessed March 3, 2020.
3. 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>. Accessed on May 19, 2016.
6. <http://www.cdc.gov/RSV/index.html>. Accessed on March 14, 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 (refer to latest edition). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
11. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2007).
12. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

22 Cepheid Headquarters Locations

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

23 Technical Assistance

Before contacting Cepheid Technical Support, collect the following information:

- Product name
- Lot number
- Serial number of the instrument
- Error messages (if any)
- Software version and, if applicable, Computer Service Tag Number

US

Telephone: + 1 888 838 3222
Email: techsupport@cepheid.com

France

Telephone: + 33 563 825 319
Email: support@cepheideurope.com

Contact information for all Cepheid Technical Support offices is available on our website: www.cepheid.com/en_US/support/contact-us.

24 Table of Symbols

Symbol	Meaning
	Catalog number
	<i>In vitro</i> diagnostic medical device
	Do not reuse
	Batch code
	Consult instructions for use
	Caution
	Manufacturer
	Country of manufacture
	Contains sufficient for <i>n</i> tests
	Control
	Expiration date
	Temperature limitation
	Biological risks
	For prescription use only



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Phone: + 1 408 541 4191

Fax: + 1 408 541 4192



For use under Emergency Use Authorization (EUA) Only

25 Revision History

Description of Changes: 302-6991, Rev. A to Rev. B

Purpose: To address Conditions of Authorization for the Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* test

Section	Description of Change
18	Updated limitations statements to include additional information about performance characteristics and competitive interference.
20.6	<p>Updated value at which competitive strains were evaluated from “10⁴ or higher titer units” to “10⁵ or higher titer units”.</p> <p>Added “If the results reported less than 3 of 3 positive replicates, the concentration of the competing virus was reduced by 10-fold increments until no interference was observed.”</p> <p>Updated Table 13 to include data regarding Correct Calls at 1e5 RNA copies/mL.</p> <p>Added “In addition, SARS-CoV-2 at concentrations above 1e5 RNA copies/mL inhibited detection of Flu B at 3X LoD (Table 13).”</p>
25	Updated Revision History section.

Xpert[®] Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*

REF XP3COV2/FLU/RSV-10

Naudojimo instrukcijos

Naudoti tik pagal skubaus naudojimo leidimą (EUA)

Skirta naudoti su GeneXpert[®] Dx sistema arba GeneXpert[®] Infinity sistema

IVD



Naudoti tik pagal skubaus naudojimo leidimą (EUA)

302-6991, red. B. 2021 m. spalio mėn.

Prekybinis pavadinimas, patentai ir autorinės teisės

Cepheid®, Cepheid logotipas, GeneXpert® ir Xpert® yra prekybiniai ženklai, priklausantys Cepheid ir yra registruoti JAV bei kitose šalyse. Visi kiti produktų pavadinimai ir prekybiniai ženklai yra atitinkamų turėtojų nuosavybė.

ŠIO PRODUKTO ĮSIGIJIMAS SUTEIKIA NEPERLEIDŽIAMĄ TEISĘ NAUDOTI PRODUKTĄ, LAIKANTIS PAKUOTĖS APRAŠYME PATEIKTŲ NURODYMŲ. JOKIOS KITOS TEISĖS NĖRA SUTEIKIAMOS NEI TIESIOGIAI, NEI NETIESIOGIAI, NEI ESTOPPEL PRINCIPU. BE TO, ŠIO PRODUKTO ĮSIGIJIMAS NESUTEIKIA TEISĖS JĮ PERPARDUOTI.

© 2021 Cepheid.

25 skyriuje pateikiama redakcijų istorija ir pakeitimų aprašymas.

Xpert® Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

Naudoti tik pagal skubaus naudojimo leidimą (EUA).



1 Patentuotas pavadinimas

Xpert® Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

2 Bendrinis ar įprastai naudojamas pavadinimas

Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

3 Paskirtis

Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV plus yra sudėtinis tikro laiko AT-PGR tyrimas, skirtas vienašaliu kokybiniu SARS-CoV-2, gripo A, gripo B ir (ar) respiracinio sincitinio viruso (RSV) virusinės RNR kokybiniu aptikimui ir diferenciacijai nosiaryklės tepinėliuose, nosies tepinėliuose ar nosies nuoplovų / aspirato mėginiuose, paimtuose iš asmenų, kuriems yra įtariama virusinė kvėpavimo takų infekcija, atitinkanti COVID-19 požymius. Klinikiniai SARS-CoV-2, gripo ir RSV požymiai ir simptomai gali būti panašūs.

Nosiaryklės tepinėlio, nosies tepinėlio arba nosies nuoplovų ir (arba) aspirato mėginių tyrimai, atliekami GeneXpert Dx ir GeneXpert Infinity sistemomis, gali būti atliekami tik laboratorijose, sertifikuotose pagal 1988 m. Klinikinių laboratorijų tobulinimo pataisą (CLIA), 42 U.S.C. § 263a, kurios atitinka reikalavimus atlikti didelio arba vidutinio sudėtingumo tyrimus.

Tirti nosiaryklės arba nosies ertmės tepinėlių mėginius, naudojant GeneXpert Xpress sistemą, leidžiama priežiūros vietoje (POC), t. y. pacientų priežiūros įstaigose, veikiančiose pagal CLIA sertifikatą, atitikties sertifikatą arba akreditacijos sertifikatą.

Rezultatai yra vienašališkas SARS-CoV-2, A gripo viruso, B gripo viruso ir RSV nukleino rūgščių aptikimas ir diferenciacija klinikiniuose mėginiuose. Tyrimas nėra skirtas gripo C aptikimui. SARS-CoV-2, A gripo, B gripo ir RSV RNR paprastai aptinkama viršutinių kvėpavimo takų mėginiuose ūmios infekcijos fazės metu. Teigiami rezultatai indikuoja apie aktyvią infekciją, tačiau neatmeta bakterinės infekcijos ar gretutinės infekcijos, kurią sukeliantys patogenai nėra aptinkami šiuo tyrimu.

Klinikinė koreliacija su paciento istorija ar kita diagnostine informacija yra būtina paciento infekcijos būsenos nustatymui. Nustatytas agentas nebūtinai yra pagrindinė susirgimo priežastis. Jungtinių Amerikos Valstijų ir jų teritorijų laboratorijos privalo pranešti apie visus SARS-CoV-2 rezultatus atitinkamoms visuomenės sveikatos institucijoms.

Neigiami rezultatai neatmeta SARS-CoV-2, A gripo viruso, B gripo viruso ir (ar) RSV infekcijos galimybės ir vien juo negalima remtis skiriant gydymą ar nukreipiant pacientą tolimesniems veiksams. Neigiami rezultatai turi būti vertinami kartu su klinikiniais rezultatais, paciento istorija bei epidemiologine informacija.

Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus tyrimą gali naudoti apmokyti operatoriai, kurie moka atlikti tyrimus GeneXpert Dx, GeneXpert Infinity ir (arba) GeneXpert Xpress sistemomis. Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus tyrimas skirtas naudoti tik pagal Maisto ir vaistų administracijos skubaus naudojimo leidimą.

4 Santrauka ir paaiškinimas

Apie nežinomos etiologijos kvėpavimo takų susirgimo protrūkį Uhano mieste, Kinijos Hubei provincijoje Pasaulio sveikatos organizacijai (PSO) pirmą kartą buvo pranešta 2019 m. gruodžio 31 d.¹ Kinijos valdžios institucijos nustatė naują koronavirusą (2019- nCoV), kuris sukėlė tūkstančius patvirtintų žmonių užsikrėtimo atvejų, išplitusių visame pasaulyje ir sukėlusių 2019 m. koronavirusinės ligos pandemiją (COVID-19). COVID-19 yra susijęs su įvairiomis klinikinėmis pasekmėmis, įskaitant besimptomę infekciją, lengvą viršutinių kvėpavimo takų infekciją, sunkią apatinių kvėpavimo takų ligą, įskaitant pneumoniją ir kvėpavimo nepakankamumą, o kai kuriais atvejais - mirtį. Tarptautinis virusų taksonomijos komitetas virusą pervadino SARS-CoV-2.

Influenza arba gripas yra užkrečiama virusinė kvėpavimo takų infekcija. Gripas yra perduodamas oro lašeliniu būdu (t.y., kosint ar čiaudint), o užkrečiamumo pikas paprastai būna žiemos mėnesiais. Simptomai: karščiavimas, šaltkrėtis, galvos skausmas, kosulys ir sinusų užgulimas. Gali atsirasti ir virškinamojo trakto simptomai (t.y., pykinimas, vėmimas ar viduriavimas), ypač vaikams, tačiau pasitaiko gan retai. Simptomai paprastai pasireiškia per dvi dienas po kontakto su sergančiu asmeniu. Kaip gripo komplikacija gali išsivystyti pneumonija, kuri sukelia padidėjusį mirtinumą vaikams, pagyvenusiems asmenims ir asmenims su nusilpusia imunine sistema.^{3,4}

Gripo virusai yra klasifikuojami į A, B ir C tipus, kurių du pirmieji dažniausiai infekuoja žmones. Gripas A yra dažniausiai pasitaikantis gripo tipas žmonėms ir yra atsakingas už gripo epidemijas bei potencialias pandemijas. Gripo A virusai taip pat gali infekuoti gyvūnus, pvz., paukščius, kiaules ir arklus. Paprastai gripo B virusų infekcijos yra priskiriamos tik žmonėms ir retai sukelia epidemijas.⁵ Gripo A virusai yra skirstomi į potipius, remiantis dviem paviršiaus baltymais: hemagliutininu (H) ir neuraminidaze (N). Sezoninis gripas paprastai yra A gripo sukeltas potipių H1, H2, H3, N1 ir N2.

Respiratorinis sincitinis virusas (RSV), yra *Pneumoviridae* šeimos (ankstesnis pavadinimas - *Paramyxoviridae*), kuri sudaro dvi padermės (potipiai A ir B), taip pat yra užkrečiama liga, dažniausiai paveikianti kūdikius, pagyvenusius žmones ir asmenis su nusilpusia imunine sistema (pvz., pacientus, sergančius lėtinėmis plaučių ligomis ar kuriems yra taikoma imuninę sistemą silpninanti terapija).⁶ Virusas gali sukelti viršutinių kvėpavimo takų infekcijas, tokias kaip peršalimas bei apatinių takų infekcijas, tokias kaip bronchiolitas ir pneumonija.⁶ Iki dviejų metų amžiaus dauguma vaikų jau būna sirgę RSV, tačiau dėl silpno imuninės sistemos išsivystymo, ir vaikai, ir suaugusieji gali sirgti pakartotinai.⁶ RSV tebėra pagrindinė kūdikių hospitalizacijos priežastis visame pasaulyje.⁷ Simptomai pasireiškia praėjus 4-6 dienoms po užsikrėtimo ir paprastai savaime išnyksta, o kūdikiams trunka maždaug 1-2 savaites. Suaugusiesiems infekcija trunka apie 5 dienas ir pasireiškia peršalimo simptomais, tokiais kaip sloga, nuovargis, galvos skausmas ir karščiavimas. RSV sezonas paprastai būna panašus į gripo sezoną, nes infekcijų padaugėja rudenį ir tęsiasi iki ankstyvo pavasario.^{5,6}

SARS-CoV-2, gripo ir RSV virusai gali sukelti labai panašiais simptomais pasireiškiančias infekcijas, todėl juos kliniškai atskirti labai sunku.⁸ Aktyvios priežiūros programos kartu su infekcijų prevencijos priemonėmis yra svarbūs SARS-CoV-2, gripo ir RSV perdavimo prevencijos komponentai. Tyrimų, kuriais galima greitai nustatyti šiais virusais užsikrėtusius pacientus, naudojimas gali būti svarbus veiksmingos kontrolės, tinkamo gydymo parinkimo ir plataus masto protrūkių prevencijos veiksnys.

5 Procedūros principas

Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV plus tyrimas yra automatizuotas *in vitro* diagnostinis testas, skirtas kokybiniam gripo A, gripo B, RSV ir SARS-CoV-2 viruso RNR aptikimui ir diferenciacijai. Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus tyrimas yra atliekamas su GeneXpert instrumentų sistemomis (Dx ir Infinity). Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus tyrimo pradmenys ir zondai

amplifikuoja ir aptinka unikalios SARS-CoV-2 viruso genomo nukleokapsidės (N), apvalkalo (E) ir nuo RNR priklausomos RNR polimerazės (RdRP) genų sekas SARS-CoV-2 viruso genome, A gripo matricą (M), A gripo bazinę polimerazę (PB2), A gripo A rūgštinį baltymą (PA), B gripo matricą (M), B gripo nestruktūrinį baltymą (NS) ir RSV A ir RSV B nukleokapsidę.

GeneXpert instrumento sistema integruoja ir automatizuoja mėginio apdorojimą, nukleino rūgšties ekstrakciją ir amplifikaciją bei taikinio sekų aptikimą mėginyje ar sudėtiniuose mėginiuose, naudojant tikro laiko PGR ir AT-PGR tyrimus. Sistemą sudaro instrumentas, asmeninis kompiuteris ir įdiegta programinė įranga, skirta mėginių tyrimų vykdymui ir rezultatų peržiūrai. Sistemai yra reikalingos vienkartinio naudojimo kasetės, kuriose yra AT-PGR reagentai ir kuriose vyksta AT-PGR procesas. Kadangi kasetės yra individualios, yra sumažinama kryžminio užterštumo tarp mėginių rizika. Išsamų sistemos aprašymą rasite *GeneXpert Dx sistemos naudotojo vadove* ar *GeneXpert Infinity sistemos naudotojo vadove*.

Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus teste yra reagentai, skirti SARS-CoV-2, A gripo, B gripo ir RSV RNR aptikti nosiaryklės tepinėliuose, nosies tepinėliuose ir nosies nuoplovė / aspirato mėginiuose. Su GeneXpert sistema naudojamoje kasetėje yra integruota mėginio apdoravimo kontrolė (SPC) ir zondo patikros kontrolė (PCC). Mėginio apdoravimo kontrolė (SPC) yra skirta adekvataus mėginio apdorojimui ir potencialių inhibitorių stebėjimui AT-PGR reakcijoje. Be to, ši kontrolė užtikrina tinkamas AT-PGR sąlygas (temperatūrą ir laiką), reikalingas

amplifikacijai, patikrina, ar AT-PGR reagentai yra funkcionalūs. Zondo patikros kontrolė (PCC) patikrina reagento rehidraciją, reakcijai reikalingų reagentų buvimą kasetėje, PGR mėgintuvėlio užpildymą kasetėje, zondo integralumą ir dažų stabilumą.

Mėginys paimamas ir įdedamas į virusų transportavimo mėgintuvėlį, kuriame yra 3 ml virusų transportavimo terpės, 3 ml fiziologinio tirpalo arba 2 ml eNAT™. Mėginys trumpai sumaišomas greitai apverčiant mėgintuvėlį 5 kartus.

Naudojant pridėdamą perkėlimo

pipetę, mėginys perkeliamas į Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus kasetės mėginio kamerą. GeneXpert kasetė įdedama į GeneXpert instrumento sistemos platformą, kuri atlieka automatinį mėginio apdorojimą ir realaus laiko AT-PGR virusinei RNR nustatyti.

6 Reagentai ir instrumentai

6.1 Tiekiamos medžiagos

Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus rinkinio reagentų pakanka apdoroti 10 pacientų ar kokybės kontrolės mėginių. Rinkinį sudaro:

Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus kasetės su 10 integruotų reakcijos mėgintuvėlių

- Rutuliukas 1, rutuliukas 2 ir rutuliukas 3 (užšaldyti, sausi) po 1 kasetėje
- Lizės reagentas 1,0 ml kasetėje
- Surišimo reagentas 1,0 ml kasetėje
- Eliucijos reagentas 2 3,0 ml kasetėje
- Praplovimo reagentas 0,4 ml kasetėje

Vienkartinės perkėlimo pipetės rinkinyje 10-12 vnt.

Lankstinukas 1 rinkinyje

- Instrukcijos, kaip rasti ir importuoti ADF ir EUA dokumentus, pvz. produkto pakuotės aprašymą, pateiktos www.cepheid.com.

Trumpa instrukcija 2 rinkinyje

(Skirta naudoti tik su GeneXpert Xpress sistema)

Pastaba

Medžiagos saugos duomenų lapai (MSDL) yra pateikiami www.cepheid.com ar www.cepheidinternational.com skirtuke SUPPORT.

Pastaba

Šiame produkte esantis jaučio serumo albuminas (BSA) buvo pagamintas išskirtinai iš jaučio plazmos Jungtinėse Amerikos Valstijose. Gyvūnai nebuvo šeriami ruminantiniais ar kitais gyvulinės kilmės baltymais; gyvūnams buvo atlikti priešmirtiniai ir pomirtiniai tyrimai. Proceso metu medžiaga nebuvo sumaišoma su kitomis gyvūninės kilmės medžiagomis.

7 Laikymas ir naudojimas

- Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus tyrimo kasetes laikykite 2–28 °C temperatūroje.
- Neatidarykite kasetės tol, kol nebūsate pasiruošę atlikti tyrimo.
- Nenaudokite kasetės, jei ji prateka ar yra drėgna.

8 Reikalingos neteikiamos medžiagos

- GeneXpert Dx sistema arba GeneXpert Infinity sistema (katalogo numeriai skiriasi priklausomai nuo konfigūracijos): GeneXpert instrumentas, kompiuteris, brūkšnių kodų skaitytuvas ir naudotojo vadovas.
GeneXpert Dx sistema: GeneXpert Dx programinės įrangos versija 4.7b ar vėlesnė.
GeneXpert Infinity-80 ir Infinity-48s sistemos: Xpertise programinės įrangos versija 6.4b ar vėlesnė.

9 Galimos neteikiamos medžiagos

Išorinę kontrolę inaktyvuoto (-ų) viruso (-ų) pavidalu galima įsigyti iš ZeptoMetrix (Buffalo, NY).

- Išorinė teigiama kontrolė: katalogo nr. #NATFRC-6C (NATrol Flu/RSV/SARS-CoV-2)
- Išorinė neigiama kontrolė: katalogo nr. #NATCV9-6C (Coxsackievirus A9)

eNAT molekulinė paėmimo ir transportavimo terpė iš Copan Italy S.p.A. (Brescia, IT):

- eNAT Molecular Collection and Preservation Medium, Copan, katalogo nr. #6U073S01
- eNAT Molecular Collection and Preservation Medium, Copan katalogo nr. #6U074S01

10 Įspėjimai ir atsargumo priemonės

10.1 Bendra informacija

- *In vitro* diagnostiniam naudojimui.
- Skirta naudoti tik skubios pagalbos atveju.
- Skirta naudoti tik pagal paskyrimą.
- Teigiami rezultatai rodo, kad A gripo, B gripo, RSV ir (ar) SARS-CoV-2 RNR yra.
- Jungtinių Amerikos Valstijų ir jų teritorijų laboratorijos privalo pranešti apie visus SARS-CoV-2 rezultatus atitinkamoms visuomenės sveikatos institucijoms.
- Su visais biologiniais mėginiais, įskaitant panaudotas kasetes, elkitės kaip su galinčiais pernešti infekcinius agentus. Kadangi nėra žinoma, kuris mėginys yra infekciškas, su visais biologiniais mėginiais reikia dirbti laikantis universaliųjų atsargumo priemonių. Mėginių naudojimo rekomendacijas teikia JAV Ligų kontrolės ir prevencijos centrai⁹ ir Klinikinių ir laboratorinių standartų institutas.¹⁰
- Dirbant su chemikalais ir biologiniais mėginiais, laikykitės savo įstaigos saugos procedūrų.
- Biologiniai mėginiai, perkėlimo priemonės bei panaudotos kasetės turi būti laikomos potencialiai pernešančiomis infekcinius agentus ir juos naudojant būtina laikytis standartinių atsargumo priemonių. Laikykitės savo įstaigos atliekų šalinimo procedūrų dėl tinkamo naudotų kasečių ir nepanaudotų reagentų išmetimo. Šios medžiagos gali demonstruoti pavojingų cheminių atliekų požymius, kuriems reikia specifinių atliekų išmetimo procedūrų pritaikymo. Jei valstybinėse ar regioninėse nuostatose tinkamo išmetimo procedūros nėra aiškiai pateikiamos, biologiniai mėginiai ir panaudotos kasetės turi būti išmetamos laikantis PSO (Pasaulio sveikatos organizacijos) rekomendacijų dėl medicininių atliekų šalinimo.
- Šis produktas nebuvo patvirtintas FDA, tačiau FDA leido jį naudoti neatidėliotais atvejais pagal EUA leidimą, skirtą naudoti įgaliotoms laboratorijoms.
- Šį gaminį leista naudoti tik SARS-CoV-2, A gripo, B gripo ir kvėpavimo takų sincitinio viruso (RSV) nukleino rūgštims aptikti ir atskirti, bet ne kitiems virusams ar patogenams.
- Šį gaminį leidžiama naudoti skubos tvarka tik tol, kol galioja deklaracija, kad egzistuoja aplinkybės, pateisinančios leidimą skubos tvarka naudoti *in vitro* diagnostiką COVID-19 aptikti ir (arba) diagnozuoti pagal Federalinio maisto, vaistų ir kosmetikos įstatymo 564 straipsnio b punkto 1 papunktį, 21 U.S.C. § 360bbb-3(b)(1), išskyrus atvejus, kai deklaracija nutraukiama arba leidimas atšaukiamas anksčiau.
- Nosiaryklės tepinėlio, nosies tepinėlio arba nosies nuoplovų ir (arba) aspirato mėginių tyrimai, naudojant Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus tyrimą, atliekami GeneXpert Dx ir GeneXpert Infinity sistemomis, gali būti vykdomi tik laboratorijose, sertifikuotose pagal 1988 m. Klinikinių laboratorijų tobulinimo pataisą (CLIA), 42 U.S.C. § 263a, kurios atitinka reikalavimus atlikti didelio arba vidutinio sudėtingumo tyrimus.
- Tirti nosiaryklės arba nosies erdmės tepinėlių mėginius, naudojant Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus tyrimą su GeneXpert Xpress sistema, leidžiama priežiūros vietoje (POC), t. y. pacientų priežiūros įstaigose, veikiančiose pagal CLIA sertifikatą, atitikties sertifikatą arba akreditacijos sertifikatą.

10.2 Mėginiai

- Mėginių transportavimo metu užtikrinkite tinkamas sąlygas, jog būtų išlaikytas mėginio integralumas (žr. 12 skyrių). Esant kitoms nei nurodyta transportavimo sąlygoms, mėginių stabilumas nebuvo vertinamas.

10.3 Tyrimas / reagentai

- Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus tyrimo kasetę atidarykite tik mėginio įdėjimo metu.
- Nenaudokite kasetės, jei ji buvo nukritusi po išėmimo iš pakuotės.
- Nepurtykite kasetės. Kasetės purtymas ar išmetimas po dangtelio atidarymo gali sukelti klaidingus rezultatus.
- Neklijuokite mėginio ID etiketės ant kasetės dangtelio ar brūkšninio kodo etiketės.
- Nenaudokite kasetės, kurios brūkšninio kodo etiketė yra pažeista.
- Nenaudokite kasetės, jei reakcijos mėgintuvėlis yra pažeistas.
- Nenaudokite reagentų pasibaigus jų galiojimo datai.
- Kiekviena vienkartinio naudojimo Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus tyrimo kasetė yra skirta vieno tyrimo atlikimui. Panaudotų kasečių nenaudokite pakartotinai.
- Vienkartinio naudojimo pipetė yra skirta vieno mėginio perkėlimui. Vienkartinių pipečių nenaudokite pakartotinai.
- Nenaudokite kasetės, jei ji yra drėgna ar jos sandarinimo plėvelė yra pažeista.
- Dėvėkite švairius laboratorinius chalatus ir pirštines. Po kiekvieno mėginio apdorojimo keiskite pirštines.
- Išsiliejus mėginiams ar kontrolėms, dėvėdami pirštines, absorbuokite popieriniu rankšluosčiu. Tuomet paveiktą vietą kruopščiai išvalykite 10% šviežiai paruoštu buitiniu chloro balikliu. Sąlyčio laikas turi būti bent dvi minutės. Įsitinkinkite, kad darbo paviršius yra sausas, tuomet baliklio likučius nuvalykite 70% denatūruotu etanoliumi. Prieš tęsiant darbą, palaukite, kol paviršius visiškai išdžius. Arba laikykitės savo įstaigos standartinių procedūrų, taikomų užteršimo ar išsiliejimo atvejais. Norint nukenksminti įrangą, laikykitės įrangos gamintojo teikiamų instrukcijų.

11 Cheminis pavojus^{11, 12}

- **Signalinis žodis: Įspėjimas**
- **UN GHS pavojaus frazės**
 - Pavojingas prarijus.
 - Gali būti kenksmingas patekęs ant odos.
 - Dirgina akis.
- **UN GHS atsargumo frazės**
 - **Prevencija**
 - Po naudojimo gerai nusiplaukite rankas.
 - **Atsakas**
 - Pasijutęs blogai, skambinkite APSINUODIJIMŲ CENTRUI ir gydytojui.
 - Atsiradus odos sudirgimui: kreipkitės medicininės pagalbos.
 - PATEKUS Į AKIS: Kelias minutes kruopščiai skalaukite vandeniu. Jei yra kontaktiniai lęšiai, juos išimkite, jei galite tai padaryti. Toliau skalaukite.
 - Jei akių sudirgimas išlieka: kreipkitės medicininės pagalbos.

12 Mėginių paėmimas, transportavimas ir laikymas

Tinkamas mėginių paėmimas, laikymas ir transportavimas yra kritinis šio tyrimo veiksmingumo faktorius. Neadekvatus mėginio paėmimas, netinkamas mėginio apdorojimas ir (ar) transportavimas gali iššaukti klaidingus rezultatus. Nosiaryklės tepinėlio paėmimo procedūra aprašyta 12.1 skyriuje, nosies tepinėlio paėmimo procedūra aprašyta 12.2 skyriuje, nosies nuoplovų / aspirato paėmimo procedūra aprašyta 12.3 skyriuje. Iki tyrimo atlikimo GeneXpert instrumento sistema, nosiaryklės tepinėliai ir nosies tepinėliai virusų transportavimo terpėje, druskos tirpale ar eNAT terpėje, kambario temperatūroje (15–30 °C) gali būti laikomi iki 48 valandų. Arba nosiaryklės tepinėliai ir nosies tepinėliai gali būti laikomi šaldytuve (2-8 °C) iki septynių dienų virusų transportavimo terpėje, fiziologiniame tirpale arba eNAT terpėje, kol bus ištirti GeneXpert prietaiso sistemoje.

Nosies nuoplovų / aspirato mėginiai virusų transportavimo terpėje ar druskos tirpale kambario temperatūroje (15-30 °C) gali būti laikomi iki 48 valandų, šaldytuve (2-8 °C) - iki septynių dienų.

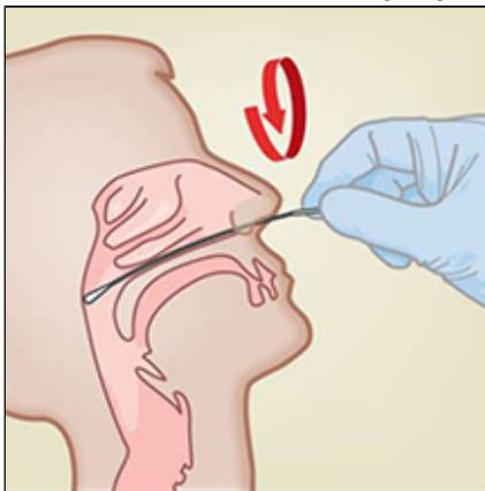
Mėginių, surinktų į druskos tirpalą ir eNAT, negalima užšaldyti.

Skaitykite CDC laikinąsias gaires, kaip rinkti, tvarkyti ir tirti klinikinius mėginius iš tiriamų asmenų dėl koronavirusinės ligos 2019 m. (COVID-19).

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html>

12.1 Nosiaryklės tepinėlio paėmimo procedūra

Tamponėlį kiškite į kiekvieną šnervę iki nosiaryklės galo (žr. 1 iliustraciją). Kelis kartus švelniai pasukiokite tamponėlį į nosiaryklės sienelės. Tamponėlį ištraukite ir įdėkite į mėgintuvėlį su 3 ml virusų transportinės terpės, 3 ml druskos tirpalo ar 2 ml eNAT. Tamponėlį nulaužkite ties nurodyta žyma ir mėgintuvėlį sandariai užkimškite.



1 iliustracija. Nosiaryklės tepinėlio paėmimo procedūra

12.2 Nosies tepinėlio paėmimo procedūra

1. Tamponėlį į kiekvieną šnervę įkiškite 1 – 1,5 cm. 3 sekundes švelniai sukiojate tamponėlį į šnervės sienelės, tuo pat metu pirštu spausdami išorinę šnervės pusę (žr.2 iliustraciją).



2 iliustracija. Nosies tepinėlio paėmimas iš pirmos šnervės

- Procedūrą pakartokite su kita šnerve, naudodami tą patį tamponėlį, pirštu spausdami išorinę šnervės pusę (3 iliustracija). Norint išvengti mėginio užteršimo, tamponėlio galiuku nelieskite kitų paviršių, tik šnervės vidų.



3 iliustracija. Nosies tepinėlio paėmimas iš antros šnervės

- Tamponėlį ištraukite ir įdėkite į mėgintuvėlį su 3 ml virusų transportinės terpės, 3 ml druskos tirpalo ar 2 ml eNAT. Tamponėlį nulaužkite ties nurodyta žyma ir mėgintuvėlį sandariai užkimškite.

12.3 Nosies nuoplovų / aspirato paėmimo procedūra

Naudodami švarią perkėlimo pipetę perpilkite 600 µl mėginio į mėgintuvėlį, kuriame yra 3 ml virusų transportavimo terpės arba fiziologinio tirpalo, ir uždarykite mėgintuvėlį.

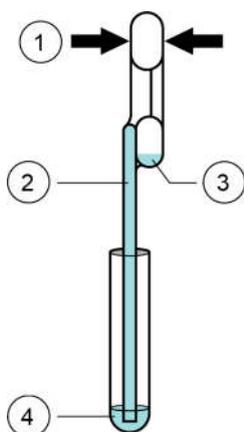
13 Procedūra

13.1 Kasetės paruošimas

Svarbu Tyrimą būtina pradėti per 30 minučių nuo mėginio įdėjimo į kasetę momento.

- Iš pakuotės išimkite kasetę.
- Patikrinkite, ar mėginio transportavimo mėgintuvėlis yra sandariai užkimštas.
- Mėginį išmaišykite transportavimo mėgintuvėlį pavartydami 5 kartus. Atkimškite mėginio transportavimo mėgintuvėlį.
- Atidarykite kasetės dangtelį.
- Perkėlimo pipetę išimkite iš įpakavimo.

6. Pilnai suspauskite perkėlimo pipetės burbulą, kol jis taps plokščias. Pilnai spauskite pipetės burbulą ir įkiškite pipetės galą į mėginio transportavimo mėgintuvėlį (žr. 4 iliustraciją).



Skaičių aprašymas

- | | |
|---|-------------------------|
| 1 | Suspauskite čia |
| 2 | Pipetė |
| 3 | Pertekliaus rezervuaras |
| 4 | Mėginys |

4 iliustracija. Perkėlimo pipetė

7. Panardinkite pipetę į skystį ir lėtai atleiskite pipetės burbulą ir užpildykite pipetę mėginiu prieš išimant ją iš mėgintuvėlio. Pertekliaus rezervuaras taip pat gali užsipildyti skysčiu (žr. 4 iliustraciją). Patikrinkite, ar pipetėje nėra burbuliukų.
8. Tam, kad perpiltumėte mėginį į kasetę, suspauskite pipetės burbulą ir išpilkite visą vamzdelyje esantį mėginio tūrį (300 µl) į didelę kasetės angą (mėginio kamerą), kaip pavaizduota 5 iliustracijoje. Pertekliaus rezervuare gali likti skysčio. Panaudotą pipetę išmeskite.



5 iliustracija. Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus kasetė (vaizdas iš viršaus)

Pastaba

Visą skystį supilkite į mėginio kamerą. Nepakankamas mėginio tūris gali būti klaidingai neigiamo rezultato priežastis.

9. Uždarykite kasetės dangtelį.

13.2 Išorinės kontrolės

9 skyriuje aprašytos išorinės kontrolės nėra tiekiamos, tačiau jas galima įsigyti ir jas naudoti laikantis vietinių, valstybinių ir federalinių akreditavimo tarnybų rekomendacijų.

Norėdami tirti Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV plus tyrimo kontrolę, atlikite šiuos veiksmus:

1. Kontrolę išmaišykite išorinės kontrolės mėgintuvėlį pavartydami 5 kartus. Atkimškite išorinės kontrolės mėgintuvėlį.
2. Atidarykite kasetės dangtelį.

3. Naudodami švarią perkėlimo pipetę, perkelkite vieną išorinės pipetės įtraukimą (300 µl) į didelę kasetės angą (mėginio kamerą), kuri pavaizduota 5 iliustracijoje.
4. Uždarykite kasetės dangtelį.

13.3 Tyrimo vykdymas

Pastaba Prieš pradėdami tyrimą, įsitikinkite, kad sistemoje yra moduliai su GeneXpert Dx 4.7b programinės įrangos versija ar vėlesne arba Infinity Xpertise programinės įrangos versija 6.4b ar vėlesne ir kad Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus tyrimo aprašymo failas (ADF) yra importuotas į programinę įrangą.

Šiame skyriuje aprašyti pagrindiniai tyrimo vykdymo su GeneXpert sistema etapai. Išsamų sistemos aprašymą rasite *GeneXpert Dx sistemos naudotojo vadove* ar *GeneXpert Infinity sistemos naudotojo vadove*.

Pastaba Etapai gali skirtis, jei sistemos administratorius pakeitė numatytąją sistemos darbo eigą.

1. Įjunkite GeneXpert instrumentą:

- **GeneXpert Dx sistema:**

Jei naudojate GeneXpert Dx instrumentą, pirmiausia įjunkite instrumentą, tada - kompiuterį. Prisijunkite prie Windows operacinės sistemos. GeneXpert Dx programinė įranga įsijungs automatiškai arba gali prirėkti dukart pele spustelėti GeneXpert Dx sparčiosios prieigos piktogramą Windows® darbalaukyje.

arba

- **GeneXpert Infinity sistema:**

Jei naudojate GeneXpert Infinity instrumentą, įjunkite instrumentą, pagal laikrodžio rodyklę pasukdami jungiklį į **ON** poziciją. Dukart paspauskite Xpertise programinės įrangos piktogramą, esančią Windows darbalaukyje – įsijungs programinė įranga.

2. Prisijunkite sistemos programinėje įrangoje. Atsidarys prisijungimo langas. Įrašykite savo naudotojo pavadinimą ir slaptažodį.
3. GeneXpert Dx sistemos lange paspauskite elementą **Create Test** (GeneXpert Dx) arba spustelėkite **Orders** ir **Order Test** (Infinity).
4. Nuskenokite arba įrašykite paciento ID. Įsitikinkite, kad paciento ID įrašėte teisingai. Paciento ID bus rodomas kairėje View Results lango pusėje ir bus susietas su tyrimo rezultatais.
5. Nuskenokite arba įrašykite mėginio ID. Įsitikinkite, kad mėginio ID įrašėte teisingai. Mėginio ID bus rodomas kairėje View Results lango pusėje ir bus susietas su tyrimo rezultatais.
6. Nuskenokite Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus kasetės brūkšninį kodą. Pagal brūkšninio kodo informaciją, programinė įranga automatiškai užpildys šių laukelių informaciją: Reagent Lot ID, Cartridge SN, Expiration Date ir Selected Assay.

Pastaba Jei Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus kasetės brūkšninio kodo nepavyksta nuskenuoti, tyrimą kartokite naudodami naują kasetę.

7. Paspauskite **Start Test** (GeneXpert Dx) arba **Submit** (Infinity), jei nėra įgalinta Auto-Submit funkcija. Atsidariusiame dialogo lange įrašykite savo slaptažodį (jei prašoma).

GeneXpert Dx instrumentas:

- a. Atidarykite instrumento modulio dureles su žybsinčia žalia lempute ir įdėkite kasetę.
- b. Uždarykite dureles. Prasidėjus tyrimui, žalia leputė nustos žybsėti. Pasibaigus tyrimui, lemputė nebešvies ir durelės atsirakins. Išimkite kasetę.
- c. Panaudotas kasetes išmeskite į atitinkamą mėginių konteinerį laikydamiesi savo įstaigos standartinės praktikos.

arba

GeneXpert Infinity sistema:

- a. Paspaudus **Submit**, sistema paprašys kasetę padėti ant konvejerio juostos. Padėkite kasetę ir paspauskite **OK**. Kasetė į instrumentą bus įkelta automatiškai, tyrimas prasidės, o panaudota kasetė bus patalpinta į atliekų talpyklą.
- b. Po visų mėginių įkėlimo, paspauskite piktogramą **End Order Test**.

Pastaba Tyrimo metu neišjunkite instrumento. GeneXpert instrumento ar kompiuterio išjungimas sustabdys tyrimo procesą.

14 Rezultatų peržiūra ir spausdinimas

Išsamios rezultatų peržiūros ir spausdinimo instrukcijos pateikiamos *GeneXpert Dx sistemos naudotojo vadove* arba *GeneXpert Infinity sistemos naudotojo vadove*.

15 Kokybės kontrolė

15.1 Vidinės kontrolės

Kiekviename tyrime yra integruota mėginio apdorojimo kontrolė (SPC) ir zondo patikros kontrolė (PCC).

Mėginio apdorojimo kontrolė (SPC) užtikrina teisingą mėginio apdorojimą. SPC tikrina, ar mėginio apdorojimas yra adekvatus. Be to, ši kontrolė aptinka su mėginiu susijusį tikro laiko PGR tyrimo inhibavimą, užtikrina tinkamas PGR sąlygas (temperatūrą ir laiką), reikalingas amplifikacijai, patikrina, ar PGR reagentai yra funkcionalūs. SPC turi būti teigiama neigiamame mėginyje ir gali būti neigiama arba teigiama teigiamame mėginyje. SPC yra sėkminga, jei atitinka patvirtintus priimtumo kriterijus.

Zondo patikros kontrolė (PCC)—prieš pradėdant PGR reakciją, GeneXpert sistema matuoja fluorescencijos signalą iš zondų ir patikrina rutuliukų rehidraciją, reakcijos mėgintuvėlio užpildymą, zondo integralumą ir dažų stabilumą. PCC yra sėkminga, jei atitinka patvirtintus priimtumo kriterijus.

15.2 Išorinės kontrolės

Išorinės kontrolės gali būti naudojamos laikantis vietinių, valstybinių ir federalinių akreditavimo tarnybų rekomendacijų.

Cepheid rekomenduoja visoms laboratorijoms, atliekant Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus tyrimą, bent su kiekviena nauja reagentų partija ir siunta atlikti išorinę kokybės kontrolę, pagal EUA.

Jei negaunami tikėtini išorinės kontrolės medžiagų rezultatai, pakartokite išorinę kontrolę prieš fiksuodami paciento rezultatus. Jei pakartojus išorinę kontrolinę medžiagą negaunami tikėtini rezultatai, kreipkitės į Cepheid techninės pagalbos skyrių.

16 Rezultatų interpretavimas

GeneXpert sistema automatiškai interpretuoja rezultatus ir juos pateikia **View Results** lange. Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus tyrimo rezultatai yra paremti atitinkamų taikinių genų aptikimu pagal nustatytus algoritmus.

Tyrimo rezultatų pateikimo formatas skiriasi priklausomai nuo atlikto tyrimo: Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus, Xpress SARS-CoV-2_Flu plus ar Xpress SARS-CoV-2.

1 lentelėje pateikiami galimi rezultatai, pasirinkus Xpert Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus tyrimo režimą.

1 lentelė. Galimi Xpert Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV rezultatai ir interpretavimas

Rezultatas	Interpretacija
SARS-CoV-2 POSITIVE	<p>SARS-CoV-2 taikinio RNR aptikta.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2 signalo Ct yra tinkamose ribose, o galutinis taškas yra virš nustatytos minimalios vertės. • SPC: netaikoma; SPC yra ignoruojama, nes įvyko SARS-CoV-2 taikinio amplifikacija. • Zondo patikra: sėkminga; zondo patikrinimas atliktas sėkmingai.
Flu A POSITIVE	<p>A gripo taikinio RNR aptikta.</p> <ul style="list-style-type: none"> • A gripo signalo Flu A1 RNR ar Flu A2 RNR taikiniui ar abiem RNR taikiniams Ct yra tinkamose ribose, o galutinis taškas yra virš nustatytos minimalios vertės. • SPC: netaikoma; SPC yra ignoruojama, nes įvyko A gripo taikinio amplifikacija. • Zondo patikra: sėkminga; zondo patikrinimas atliktas sėkmingai.
Flu B POSITIVE	<p>B gripo taikinio RNR aptikta.</p> <ul style="list-style-type: none"> • B gripo signalo Ct yra tinkamose ribose, o galutinis taškas yra virš nustatytos minimalios vertės. • SPC: netaikoma; SPC yra ignoruojama, nes įvyko B gripo taikinio amplifikacija. • Zondo patikra: sėkminga; zondo patikrinimas atliktas sėkmingai.
RSV POSITIVE	<p>RSV taikinio RNR aptikta.</p> <ul style="list-style-type: none"> • RSV signalo Ct yra tinkamose ribose, o galutinis taškas yra virš nustatytos minimalios vertės. • SPC: netaikoma; SPC yra ignoruojama, nes įvyko RSV taikinio amplifikacija. • Zondo patikra: sėkminga; zondo patikrinimas atliktas sėkmingai.
SARS-CoV-2 NEGATIVE; Flu A NEGATIVE; Flu B NEGATIVE; RSV NEGATIVE	<p>SARS-CoV-2 taikinio RNR neaptikta; A gripo taikinio RNR neaptikta; B gripo taikinio RNR neaptikta; RSV taikinio RNR neaptikta.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2, A gripo, B gripo ir RSV taikinio RNR neaptikta. • SPC: sėkminga; SPC Ct yra tinkamose ribose, o galutinis taškas yra virš nustatytos minimalios vertės. • Zondo patikra: sėkminga; zondo patikrinimas atliktas sėkmingai.
INVALID	<p>SPC neatitinka priimtinių kriterijų, visi taikiniai neaptikti. Tyrimą kartokite kaip aprašyta 17.2 skyriuje.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: nepavyko; SPC ir SARS-CoV-2, A gripo, B gripo ir RSV signalo Ct nepatenka į galiojančias ribas, o galutinis taškas yra žemiau nustatytos minimalios vertės. • Zondo patikra: sėkminga; zondo patikrinimas atliktas sėkmingai.
ERROR	<p>SARS-CoV-2, A gripo, B gripo ir RSV RNR buvimas ar nebuvimas negali būti nustatytas. Tyrimą kartokite kaip aprašyta 17.2 skyriuje.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: NĖRA REZULTATO. • A gripas: NĖRA REZULTATO. • B gripas: NĖRA REZULTATO. • RSV: NĖRA REZULTATO. • SPC: NĖRA REZULTATO. • Zondo patikra: Nesėkminga¹. Visi ar vienas zondo patikros rezultatas nesėkmingas. <p>¹ Jei mėgintuvėlio patikra yra sėkminga, klaida galėjo atsirasti, nes didžiausio slėgio riba viršijo leistiną diapazoną, nėra mėginio arba dėl sistemos komponento gedimo.</p>

Rezultatas	Interpretacija
NO RESULT	<p>SARS-CoV-2, A gripo, B gripo ir RSV RNR buvimas ar nebuvimas negali būti nustatytas. Tyrimą kartokite kaip aprašyta 17.2 skyriuje. NO RESULT reiškia, kad nebuvo surinkta pakankamai duomenų. Pavyzdžiui, proceso vykdymo metu operatorius sustabdė tyrimą.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: NĖRA REZULTATO. • A gripas: NĖRA REZULTATO. • B gripas: NĖRA REZULTATO. • RSV: NĖRA REZULTATO. • SPC: NĖRA REZULTATO. • Zondo patikra: netaikoma.
<p>Jei SPC yra neigiama, o bet kurio taikinio rezultatas yra teigiamas, visų taikinių rezultatai turi būti laikomi galiojančiais.</p>	

Je teigiamas tik vienas viruso taikiny, bet įtariama gretutinė infekcija su keliais taikiniai, mėginys turėtų būti pakartotinai iširtas kitu FDA leistinu, patvirtintu ar autorizuotu tyrimu, jei dėl gretutinės infekcijos pasikeistų klinikinis gydymas.

2 lentelėje pateikiami galimi rezultatai, pasirinkus Xpert Xpress SARS-CoV-2_Flu plus tyrimo režimą.

2 lentelė. Galimi Xpert Xpress SARS-CoV-2_Flu rezultatai ir interpretavimas

Rezultatas	Interpretacija
SARS-CoV-2 POSITIVE	<p>SARS-CoV-2 taikinio RNR aptikta.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2 signalo Ct yra tinkamose ribose, o galutinis taškas yra virš nustatytos minimalios vertės. • SPC: netaikoma; SPC yra ignoruojama, nes įvyko SARS-CoV-2 taikinio amplifikacija. • Zondo patikra: sėkminga; zondo patikrinimas atliktas sėkmingai.
Flu A POSITIVE	<p>A gripo taikinio RNR aptikta.</p> <ul style="list-style-type: none"> • A gripo signalo Flu A1 RNR ar Flu A2 RNR taikiniui ar abiem RNR taikiniams Ct yra tinkamose ribose, o galutinis taškas yra virš nustatytos minimalios vertės. • SPC: netaikoma; SPC yra ignoruojama, nes įvyko A gripo taikinio amplifikacija. • Zondo patikra: sėkminga; zondo patikrinimas atliktas sėkmingai.
Flu B POSITIVE	<p>B gripo taikinio RNR aptikta.</p> <ul style="list-style-type: none"> • B gripo signalo Ct yra tinkamose ribose, o galutinis taškas yra virš nustatytos minimalios vertės. • SPC: netaikoma; SPC yra ignoruojama, nes įvyko B gripo taikinio amplifikacija. • Zondo patikra: sėkminga; zondo patikrinimas atliktas sėkmingai.
SARS-CoV-2 NEGATIVE; Flu A NEGATIVE; Flu B NEGATIVE	<p>SARS-CoV-2 taikinio RNR neaptikta; A gripo taikinio RNR neaptikta; B gripo taikinio RNR neaptikta.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2, A gripo ir B gripo taikinio RNR neaptikta. • SPC: sėkminga; SPC Ct yra tinkamose ribose, o galutinis taškas yra virš nustatytos minimalios vertės. • Zondo patikra: sėkminga; zondo patikrinimas atliktas sėkmingai.
INVALID	<p>SPC neatitinka priimtinių kriterijų, visi taikiniai neaptikti. Tyrimą kartokite kaip aprašyta 17.2 skyriuje.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: nepavyko; SPC ir SARS-CoV-2, A gripo, B gripo signalo Ct nepatenka į galiojančias ribas, o galutinis taškas yra žemiau nustatytos minimalios vertės. • Zondo patikra: sėkminga; zondo patikrinimas atliktas sėkmingai.

Rezultatas	Interpretacija
ERROR	<p>SARS-CoV-2, A gripo, B gripo RNR buvimas ar nebuvimas negali būti nustatytas. Tyrimą kartokite kaip aprašyta 17.2 skyriuje.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: NĖRA REZULTATO. • A gripas: NĖRA REZULTATO. • B gripas: NĖRA REZULTATO. • SPC: NĖRA REZULTATO. • Zondo patikra: Nesėkminga¹. Visi ar vienas zondo patikros rezultatas nesėkmingas. <p>¹ Jei mėgintuvėlio patikra yra sėkminga, klaida galėjo atsirasti, nes didžiausio slėgio riba viršijo leistiną diapazoną, nėra mėginio arba dėl sistemos komponento gedimo.</p>
NO RESULT	<p>SARS-CoV-2, A gripo, B gripo RNR buvimas ar nebuvimas negali būti nustatytas. Tyrimą kartokite kaip aprašyta 17.2 skyriuje. NO RESULT reiškia, kad nebuvo surinkta pakankamai duomenų. Pavyzdžiui, proceso vykdymo metu operatorius sustabdė tyrimą.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: NĖRA REZULTATO. • A gripas: NĖRA REZULTATO. • B gripas: NĖRA REZULTATO. • SPC: NĖRA REZULTATO. • Zondo patikra: netaikoma.
<p>Jei SPC yra neigiama, o bet kurio taikinio rezultatas yra teigiamas, visų taikinių rezultatai turi būti laikomi galiojančiais.</p>	

Jei teigiamas tik vienas viruso taikinytis, bet įtariama gretutinė infekcija su keliais taikiniaus, mėginys turėtų būti pakartotinai ištirtas kitu FDA leistinu, patvirtintu ar autorizuotu tyrimu, jei dėl gretutinės infekcijos pasikeistų klinikinis gydymas.

3 lentelėje pateikiami galimi rezultatai, pasirinkus Xpert Xpress SARS-CoV-2 plus tyrimo režimą.

3 lentelė. Galimi Xpert Xpress SARS-CoV-2 rezultatai ir interpretavimas

Rezultatas	Interpretacija
SARS-CoV-2 POSITIVE	<p>SARS-CoV-2 taikinio RNR aptikta.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2 signalo Ct yra tinkamose ribose, o galutinis taškas yra virš nustatytos minimalios vertės. • SPC: netaikoma; SPC yra ignoruojama, nes įvyko SARS-CoV-2 taikinio amplifikacija. • Zondo patikra: sėkminga; zondo patikrinimas atliktas sėkmingai.
SARS-CoV-2 NEGATIVE	<p>SARS-CoV-2 taikinio RNR neaptikta.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2 taikinio RNR neaptikta. • SPC: sėkminga; SPC Ct yra tinkamose ribose, o galutinis taškas yra virš nustatytos minimalios vertės. • Zondo patikra: sėkminga; zondo patikrinimas atliktas sėkmingai.
INVALID	<p>SPC neatitinka priimtųjų kriterijų, SARS-CoV-2 neaptikta. Tyrimą kartokite kaip aprašyta 17.2 skyriuje.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: nepavyko; SPC ir SARS-CoV-2 signalo Ct nepatenka į galiojančias ribas, o galutinis taškas yra žemiau nustatytos minimalios vertės. • Zondo patikra: sėkminga; zondo patikrinimas atliktas sėkmingai.

Rezultatas	Interpretacija
ERROR	<p>SARS-CoV-2 RNR buvimas ar nebuvimas negali būti nustatytas. Tyrimą kartokite kaip aprašyta 17.2 skyriuje.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: NĖRA REZULTATO. • Zondo patikra: Nesėkminga¹. Visi ar vienas zondo patikros rezultatas nesėkmingas. <p>¹ Jei mėgintuvėlio patikra yra sėkminga, klaida galėjo atsirasti, nes didžiausio slėgio riba viršijo leistiną diapazoną, nėra mėginio arba dėl sistemos komponento gedimo.</p>
NO RESULT	<p>SARS-CoV-2 RNR buvimas ar nebuvimas negali būti nustatytas. Tyrimą kartokite kaip aprašyta 17.2 skyriuje. NO RESULT reiškia, kad nebuvo surinkta pakankamai duomenų. Pavyzdžiui, proceso vykdymo metu operatorius sustabdė tyrimą.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: NĖRA REZULTATO. • SPC: NĖRA REZULTATO. • Zondo patikra: netaikoma.

Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV plus tyrimas gali būti vykdomas SARS-CoV-2, gripo ir RSV aptikimui, „Select Test“ meniu pasirinkus Xpert Xpress_SARS-CoV-2_Flu_RSV plus; SARS-CoV-2 ir gripo aptikimui - pasirinkus Xpert Xpress_SARS-CoV-2_Flu plus, SARS-CoV-2 aptikimui - pasirinkus Xpert Xpress_SARS-CoV-2 plus. Xpert Xpress CoV-2 plus tyrime yra integruota ankstyvo tyrimo nutraukimo (angl. EAT) funkcija, kuri anksčiau pateikia didelio titro mėginių rezultatus, jei SARS-CoV-2 taikinio nukleino rūgšties signalas pasiekia nustatytą slenkstinę vertę prieš pilną 45 PGR ciklą įvykdymą. Kuomet SARS-CoV-2 titras yra pakankamas EAT funkcijos įsijungimui, SPC amplifikacijos kreivė gali būti nerodoma, o rezultatai - nepateikiami.

17 Pakartotinis tyrimas

17.1 Tyrimo kartojimo priežastys

Tyrimą kartokite laikydamiesi 17.2 skyriuje pateiktų instrukcijų, jei gavote vieną šių tyrimų rezultatų:

- **INVALID** rezultatas reiškia, kad SPC buvo nesėkminga. Netinkamai apdorotas mėginys, inhibuota PGR arba netinkamai paimtas mėginys.
- **ERROR** rezultatas gali būti gautas (bet neapsiribojant tuo) dėl nesėkmingos zondo patikros, sistemos komponento klaidos, mėginio nebuvimo arba dėl viršytos maksimalaus slėgio ribos.
- **NO RESULT** reiškia, kad nebuvo surinkta pakankamai duomenų. Pavyzdžiui, proceso vykdymo metu operatorius sustabdė tyrimą, nutrūko elektros tiekimas arba kasetės integralumo testas buvo nesėkmingas.

Jei išorinės kontrolės rezultatai yra kitokie nei tikėtasi, pakartokite išorinės kontrolės tyrimą ir (ar) susisiekite su Cepheid atstovu.

17.2 Pakartotinio tyrimo procedūra

Norėdami atlikti pakartotinį tyrimą negavę rezultato (**INVALID**, **NO RESULT** ar **ERROR**), naudokite naują kasetę.

Naudokite transportinės terpės mėgintuvėlyje likusį originalų mėginį arba naują išorinę kontrolę.

1. Mūvėkite naujas švarias pirštines. Paimkite naują Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV plus kasetę ir naują perkėlimo pipetę
2. Įsitikinkite, kad mėginio transportavimo ar išorinės kontrolės mėgintuvėlis yra sandariai užkimštas.
3. Transportavimo mėgintuvėlį ar išorinės kontrolės mėgintuvėlį greitai pavartykite 5 kartus. Atkimškite mėginio transportavimo ar išorinės kontrolės mėgintuvėlį.
4. Atidarykite kasetės dangtelį.
5. Naudodami švarią perkėlimo pipetę, perkelkite mėginį (vieną įtraukimą) į mėginio kamerą (didelę kasetės angą).
6. Uždarykite kasetės dangtelį.

18 Apribojimai

- Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus veiksmingumas yra patvirtintas tik su nosiaryklės mėginiais. Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV plus tyrimo veiksmingumas su kitais mėginių tipais nebuvo vertinamas, todėl veiksmingumas naudojant kitus mėginius nėra žinomas
- Nosies tepinėliai (paimti savarankiškai, prižiūrint sveikatos priežiūros paslaugų teikėjui, arba paimti sveikatos priežiūros paslaugų teikėjo) ir nosies nuoplovų / aspirato mėginiai laikomi priimtinais mėginių tipais, tinkamais naudoti su Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus testu, tačiau šių tipų mėginių veiksmingumas nenustatytas.
- Šio tyrimo efektyvumas buvo nustatytas įvertinus ribotą klinikinių mėginių skaičių. Klinikinis veiksmingumas nustatytas ne su visais cirkuliuojančiais variantais, tačiau tikimasi, kad jis atspindės vyraujančius variantus, cirkuliuojančius klinikinio vertinimo metu ir vietoje. Tyrimo metu rezultatai gali skirtis priklausomai nuo cirkuliuojančių variantų, įskaitant naujai atsiradusias SARS-CoV-2 padermes ir jų paplitimą, kuris laikui bėgant kinta.
- Šios priemonės veiksmingumas nebuvo vertinamas nuo COVID-19 paskiepytoje populiacijoje.
- Kaip ir atliekant bet kurį molekulinį tyrimą, taikinio regione esančios mutacijos gali turėti įtakos Xpert XpressCoV-2/Flu/RSV plus pradmens ir (arba) zondo susirišimui, todėl viruso aptikti nepavyks.
- Šiuo tyrimu negalima atmesti kitų bakterijų ar virusų sukeltų ligų.
- Šio tyrimo veiksmingumas buvo patvirtintas naudojant procedūras, pateiktas šiame pakuotės aprašyme. Šių procedūrų modifikacijos gali neigiamai paveikti tyrimo veiksmingumą.
- Klaidingi rezultatai gali atsirasti dėl netinkamo mėginio surinkimo, mėginio surinkimo procedūros nesilaikymo, netinkamo mėginio paruošimo ar laikymo, technikinių klaidų, ar mėginių sumaišymo. Norint išvengti klaidingų rezultatų, būtina laikytis šiame pakuotės aprašyme pateiktų instrukcijų.
- Gali būti gauti klaidingai neigiami rezultatai, jei viruso kiekis yra mažesnis už analitinę aptikimo ribą.
- Neigiami rezultatai neatmeta SARS-CoV-2, gripo ar RSV infekcijos galimybės ir vien juo negalima remtis skiriant gydymą ar nukreipiant pacientą tolimesniems veiksams.
- Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus testo rezultatai turėtų būti siejami su klinikine anamneze, epidemiologiniais duomenimis ir kitais gydytojui prieinamais duomenimis.
- Virusų nukleino rūgštis gali išlikti *in vivo*, nepriklausomai nuo viruso užkrečiamumo. Analitės taikinio (-ių) aptikimas nereiškia, kad atitinkamas (-i) virusas (-ai) yra infekcinis (-iai) arba klinikinių simptomų sukėlėjas (-ai).
- Šis tyrimas buvo įvertintas tik su žmogaus mėginio medžiaga.
- Šis tyrimas yra kokybinis ir nepateikia kiekybinės aptikto organizmo kiekio vertės.
- Šis tyrimas nebuvo įvertintas infekcijos gydymui stebėti.
- Šis tyrimas nebuvo vertinamas su pacientais, neturinčiais kvėpavimo takų infekcijos požymių ir simptomų.
- Šis tyrimas nebuvo įvertintas atliekant kraujo ar kraujo produktų atrankinę patikrą dėl SARS-CoV-2, gripo ar RSV.
- Interferuojančių medžiagų poveikis buvo įvertintas tik toms medžiagoms, kurios išvardytos etiketėje. Kitų, nei aprašyta, medžiagų interferencija gali lemti klaidingus rezultatus.
- Analitinių tyrimų su simuliuotais mėginiais su gretutinėmis infekcijomis rezultatai parodė, kad esant mažoms koncentracijoms (~3X LoD), kai gripo A koncentracija yra >1,7e5 RNR kopijų/ml arba 1,7e6 RNR kopijų/ml, gali atsirasti konkurencinė B gripo arba RSV A interferencija. Be to, kai SARS-CoV-2 koncentracija yra >1e5 RNR kopijų/ml, esant mažai koncentracijai (~3X LoD) gali atsirasti konkurencinė B gripo interferencija.
- Dėl kryžminio reaktyvumo su kitais nei čia aprašyti kvėpavimo takų organizmais rezultatai gali būti klaidingi.
- Dėl neseniai paciento gautų FluMist® ar kitų gyvū susilpnintų gripo vakcinų poveikio rezultatai gali būti netikslūs.
- 15 % (m/V) koncentracijos Zicam gali trukdyti aptikti mažus B gripo ir A RSV kiekius.
- Mėginių, surinktų į druskos tirpalą ir eNAT, negalima užšaldyti.
- Kadangi Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus tyrimas nediferencijuoja N2, RdRP ir E genų taikinių, kitų B linijos betakoronaviruso genties koronavirusų, įskaitant SARS-CoV, buvimas gali sukelti klaidingai teigiamą rezultatą. Nė vienas iš šių kitų koronavirusų šiuo metu necirkuliuoja žmonių populiacijoje.
- Šis tyrimas neskirtas RSV pogrupiams, A gripo potipiems ar B gripo linijoms atskirti. Jei reikia atskirti konkrečius RSV ar gripo potipius ir padermes, reikia atlikti papildomus tyrimus, pasikonsultavus su valstybiniais ar vietiniais visuomenės sveikatos skyriais.

19 Leidimų išdavimo sąlygos laboratorijoms ir pacientų priežiūros įstaigoms

Cepheid Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus įgaliojimą kartu su patvirtintu informaciniu lapeliu sveikatos priežiūros paslaugų teikėjams, patvirtintu informaciniu lapeliu pacientams ir patvirtinta etikete galima rasti FDA interneto svetainėje:

<https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-disease-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/in-vitro-diagnostics-euas>.

Tačiau siekiant padėti klinikinėms laboratorijoms ir (arba) pacientų priežiūros įstaigoms, naudojančioms Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus (įgaliojime vadinamas "Jūsų gaminiu"), toliau pateikiamos atitinkamos autorizacijos sąlygos.

- Įgaliotosios laboratorijos^a, naudojančios jūsų gaminį, prie tyrimų rezultatų ataskaitų turi pridėti visus patvirtintus informacinius lapus. Esant ypatingoms aplinkybėms, gali būti naudojami kiti tinkami šių informacinių lapų platinimo būdai, įskaitant žiniasklaidą.
- Įgaliotosios laboratorijos, naudojančios jūsų gaminį, privalo jį naudoti taip, kaip nurodyta ženkliniame. Nukrypti nuo patvirtintų procedūrų, įskaitant patvirtintas priemones, patvirtintus ekstrakcijos metodus, patvirtintus klinikinių mėginių tipus, patvirtintas kontrolines medžiagas, patvirtintus kitus pagalbinus reagentus ir patvirtintas medžiagas, reikalingas Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus tyrimui naudoti, neleidžiama.
- Įgaliotosios laboratorijos, gavusios jūsų produktą, prieš pradėdamos tyrimus turi pranešti atitinkamoms visuomenės sveikatos institucijoms apie savo ketinimą naudoti jūsų produktą.
- Įgaliotosios laboratorijos, naudojančios jūsų gaminį, turi būti nustačiusios tyrimų rezultatų pranešimo sveikatos priežiūros paslaugų teikėjams ir atitinkamoms visuomenės sveikatos priežiūros institucijoms tvarką.
- Įgaliotosios laboratorijos turi rinkti informaciją apie jūsų gaminių veiksmingumą ir pranešti DMD/ OHT7- OIR/OPEQ/CDRH (e. paštas: CDRH-EUA-Reporting@fda.hhs.gov) ir Cepheid (+1 888 838 3222 ar techsupport@cepheid.com) apie visus įtariamus klaidingai teigiamus ar klaidingai neigiamus rezultatus ir reikšmingus nukrypimus nuo nustatytų veiksmingumo charakteristikų.
- Visi operatoriai, naudojantys jūsų gaminį, turi būti tinkamai apmokyti AT-PGR metodų, dirbti su šiuo rinkiniu naudodami tinkamas asmenines apsaugos priemones ir naudoti gaminį pagal patvirtintą ženklinį.
- Cepheid, įgalioti platintojai ir įgaliotos laboratorijos, naudojančios jūsų gaminį, privalo užtikrinti, kad visi su šia EUA susiję įrašai būtų saugomi tol, kol FDA nepraneš kitaip. Pateikus prašymą, tokie įrašai bus prieinami FDA, kad ji galėtų juos patikrinti.

^a Įgaliojime „įgaliotosios laboratorijos“ vadinamos taip: (1) nosiaryklės tepinėlio, nosies tepinėlio arba nosies nuoplovų ir (arba) aspirato mėginių tyrimas naudojant Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus tyrimą, atliekamą GeneXpert Dx ir GeneXpert Infinity sistemomis, gali būti atliekamas tik laboratorijose, sertifikuotose pagal 1988 m. Klinikinių laboratorijų tobulinimo pataisas (CLIA), 42 U.S.C. § 263a, kurios atitinka reikalavimus atlikti didelio ar vidutinio sudėtingumo tyrimus, ir (2) nosiaryklės ar nosies tepinėlių tyrimus naudojant Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus tyrimą, atliekamą GeneXpert Xpress sistemoje, leidžiama atlikti sveikatos priežiūros vietoje (POC), t. y. pacientų priežiūros įstaigose, veikiančiose pagal CLIA sertifikatą, atitikties sertifikatą arba akreditacijos sertifikatą.

20 Veiksmingumo charakteristikos

20.1 Klinikinis vertinimas

Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus tyrimo veiksmingumas buvo įvertintas naudojant archyvinčius klinikinius nosiaryklės (NP) tepinėlius virusų transportavimo terpėje arba universalioje transportavimo terpėje. Archyvuoti mėginiai buvo atrenkami iš eilės pagal datą ir žinomą analitės rezultatą. Iš viso atsitiktinės atrankos būdu ir akiai ištyrus Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus kartu su FDA patvirtintu SARS-CoV-2 AT-PGR tyrimu ir FDA patvirtintu gripo/RSV molekulinio tyrimu buvo ištirti 279 NP tepinėlių mėginiai.

Teigiamo atitikimo procentas (PPA) ir neigiamo atitikimo procentas (NPA) buvo nustatomi lyginant Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV plus tyrimo rezultatus su FDA patvirtinto SARS-CoV-2 AT-PGR tyrimo rezultatais dėl SARS-CoV-2 taikinio ir FDA patvirtinto gripo / RSV molekulinio tyrimo rezultatais dėl A gripo, B gripo ir RSV taikinių.

Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV plus demonstravo 100,00% PPA ir 100,0% NPA dėl SARS-CoV-2; 100,0% ir 100,0% dėl A gripo; 100,0% ir 100,0% dėl B gripo; 100,0% ir 100,0% dėl RSV (4 lentelė). Nenustatymo dažnis su Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus tyrimu buvo 1,4 % (4/279).

4 lentelė. Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus veiksmingumo rezultatai

Taikinys	Mėginių skaičius	TP	FP	TN	FN	PPA (95% CI)	NPA (95% CI)
SARS-CoV-2	279	66	0	213	0	100,0% (94,5% - 100,0%)	100,0% (98,2% - 100,0%)
A gripas	264	51	0	213	0	100,0% (93,0% - 100,0%)	100,0% (98,2% - 100,0%)
B gripas	264	46	0	218	0	100,0% (92,3% - 100,0%)	100,0% (98,3% - 100,0%)
RSV	264	47	0	217	0	100,0% (92,4% - 100,0%)	100,0% (98,3% - 100,0%)

TP: teisingai teigiami; FP: klaidingai teigiami; TN: teisingai neigiami; FN: klaidingai neigiami; CI: pasikiovimo intervalas.

20.2 Analitinis jautrumas (aptikimo riba)

Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus tyrimo analitinis jautrumas pirmiausia buvo įvertintas naudojant dvi reagentų partijas, atliekant septynių kvėpavimo takų virusų (NATrol SARS-CoV-2, Flu A H1, Flu A H3, Flu B Victoria linijos, Flu B Yamagata linijos, RSV A ir RSV B) ribinio praskiedimo bandymus bendroje neigiamo klinikinio NP tepinėlio matricijoje pagal Klinikinių ir laboratorinių standartų instituto (CLSI) dokumento EP17-A2 rekomendacijas. Apskaičiuotos LoD vertės, nustatytos pagal Probit regresijos analizę, buvo patikrintos naudojant dvi Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus reagentų partijas. Patvirtintos tirtų virusų LoD vertės apibendrintos 5 lentelėje.

5 lentelė. Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus aptikimo riba

Virusas / padermė	LoD koncentracija
SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020)	138 kopijos/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 TCID 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

20.3 Analitinis reakingumas (įtraukiamumas)

Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus įtraukiamumas buvo įvertintas 2021 m. birželio 30 d., naudojant tyrimo amplikonų *in silico* analizę pagal 1 566 123 SARS-CoV-2 sekas, esančias GISAID genų duomenų bazėje trims taikiniams: E, N2 ir RdRP.

Analizuojant E taikinį, 1626 sekos buvo pašalintos dėl dviprasmiškų nukleotidų, todėl bendras sekų skaičius sumažėjo iki 1 564 497 sekos. Iš 1 564 497 GISAID sekų 1 555 036 (99,4 %) tiksliai sutapo su SARS-CoV-2 E tiksliniu amplikonu, gautu atlikus Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus tyrimą. Atskirų nukleotidų nesutapimai buvo pastebėti 9 406 (0,5 %) sekose ir du nesutapimai - 55 sekose. Iš 55 sekų, turinčių dvi ar daugiau nesutapimų, 16 sekų buvo 2 nesutapimai priekinio pradmens srityje, o trijose sekose buvo 2 nesutapimai zondo srityje. Šie dvigubi nesutapimai gali turėti įtakos zondui arba atvirkštiniam pradmens surišimui.

Analizuojant N2 taikinį, 2046 sekos buvo pašalintos dėl dviprasmiškų nukleotidų, todėl bendras sekų skaičius sumažėjo iki 1 564 077 sekų. Iš 1 564 077 GISAID sekų 1 511 700 (96,65 %) tiksliai sutapo su SARS-CoV-2 N2 tiksliniu amplikonu, gautu atlikus Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus tyrimą. Atskirų nukleotidų nesutapimai buvo pastebėti 50466 sekose ir du ar trys nesutapimai - 1911 sekų. Iš 31 sekos su trimis variantų pozicijomis, penkiose sekose du iš nesutapančių nukleotidų yra zondo srityje, o dvejose sekose du iš nesutapančių nukleotidų yra atvirkštinio pradmens srityje. Šie dvigubi nesutapimai gali turėti įtakos zondui arba atvirkštiniam pradmens surišimui. Manoma, kad nė vienas iš kitų nesutapimų neturės neigiamo poveikio tyrimo rezultatams.

RdRP amplifikuojama naudojant pusiau įterptą pradmens ir zondo rinkinį; *in silico* analizei naudojamas tik vidinis amplikonas. Analizuojant RdRP taikinį, 3616 sekų buvo pašalintos dėl dviprasmiškų nukleotidų, todėl bendras sekų skaičius sumažėjo iki 1 565 149 sekų. Iš 1 565 149 GISAID sekų 1 550 310 (99,05 %) tiksliai sutapo su SARS-CoV-2 RdRP tiksliniu amplikonu, gautu atlikus Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus tyrimą. Atskirų nukleotidų nesutapimai buvo pastebėti 14791 sekoje ir du ar daugiau nesutapimų - 48 sekose. Dvi sekos turėjo 5 nesutapimus, trys iš jų yra zondo srityje ir dvi - atvirkštinio pradmens srityje, o 19 sekų turėjo du nukleotidų nesutapimus priekinio pradmens arba zondo srityje. Šie nesutapimai gali turėti įtakos zondui arba atvirkštiniam pradmens surišimui. Manoma, kad nė vienas iš kitų nesutapimų neturės neigiamo poveikio tyrimo rezultatams.

Be SARS-CoV-2 pradmens ir zondų *in silico* analizės, Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus tyrimo įtraukiamumas buvo įvertintas atliekant bandymus su keliomis SARS-CoV-2, A H1N1 gripo (sezoninio iki 2009 m.), A H1N1 gripo (pandeminio 2009 m.) padermėmis, A gripo H3N2 (sezoninis), A paukščių gripo (H5N1, H5N2, H6N2, H7N2, H7N3, H2N2, H7N9 ir H9N2), B gripo (Victoria ir Yamagata linijų padermės) ir kvėpavimo takų sincitinio viruso A ir B pogrūpių (RSV A ir RSV B), kurių lygis artimas analitiniams LoD. Šiame tyrime Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus tyrimu iš viso buvo iširtos 84 padermės: 5 SARS-CoV-2 viruso padermės,

4 SARS-CoV-2 *in vitro* RNR transkriptai, atstovaujantys variantines padermes, 69 gripo virusai (48 gripo A ir 21 gripo B) ir 6 RSV padermės (4 RSVA ir 2 RSV B). Kiekviena padermė buvo tirama trimis pakartojimais. Visų trijų pakartojimų visų SARS-CoV-2, gripo ir RSV padermių tyrimai buvo teigiami. Rezultatų santrauka pateikiama 6 lentelėje.

6 lentelė. Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus tyrimo analitinis reaktingumas (įtraukiamumas)

Virusas	Padermė	Tirtas titras	SARS-CoV-2	A gripas	B gripas	RSV
SARS-CoV-2	NATtrol SARS-CoV-2 USA-WA1/2020	412 kopijų/ml	TEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
	SARS-CoV-2/Hong Kong/VM20001061/2020	0,5 TCID ₅₀ /ml	TEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
	SARS-CoV-2/Italy-INMI1	4 TCID ₅₀ /ml	TEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
	SARS-CoV-2/South_Africa/KRISP-K005325/2020	0,2 TCID ₅₀ /ml	TEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
	SARS-CoV-2/England/204820464/2020	0,5 TCID ₅₀ /ml	TEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
	SARS-CoV-2 RNA USA/WA2/2020(C09) ^a	100 kopijų/ml	TEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
	SARS-CoV-2RNA/England/205041766/2020(C14) ^a	100 kopijų/ml	TEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
	SARS-CoV-2 RNA /England/MILK-9E05B3/2020 (C15) ^a	200 kopijų/ml	TEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
	SARS-CoV-2 RNA /Japan (Brazil)/IC-0564/2021 (C17) ^a	100 kopijų/ml	TEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
A gripas H1N1 (iki 2009 m.)	A/swine/Iowa/15/30	30 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/WS/33	5,0 CEID ₅₀ /ml	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/PR/8/34	20 CEID ₅₀ /ml	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/Mal/302/54	0,156 CEID ₅₀ /ml	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/Denver/1/57	10 CEID ₅₀ /ml	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/New Jersey/8/76	5,0 CEID ₅₀ /ml	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/New Caledonia/20/1999	0,10 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/New York/55/2004	30 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/Solomon Island/3/2006	0,0159 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/Taiwan/42/06	0,0159 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/Brisbane/59/2007	0,060 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
A/Swine/NY/02/2009	20 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.	
A gripas H1N1 (2009 m. pandemija)	A/Colorado/14/2012	0,13 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/Michigan/45/2015	100 CEID ₅₀ /ml	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/Iowa/53/2015	100 CEID ₅₀ /ml	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/Michigan/272/2017	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.

Virusas	Padermė	Tirtas titras	SARS-CoV-2	A gripas	B gripas	RSV
	A/Idaho/07/2018	0,0159 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/Wisconsin/505/2018	0,25 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/Hawaii/66/2019	100 CEID ₅₀ /ml	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/Indiana/02/2020	netaikoma ^b	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
A gripas H3N2 (sezoninis)	A/Aichi/2/68	2,0 CEID ₅₀ /ml	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/Hong Kong/8/68	2,0 CEID ₅₀ /ml	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/Port Chalmers/1/73	100 CEID ₅₀ /ml	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/Hawaii/15/2001	100 CEID ₅₀ /ml	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/Wisconsin/67/05 ^c	0,22 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/Brisbane/10/2007	0,025 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/Minnesota/11/2010	30 CEID ₅₀ /ml	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/Indiana/08/2011	0,25 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/Texas/50/2012	0,050 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/Alaska/232/2015	20 CEID ₅₀ /ml	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/Singapore/ INFIMH-16-0019/2016	20 CEID ₅₀ /ml	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/Texas/71/2017	1,0 FFU/ml	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/Kansas/14/2017	1,0 FFU/ml	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/Wisconsin/04/2018	1,0 FFU/ml	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/Arizona/45/2018	2,0 FFU/ml	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
A/Hong Kong/45/2019	2,0 FFU/ml	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.	
A tipo paukščių gripas ^d	A/Mallard/NY/6750/78 (H2N2)	<1 pg/μl	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/duck/Hunan/ 795/2002 (H5N1)	<1 pg/μl	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/Vietnam/1194/ 2004 (H5N1)	<1 pg/μl	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/Anhui/01/ 2005 (H5N1)	<1 pg/μl	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/Japanese white eye/Hong Kong/1038/2006 (H5N1)	<1 pg/μl	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/mallard/WI/34/75 (H5N2)	<1 pg/μl	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/chicken/CA431/00 (H6N2)	<1 pg/μl	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/duck/LTC-10-82743 (H7N2)	<1 pg/μl	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/chicken/New Jersey/15086/3 (H7N3)	<1 pg/μl	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/Anhui/1/2013 (H7N9)	0,612 ng/μl	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
	A/Shanghai/1/ 2013 (H7N9)	netaikoma ^a	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.

Virusas	Padermė	Tirtas titras	SARS-CoV-2	A gripas	B gripas	RSV
	A/chicken/Korea/38349-p96323/1996 (H9N2)	<1 pg/μl	NEIG.	TEIG.	NEIG.	NEIG.
B gripas	B/Lee/40	1,0 FFU/ml	NEIG.	NEIG.	TEIG.	NEIG.
	B/Allen/45	0,25 CEID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	TEIG.	NEIG.
	B/GL/1739/54	0,50 CEID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	TEIG.	NEIG.
	B/Maryland/1/59	1,0 CEID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	TEIG.	NEIG.
	B/Taiwan/2/62	1,0 CEID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	TEIG.	NEIG.
	B/Hong Kong/5/72	1,0 CEID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	TEIG.	NEIG.
B gripo Victoria linija	B/Panama/45/90	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	TEIG.	NEIG.
	B/Malaysia/2506/04	0,025 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	TEIG.	NEIG.
	B/Florida/02/06	0,025 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	TEIG.	NEIG.
	B/Brisbane/60/2008	0,05 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	TEIG.	NEIG.
	B/Maryland/15/2016	0,25 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	TEIG.	NEIG.
	B/Colorado/6/2017	0,25 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	TEIG.	NEIG.
	B/Hawaii/01/2018	8,0 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	TEIG.	NEIG.
	B/Missouri/12/2018(NA D197E)	10 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	TEIG.	NEIG.
	B/Washington/02/2019	60 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	TEIG.	NEIG.
B gripo Yamagata linija	B/Florida/07/2004	0,50 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	TEIG.	NEIG.
	B/Florida/04/06	0,25 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	TEIG.	NEIG.
	B/Wisconsin/01/2010	0,50 CEID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	TEIG.	NEIG.
	Influenza B/Wisconsin/10/2016	20 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	TEIG.	NEIG.
	B/Indiana/17/2017	10 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	TEIG.	NEIG.
	B/Oklahoma/10/2018	10 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	TEIG.	NEIG.
RSV A	RSV-A/NY	0,386 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	TEIG.
	RSV-A/WI-629.8.2/2007	0,50 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	TEIG.
	RSV-A/WI/629-11-1_2008	0,50 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	TEIG.
	RSV-A, Strain: 4/2015 Isolate #1	0,25 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	TEIG.
RSV B	RSV-B/WV14617/85	0,10 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	TEIG.
	RSV-B-CH93(18)-18-01	0,10 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	TEIG.

^a *In vitro* RNR transkriptai

^b A/Indiana/02/2020 virusas neturėjo titro ir buvo 100 000 kartų praskiestas imituotoje foninėje matricioje.

^c Vieno trijų pakartojimų rezultatas buvo ERROR. Tyrimas buvo sėkmingai pakartotas, buvo gauti trys galiojantys pakartojimai.

^d A paukščių gripo virusams buvo naudojama išgryninta virusinė RNR imituotoje foninėje matricioje dėl biologinės saugos taisyklių.

^e Inaktyvuoti A (H7N9) paukščių gripo virusai be viruso titro buvo 100 000 kartų praskiesti imituotoje foninėje matricioje dėl biologinės saugos taisyklių.

20.4 Analitinis specifiškumas (išskirtinumas)

Galimų kryžminių reakcijų su visais 7 lentelėje išvardytais organizmais *in silico* analizė buvo atlikta atskirai atvaizduojant SARS-CoV-2 pradmenis ir zondus Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus tyrime pagal sekas, atsisiųstas iš GISAID duomenų bazės. E pradmenys ir zondai nėra specifiniai SARS-CoV-2 ir jais galima aptikti žmogaus ir šikšnosparnių SARS koronavirusą. Atlikus *in silico* analizę, nenumatoma jokio galimo nenumatyto kryžminio reaktyvumo su 7 lentelėje išvardytais organizmais.

7 lentelė. Mikroorganizmai, analizuoti atliekant SARS-CoV-2 taikinio *in silico* analizę

Tos pačios genetinės šeimos mikroorganizmai	Didelio prioriteto organizmai
Žmogaus koronavirusas 229E	Adenovirusas (pvz. C1 Ad. 71)
Žmogaus koronavirusas OC43	Žmogaus metapneumovirusas (MPV)
Žmogaus koronavirusas HKU1	Paragripo virusai 1-4
Žmogaus koronavirusas NL63	A gripas
SARS-koronavirusas	B gripas
MERS-koronavirusas	Gripas C
Šikšnosparnių koronavirusas	Enterovirusas (pvz. EV68)
	Respiracinis sincitinis virusas
	Rinovirusas
	<i>Chlamydomydia pneumoniae</i>
	<i>Haemophilus influenzae</i>
	<i>Legionella pneumophila</i>
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	<i>Streptococcus pyogenes</i>
	<i>Bordetella pertussis</i>
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)
	Parechovirusas
	<i>Candida albicans</i>
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
	<i>Legionella pneumophila</i>
	<i>Bacillus anthracis</i> (juodligė)
	<i>Moraxella catarrhalis</i>
	<i>Neisseria elongata</i> ir <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> (Q karštinė)

Tos pačios genetinės šeimos mikroorganizmai	Didelio prioriteto organizmai
	<i>Staphylococcus aureus</i>

Be SARS-CoV-2 pradmenų ir zondų kryžminio reaktyvumo *in silico* analizės, Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus tyrimo analitinis specifiškumas buvo įvertintas atliekant 48 mikroorganizmų, apimančių 4 žmogaus koronavirusus, 1 MERS koronavirusą ir 43 kvėpavimo takų patogenus ar dažniausiai nosiaryklėje aptinkamus patogenus. Grupė buvo tiriama su skirtingais mikroorganizmų kaupiniais; jei kaupinio rezultatas būtų teigiamas, kiekvienas kaupinio narys būtų tiriamas atskirai. Kiekvienas kaupinys buvo tiriamas trigubu pakartojimu. Mėginys buvo laikomas neigiamu, jei visi trys pakartojimai buvo neigiami. Bakterijų ir mielių padermės buvo tiriamos $\geq 1 \times 10^6$ CFU/ml koncentracija, išskyrus *Chlamydia pneumoniae*, kurios koncentracija buvo $1,2 \times 10^6$ IFU/ml, ir *Lactobacillus reuteri*, kurios koncentracija buvo 5×10^7 kopijų/ml genominės DNR. Tirtų virusų koncentracija buvo $\geq 1 \times 10^5$ TCID₅₀/ml. Analitinis specifiškumas buvo 100%. Rezultatų santrauka pateikiama 8 lentelėje.

8 lentelė. Tirti kvėpavimo takų mikroorganizmai ir žmogaus koronavirusas, koncentracijos ir Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus rezultatai

Padermė	Tirta koncentracija	SARS-CoV-2	A gripas	B gripas	RSV
Neigiama kontrolė	netaikoma	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
Teigiama kontrolė	netaikoma	TEIG.	TEIG.	TEIG.	TEIG.
Žmogaus koronavirusas NL63	1,17e5 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
MERS-koronavirusas	1,17e5 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
Žmogaus koronavirusas 229E	1,21e5 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
Žmogaus koronavirusas OC43	1,02e5 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
Žmogaus koronavirusas HKU1	1,23e6 kopijų/ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
Adenoviruso tipas 1	4,07e5 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
Adenoviruso tipas 7	1,14e5 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
Citomegalovirusas	1,0e5 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
Echovirusas	1,14e5 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
Enterovirusas	2,80e5 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
Epštein Baro virusas	5,60e6 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
HSV	1,97e5 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
Žmogaus metapneumovirusas	4,07e5 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
Žmogaus paragripo tipas 1	1,0e5 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
Žmogaus paragripo tipas 2	1,2e5 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
Žmogaus paragripo tipas 3	1,2e5 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
Žmogaus paragripo tipas 4	1,19e6 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
Tymai	1,2e5 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
Epideminio parotito virusas	1,2e5 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
Rinoviruso tipas 1A	1,0e5 TCID ₅₀ /ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1,30e7 CFU/ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
<i>Bordetella pertussis</i>	6,40e7 CFU/ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.

Padermė	Tirta koncentracija	SARS-CoV-2	A gripas	B gripas	RSV
<i>Burkholderia cepacia</i>	1,90e8 CFU/ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
<i>Candida albicans</i>	6,30e6 CFU/ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
<i>Candida parapsilosis</i>	1,45e6 CFU/ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
<i>Citrobacter freundii</i>	1,73e8 CFU/ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
<i>Corynebacterium sp.</i>	1,27e7 CFU/ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
<i>Enterococcus faecalis</i>	5,87e7 CFU/ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
<i>Escherichia coli</i>	1,55e8 CFU/ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
<i>Hemophilus influenzae</i>	6,62e6 CFU/ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
<i>Lactobacillus reuteri</i>	5,0e7 kopijų/ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
<i>Legionella spp.</i>	1,42e8 CFU/ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2,46e6 CFU/ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2,7e6 CFU/ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
<i>Neisseria meningitidis</i>	4,2e6 CFU/ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
<i>Neisseria mucosa</i>	1,0e8 CFU/ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
<i>Propionibacterium acnes</i>	8,25e7 CFU/ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,05e7 CFU/ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2,66e6 CFU/ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
<i>Staphylococcus aureus</i>	5,87e7 CFU/ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2,47e7 CFU/ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,75e7 CFU/ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2,26e7 CFU/ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
<i>Streptococcus pyogenes</i>	9,0e6 CFU/ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
<i>Streptococcus salivarius</i>	4,19e6 CFU/ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
<i>Streptococcus sanguinis</i>	8,67e6 CFU/ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	1,20e6 CFU/ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.
<i>Mycobacterium tuberculosis (avirulentinė)</i>	1,20e6 CFU/ml	NEIG.	NEIG.	NEIG.	NEIG.

20.5 Mikrobinė interferencija

Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus tyrimo mikrobinė interferencija dėl bakterijų ar virusų padermių, kurios gali būti aptinkamos žmogaus viršutinių kvėpavimo takų mėginiuose, buvo įvertinta tiriant 10 mikroorganizmų, kuriuos sudarė 7 virusų padermės ir 3 bakterijų padermės, grupę. Mėginius sudarė SARS-CoV-2, A gripo, B gripo, RSV A ar RSV B virusai, pasėti 3 kartus didesniu nei aptikimo riba (LoD) kiekiu į imituojamą nosiaryklės (NPS) / nosies (NS) tepinėlio matricą, esant IC tipo adenovirusui, žmogaus koronavirusui OC43, 1A tipo rinovirusui, žmogaus metapneumovirusui, 1, 2 ir 3 tipų žmogaus paragripo virusui (kiekvienas pasėtas 1x10⁵ vnt./ml), *Hemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* ir *Staphylococcus epidermidis* (kiekvienas pasėtas 1x10⁷ CFU/ml).

8 teigiamų mėginių kopijos buvo tiriamos su kiekvienu taikinio virusu (SARS-CoV-2, A gripu, B gripu, RSV A ar RSV B) ir kiekvienu galimos mikrobinės interferencijos padermės deriniu. Naudojant Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus testą, visi 8 iš 8 teigiamų kartotinių mėginių buvo identifikuoti teisingai. Komensalinių virusų ar bakterijų padermių interferencijos nepastebėta.

20.6 Konkurencinė interferencija

Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus tyrimo konkurencinė interferencija, kurią gali sukelti gretutinės infekcijos, buvo vertinama tiriant atskirų SARS-CoV-2, gripo A, gripo B arba RSV padermių mėginius, kurių LoD yra 3 kartus didesnis, esant skirtingoms taikinio padermėms, kurių koncentracija imituotoje foninėje matricijoje yra didesnė. SARS-CoV-2 (inaktyvuotas USA-WA1/2020) koncentracija, esant 3X LoD, buvo 414 kopijų/ml, gripo A/Idaho/072018 - 0,021 TCID₅₀/ml, gripo B/Washington/2/2019 - 38,7 CEID₅₀/ml, RSV A/2/Australia/61 - 0,99 TCID₅₀/ml, RSV B/9320/MA/77 - 1,11 TCID₅₀/ml. Konkurencinės padermės buvo vertinamos esant 105 ar didesniai titrai (kopijų/ml, TCID₅₀/ml, CEID₅₀/ml arba PFU/ml). Atitinkama gripo ir RSV padermių RNR koncentracija (kopijos/ml) buvo nustatyta naudojant skaitmeninę PGR (ddPGR). Kiekvienos tikslinės padermės ir kiekvienos konkurencinės padermės kombinacijos buvo tiriamos 3 kartus. Didelės koncentracijos virusas neturi konkurencinio slopinamojo poveikio, jei 3 iš 3 taikinio padermės kartotinių rezultatai yra teigiami. Jei buvo gauta mažiau nei 3 iš 3 teigiamų kartotinių, konkuruojančio viruso koncentracija buvo mažinama 10 kartų, kol interferencija nebebuvo stebėta. Toliau pateikta rezultatų santrauka.

9 lentelė. Konkurencinės interferencijos tyrimo su didele A gripo koncentracija santrauka

Tirti virusai ties 3X LoD	Interferuojantis virusas	Teisingi rezultatai (n/3)			
		prie 1,7e8 RNR kopijų/ml	prie 1,7e7 RNR kopijų/ml	prie 1,7e6 RNR kopijų/ml	prie 1,7e5 RNR kopijų/ml
B gripas	A gripas	0/3	0/3	2/3	3/3
RSV A		0/3	0/3	3/3	Netirta
RSV B		3/3	Netirta	Netirta	Netirta
SARS-CoV-2		3/3	Netirta	Netirta	Netirta

10 lentelė. Konkurencinės interferencijos tyrimo su didele B gripo koncentracija santrauka

Tirti virusai ties 3X LoD	Interferuojantis virusas	Teisingi rezultatai (n/3) prie 1,4e5 RNR kopijų/ml
A gripas	B gripas	3/3
RSV A		3/3
RSV B		3/3
SARS-CoV-2		3/3

11 lentelė. Konkurencinės interferencijos tyrimo su didele RSV A koncentracija santrauka

Tirti virusai ties 3X LoD	Interferuojantis virusas	Teisingi rezultatai (n/3) prie 4,6e6 RNR kopijų/ml
A gripas	RSV A	3/3
B gripas		3/3
SARS-CoV-2		3/3

12 lentelė. Konkurencinės interferencijos tyrimo su didele RSV B koncentracija santrauka

Tirti virusai ties 3X LoD	Interferuojantis virusas	Teisingi rezultatai (n/3) prie 1,9e5 RNR kopijų/ml
A gripas	RSV B	3/3
B gripas		3/3
SARS-CoV-2		3/3

13 lentelė. Konkurencinės interferencijos tyrimo su didele SARS-CoV-2 koncentracija santrauka

Tirti virusai ties 3X LoD	Interferuojantis virusas	Teisingi rezultatai (n/3)	
		prie 1e6 RNR kopijų/ml	prie 1e5 RNR kopijų/ml
A gripas	SARS-CoV-2	3/3	Netirta
B gripas		1/3	3/3
RSV A		3/3	Netirta
RSV B		3/3	Netirta

Tyrimas parodė, kad gripas A/Idaho/07/2018, kurio koncentracija viršijo 1,7e5 RNR kopijų/ml, slopino gripo B aptikimą esant 3 kartus didesnei LoD, o koncentracija viršijo 1,7e6 RNR kopijų/ml, slopino RSV A aptikimą esant 3 kartus didesnei LoD (9 lentelė). Be to, SARS-CoV-2 koncentracija, viršijanti 1e5 RNR kopijų/ml, slopino B gripo aptikimą esant 3X LoD (13 lentelė). Nepastebėta jokios kitos konkurencinės interferencijos, susijusios su galimomis tyrime tirtomis gretutinėmis infekcijomis, esant tirtoms koncentracijoms.

20.7 Potencialiai interferuojančios substancijos

Medžiagos, kurių gali būti nosiaryklėje (arba patekti paimant ir tvarkant mėginį) ir kurios gali trukdyti tiksliai aptikti SARS-CoV-2, A gripą, B gripą ir RSV, buvo įvertintos atliekant tiesioginį tyrimą su Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus.

Į nosies ertmę ir nosiaryklę gali patekti potencialiai interferuojančių medžiagų, įskaitant, bet neapsiribojant šiomis: kraujas, nosies sekretas ar gleivės, taip pat nosies ir gerklės vaistai, vartojami užsikimšimui, nosies sausumui, dirginimui, astmos ir alergijos simptomams mažinti, taip pat antibiotikai ir antivirusiniai vaistai. Teigiami ir neigiami mėginiai buvo ruošiami imituotoje nosiaryklės tepinėlio (NPS) / nosies tepinėlio (NS) matricoje. Neigiami mėginiai (N = 8) buvo tiriami su kiekviena medžiaga, siekiant nustatyti poveikį mėginių apdorojimo kontrolės (SPC) veiksmingumui. Teigiami mėginiai (N = 8) buvo tiriami kiekvienai substancijai su virusais, į kuriuos buvo pridėta 3 kartus didesnė už kiekvienai padermi nustatytą LoD. Teigiami mėginiai, ištirti su Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus, buvo vienas SARS-CoV-2, viena gripo A H1N1, viena gripo A H3N2, viena gripo B ir dvi RSV (RSV A ir RSV B) padermės. 14 lentelėje yra išvardintos tirtos substancijos su aktyviais ingredientais.

14 lentelė. Tirtos potencialiai interferuojančios substancijos

Substancijos ID	Substancija / klasė	Substancija / aktyvus ingredientas
Nėra substancijos	Kontrolė	Copan universali transportavimo terpė (UTM)
Albuterolio sulfatas	Beta adrenerginis bronchus plečiantis vaistas	Albuterolio sulfatas (5mg/ml)
Anefrin	Nosies purškalas	Oksimetazolas, 0,05%
BD universali transportavimo terpė	Transportavimo terpė	Netaikoma
Copan 3U045N.PH (Cepheid tamponas/M)	Transportavimo terpė	Netaikoma
Kraujas	Kraujas	Kraujas (žmogaus)
Flutikazono propionato nosies purškalas	Nosies kortikosteroidai	Flutikazono propionatas

Substancijos ID	Substancija / klasė	Substancija / aktyvus ingredientas
Mentolis	Gerklės pastilės, geriamieji anestetikai ir analgetikai	Benzokainas, mentolis
Mucinas	Mucinas	Išgrynintas mucino baltymas (galvijų ar kiaulių požandinė liauka)
Mupirocinas	Antibiotikas, nosies tepalas	Mupirocinas (20 mg/g=2%)
PHNY	Nosies lašai	Fenilefrinas 1%
Druskos tirpalas	Druskos tirpalo nosies purškimas	Natrio chloridas (0,65%)
Remel M4RT	Transportavimo terpė	Netaikoma
Remel M5	Transportavimo terpė	Netaikoma
Tamiflu	Antivirusiniai vaistai	Zanamiviras
Tobramicinas	Antibakterinis, sisteminis	Tobramicinas
Zicam	Nosies gelis	Luffa operculata, Galphimia glauca, Histaminum hydrochloricum siera (0,05%)
Cinkas	Cinko papildas	Cinko gliukonatas

Tyrimo rezultatai (15 lentelė) rodo, kad daugeliu atvejų 8 iš 8 pakartojimų davė teigiamus rezultatus kiekvienam tirtam viruso ir substancijos deriniui ir interferencija nebuvo stebėta. Iš pradžių ištyrus 15 % m/v koncentraciją Zicam, buvo pastebėti trukdžiai aptinkant gripą B ir RSV A. Tačiau ištyrus 7,5 % m/V koncentraciją Zicam, interferencija nebuvo stebėta.

**15 lentelė. Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus vidutinės Ct vertės
Taikiniai, tirti esant potencialiai interferuojančioms substancijoms**

Substancija	Tirta koncentracija	Teisingų rezultatų skaičius / tirtų skaičius					
		SARS-CoV-2/ USA-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
Kontrolinė imituota NPS/NS matrica (nėra substancijos)	100% (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Anefrin	15% (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Albuterolio sulfatas	0,83 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
BD universali transportavimo terpė	Netaikoma	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Kraujas	2% (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Copan, tamponas M	Netaikoma	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Flutikazono propionato nosies purškimas	5 µg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Mentolis	1,7 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Mucinas	0,1% (w/v)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Mupirocinas	10 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8

Substancija	Tirta koncentracija	Teisingų rezultatų skaičius / tirtų skaičius					
		SARS-CoV-2/ USA-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
PHNY	15% (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M4RT	Netaikoma	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M5	Netaikoma	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Druskos tirpalas	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
Tobramicinas	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
Cinkas	0,1 µg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8

^a Naudojant 15 % (m/v) Zicam, pastebėtas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp kontrolinės vidutinės Ct vertės ir tiriamosios Ct vertės. Tyrimas buvo pakartotas su 7,5 % (w/v) Zicam ir nebuvo pastebėta jokie kliniškai reikšmingo skirtumo tarp kontrolinės vidutinės Ct vertės ir tiriamosios Ct vertės.

^b Naudojant 15 % (m/v) Zicam, pastebėtas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp kontrolinės vidutinės Ct vertės ir tiriamosios Ct vertės. Tyrimas buvo pakartotas su 7,5 % (w/v) Zicam ir nebuvo pastebėta jokie kliniškai reikšmingo skirtumo tarp kontrolinės vidutinės Ct vertės ir tiriamosios Ct vertės.

20.8 Pernešamas užterštumas

Buvo atliktas tyrimas, siekiant įvertinti, ar vienkartinė Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus kasetė apsaugo nuo mėginio ir amplikono pernešimo tiriant neigiamą mėginį iš karto po to, kai tame pačiame GeneXpert modulyje buvo ištirtas stipriai teigiamas mėginys. Šiame tyrime naudotą neigiamą mėginį sudarė imituota NPS/NS matrica, o teigiamą mėginį - didelės koncentracijos B gripo ir SARS-CoV-2 virusas (Flu B/Wisconsin/10/2016 ties 1,0e6 TCID₅₀/ml ir inaktyvuotas SARS-CoV-2 USA-WA1/2020 ties 1e4 kopijų/ml), pridėtas į neigiamą NPS/NS matricą. Tyrimo pradžioje neigiamas mėginys buvo ištirtas GeneXpert modulyje. Atlikus pirminį neigiamo mėginio tyrimą, stipriai teigiamas mėginys buvo apdorotas tame pačiame GeneXpert modulyje, iš karto po to - kitas neigiamas mėginys. Tai buvo pakartota 20 kartų tame pačiame modulyje, todėl modulio rezultatai buvo 20 teigiamų ir 21 neigiamas. Tyrimas buvo pakartotas naudojant antrą GeneXpert modulį, su kuriuo iš viso buvo tirta 40 teigiamų ir 42 neigiami mėginiai. Visi 40 teigiamų mėginių buvo teisingai identifikuoti kaip **SARS-CoV-2 POSITIVE; Flu A NEGATIVE; Flu B POSITIVE; RSV NEGATIVE**. Ištyrus Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus tyrimu, visi 42 neigiami mėginiai buvo teisingai nustatyti kaip **SARS-CoV-2 NEGATIVE; Flu A NEGATIVE; Flu B NEGATIVE; RSV NEGATIVE**. Šio tyrimo metu nepastebėta jokie mėginių ar amplikonų pernešamo užterštumo.

21 Literatūros nuorodos

1. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. Accessed February 9, 2020.
2. bioRxiv. (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>). Accessed March 3, 2020.
3. 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>. Accessed on May 19, 2016.
6. <http://www.cdc.gov/RSV/index.html>. Accessed on March 14, 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 (refer to latest edition). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
11. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2007).
12. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

22 Cepheid buveinės

Korporacijos buveinė

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
JAV

Tel. + 1 408 541 4191
Faks. + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Europa

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-
Scopont, Prancūzija

Tel. + 33 563 825 300
Faks. + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

23 Techninė pagalba

Prieš susisiekiant su Cepheid techninio aptarnavimo specialistais, turėkite šią informaciją:

- Produkto pavadinimas
- Partijos numeris
- Instrumento serijos numeris
- Klaidų pranešimai (jei yra)
- Programinės įrangos versija, kompiuterio aptarnavimo žymos numeris

JAV

Tel. + 1 888 838 3222 E. paštas:
techsupport@cepheid.com

Prancūzija

Tel. + 33 563 825 319 E. paštas:
support@cepheideurope.com

Visų techninės pagalbos padalinių kontaktinę informaciją rasite apsilankę mūsų tinklapyje:
www.cepheid.com/en_US/

24 Simbolių lentelė

Simbolis	Reikšmė
	Katalogo numeris
	<i>In vitro</i> diagnostinė medicinos priemonė
	Nenaudokite pakartotinai
	Partijos kodas
	Skaitykite naudojimo instrukcijas
	Dėmesio
	Gamintojas
	Pagaminimo šalis
	Turinio pakanka <n> tyrimų
	Kontrolė
	Galiojimo data
	Temperatūros ribos
	Biologinė rizika
	Skirta naudoti tik pagal paskyrimą.



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
JAV

Tel. + 1 408 541 4191

Faks. + 1 408 541 4192



Naudoti tik pagal skubaus naudojimo leidimą (EUA)

25 Redakcijų istorija

Pakeitimų aprašymas: 302-6991, red. A pakeista į red. B

Tikslas: pateikti informaciją apie Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus tyrimo leidimų išdavimo sąlygas.

Skyrius	Pakeitimo aprašymas
18	Atnaujinti apribojimų pareiškimai, įtraukiant papildomą informaciją apie veiksmingumo savybes ir konkurencinę interferenciją.
20.6	<p>Atnaujinta vertė, pagal kurią buvo vertinamos konkurencinės padermės, iš „104 ar daugiau titro vienetų“ į „105 ar daugiau titro vienetų“.</p> <p>Pridėta „Jei rezultatai rodė mažiau nei 3 iš 3 teigiamų kartotinių, konkuruojančio viruso koncentracija buvo mažinama 10 kartų, kol interferencija nebebuvo stebėta“.</p> <p>Atnaujinta 13 lentelė, įtraukiant duomenis apie teisingus rezultatus esant 1e5 RNR kopijų/ml.</p> <p>Pridėta „Be to, SARS-CoV-2, esant didesnei nei 1e5 RNR kopijų/ml koncentracijai, slopino B gripo aptikimą esant 3X LoD (13 lentelė)“.</p>
25	Atnaujinta redakcijų istorija.

Tikslus dokumento vertimas į lietuvių kalbą
 Vertėja Akvilė Gegelevičienė
 Data 2021-11-08
 UAB Diamedica
 Gėlių g. 2, Avižieniai, Lietuva