



ePlex[®] Respiratory Pathogen Panel 2 (Pannello per patogeni respiratori 2)

Foglietto illustrativo



Designed For the Patient, Optimized For the Lab[™]



GenMark Diagnostics, Inc.
5964 La Place Court
Carlsbad, CA 92008
USA
+1 760 448 4300



EMERGO EUROPE
Prinsessegracht 20
2514 AP L'Aia
Paesi Bassi

SOMMARIO

Sommario	2
Destinazione d'uso	3
Sintesi e spiegazione del test	4
Sintesi degli organismi rilevati	5
Principi della tecnologia	8
Materiali forniti	9
Composizione dei reagenti	9
Conservazione, stabilità e manipolazione dei reagenti	9
Materiali non forniti	10
Dispositivi	10
Materiali di consumo	10
Avvertenze e precauzioni	10
Generali	10
Sicurezza	10
Laboratorio	11
Raccolta, manipolazione e conservazione degli specimen	12
Procedura	12
Note procedurali	12
Procedura dettagliata	13
Controllo qualità	14
Controlli interni	14
Controlli esterni	15
Risultati	15
Risultati per influenza A	15
Report dei test	17
Report di rilevamento	17
Report del controllo esterno	17
Report di riepilogo	17
Limiti della procedura	18
Caratteristiche di performance analitiche	20
Limite di rilevabilità	20
Reattività analitica (inclusività)	22
Specificità analitica (reattività incrociata ed esclusività)	31
Riproducibilità	35
Risoluzione dei problemi	42
Supporto tecnico	43
Glossario dei simboli	44
Riferimenti	44
Informazioni sui brevetti	47

DESTINAZIONE D'USO

ePlex® Respiratory Pathogen Panel 2 (pannello ePlex RP2) è un test diagnostico *in vitro* multiplex di acidi nucleici da utilizzare sullo strumento ePlex per il rilevamento qualitativo e l'identificazione simultanei di più acidi nucleici virali e batterici respiratori, compreso il coronavirus 2 della Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV-2), in tamponi rinfaringei (NPS) in mezzi di trasporto ottenuti da individui per i quali il curante sospetti la malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) o un'infezione respiratoria.

Con il pannello ePlex RP2 vengono identificati i seguenti tipi e sottotipi virali e i seguenti batteri: adenovirus, coronavirus 229E, coronavirus HKU1, coronavirus NL63, coronavirus OC43, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV), bocavirus umano, metapneumovirus umano, rhinovirus/enterovirus umano, influenza A, influenza A H1, influenza A H1-2009, influenza A H3, influenza B, virus parainfluenzale 1, virus parainfluenzale 2, virus parainfluenzale 3, virus parainfluenzale 4, virus respiratorio sinciziale (RSV) A, virus respiratorio sinciziale (RSV) B, *Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila* e *Mycoplasma pneumoniae*.

Il rilevamento e l'identificazione di specifici acidi nucleici virali e batterici da individui che mostrano segni e/o sintomi di infezione del tratto respiratorio contribuiscono alla diagnosi di infezione respiratoria quando tali dati vengono usati insieme ad altre informazioni cliniche ed epidemiologiche.

I risultati si riferiscono al rilevamento dell'acido nucleico di SARS-CoV-2 e di altri patogeni respiratori rilevabili negli specimen NPS durante l'infezione. I risultati positivi sono indicativi di un'infezione attiva con il patogeno respiratorio identificato; è necessaria una correlazione clinica con la storia del paziente e altre informazioni diagnostiche per determinare lo stato di infezione del paziente. Risultati positivi non escludono l'infezione batterica o la coinfezione con altri virus. L'agente rilevato potrebbe non essere la causa certa della malattia.

I risultati negativi non escludono un'infezione respiratoria dovuta ad altri organismi non presenti nel pannello e non devono essere utilizzati come unica base per la diagnosi, il trattamento o altre decisioni di gestione del paziente. Risultati positivi non escludono la coinfezione con altri organismi; gli organismi rilevati dal pannello ePlex RP potrebbero non essere la causa certa della malattia. È necessario prendere in considerazione ulteriori test di laboratorio (ad esempio coltura batterica e virale, immunofluorescenza e radiografia) e la presentazione clinica nella formulazione della diagnosi finale di infezione del tratto respiratorio.

Risultati positivi non escludono la coinfezione con altri organismi; gli organismi rilevati dal pannello ePlex RP2 potrebbero non essere la causa certa della malattia. Possono essere necessari ulteriori test di laboratorio (ad esempio coltura batterica e virale, immunofluorescenza e radiografia) nella valutazione di un paziente con possibile COVID-19.

Se sulla base degli attuali criteri di screening clinico ed epidemiologico raccomandati dalle autorità sanitarie pubbliche si sospetta un'infezione con un nuovo virus dell'influenza A, gli specimen devono essere raccolti con appropriate precauzioni di controllo delle infezioni per i nuovi virus virulenti dell'influenza e inviati agli uffici di sanità pubblica statali o locali per i test. Non tentare la coltura virale in questi casi, a meno che non sia disponibile una struttura BSL-3+ per la ricezione e la coltivazione dei campioni.

A causa della somiglianza genetica tra il rhinovirus umano e l'enterovirus, il pannello ePlex RP non può differenziarli in modo affidabile. Se è necessaria la differenziazione, un risultato positivo al rhinovirus/enterovirus umano può essere ulteriormente indagato con un metodo alternativo.

SINTESI E SPIEGAZIONE DEL TEST

Il pannello ePlex RP2 è un test diagnostico *in vitro* automatizzato qualitativo multiplex di acidi nucleici per la rilevazione e l'identificazione simultanee di più acidi nucleici virali e batterici respiratori nei tamponi rinofaringei (NPS). Il test è in grado di rilevare 21 bersagli virali respiratori e tre bersagli batterici, come sintetizzato nella **Tabella 1**. Questo test viene eseguito sullo strumento ePlex *The True Sample-to-Answer Solution™*.

I virus e i batteri respiratori sono responsabili di una vasta gamma di infezioni del tratto respiratorio, tra cui il raffreddore comune, l'influenza e il croup, e rappresentano la causa più comune di malattie acute. La malattia può essere particolarmente grave nei pazienti giovani, immunocompromessi e anziani. Le infezioni respiratorie causano più visite mediche e assenze dalla scuola e dal lavoro di qualsiasi altra malattia.¹ Si stima che il 10-30% della popolazione europea venga infettata dall'influenza in un dato anno.² A livello mondiale, l'influenza stagionale provoca circa 3-5 milioni di casi gravi e 250.000-500.000 morti ogni anno.³ Alla fine del 2019, un nuovo coronavirus è stato identificato a Wuhan, in Cina. La malattia causata da questo nuovo coronavirus è stata inizialmente chiamata "nuovo coronavirus 2019" o "2019-nCoV" ed è stata successivamente rinominata in "Coronavirus Disease 2019" o COVID-19.⁴ Fino ad agosto 2020 sono stati identificati oltre 25 milioni di casi in 188 paesi del mondo e 851.000 morti.⁵

La malattia simil-influenzale è una malattia respiratoria aspecifica caratterizzata da febbre, spossatezza, tosse e altri sintomi. La maggior parte delle malattie simil-influenzali non è causata dall'influenza ma da altri virus (ad esempio rhinovirus, virus respiratorio sinciziale, adenovirus e virus parainfluenzale).⁶ Cause meno comuni di malattie simili-influenzali includono batteri come *Legionella pneumophila* e *Mycoplasma pneumoniae*.⁶

Tabella 1: bersagli rilevati dal pannello ePlex RP2

Bersaglio	Classificazione (tipo di genoma)	Prevalenza stagionale*	Popolazione più comunemente infettata
Adenovirus	Adenovirus (DNA)	Dal tardo inverno all'inizio dell'estate ⁷	Tutte le età, soggetti immunocompromessi ⁸
Coronavirus 229E	Coronavirus (RNA)	Inverno, primavera ⁹	Tutte le età ⁹
Coronavirus HKU1			
Coronavirus NL63			
Coronavirus OC43			
Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus		Da aprile a giugno ¹⁰	Tutte le età ¹⁰
SARS-CoV-2	Coronavirus (RNA)	Non nota ⁴	Non stabilita ⁴
Bocavirus umano	Parvovirus (DNA)	Nessuna stagione di picco identificata ¹¹	Neonati, bambini ¹¹
Metapneumovirus umano	Paramyxovirus (RNA)	Inverno ¹²	Bambini, anziani, soggetti immunocompromessi ¹³
Rhinovirus/ Enterovirus umano	Picornavirus (RNA)	Autunno, primavera ¹⁴ / Estate ¹⁵	Tutte le età, soggetti immunocompromessi ^{14, 15, 16}
Influenza A	Orthomyxovirus (RNA)	Inverno ³	Tutte le età ³
Influenza A H1			
Influenza A H1-2009			
Influenza A H3			
Influenza B			

Bersaglio	Classificazione (tipo di genoma)	Prevalenza stagionale*	Popolazione più comunemente infettata
Virus parainfluenzale 1	Paramyxovirus (RNA)	Autunno ¹⁷	Tutte le età ¹⁸
Virus parainfluenzale 2		Autunno, inizio inverno ¹⁷	
Virus parainfluenzale 3		Primavera, estate ¹⁷	
Virus parainfluenzale 4		Autunno, inizio inverno ¹⁷	
Virus respiratorio sinciziale A	Paramyxovirus (RNA)	Inverno ^{19, 20}	Neonati, bambini, anziani ^{19, 20}
Virus respiratorio sinciziale B			
<i>Bordetella pertussis</i>	Batterio (DNA)	Nessuna stagione di picco ²¹	Tutte le età ²¹
<i>Legionella pneumophila</i>	Batterio (DNA)	Nessuna stagione di picco ^{22, 23}	Anziani, fumatori, soggetti immunocompromessi ^{22, 23}
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Batterio (DNA)	Tarda estate, autunno ²⁴	Bambini, giovani adulti ²⁴

* In base alle stagioni dell'emisfero settentrionale

SINTESI DEGLI ORGANISMI RILEVATI

Adenovirus: gli adenovirus sono virus a DNA privi di envelope che includono sette specie umane (A - G) e oltre 60 sierotipi.²⁵ Le specie di adenovirus B, C ed E sono frequentemente associate a infezioni delle vie respiratorie superiori; le infezioni sono comuni nei bambini e i focolai si sviluppano spesso in ambienti affollati come le caserme.⁶ Non esiste un vaccino disponibile al pubblico, ma l'introduzione di un vaccino vivo orale per i militari statunitensi nel 2011 ha ridotto l'incidenza dei focolai di adenovirus in questa popolazione.^{6, 26} Le infezioni da adenovirus provocano generalmente una malattia lieve che può essere tuttavia di grave entità nei neonati o nei soggetti immunocompromessi, in particolare negli individui sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche.^{6, 25} Oltre alle infezioni respiratorie, l'adenovirus può provocare gastroenterite, congiuntivite e cistite.^{6, 25}

Coronavirus: esistono 6 coronavirus che possono infettare gli esseri umani; 229E e NL63 (coronavirus alfa), OC43, HKU1, SARS (il coronavirus che causa la Severe Acute Respiratory Syndrome) e MERS-CoV (coronavirus beta).²⁷ I coronavirus umani provocano generalmente infezioni del tratto respiratorio superiore da lievi a moderate, ma possono causare malattie significative in anziani, bambini piccoli e soggetti immunocompromessi.^{27, 28} L'infezione da coronavirus 229E, HKU1, NL63 e OC43 è comune in tutto il mondo, mentre le infezioni dovute a SARS e MERS-CoV sono rare. Non ci sono stati casi di SARS (non sul pannello ePlex RP) segnalati dal 2004.²⁷ MERS-CoV è stato segnalato per la prima volta in Arabia Saudita nel 2012 e causa una grave malattia in persone con condizioni mediche sottostanti, con un tasso di mortalità del 40%.^{27, 29}

SARS-CoV-2: alla fine del 2019 è stato identificato un nuovo coronavirus a Wuhan, in Cina. La malattia causata da questo nuovo coronavirus è stata inizialmente chiamata "nuovo coronavirus 2019" o "2019-nCoV" ed è stata successivamente rinominata in "Coronavirus Disease 2019" o COVID-19.⁴ Questo nuovo coronavirus è stato denominato "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus" o SARS-CoV-2 per via della somiglianza genetica con il coronavirus responsabile di un'epidemia nel 2003.³⁰ Fino a luglio 2020 sono stati identificati casi in 188 Paesi di tutto il mondo con oltre 16 milioni di casi e 655.000 morti.⁵

Bocavirus umano: il ruolo del bocavirus umano come patogeno causale nelle infezioni respiratorie è controverso. Il bocavirus umano è stato descritto per la prima volta nel 2005 in campioni respiratori in Svezia e si ritiene che svolga un ruolo nelle infezioni respiratorie, ma poiché il virus si trova spesso sia in individui sintomatici che asintomatici, rimangono dubbi sul suo ruolo come agente causale.^{31, 32} Gli studi hanno mostrato alti tassi di prevalenza in campioni respiratori di bambini; tuttavia, il bocavirus è spesso rilevato insieme ad altri virus e ha dimostrato una rilevazione prolungata o persistente anche in individui asintomatici, rendendo difficile determinare la vera eziologia.^{11, 31} Sebbene la maggior parte dei casi sia lieve, sono state segnalate malattie respiratorie gravi.¹¹

Metapneumovirus umano: il metapneumovirus umano è un membro della famiglia dei virus *Paramyxoviridae* ed è strettamente correlato all'RSV.¹³ Il metapneumovirus è stato identificato come importante patogeno respiratorio nei bambini piccoli ed è il secondo virus più comune identificato nelle infezioni pediatriche del tratto respiratorio.¹² La malattia è più grave nei bambini immunocompromessi o con condizioni sottostanti, come il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o malattie cardiache; può anche causare malattie più gravi negli adulti immunocompromessi, soprattutto quelli con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), asma, cancro o nei pazienti trapiantati.¹²

Rhinovirus ed enterovirus umano: rhinovirus ed enterovirus sono virus a RNA strettamente correlati della famiglia *Picornaviridae*.^{14, 15} Esistono oltre 100 sierotipi diversi che condividono tutti un'elevata omologia di sequenza.³³ Il rhinovirus causa fino all'80% di tutti i casi di raffreddore comune nel mondo ed è più comune nei bambini che negli adulti. È la causa di un numero significativo di lievi infezioni del tratto respiratorio superiore durante tutto l'anno, soprattutto durante la stagione primaverile e autunnale.^{14, 34} La maggior parte delle infezioni sono lievi, ma il rhinovirus è stato associato a gravi infezioni in popolazioni a rischio, compresi i bambini piccoli, gli anziani, i pazienti immunocompromessi e quelli con asma.^{14, 15}

Esistono 62 enterovirus non polio che possono causare malattie negli esseri umani.¹⁶ L'enterovirus infetta principalmente il tratto gastrointestinale, ma può anche causare malattie respiratorie generalmente lievi, come il comune raffreddore, sebbene possa provocare gravi complicazioni soprattutto nei neonati.¹⁶ Un focolaio di enterovirus D68 (EV-D68) del 2014 ha comportato gravi infezioni respiratorie, alcune delle quali sono state fatali.³⁵

Virus dell'influenza: esistono tre tipi di virus dell'influenza: A, B e C.³ Nell'emisfero settentrionale, l'influenza A e B circolano nei mesi invernali provocando epidemie stagionali la maggior parte degli anni; le infezioni da influenza C sono meno comuni e non si ritiene che causino epidemie.^{3, 36} Sia l'influenza A che l'influenza B mutano e l'impatto dell'influenza varia di anno in anno a seconda della gravità delle mutazioni e dell'efficacia dei vaccini antinfluenzali.³⁷ I due sottotipi di influenza A che più comunemente infettano gli esseri umani sono H1N1 (inclusa la variante H1N1 della pandemia del 2009) e H3N2. La prevalenza varia ogni anno.³⁶ Anche altri sottotipi rari di influenza A sono noti per infettare gli umani, ad esempio H5N1 (influenza aviaria) e H3N2v che possono causare malattia grave e in alcuni casi la morte.³⁸ L'influenza viene trasmessa facilmente da persona a persona e i soggetti più a rischio di complicanze includono neonati e bambini, anziani e chiunque sia immunocompromesso o presenti comorbidità come malattie cardiache o polmonari.³⁹

Influenza A 2009 H1N1: durante la stagione influenzale 2009 - 2010, un nuovo ceppo di influenza A, ora noto come 2009 H1N1, è diventato il virus dominante in circolazione, rappresentando circa il 95% delle infezioni influenzali segnalate.⁴⁰ Questo ceppo ha sostituito il virus H1N1 che era precedentemente in circolazione negli esseri umani ed è comune sia in Europa che negli USA.^{3, 39}

Virus parainfluenzale: i virus parainfluenzali sono membri della famiglia dei paramyxovirus che causano comunemente infezioni respiratorie nei bambini.⁴¹ La prevalenza dei virus parainfluenzali è stagionale e varia a seconda del tipo; la maggior parte delle infezioni sono lievi e autolimitanti, ma il virus parainfluenzale può causare polmonite pericolosa per la vita nelle persone immunocompromesse, come quelle con fibrosi cistica o i soggetti trapiantati.⁴²

Virus respiratorio sinciziale: l'RSV è la causa più comune di infezioni respiratorie virali pediatriche.¹³ L'infezione da RSV può verificarsi a qualsiasi età e i soggetti più a rischio di complicazioni e malattie più gravi sono i molto giovani, in particolare i neonati prematuri, gli anziani e chiunque abbia un sistema immunitario compromesso.⁴³ Esistono due tipi di virus respiratorio sinciziale, RSV A e B. Le infezioni da RSV A sono considerate più gravi delle infezioni da RSV B.^{20, 44}

Bordetella pertussis: la pertosse, o tosse convulsa, è una patologia respiratoria acuta altamente contagiosa provocata dai batteri Gram-negativi *Bordetella pertussis*.²¹ La pertosse è caratterizzata da grave tosse incontrollabile che provoca difficoltà respiratorie, per le quali il soggetto emette suoni molto forti quando tenta di respirare.⁴⁵ I neonati mostrano la massima mortalità dovuta alla pertosse; negli adulti si tratta di un'infezione generalmente lieve e si sospetta che venga sottodiagnosticata in quanto gli adulti spesso non sviluppano la caratteristica tosse.⁴⁶ I casi di pertosse sono recentemente aumentati soprattutto in bambini piccoli e adolescenti. Si ritiene che l'incremento sia dovuto a diversi fattori, tra cui la migliore diagnostica e la ridotta immunità.⁴⁷ Nonostante un'elevata copertura vaccinale a livello mondiale (82%) tra i neonati, si stima che nel 2008 si siano verificati circa 16 milioni di casi di pertosse in tutto il mondo e che siano morti 195.000 bambini a causa della malattia.⁴⁸ *B. pertussis* è un'infezione con obbligo di notifica negli USA e in tutti gli stati membri di UE e SEE.^{48, 49}

Legionella pneumophila: la *Legionella pneumophila* è un batterio che si trova naturalmente nell'acqua dolce come laghi, fiumi e sorgenti termali in tutto il mondo.⁵⁰ Cresce facilmente anche in fonti d'acqua calde artificiali come vasche idromassaggio, torri di raffreddamento e sistemi idraulici.²² L'infezione avviene tramite inalazione di acqua aerosolizzata che contiene *L. pneumophila*; la trasmissione da persona a persona è rara ma possibile. La legionellosi, o infezione da *Legionella*, può provocare la malattia dei legionari, una grave forma di polmonite, o la febbre di Pontiac, che è lieve.²¹ La malattia dei legionari è fatale in circa il 10% dei casi, ma può essere trattata con antibiotici; non vi è alcun beneficio per il trattamento antibiotico per la febbre di Pontiac.^{22, 51} I fattori di rischio per la malattia dei legionari includono malattie polmonari croniche, fumo, diabete, dipendenza da alcol o droga ed effetto di farmaci che influenzano il sistema immunitario.⁵² *L. pneumophila* è un'infezione con obbligo di notifica negli USA e in tutti gli stati membri di UE e SEE.^{53, 54}

Mycoplasma pneumoniae: *Mycoplasma pneumoniae* è un batterio privo di parete cellulare ed è una delle principali cause di malattie respiratorie.²⁴ Il *M. pneumoniae* si trasmette da persona a persona tramite goccioline respiratorie ed è una causa comune di polmonite atipica.⁵⁵ *M. pneumoniae* rimane spesso non diagnosticato, ma si stima che sia responsabile di fino al 30% delle infezioni respiratorie.²⁴ L'infezione provoca spesso una malattia lieve come la tracheobronchite o la bronchite ed è più diffusa nei giovani adulti e nei bambini in età scolare.^{24, 55} Focolai di *M. pneumoniae* si verificano principalmente in ambienti affollati, come scuole, dormitori dei college, caserme e case di cura per anziani.⁵⁵

PRINCIPI DELLA TECNOLOGIA

Il sistema ePlex, *The True Sample-to-Answer Solution*, automatizza tutti gli aspetti dell'analisi degli acidi nucleici, compresa l'estrazione, l'amplificazione e la rilevazione, combinando l'elettrobagnatura e la tecnologia eSensor® di GenMark in un'unica cartuccia monouso. La tecnologia eSensor si basa sui principi di ibridazione competitiva del DNA e sulla rilevazione elettrochimica, che è altamente specifica e non si basa sulla rilevazione ottica o fluorescente.

L'elettrobagnatura, o microfluidica digitale, utilizza campi elettrici per manipolare direttamente gocce discrete sulla superficie di un circuito stampato (PCB) dotato di rivestimento idrofobico. Il campione e i reagenti vengono movimentati in modo programmabile nella cartuccia ePlex per completare tutte le parti del trattamento del campione, dall'estrazione degli acidi nucleici alla rilevazione.

Un campione viene caricato sulla cartuccia ePlex e gli acidi nucleici vengono estratti e purificati dallo specimen tramite estrazione magnetica in fase solida. Per i bersagli RNA viene eseguita una fase di trascrizione inversa per generare il DNA complementare dall'RNA, seguita dalla PCR per amplificare i bersagli. La digestione dell'esonucleasi crea DNA a singolo filamento in preparazione per il rilevamento con la tecnologia eSensor.

Il DNA bersaglio viene mescolato con sonde di segnale marcate con ferrocene complementari ai bersagli specifici sul pannello. Il DNA bersaglio si ibrida alla sua sonda di segnale complementare e alle sonde di acquisizione, legate a elettrodi placcati in oro, come mostrato di seguito nella **Figura 1**. La presenza di ciascun bersaglio è determinata dalla voltammetria, che genera specifici segnali elettrici dalla sonda di segnale marcata con ferrocene.

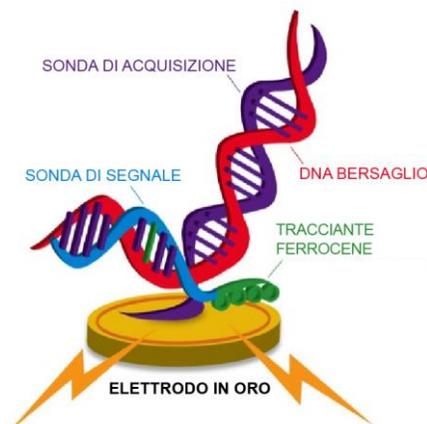


Figura 1: complesso di ibridazione. Le sonde di acquisizione bersaglio-specifiche sono legate agli elettrodi placcati in oro del microarray eSensor sulla cartuccia ePlex. Il DNA bersaglio amplificato si ibrida alla sonda di acquisizione e a una sonda di segnale complementare marcata con ferrocene. L'analisi elettrochimica determina la presenza o l'assenza di bersagli utilizzando la voltammetria.

MATERIALI FORNITI

**Tabella 2: contenuto del kit del pannello per patogeni respiratori ePlex
The True Sample-to-Answer Solution™**

Prodotto	Numero articolo	Componenti (quantità)	Conservazione
Pannello per patogeni respiratori 2 ePlex	EA001232	Cartuccia del pannello per patogeni respiratori 2 ePlex (12)	2 - 8 °C

I reagenti del pannello ePlex RP2 vengono spediti a temperatura ambiente; dopo la ricezione, i reagenti devono essere conservati a 2 - 8 °C. Le schede di sicurezza (SDS) per tutti i reagenti forniti in questo kit sono disponibili all'indirizzo <https://genmarkdx.com/support/safety-data-sheets-sds/>. Per le copie cartacee, contattare il servizio clienti GenMark all'indirizzo Customerservice@genmarkdx.com.

COMPOSIZIONE DEI REAGENTI

Tabella 3: composizione dei reagenti delle cartucce del pannello ePlex RP2

Composizione dei reagenti delle cartucce del pannello ePlex RP2	
Acido 2-(N-morfolino)etansolfonico (MES)	NaH ₂ PO ₄ , NaHPO ₄
6-mercapto-1-esanolo	NaN ₃
Acetonitrile	PEG 8000
Cloruro di calcio	Rosso fenolo
Cisteamina HCl	Polidimetilsilossano, trimetilsilossi-terminato, 5cSt
Dynol-604	Inibitore della ribonucleasi
EDTA	SDS, pH regolato con HCl
EGTA	Perclorato di sodio
Etanolo	Trioleato di sorbitano
Glicerolo	Acqua Super Q
Cloridrato di guanidina	Trealosio
Dodecil solfato di litio	Tris-HCl
Cloruro di magnesio (MgCl ₂)	Tween-20
MTG, pH regolato con idrossido di sodio + Tween-20	Urea
NaCl	

CONSERVAZIONE, STABILITÀ E MANIPOLAZIONE DEI REAGENTI

- Conservare i componenti del kit del pannello ePlex RP a 2 - 8 °C.
- Non utilizzare i componenti del kit del pannello RP oltre la data di scadenza.
- Non aprire la busta della cartuccia fino a quando non si è pronti ad eseguire il test.

MATERIALI NON FORNITI

Dispositivi

- Sistema e software GenMark ePlex
- Pipette calibrate per l'erogazione di 200 µL
- Miscelatore a vortice
- Stampante (opzionale): vedere il Manuale dell'operatore di ePlex per le linee guida di compatibilità

Materiali di consumo

- Puntali per pipette, resistenti all'aerosol, esenti da RNasi/DNasi
- Guanti monouso senza polvere
- Candeggina al 10% per le superfici idonee
- Etanolo o alcool isopropilico al 70%

AVVERTENZE E PRECAUZIONI

Generali

- Esclusivamente per l'uso diagnostico *in vitro*.
- Un professionista sanitario formato deve interpretare attentamente i risultati del pannello ePlex RP2 insieme ai segni e ai sintomi del paziente e ai risultati di altri test diagnostici.
- Risultati positivi non escludono la coinfezione con altri virus o batteri. L'agente rilevato potrebbe non essere la causa certa della malattia. È necessario prendere in considerazione ulteriori test di laboratorio (ad esempio coltura batterica e virale, immunofluorescenza e radiografia) e la presentazione clinica nella formulazione della diagnosi finale di infezione del tratto respiratorio.
- Non riutilizzare i componenti del kit del pannello ePlex RP2.
- Non utilizzare i reagenti oltre la data di scadenza stampata sull'etichetta.
- Non usare reagenti danneggiati.
- Seguire la procedura descritta in questo foglietto illustrativo. Leggere tutte le istruzioni prima di avviare il test. Qualsiasi deviazione dalle procedure e dalle linee guida può influire sulle prestazioni ottimali del test.
- Tutti i materiali di origine umana devono essere considerati potenzialmente infettivi ed essere manipolati seguendo le precauzioni universali.
- Si raccomanda l'uso di puntali per pipette sterili, monouso e privi di nucleasi. Usare solo i materiali di consumo forniti o specificati per garantire prestazioni di test ottimali.

Sicurezza

- Maneggiare tutti gli specimen e i materiali di scarto come se fossero in grado di trasmettere agenti infettivi, attenendosi alle precauzioni universali. Osservare le linee guida di sicurezza, come quelle delineate in *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories* (CDC/NIH), nel documento CLSI M29 *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections* o altre linee guida appropriate.
- Non mangiare, fumare, bere, applicare cosmetici o maneggiare lenti a contatto nelle aree in cui vengono manipolati reagenti o specimen umani.
- Seguire le procedure di sicurezza di routine per laboratori nella manipolazione dei reagenti (ad esempio non pipettare con la bocca, indossare indumenti protettivi appropriati e protezione per gli occhi).
- Seguire le procedure di sicurezza della struttura sanitaria per la manipolazione dei campioni biologici.

- Se sulla base degli attuali criteri di screening clinico ed epidemiologico raccomandati dalle autorità sanitarie pubbliche si sospetta un'infezione con un nuovo virus dell'influenza A, gli specimen devono essere raccolti con appropriate precauzioni di controllo delle infezioni per i nuovi virus virulenti dell'influenza e inviati agli uffici di sanità pubblica statali o locali per i test. Non tentare la coltura virale in questi casi, a meno che non sia disponibile una struttura BSL-3+ per la ricezione e la coltivazione degli specimen.
- Smaltire i materiali utilizzati nel test, compresi i reagenti, gli specimen e le fiale usate, in conformità a tutte le normative federali, statali e locali.
- Non infilare le dita o altri oggetti negli alloggiamenti del sistema ePlex.
- Lavarsi accuratamente le mani con acqua e sapone dopo aver maneggiato i reagenti. Lavare gli indumenti contaminati prima di riutilizzarli.
- Non bucare o perforare i blister dei reagenti sulla cartuccia ePlex. I reagenti possono causare irritazione della pelle, degli occhi e delle vie respiratorie. Nocivo se ingerito o inalato. Contiene liquidi ossidanti.
- La cartuccia del pannello ePlex RP2 contiene sostanze chimiche classificate come pericolose. Consultare la scheda di sicurezza (SDS) prima dell'uso e, in caso di esposizione, fare riferimento alla SDS per ulteriori informazioni.
- Osservare le linee guida per la sicurezza, come l'uso di adeguati dispositivi di protezione tra cui camici da laboratorio, guanti, protezioni per gli occhi e un cabinet di biosicurezza, come indicato in Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL) 5th Edition <https://www.cdc.gov/labs/BMBL.html>.
- Se sulla base degli attuali criteri di screening clinico ed epidemiologico raccomandati dalle autorità sanitarie pubbliche si sospetta un'infezione da SARS-CoV-2, gli specimen devono essere raccolti con appropriate precauzioni di controllo delle infezioni.
- Decontaminare accuratamente il laboratorio e tutte le apparecchiature con candeggina al 10% seguita da etanolo o alcol isopropilico al 70% (o equivalente) prima di elaborare uno specimen.
- Pulire immediatamente qualsiasi fuoriuscita contenente materiale potenzialmente infettivo con ipoclorito di sodio allo 0,5-1% (p/V) (20% v/v candeggina).
- Le caratteristiche di performance sono state determinate con campioni di tamponi rinofaringei di pazienti umani per i quali il curante sospettava la malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) o un'infezione respiratoria.
- Gli specimen devono essere processati in cabinet di biosicurezza di classe II o superiore.
- Per ridurre il rischio di contaminazione da campione a campione, cambiarsi i guanti dopo aver dispensato il campione nella cartuccia.
- Può verificarsi la contaminazione del campione se questo viene caricato in aree in cui vengono generati gli ampliconi della PCR per patogeni respiratori. Evitare di caricare il campione in aree potenzialmente contaminate dagli ampliconi della PCR.

Laboratorio

- Può verificarsi la contaminazione del campione se il personale di laboratorio che lo elabora è infettato con patogeni respiratori comuni. Per evitare che ciò accada, gli specimen devono essere processati in cabinet di biosicurezza. In assenza di cabinet di biosicurezza, indossare un paraspruzzi o una maschera facciale quando si elaborano i campioni.
- Un cabinet di biosicurezza usato per la coltura virale o batterica non deve essere usato per la preparazione dei campioni.
- Cambiarsi spesso i guanti durante i test per ridurre il rischio di contaminazione.
- Decontaminare accuratamente il laboratorio e tutte le apparecchiature con candeggina al 10% seguita da etanolo o alcol isopropilico al 70% (o equivalente).
- Può verificarsi la contaminazione del campione se questo viene caricato in aree in cui vengono generati gli ampliconi della PCR per patogeni respiratori. Evitare di caricare il campione in aree potenzialmente contaminate dagli ampliconi della PCR.

RACCOLTA, MANIPOLAZIONE E CONSERVAZIONE DEGLI SPECIMEN

Consultare le procedure ospedaliere e le istruzioni per l'uso del produttore del tampone/kit di raccolta per la corretta raccolta dei campioni di tamponi rinofaringei.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, è necessario procedere come segue per la raccolta di un campione di tampone rinofaringeo⁵⁶:

- Il tampone deve essere fatto scivolare in linea retta nella narice con la testa del paziente inclinata leggermente all'indietro.
- Il tampone viene introdotto seguendo la base della narice verso la fossa uditiva e dovrà essere inserito per almeno 5-6 cm negli adulti per garantire che raggiunga la faringe posteriore. NON usare tamponi rigidi per questo metodo di campionamento: è essenziale usare un tampone flessibile.
- Lasciare il tampone in posizione per qualche secondo.
- Ritirarlo lentamente con un movimento rotatorio.
- Mettere il tampone in un mezzo di trasporto virale (VTM) o in un mezzo di trasporto progettato per l'uso con l'identificazione virale con metodi di diagnosi molecolare. Consultare la **Tabella 37**, Elenco delle sostanze testate e la **Tabella 38**, Mezzi di raccolta e trasporto testati per le interferenze, per i tamponi di raccolta e i mezzi compatibili con il pannello ePlex RP2.
- **Nota:** il campionamento rinofaringeo è una procedura invasiva che può causare un notevole disagio al paziente.

Una guida aggiuntiva sulla corretta raccolta di un campione di tampone rinofaringeo (con immagini e video) è disponibile sul sito web del produttore per i kit di tamponi e raccolta comunemente usati come BD, Remel e Copan.

Raccolta del tampone rinofaringeo: la raccolta dello specimen mediante tampone rinofaringeo deve essere eseguita secondo la tecnica standard e lo specimen deve essere posto in un mezzo di trasporto virale.

Volume minimo del campione: per il test sono richiesti 200 µL di specimen raccolto mediante tampone rinofaringeo in un mezzo di trasporto virale.

Trasporto e conservazione: gli specimen clinici possono essere conservati a temperatura ambiente (15 - 30 °C) per un massimo di 12 ore o refrigerati a 4 °C per un massimo di 10 giorni dopo la raccolta in mezzi di trasporto virale. Gli specimen possono anche essere conservati a -20 °C o -80 °C per 12 mesi con un massimo di 2 cicli di congelamento/scongelamento.

PROCEDURA

Note procedurali

- Tutti i campioni congelati devono essere scongelati completamente prima del test.
- I campioni devono essere tamponi rinofaringei in mezzi di trasporto.
- I reagenti e la cartuccia possono essere utilizzati immediatamente dopo la rimozione dall'ambiente di conservazione a 4 °C. Non è necessario equilibrare a temperatura ambiente prima dell'uso.
- Una volta estratta dalla busta di alluminio, la cartuccia deve essere usata entro 2 ore. Non aprire la busta contenente la cartuccia finché il campione non è pronto per essere testato.
- Una volta caricato nella cartuccia del pannello ePlex RP2, il campione deve essere testato il prima possibile o comunque entro 2 ore.
- Non riutilizzare le cartucce.
- Utilizzare un nuovo puntale sterile per pipetta per caricare ciascun campione.

- Non inserire una cartuccia bagnata nel sistema ePlex. Se è presente del liquido all'esterno della cartuccia di test, utilizzare un panno Kimwipes™ per asciugare il liquido prima di inserire la cartuccia nell'alloggiamento ePlex.
- I campioni devono essere trasferiti sulla cartuccia del pannello ePlex RP2 in un ambiente pulito e privo di ampliconi.
- I campioni, i materiali di consumo e le aree del laboratorio devono essere protetti dall'aerosol o dalla contaminazione diretta con ampliconi. Decontaminare le aree del laboratorio e le apparecchiature interessate con candeggina al 10% seguita da etanolo o alcol isopropilico al 70% (o equivalente).
- Cambiarsi spesso i guanti durante i test per ridurre il rischio di contaminazione.
- Gli specimen devono essere processati in cabinet di biosicurezza. In assenza di cabinet di biosicurezza, indossare un paraspruzzi o una maschera facciale quando si elaborano i campioni.
- Smaltire i materiali utilizzati nel test, compresi i reagenti, gli specimen e le fiale usate, in conformità a tutte le normative.

Procedura dettagliata

1. Decontaminare l'area pulita utilizzata per l'installazione del pannello ePlex RP2 con candeggina al 10% seguita da etanolo o alcol isopropilico al 70% (o equivalente).
2. Estrarre una busta con cartuccia del pannello RP2 dalla confezione del kit.
3. Aprire la busta con cartuccia del pannello RP2.
4. Scrivere l'ID campione o apporre un'etichetta con codice a barre con l'ID campione sulla cartuccia del pannello RP2.
5. Agitare il campione per 3-5 secondi.
6. Utilizzare una pipetta calibrata per aspirare 200 µL di campione e inserirlo nella porta di caricamento sulla cartuccia del pannello ePlex RP2.
7. Chiudere la porta di caricamento del campione facendo scorrere il tappo sulla porta e spingendolo fermamente verso il basso per sigillare saldamente la porta di erogazione del campione.
NOTA: possono essere presenti bolle quando si chiude il tappo.
8. Scansionare la cartuccia del pannello RP2 utilizzando il lettore di codici a barre fornito con lo strumento ePlex.
NOTA: se non si usa un'etichetta con codice a barre per l'ID campione, inserire manualmente l'ID campione mediante la tastiera sullo schermo ed effettuare la scansione del codice a barre della cartuccia quando richiesto dal sistema ePlex.
NOTA: il lettore di codici a barre leggerà sia il codice a barre dell'ID campione (se posto sulla cartuccia dall'operatore) che il codice a barre 2D stampato sull'etichetta della cartuccia; tuttavia, il lettore di codici a barre emetterà un solo segnale acustico per indicare che entrambi i codici a barre sono stati letti.
9. Inserire la cartuccia del pannello RP2 in qualsiasi alloggiamento disponibile, indicato da una luce LED bianca lampeggiante. Il test inizierà automaticamente quando la cartuccia è stata inserita nell'alloggiamento e il controllo pre-esecuzione (inizializzazione della cartuccia) è completato, come indicato da una luce LED blu.

CONTROLLO QUALITÀ

Controlli interni

Ciascuna cartuccia include controlli interni che monitorano le prestazioni di ogni fase del processo di analisi. Un controllo DNA verifica l'estrazione, l'amplificazione e il rilevamento dei bersagli DNA, mentre i controlli RNA verificano l'amplificazione e il rilevamento dei bersagli RNA.

Ogni reazione di amplificazione sulla cartuccia ha almeno un controllo interno e in ogni reazione il controllo interno o un bersaglio deve generare un segnale superiore alla soglia definita per un risultato valido del test. I risultati del controllo interno vengono interpretati dal software ePlex e visualizzati sui report del pannello ePlex RP2 come Internal Control (Controllo interno) con un risultato di PASS (SUPERATO), FAIL (NON SUPERATO) N/A (NON APPLICABILE) o INVALID (NON VALIDO). La **Tabella 4** include dettagli sull'interpretazione dei risultati del controllo interno.

Tabella 4: risultati del controllo interno

Risultato del controllo interno	Spiegazione	Azione
PASS (SUPERATO)	Il controllo interno o un bersaglio di ciascuna reazione di amplificazione ha generato un segnale superiore alla soglia. Il test è stato completato e i controlli interni sono andati a buon fine, a indicare che sono stati generati risultati validi.	Tutti i risultati vengono visualizzati sul report di rilevamento del pannello RP2. Il test è valido, riportare i risultati.
FAIL (NON SUPERATO)	Né il controllo interno, né alcun bersaglio in almeno una reazione di amplificazione ha generato un segnale superiore alla soglia. Il test è stato completato, ma almeno un controllo interno non è stato rilevato, a indicare che i risultati non sono validi.	Nessun risultato viene visualizzato sul report di rilevamento del pannello RP2. Il test non è valido, ripeterlo utilizzando una nuova cartuccia.
N/A (NON APPLICABILE)	Il controllo interno in ogni reazione di amplificazione non ha generato un segnale sopra la soglia, ma un bersaglio in ciascuna reazione di amplificazione ha generato un segnale sopra la soglia. Il test è stato completato e i controlli interni non sono andati a buon fine, tuttavia il rilevamento di un segnale superiore alla soglia per un bersaglio in ciascuna reazione di amplificazione indica che sono stati generati risultati validi.	Tutti i risultati vengono visualizzati sul report di rilevamento del pannello RP2. Il test è valido, riportare i risultati.
INVALID (NON VALIDO)	Durante l'elaborazione si è verificato un errore che ha impedito l'analisi dei dati del segnale. Il test non è stato completato correttamente e i risultati non sono validi. Il problema è probabilmente dovuto a un errore dello strumento o del software.	Nessun risultato viene visualizzato sul report di rilevamento del pannello RP2. Il test non è valido, ripeterlo utilizzando una nuova cartuccia.

Controlli esterni

I controlli esterni positivi e negativi devono essere testati con ogni nuovo lotto di reagenti o al massimo mensilmente. Il mezzo di trasporto virale può essere usato come controllo negativo. I campioni positivi precedentemente caratterizzati o il mezzo di trasporto virale addizionati con organismi ben caratterizzati possono essere utilizzati come controllo esterno positivo. I controlli esterni devono essere eseguiti in conformità con i protocolli di laboratorio e le organizzazioni di accreditamento, come opportuno.

RISULTATI

Tabella 5: interpretazione dei risultati sul report di rilevamento del pannello ePlex RP2

Risultato del bersaglio	Spiegazione	Azione
Detected (Rilevato)	Il test è stato completato con successo, il bersaglio ha generato un segnale superiore alla sua soglia definita e il controllo interno è stato segnalato come PASS (SUPERATO).	Tutti i risultati vengono visualizzati sul report di rilevamento del pannello RP2. Il test è valido, riportare i risultati.
Multiple Targets Detected (Più bersagli rilevati)	Il test è stato completato con successo e più bersagli hanno generato un segnale superiore alla soglia definita; il controllo interno è stato segnalato come PASS (SUPERATO).	Tutti i risultati vengono visualizzati sul report di rilevamento del pannello RP2. Il test è valido, riportare i risultati. Il rilevamento di più di 3 agenti patogeni può indicare una contaminazione. Si raccomanda di ripetere il test del campione per confermare i risultati.
Not Detected (Non rilevato)	Il test è stato completato con successo, il bersaglio non ha generato un segnale superiore alla sua soglia definita e il controllo interno è stato segnalato come PASS (SUPERATO).	Tutti i risultati vengono visualizzati sul report di rilevamento del pannello RP2. Il test è valido, riportare i risultati.
Invalid (Non valido)	Il test non è stato completato correttamente e i risultati non sono validi. Il problema è spesso dovuto a un errore dello strumento o del software o a un errore di un controllo interno.	Nessun risultato viene visualizzato sul report di rilevamento del pannello RP2. Il test non è valido, ripeterlo.

Risultati per influenza A

Il pannello ePlex RP2 rileva l'influenza A e i sottotipi H1, H1-2009 e H3 utilizzando saggi specifici per ciascuno. Se un sottotipo di influenza A viene rilevato dal pannello ePlex RP2, la matrice dell'influenza A viene riportata come Detected (Rilevata) per impostazione predefinita. L'interpretazione dei risultati per l'influenza A è descritta nella **Tabella 6**.

Tabella 6: risultati per l'influenza A

Risultati per l'influenza A e sottotipi	Spiegazione	Risultati sul report	Azione consigliata
Influenza A rilevata, almeno un sottotipo (H1, H1-2009 o H3) riportato come rilevato.	Si tratta di un risultato atteso.	"Result reported as influenza A and influenza A subtype detected." (Risultato riportato come influenza A e sottotipo di influenza A rilevati.)	Nessuna
Influenza A rilevata, tutti i sottotipi (H1, H1-2009 o H3) riportati come non rilevati.	Titoli virali bassi possono comportare il rilevamento dell'influenza A senza un sottotipo. Il rilevamento dell'influenza A senza un sottotipo può indicare la presenza di un nuovo ceppo.	"Result reported as influenza A detected. No Influenza A subtype detected. Re-testing of this sample to confirm Influenza A (subtype) is recommended. Refer to package insert for additional information." (Risultato riportato come influenza A rilevata. Nessun sottotipo di influenza A rilevato. Si raccomanda di testare nuovamente questo campione per confermare l'influenza A (sottotipo). Consultare il foglietto illustrativo per ulteriori informazioni.)	Se è necessaria la sottotipizzazione, ripetere il test.
Influenza A rilevata e più di un sottotipo (H1, H1-2009 o H3) riportato come rilevato.	Il campione è co-infettato con più sottotipi di influenza. L'infezione con più sottotipi di influenza è possibile ma rara. Un vaccino antinfluenzale intranasale vivo multivalente può causare falsi positivi per l'influenza A, A/H1, A/H3, A/H1-2009 e/o l'influenza B. Si è verificata una contaminazione.	"Result reported as influenza A and multiple subtypes detected." (Risultato riportato come influenza A e più sottotipi rilevati.)	Si raccomanda di ripetere il test per confermare i risultati.
Influenza A non rilevata, almeno un sottotipo (H1, H1-2009 o H3) riportato come rilevato.	Titoli virali bassi possono comportare il rilevamento di un sottotipo di influenza A senza la matrice dell'influenza A. Il rilevamento di un sottotipo di influenza A senza la matrice di influenza A può anche indicare la presenza di un nuovo ceppo.	"Influenza A (subtype) detected. Re-testing of this sample to confirm Influenza A (subtype) is recommended. Refer to package insert for additional information." (Influenza A (sottotipo) rilevata. Si raccomanda di testare nuovamente questo campione per confermare l'influenza A (sottotipo). Consultare il foglietto illustrativo per ulteriori informazioni.)	Testare nuovamente per confermare il risultato. Se il nuovo test conferma il risultato originale, il sottotipo di influenza A è considerato positivo.

REPORT DEI TEST

Sullo strumento ePlex sono disponibili numerosi report diversi. I risultati vengono forniti in un formato stampabile e possono essere visualizzati elettronicamente o esportati per l'ulteriore analisi. Ciascun report può essere personalizzato con informazioni specifiche dell'account come indirizzo, logo e piè di pagina specifici della struttura. Per ulteriori informazioni sui report ePlex, consultare il Manuale dell'operatore di ePlex.

Report di rilevamento

Il report di rilevamento del pannello RP2 include i risultati per ogni singolo campione elaborato sullo strumento ePlex.

La sezione Summary (Riepilogo) indica il risultato complessivo del test ed elenca tutti i bersagli rilevati in quel campione. La sezione Results (Risultati) include un elenco di tutti i bersagli sul pannello con un risultato individuale per ciascun bersaglio. I risultati per ciascun bersaglio vengono riportati come Detected (Rilevato), Not Detected (Non rilevato) o Invalid (Non valido, visualizzato con una **x** rossa); i risultati per il controllo interno vengono riportati come PASS (SUPERATO), FAIL (NON SUPERATO), INVALID (NON VALIDO) o N/A (NON APPLICABILE).

Report del controllo esterno

Il report del controllo esterno del pannello RP2 viene generato per un controllo esterno che è stato predefinito nel software ePlex RP. Per ulteriori informazioni sulla definizione dei controlli esterni sullo strumento ePlex, consultare il Manuale dell'operatore di ePlex.

La sezione Summary (Riepilogo) indica il risultato complessivo (stato Pass (Superato) o Fail (Non superato)) ed elenca tutti i bersagli rilevati per quel controllo esterno. La sezione Results (Risultati) include un elenco di tutti i bersagli del pannello con il risultato, il risultato atteso e lo stato Pass (Superato)/ Fail (Non superato) per ciascuno. I risultati vengono riportati come Detected (Rilevato), Not Detected (Non rilevato) o Invalid (Non valido), questi ultimi visualizzati con una **x** rossa. Un bersaglio è segnalato come Pass (Superato) se il risultato effettivo corrisponde al risultato atteso (definito per quel controllo); è segnalato come Fail (Non superato) se il risultato effettivo non corrisponde al risultato atteso. Se i risultati effettivi per ogni bersaglio corrispondono al risultato atteso (tutti i bersagli vengono riportati come Pass (Superato)), il risultato complessivo per il controllo esterno è indicato con Pass (Superato) nella sezione Summary (Riepilogo). Se il risultato effettivo per un bersaglio non corrisponde al risultato atteso, il risultato complessivo per il controllo esterno sarà indicato con Fail (Non superato) nella sezione Summary (Riepilogo).

Report di riepilogo

Il report di riepilogo consente all'operatore di utilizzare criteri ricercabili per creare report personalizzati utilizzando bersagli, date, intervalli di date, campioni, controlli esterni, alloggiamenti oppure operatori specifici. Per ulteriori informazioni sulla creazione di report di riepilogo, consultare il Manuale dell'operatore di ePlex.

LIMITI DELLA PROCEDURA

- Questo prodotto può essere utilizzato solo con il sistema GenMark ePlex.
- A causa della somiglianza genetica tra rhinovirus/enterovirus umano e poliovirus, il pannello ePlex RP non può differenziarli in modo affidabile. Se si sospetta un'infezione da poliovirus, un risultato "Detected" (Rilevato) del pannello ePlex RP per rhinovirus/enterovirus umano deve essere confermato utilizzando un metodo alternativo (ad esempio coltura cellulare).
- A titoli elevati, con il pannello ePlex RP2 è stata osservata reattività incrociata con SARS-CoV-1.
- Questo test è qualitativo e non fornisce un valore quantitativo dell'organismo rilevato.
- La performance del test è stata valutata solo per l'uso con campioni umani.
- Questo test non è stato convalidato per l'analisi di campioni diversi da specimen di tamponi rinofaringei.
- La performance di questo test non è stata stabilita per i soggetti immunocompromessi.
- La performance di questo test non è stata stabilita per i pazienti per i quali il curante non sospetti la malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) o un'infezione respiratoria.
- I risultati di questo test devono essere correlati alla storia clinica, ai dati epidemiologici e ad altri dati a disposizione del medico che valuta il paziente.
- L'effetto di trattamenti antibiotici sulla performance del test non è stato valutato.
- I bersagli (acidi nucleici virali e batterici) possono persistere *in vivo* indipendentemente dalla vitalità virale o batterica. Il rilevamento di bersagli non implica che i virus o batteri corrispondenti siano infettivi o che siano gli agenti causali dei sintomi clinici.
- Il rilevamento dell'acido nucleico virale o batterico dipende dalla corretta raccolta, manipolazione, trasporto, conservazione e preparazione dei campioni. L'inosservanza delle procedure corrette in uno qualsiasi di questi passaggi può comportare risultati errati. Esiste il rischio di valori falsi negativi dovuti a campioni raccolti, trasportati o manipolati in modo improprio.
- Esiste il rischio di valori falsi negativi a causa della presenza di varianti di sequenza nei bersagli virali o batterici del test, della presenza di inibitori, errori tecnici, scambi di campioni o infezioni causate da un organismo non rilevato dal pannello. I risultati del test possono essere influenzati da una terapia antibatterica o antivirale concomitante o da livelli di batteri o virus nel campione che non raggiungono il limite di rilevabilità del test. Un risultato No Targets Detected (Nessun bersaglio rilevato) sul pannello ePlex RP2 non deve essere utilizzato come unica base per la diagnosi, il trattamento o altre decisioni di gestione del paziente.
- Un risultato No Targets Detected (Nessun bersaglio rilevato) sul pannello ePlex RP2 nel contesto di una malattia respiratoria può essere dovuto a un'infezione con agenti patogeni che non vengono rilevati da questo test o a un'infezione del tratto respiratorio inferiore che non viene rilevata da un campione di tampone rinofaringeo.
- Se vengono rilevati quattro o più organismi in un campione, si raccomanda di ripetere il test per confermare il risultato polimicrobico.
- I reagenti per la sottotipizzazione dell'influenza A del pannello ePlex RP hanno come bersaglio solo il gene dell'emoagglutinina dell'influenza A. Il pannello ePlex RP non rileva o differenzia il gene della neuraminidasi dell'influenza A.
- La performance di questo test non è stata stabilita per il monitoraggio del trattamento di infezioni provocate dagli organismi rilevati dal pannello.
- I valori predittivi positivi e negativi dipendono fortemente dalla prevalenza. I falsi negativi dei test sono più probabili durante il picco di attività, quando la prevalenza della malattia è elevata. I falsi positivi dei test sono più probabili durante i periodi in cui la prevalenza è moderata o bassa.
- La performance clinica è stata stabilita quando l'influenza A H3 e l'influenza A H1-2009 erano i virus influenzali A predominanti in circolazione. Quando emergono altri virus influenzali A, la performance può variare.
- Le caratteristiche di performance per l'influenza A H1 sono state stabilite utilizzando solo specimen clinici artificiali.
- L'effetto delle sostanze interferenti è stato valutato solo per quelle elencate in questo foglietto illustrativo. Interferenze dovute a sostanze diverse da quelle descritte nella sezione "Sostanze interferenti" possono comportare risultati errati.

- A concentrazioni superiori all'1,0% peso/volume nello specimen, la tobramicina è risultata inibire la performance del saggio.
- La performance di questo test non è stata specificamente valutata per gli specimen raccolti da soggetti sottoposti di recente a vaccinazione antinfluenzale. La recente somministrazione di un vaccino antinfluenzale intranasale vivo può causare falsi positivi per l'influenza A, H1, H3, H1-2009, e/o l'influenza B.
- Il pannello ePlex RP2 non può differenziare le varianti virali, come H3N2v, dai virus dell'influenza A stagionale. Se si sospetta un'infezione da variante, i medici devono contattare il proprio ufficio di sanità pubblica statale o locale per organizzare il trasporto degli specimen e richiedere una diagnosi tempestiva presso un laboratorio statale di salute pubblica.

CARATTERISTICHE DI PERFORMANCE

Performance clinica per SARS-CoV-2

Le caratteristiche di performance del pannello ePlex RP2 per la rilevazione di SARS-CoV-2 sono state stabilite utilizzando specimen clinici precedentemente congelati (campioni di tampone rinofaringeo (NPS)) raccolti da pazienti statunitensi.

Nel primo braccio dello studio, un totale di 189 campioni, 174 campioni NPS (60 noti positivi a SARS-CoV-2, 114 dallo studio clinico iniziale del pannello RP) e 15 campioni artificiali sono stati testati con il pannello ePlex RP2 nello studio di valutazione clinica. Sono stati considerati valutabili i campioni con risultati finali, validi e un risultato di confronto valido. Quattro campioni (1 noto positivo a SARS-CoV-2, 3 dello studio clinico iniziale del pannello RP) non erano valutabili in quanto non presentavano risultati finali e validi del pannello ePlex RP2 e sono stati esclusi dall'analisi.

I metodi di confronto per il bersaglio SARS-CoV-2 erano i test diagnostici molecolari COVID-19 approvati dalla FDA per l'autorizzazione all'uso di emergenza (EUA) negli USA. Solo i 60 campioni NPS noti positivi a SARS-CoV-2 sono stati testati con questi metodi. Non vi era alcun metodo di confronto per il bersaglio SARS-CoV-2 nei restanti 114 campioni NPS dello studio clinico iniziale. Questi campioni erano presunti negativi a SARS-CoV-2 in base alla loro raccolta prima del 2017. Il metodo di confronto per gli altri bersagli del pannello RP2 era il pannello RP ePlex. Solo i 114 campioni NPS dello studio clinico iniziale del pannello RP sono stati testati con questo metodo.

Si è proceduto al calcolo della percentuale di concordanza positiva (PPA) dividendo il numero di risultati veri positivi (TP) per la somma dei risultati TP e dei falsi negativi (FN), mentre la percentuale di concordanza negativa (NPA) è stata calcolata dividendo il numero di risultati veri negativi (TN) per la somma dei risultati TN e dei falsi positivi (FP). Un risultato TP era un campione in cui il risultato del pannello ePlex RP2 rilevato corrispondeva al risultato del metodo di confronto rilevato, mentre un risultato TN era quello in cui un risultato negativo del pannello ePlex RP2 corrispondeva a un risultato negativo del metodo di confronto. È stato anche calcolato l'intervallo di confidenza al 95% bilaterale. I risultati sono mostrati nella **Tabella 7** di seguito.

Tabella 7. Percentuale di concordanza positiva (PPA) e percentuale di concordanza negativa (NPA) per SARS-CoV-2 nello studio clinico del pannello ePlex RP2

Organismo	% di concordanza positiva		% di concordanza negativa	
	TP/TP+FN	PPA (IC 95%)	TN/TN+FP	NPA (IC 95%)
SARS-CoV-2	59/59	100 (93,9-100)	111/111	100 (96,7-100)

IC = Intervallo di confidenza, FN = Falso negativo, FP = Falso positivo, TN = Vero negativo, TP = Vero positivo

CARATTERISTICHE DI PERFORMANCE ANALITICHE

Pannelli ePlex RP e RP2

Il pannello ePlex RP2 è stato sviluppato incorporando i reagenti richiesti per rilevare i bersagli SARS-CoV-2 dal test ePlex SARS-CoV-2 nel pannello per patogeni respiratori ePlex (pannello RP) esistente. I saggi per il rilevamento di SARS-CoV-2 sono stati aggiunti in pool PCR contenenti ulteriori bersagli. I bersagli ora co-amplificati con SARS-CoV-2 sono influenza A, influenza A H1, influenza A H1-2009, influenza A H3, influenza B e adenovirus; i saggi per tutti gli altri bersagli sono rimasti invariati. Sono stati condotti studi per dimostrare che le caratteristiche di performance del pannello RP non sono state influenzate dall'aggiunta dei saggi SARS-CoV-2. Ulteriori studi a sostegno dell'aggiunta di SARS-CoV-2 sono inclusi nelle sezioni seguenti. Gli studi originali del pannello RP sono comunque attinenti al pannello RP2.

Limite di rilevabilità per SARS-CoV-2

Il limite di rilevabilità (LoD), o sensibilità analitica, è stato identificato e verificato per SARS-CoV-2 utilizzando materiale di riferimento quantificato. Le diluizioni seriali sono state preparate in una matrice clinica naturale (tampone rinofaringeo negativo in pool in mezzo di trasporto virale) e nello studio sono state testate almeno 20 repliche per concentrazione. Il limite di rilevabilità è stato definito come la concentrazione più bassa alla quale SARS-CoV-2 viene rilevato in almeno il 95% dei casi. Il limite di rilevabilità confermato per il rilevamento di SARS-CoV-2 è mostrato nella **Tabella 8**.

Tabella 8: riepilogo dei risultati del limite di rilevabilità per SARS-CoV-2

Bersaglio	Ceppo	Concentrazione per il limite di rilevabilità
SARS-CoV-2	USA-WA1/2020	1×10^{-2} TCID ₅₀ /mL ^a

^a La concentrazione del limite di rilevabilità per SARS-CoV-2 è stata determinata a 0,01 TCID₅₀/mL, che corrisponde a 250 copie genomiche per millilitro, come determinato dalla digital droplet PCR.

Limite di rilevabilità

Il limite di rilevabilità (LoD), o sensibilità analitica, è stato identificato e verificato per ciascun bersaglio virale e batterico sul pannello ePlex RP2 usando ceppi di riferimento quantificati o trascritti sintetici. Le diluizioni seriali sono state preparate in una matrice clinica naturale (tampone rinofaringeo negativo in pool in campioni con mezzo di trasporto virale) e sono state testate almeno 20 repliche per bersaglio. Il limite di rilevabilità è stato definito come la concentrazione più bassa di ogni bersaglio rilevato nel $\geq 95\%$ dei casi. Il limite di rilevabilità confermato per ogni organismo del pannello ePlex RP2 è mostrato nella **Tabella 9**.

Tabella 9: riepilogo dei risultati LoD

Bersaglio	Ceppo	Concentrazione per il limite di rilevabilità
Adenovirus	Tipo 1 (C)	1×10^3 TCID ₅₀ /mL
	Tipo 4 (E)	2×10^0 TCID ₅₀ /mL
	Tipo 7 (B)	2×10^0 TCID ₅₀ /mL
Coronavirus 229E	229E	1×10^0 TCID ₅₀ /mL
Coronavirus HKU1	HKU1 ^a	5×10^4 copie/mL

Bersaglio	Ceppo	Concentrazione per il limite di rilevabilità
Coronavirus NL63	NL63	7,5 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL
Coronavirus OC43	OC43	5 x 10 ² TCID ₅₀ /mL
Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus	MERS-CoV ^b	1 x 10 ⁴ copie/mL
Bocavirus umano	Plasmide Bocavirus ^c	1 x 10 ⁴ copie/mL
Metapneumovirus umano	A1 IA3-2002	2 x 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /mL
	A2 IA14-2003 ^d	2 x 10 ³ TCID ₅₀ /mL
	B1 Peru2-2002	2 x 10 ² TCID ₅₀ /mL
	B2 Peru1-2002	2,25 x 10 ² TCID ₅₀ /mL
Rhinovirus/enterovirus umano	Enterovirus tipo 68 (2007)	1 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL
	Rhinovirus 1A	1,5 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL
	Rhinovirus B14	1 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL
	Rhinovirus C ^a	1 x 10 ⁵ copie/mL
Influenza A	H1N1 Brisbane/59/07	3 x 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /mL
Influenza A H1	H1N1 Brisbane/59/07	3 x 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /mL
Influenza A H1-2009	NY/01/2009	1 x 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /mL
Influenza A H3	A/Perth/16/2009	1 x 10 ¹ TCID ₅₀ /mL
	A/Texas/50/2012	1 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL
	A/Victoria/361/2011	5 x 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /mL
	H3N2 Brisbane/10/07	5 x 10 ¹ TCID ₅₀ /mL
Influenza B (lignaggio Victoria)	B/Brisbane/60/2008	1 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL
	B/Montana/5/2012	1 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL
	B/Nevada/03/2011	1 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL
Influenza B (lignaggio Yamagata)	B/Florida/02/06	1 x 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /mL
	B/Massachusetts/02/2012	1 x 10 ² TCID ₅₀ /mL
	B/Texas/06/2011	1 x 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /mL
	B/Wisconsin/01/2010	1 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL
Virus parainfluenzale 1	Isolato clinico	4 x 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /mL
Virus parainfluenzale 2	Isolato clinico	5 x 10 ¹ TCID ₅₀ /mL
Virus parainfluenzale 3	Isolato clinico	5 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL
Virus parainfluenzale 4	Tipo 4a	3 x 10 ¹ TCID ₅₀ /mL
Virus respiratorio sinciziale A	Isolato 2006	1,5 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL
Virus respiratorio sinciziale B	CH93(18)-18	2 x 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /mL
<i>Bordetella pertussis</i>	18323 [NCTC 10739]	5 x 10 ⁴ CFU/mL
<i>Legionella pneumophila</i>	Philadelphia-1	3 x 10 ¹ CFU/mL
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Ceppo FH dell'agente Eaton [NCTC 10119]	3 x 10 ² CCU/mL

^a Per la determinazione del limite di rilevabilità sono stati utilizzati campioni clinici confermati positivi al coronavirus HKU1 e al rinovirus umano C mediante sequenziamento bidirezionale e quantificati mediante RT-PCR in tempo reale.

^b Trascritto di RNA sintetico usato per la determinazione del limite di rilevabilità.

^c DNA plasmidico usato per la determinazione del limite di rilevabilità.

^d La comunicazione del produttore ai clienti datata 9 luglio 2020 indicava che il ceppo di metapneumovirus umano venduto come IA14-2003 era in realtà di tipo B.

Reattività analitica (inclusività)

Reattività dei saggi SARS-CoV-2

L'inclusività è stata valutata utilizzando l'RNA per SARS-CoV-2 (Hong Kong/VM20001061/2020) a $7,5 \times 10^1$ copie/mL. Tutte le repliche sono state rilevate come previsto, come mostrato nella **Tabella 10**.

Tabella 10: risultati di reattività analitica (inclusività) per SARS-CoV-2

Bersaglio	Materiale di test	Concentrazione
SARS-CoV-2	Hong Kong/VM20001061/2020 (BEI Resources - RNA isolato)	$7,5 \times 10^1$ copie/mL

Risultati di reattività prevista (*in silico*) (inclusività) per SARS-CoV-2

L'analisi *in silico* di >44.000 sequenze di GISAID è stata condotta per valutare la capacità del pannello ePlex RP2 di rilevare i ceppi COVID-19 più recenti (l'analisi è stata condotta il 16 giugno 2020). I risultati di queste analisi mostrano che le sequenze sono al $\geq 99\%$ identiche.

Inclusività di tutti gli altri bersagli RP2

Per dimostrare la reattività analitica è stato valutato un pannello di 115 ceppi/isolati, a rappresentazione della diversità genetica, temporale e geografica di ogni bersaglio sul pannello ePlex RP2. Ogni ceppo è stato testato in triplicato a 3x LoD in matrice clinica naturale (campioni di tamponi rinofaringei in pool negativi); se l'organismo non è stato rilevato a questa concentrazione, sono stati eseguiti test a concentrazioni superiori. Sono state effettuate ulteriori analisi in silico su un sottoinsieme di organismi del pannello ePlex RP2.

Tutti i 115 ceppi/isolati testati per l'inclusività sono stati rilevati dal pannello ePlex RP2. I risultati della reattività analitica sono riportati nelle **Tabelle 11-24**.

Tabella 11: risultati di reattività analitica (inclusività) per Adenovirus

Nota: le specie di Adenovirus B, C ed E sono associate alle infezioni respiratorie; le specie A, D ed F non sono tipicamente associate alle infezioni respiratorie.

Specie di Adenovirus	Sierotipo	Concentrazione	Multiplo del limite di rilevabilità rilevato
A	Tipo 31	3×10^3 TCID ₅₀ /mL	3x
B	Tipo 3	6×10^0 TCID ₅₀ /mL	3x
	Tipo 11	6×10^0 TCID ₅₀ /mL	3x
	De Wit tipo 14	6×10^0 TCID ₅₀ /mL	3x
	Ch.79 tipo 16	2×10^2 TCID ₅₀ /mL	100x ^a
	Tipo 21	6×10^0 TCID ₅₀ /mL	3x
	Compton tipo 34	6×10^0 TCID ₅₀ /mL	3x
	Holden tipo 35	6×10^0 TCID ₅₀ /mL	3x
	Wan tipo 50	2×10^1 TCID ₅₀ /mL	10x ^b

Specie di Adenovirus	Sierotipo	Concentrazione	Multiplo del limite di rilevabilità rilevato
C	Tipo 2	3 x 10 ³ TCID ₅₀ /mL	3x
	Tipo 5	3 x 10 ³ TCID ₅₀ /mL	3x
	Tipo 6	3 x 10 ³ TCID ₅₀ /mL	3x
D	Tipo 26	3 x 10 ³ TCID ₅₀ /mL	3x
	Tipo 37	3 x 10 ³ TCID ₅₀ /mL	3x
F	Tipo 40 Dugan	3 x 10 ³ TCID ₅₀ /mL	3x
	Tipo 41/Ceppo Tak	3 x 10 ³ TCID ₅₀ /mL	3x

^a L'analisi *in silico* ha rivelato una buona omologia con primer e sonde. Una sensibilità inferiore è probabilmente il risultato di una stima errata del materiale genetico presente nella coltura di questo o del ceppo di riferimento (il valore TCID₅₀ si basa solo sulle particelle virali infettive).

^b L'analisi *in silico* ha rivelato che una minore sensibilità può essere il risultato di mancate corrispondenze nei primer e/o nelle sonde del saggio.

Tabella 12: risultati di reattività analitica (inclusività) per Coronavirus

Sottotipo di Coronavirus	Ceppo	Concentrazione	Multiplo del limite di rilevabilità rilevato
229E	229E	1 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	1x
HKU1	Campione clinico ^a	5 x 10 ⁴ copie/mL	1x
NL63	NL63	7,5 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	1x
OC43	OC43	5 x 10 ² TCID ₅₀ /mL	1x
MERS	MERS (IVT)	1 x 10 ⁴ copie/mL	1x

^a Per la determinazione del limite di rilevabilità è stato usato un campione clinico confermato positivo al coronavirus HKU1 mediante sequenziamento bidirezionale e quantificato mediante RT-PCR in tempo reale.

Tabella 13: risultati di reattività analitica (inclusività) per il Bocavirus umano

Sottotipo di Bocavirus	Ceppo	Concentrazione	Multiplo del limite di rilevabilità rilevato
A1	Plasmide	1 x 10 ⁴ copie/mL	1x

Tabella 14: risultati di reattività analitica (inclusività) per il Metapneumovirus umano

Sottotipo di Metapneumovirus	Ceppo	Concentrazione	Multiplo del limite di rilevabilità rilevato
B2	Peru6-2003 G, B2	6,75 x 10 ² TCID ₅₀ /mL	3x

Tabella 15: risultati di reattività analitica (inclusività) per il Rhinovirus/Enterovirus umano

Rhinovirus/Enterovirus	Ceppo	Concentrazione	Multiplo del limite di rilevabilità rilevato
Rhinovirus umano	Tipo A2	4,5 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	3x
	Tipo A7	1,5 x 10 ¹ TCID ₅₀ /mL	10x ^a
	Tipo A16	4,5 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	3x
	Tipo A18	1,5 x 10 ² TCID ₅₀ /mL	100x ^a
	Tipo A34	4,5 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	3x
	Tipo A57	4,5 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	3x
	Tipo A77	4,5 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	3x
	277G	4,5 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	3x
	Tipo B3	1,5 x 10 ¹ TCID ₅₀ /mL	10x ^a

Rhinovirus/Enterovirus	Ceppo	Concentrazione	Multiplo del limite di rilevabilità rilevato
	Tipo B17	1,5 x 10 ¹ TCID ₅₀ /mL	10x ^a
	Tipo B42	4,5 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	3x
	Tipo B83	4,5 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	3x
	Tipo B84	4,5 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	3x
	FO2-2547	4,5 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	3x
Enterovirus umano	Tipo 71	3 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	3x
Coxsackievirus	A9	3 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	3x
	A10	3 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	3x
	A21	3 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	3x
	A24	3 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	3x
	B2	1 x 10 ² TCID ₅₀ /mL	100x ^a
	B3	3 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	3x
	B4	3 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	3x
	B5	1 x 10 ¹ TCID ₅₀ /mL	10x ^a
Echovirus	9	3 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	3x
	E6	1 x 10 ¹ TCID ₅₀ /mL	10x ^b
	25	1 x 10 ¹ TCID ₅₀ /mL	10x ^a
	30	3 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	3x
Poliovirus	1	1 x 10 ² TCID ₅₀ /mL	100x ^a

^a L'analisi *in silico* ha rivelato che una minore sensibilità può essere il risultato di mancate corrispondenze nei primer e/o nelle sonde del saggio.

^b L'analisi *in silico* ha rivelato una buona omologia con primer e sonde. Una sensibilità inferiore è probabilmente il risultato di una stima errata del materiale genetico presente nella coltura di questo o del ceppo di riferimento (il valore TCID₅₀ si basa solo sulle particelle virali infettive).

Tabella 16: risultati di reattività analitica (inclusività) per influenza A

Nota: a causa dei diversi saggi per la matrice dell'influenza A e i sottotipi dell'influenza A sul pannello ePlex RP, se si osservano limiti di rilevabilità differenti per l'inclusività per la matrice dell'influenza A rispetto a un sottotipo, le differenze sono indicate nella colonna Multiplo del limite di rilevabilità rilevato.

Sottotipo di influenza A	Ceppo	Concentrazione	Multiplo del limite di rilevabilità rilevato
Influenza A H1	A/FM/1/47	3 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	10x (matrice influenza A) ^a 10.000x sottotipo H1 ^b
	A/New Caledonia/20/1999	9 x 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /mL	3x
	A/New Jersey/8/76	9 x 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /mL	3x Sottotipo H1 non rilevato ^c
	A/NWS/33	3 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	10x (matrice influenza A) ^a Sottotipo H1 non rilevato ^d
	A/PR/8/34	9 x 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /mL	3x (matrice influenza A) Sottotipo H1 non rilevato ^e
	A/Solomon Islands/3/2006	9 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	30x
	A/Taiwan/42/06	9 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	30x ^f
Influenza A H3	A/Hong Kong/8/68	1,5 x 10 ² TCID ₅₀ /mL	3x
	A/Port Chalmers/1/73		
	A/Nanchang/933/95		

Sottotipo di influenza A	Ceppo	Concentrazione	Multiplo del limite di rilevabilità rilevato
	A/Victoria/3/75		
	A/Wisconsin/67/05		
Influenza A 2009 H1N1	A/California/7/2009	1 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	10x ^g
	A/Mexico/4108/09	3 x 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /mL	3x
	A/NY/02/2009	1 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	10x ^h
	A/Swine NY/03/2009	3 x 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /mL	3x
	A/Swine/Iowa/15/30	3 x 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /mL	3x (matrice influenza A) 100.000x (sottotipo H1-2009) ⁱ
	A/Virginia/ATCC1/2009	1 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	10x ^j
	A/Virginia/ATCC2/2009	1 x 10 ¹ TCID ₅₀ /mL	100x ^j
	A/Virginia/ATCC3/2009	1 x 10 ² TCID ₅₀ /mL	1.000x ^j

^a L'analisi *in silico* ha rivelato una buona omologia con primer e sonde. Una sensibilità inferiore è probabilmente il risultato di una stima errata del materiale genetico presente nella coltura di questo o del ceppo di riferimento (il valore TCID₅₀ si basa solo sulle particelle virali infettive).

^b L'analisi *in silico* ha rivelato che una minore sensibilità può essere il risultato di mancate corrispondenze nei primer e/o nelle sonde del saggio.

^c Il sottotipo H1-2009 è stato rilevato in questo ceppo di influenza stagionale A H1 a 30x LoD.

^d L'analisi *in silico* ha rivelato scarsa omologia tra questa sequenza di ceppi non contemporanea e le sequenze della sonda di segnale/cattura H1.

^e L'analisi *in silico* ha rivelato scarsa omologia tra questa sequenza di ceppi di influenza non contemporanea e le sequenze di primer H1.

^f Per la matrice dell'influenza A, l'analisi *in silico* ha rivelato una buona omologia con primer e sonde. Una sensibilità inferiore è probabilmente il risultato di una stima errata del materiale genetico presente nella coltura di questo o del ceppo di riferimento (il valore TCID₅₀ si basa solo sulle particelle virali infettive). Per il sottotipo H1, l'analisi *in silico* ha rivelato che una minore sensibilità può essere il risultato di mancate corrispondenze nei primer e/o nelle sonde del saggio.

^g Per la matrice dell'influenza A, l'analisi *in silico* ha rivelato che una sensibilità inferiore può essere il risultato di mancate corrispondenze nei primer e/o nelle sonde del saggio. Per il sottotipo H1, l'analisi *in silico* ha rivelato una buona omologia con primer e sonde. Una sensibilità inferiore è probabilmente il risultato di una stima errata del materiale genetico presente nella coltura di questo o del ceppo di riferimento (il valore TCID₅₀ si basa solo sulle particelle virali infettive).

^h Per la matrice dell'influenza A, l'analisi *in silico* ha rivelato una buona omologia con primer e sonde. Una sensibilità inferiore è probabilmente il risultato di una stima errata del materiale genetico presente nella coltura di questo o del ceppo di riferimento (il valore TCID₅₀ si basa solo sulle particelle virali infettive). Per il sottotipo H1-2009, l'analisi *in silico* ha rivelato che una minore sensibilità può essere il risultato di mancate corrispondenze nei primer e/o nelle sonde del saggio.

ⁱ L'analisi *in silico* ha rivelato scarsa omologia tra la sequenza del ceppo e le sequenze del primer, della sonda di segnale e della sonda di cattura H1 o H1-2009.

^j Non erano disponibili dati di sequenza per studiare la sensibilità inferiore dei ceppi di influenza A 2009 H1N1 A/Virginia/ATCC1/2009, A/Virginia/ATCC2/2009 e A/Virginia/ATCC3/2009.

Tabella 17: risultati di reattività analitica (inclusività) per ceppi di influenza A titolati con metodi diversi dal ceppo di riferimento

Sottotipo di influenza A	Ceppo	Concentrazione
Influenza A H1	A/Denver/1/57	1,6 x 10 ² CEID ₅₀ /mL (matrice dell'influenza A) 1,6 x 10 ⁸ CEID ₅₀ /mL (sottotipo H1)
	A/Mal/302/54	1,58 x 10 ² CEID ₅₀ /mL (matrice dell'influenza A) 1,58 x 10 ⁵ CEID ₅₀ /mL (sottotipo H1)
Influenza A H3	A/Aichi/2/68 H3N2	1,58 x 10 ³ CEID ₅₀ /mL
	Alice (vaccino) A/Inghilterra/42/72	5 x 10 ⁰ EID ₅₀ /mL (matrice dell'influenza A) 5 x 10 ¹ EID ₅₀ /mL (sottotipo H3)
	Ceppo ricombinante MRC-2	8,89 x 10 ² CEID ₅₀ /mL (matrice dell'influenza A) 8,89 x 10 ³ CEID ₅₀ /mL (sottotipo H3)
Influenza A H1N1	A/Washington/24/2012 (A/H1 pdm09)	3,16 x 10 ³ EID ₅₀ /mL (matrice dell'influenza A) 3,16 x 10 ² EID ₅₀ /mL (sottotipo H1-2009)
Influenza A H1N2	Kilbourne F63: A/NWS/34 (HA) x A/Rockefeller Institute/5/57 (NA), matrice NWS-F riassortante	8,89 x 10 ¹ CEID ₅₀ /mL (matrice dell'influenza A) Nessun sottotipo rilevato ^a
Influenza A H5N8	A/Gyrfalcon/Washington/41088-6/ 2014 BPL	1,58 x 10 ³ EID ₅₀ /mL (matrice dell'influenza A) Nessun sottotipo rilevato ^b
Influenza A H5N2	A/Northern Pintail/Washington/40964/2014 BPL	2,51 x 10 ³ EID ₅₀ /mL (matrice dell'influenza A) Nessun sottotipo rilevato ^b
Influenza A H7N9	A/ANHUI/1/2013	7,94 x 10 ³ EID ₅₀ /mL (matrice dell'influenza A) Nessun sottotipo rilevato ^c
Influenza A H3N2v	A/Indiana/21/2012	2,51 x 10 ⁴ EID ₅₀ /mL (matrice dell'influenza A e sottotipo H3)

^a L'analisi *in silico* ha rivelato scarsa omologia tra questa sequenza di ceppi di influenza non contemporanea e le sequenze della sonda di segnale/cattura H1.

^b Rilevamento del sottotipo H5 non atteso

^c Rilevamento del sottotipo H7 non atteso

NOTA: CEID₅₀/mL = Dose infettiva dell'embrione di pollo; EID₅₀/mL = Dose infettiva dell'uovo

Reattività analitica supplementare (inclusività) dell'influenza

Per i ceppi di influenza umana, aviaria e suina non disponibili per il test sul pannello ePlex RP, è stata eseguita un'analisi *in silico*. È stata impiegata l'analisi bioinformatica per generare un risultato simulato basato sul numero e sulla posizione delle mancate corrispondenze in base all'allineamento delle sequenze GenBank ai primer, alle sonde di cattura e alle sonde di segnale presenti nel pannello ePlex RP.

Tabella 18: risultati di reattività simulata (*in silico*) per l'influenza A

Sottotipo di influenza A	Ospite	Ceppo	ID GenBank	Risultato ePlex simulato
H2N2	Umano	A/Albany/20/1957(H2N2)	CY022014	Influenza A
		Kilbourne F38: A/Korea/426/68 (HA, NA) x A/Puerto Rico/8/34	CY037296	Influenza A
	Aviario	A/Chicken/New York/13828-3/1995(H2N2)	CY014822	Influenza A
		A/Japan/305/1957(H2N2)	CY014977	Influenza A
		A/Korea/426/1968(H2N2)	CY031596	Influenza A
H4N6	Aviario	A/Blue-winged teal/Minnesota/Sg- 00043/2007(H4N6)	CY063978	Influenza A
H5N1		A/Peregrine falcon/Aomori/7/2011	AB629716	Influenza A
		A/Chicken/West Bengal/239022/2010	CY061305	Influenza A
		A/Chicken/West Bengal/193936/2009	GU272009	Influenza A
		A/Chicken/Hunan/1/2009	HM172150	Influenza A

Sottotipo di influenza A	Ospite	Ceppo	ID GenBank	Risultato ePlex simulato
		A/Chicken/Hunan/8/2008	GU182162	Influenza A
		A/Chicken/West Bengal/106181/2008	GU083632	Influenza A
		A/Chicken/Primorsky/85/2008	FJ654298	Influenza A
		A/Chicken/West Bengal/82613/2008	GU083648	Influenza A
		A/Duck/France/080036/2008	CY046185	Influenza A
		A/Duck/Vietnam/G12/2008	AB593450	Influenza A
		A/Chicken/Thailand/PC-340/2008	EU620664	Influenza A
		A/Great egret/Hong Kong/807/2008	CY036240	Influenza A
		A/Rook/Rostov-on-Don/26/2007(H5N1)	EU814504	Influenza A
		A/Turkey/VA/505477-18/2007(H5N1)	GU186510	Influenza A
		A/Chicken/Bangladesh/1151-10/2010(H5N1)	HQ156766	Influenza A
	Umano	A/Bangladesh/3233/2011	CY088772	Influenza A
		A/Cambodia/R0405050/2007(H5N1)	HQ200572	Influenza A
		A/Cambodia/S1211394/2008	HQ200597	Influenza A
		A/Hong Kong/486/97(H5N1)	AF255368	Influenza A
Suino	A/Swine/East Java/UT6010/2007(H5N1)	HM440124	Influenza A	
H5N2	Aviario	A/Duck/Pennsylvania/10218/1984(H5N2)	AB286120	Influenza A
		A/American black duck/Illinois/08OS2688/2008	CY079453	Influenza A
		A/American green-winged teal/California/HKWF609/2007	CY033447	Influenza A
		A/Canada goose/New York/475813-2/2007	GQ923358	Influenza A
		A/Blue-winged teal/Saskatchewan/22542/2007	CY047705	Influenza A
		A/Chicken/Taiwan/A703-1/2008	AB507267	Influenza A
		A/Duck/France/080032/2008	CY046177	Influenza A
		A/Duck/New York/481172/2007	GQ117202	Influenza A
		A/Gadwall/Altai/1202/2007	CY049759	Influenza A
		A/Mallard/Louisiana/476670-4/2007	GQ923390	Influenza A
A/Waterfowl/Colorado/476466-2/2007	GQ923374	Influenza A		
H5N3	Aviario	A/Duck/Singapore/F119/3/1997(H5N3)	GU052803	Influenza A
H6N1		A/Duck/PA/486/1969(H6N1)	EU743287	Influenza A
H6N2		A/Mallard/Czech Republic/15902-17K/2009(H6N2)	HQ244433	Influenza A
H7N2	Aviario	A/Chicken/Hebei/1/2002	AY724263	Influenza A
		A/Chicken/PA/149092-1/02	AY241609	Influenza A
		A/Chicken/NJ/294508-12/2004	EU743254	Influenza A
		A/Chicken/New York/23165-6/2005	CY031077	Influenza A
		A/Muscovy duck/New York/23165-13/2005	CY033226	Influenza A
		A/Muscovy duck/New York/87493-3/2005	CY034791	Influenza A
		A/Mallard/Netherlands/29/2006	CY043833	Influenza A
	A/Northern shoveler/California/JN1447/2007	CY076873	Influenza A	
H7N3	Umano	A/New York/107/2003(H7N2)	EU587373	Influenza A
	A/Canada/rv504/2004(H7N3)	CY015007	Influenza A	

Sottotipo di influenza A	Ospite	Ceppo	ID GenBank	Risultato ePlex simulato
H7N7	Aviario	A/American green-winged teal/ Mississippi/09OS046/2009	CY079309	Influenza A
		A/Chicken/Germany/R28/03	AJ619676	Influenza A
		A/Chicken/Netherlands/1/03	AY340091	Influenza A
		A/Mallard/California/HKWF1971/2007	CY033383	Influenza A
		A/Mallard/Korea/GH171/2007	FJ959087	Influenza A
		A/Mute swan/Hungary/5973/2007	GQ240816	Influenza A
	Umano	A/Northern shoveler/Mississippi/09OS643/2009	CY079413	Influenza A
H7N9	Umano	A/Netherlands/219/03(H7N7)	AY340089	Influenza A
	Aviario	A/Shanghai/1/2013(H7N9)	EPI439493	Influenza A
		A/Northern shoveler/Mississippi/11OS145/2011(H7N9)	CY133650	Influenza A
		A/Ruddy turnstone/Delaware Bay/220/1995(H7N9)	CY127254	Influenza A
H9N2	Umano	A/Turkey/Minnesota/1/1988(H7N9)	CY014787	Influenza A
		A/Blue-winged teal/Ohio/566/2006(H7N9)	CY024819	Influenza A
H10N7	Aviario	A/Hong Kong/1073/99(H9N2)	AJ278647	Influenza A
H11N9		A/Turkey/Wisconsin/1/1966(H9N2)	CY014664	Influenza A
H1N1	Suino	A/Chicken/Germany/N/1949(H10N7)	GQ176135	Influenza A
		A/Duck/Memphis/546/1974(H11N9)	GQ257441	Influenza A
H1N1	Umano	A/Swine/Wisconsin/1/1971(H1N1)	CY022414	Influenza A
		A/California/UR06-0393/2007(H1N1)	CY026540 CY026539	Influenza A H1
H1N1 (2009)	Umano	A/New York/297/2003(H1N2)	CY002664 CY002665	Influenza A H1
		A/Aalborg/INS133/2009(H1N1)	CY063606 CY063607	Influenza A H1-2009
H1N2	Suino	A/South Carolina/02/2010(H1N1)	KC781370 KC781372	Influenza A H1-2009
		A/Swine/Hong Kong/NS857/2001(H1N2)	GQ229350	Influenza A
H3N1	Aviario	A/Swine/Sweden/1021/2009(H1N2)	GQ495135	Influenza A
		A/Blue-winged teal/ALB/452/1983(H3N1)	CY004635	Influenza A
H3N2v	Umano	A/Iowa/07/2011(H3N2)	JQ070760 JQ290177	Influenza A H3
		A/Iowa/08/2011(H3N2)	JQ070768 JQ290167	Influenza A H3
		A/Iowa/09/2011(H3N2)	JQ070776 JQ290183	Influenza A H3
		A/Indiana/08/2011(H3N2)	JQ070800 JQ070795	Influenza A H3
		A/Maine/06/2011(H3N2)	JN866181 JN866186	Influenza A H3
		A/Maine/07/2011(H3N2)	JN992746	Influenza A

Sottotipo di influenza A	Ospite	Ceppo	ID GenBank	Risultato ePlex simulato	
		A/Pennsylvania/09/2011(H3N2)	JN655534	Influenza A	
		A/Pennsylvania/11/2011(H3N2)	JN655540	Influenza A	
		A/Pennsylvania/10/2011(H3N2)	JN655550	Influenza A	
		A/West Virginia/06/2011(H3N2)	JQ290159	Influenza A H3	
			JQ290164		
		A/West Virginia/07/2011(H3N2)	JQ348839	Influenza A	
		A/Indiana/10/2011(H3N2)	KJ942592	Influenza A H3	
	JQ070787				
	A/Boston/38/2008(H3N2)	CY044580	Influenza A H3		
		CY044581			
	Suino	A/Swine/NY/A01104005/2011(H3N2v)	JN940422	Influenza A H3	
		A/Maine/06/2011(H3N2)	JN866181	Influenza A H3	
			JN866186	Influenza A H3	
		A/Indiana/08/2011(H3N2)	JN655558	Influenza A H3	
JN638733					
H3N5	Aviario	A/American black duck/North Carolina/675-075/2004(H3N2)	GU051135	Influenza A	
			GU051136	Influenza A	
		A/Mallard/Netherlands/2/1999(H3N5)	CY060261	Influenza A	
			CY060264	Influenza A	
		A/American black duck/New Brunswick/25182/2007(H3N6)	CY047696	Influenza A	
			CY047697	Influenza A	
		A/Northern shoveler/California/HKWF1367/2007(H3N7)	CY033372	Influenza A	
			CY033375	Influenza A	
		H3N8	A/American black duck/Washington/699/1978(H3N8)	GU052300	Influenza A H3
				GU052299	

Tabella 19: risultati di reattività analitica (inclusività) per influenza B

Sottotipo di influenza B	Ceppo	Concentrazione	Multiplo del limite di rilevabilità rilevato
Influenza B (lignaggio Yamagata)	B/Lee/40	3×10^{-1} TCID ₅₀ /mL	3x
	B/Allen/45	1×10^0 TCID ₅₀ /mL	10x ^a
	B/Maryland/1/59	1×10^1 TCID ₅₀ /mL	100x ^a
	B/Taiwan/2/62	1×10^1 TCID ₅₀ /mL	100x ^a
Influenza B (lignaggio Victoria)	B/Hong Kong/5/72	1×10^1 TCID ₅₀ /mL	100x ^b
	B/Malaysia/2506/04	3×10^{-1} TCID ₅₀ /mL	3x
Influenza B (lignaggio sconosciuto)	B/GL/1739/54	3×10^{-1} TCID ₅₀ /mL	3x

^a Nessun dato di sequenza disponibile. La sensibilità inferiore può essere il risultato di mancate corrispondenze nei primer e/o nelle sonde del saggio. Inoltre, la sensibilità ridotta può essere il risultato di una stima errata del materiale genetico presente nella coltura di questo o del ceppo di riferimento (il valore TCID₅₀/mL si basa solo sulle particelle virali infettive).

^b L'analisi *in silico* ha rivelato che una minore sensibilità può essere il risultato di mancate corrispondenze nei primer e/o nelle sonde del saggio.

Tabella 20: risultati di reattività analitica (inclusività) per il virus parainfluenzale

Sottotipo di parainfluenza	Ceppo	Concentrazione	Multiplo del limite di rilevabilità rilevato
Virus parainfluenzale 1	C35	1,2 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	3x
Virus parainfluenzale 2	Greer	1,5 x 10 ² TCID ₅₀ /mL	3x
Virus parainfluenzale 3	C-243	5 x 10 ¹ TCID ₅₀ /mL	10x ^a
Virus parainfluenzale 4	4b	9 x 10 ¹ TCID ₅₀ /mL	3x

^a L'analisi *in silico* ha rivelato che una minore sensibilità può essere il risultato di mancate corrispondenze nei primer e/o nelle sonde del saggio.

Tabella 21: risultati di reattività analitica (inclusività) per il virus respiratorio sinciziale

Sottotipo di RSV	Ceppo	Concentrazione	Multiplo del limite di rilevabilità rilevato
Virus respiratorio sinciziale A	A2	4,5 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	3x
	Long	4,5 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	3x
Virus respiratorio sinciziale B	9320	6 x 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /mL	3x
	Wash/18537/62	6 x 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /mL	3x
	WV/14617/85	6 x 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /mL	3x

Tabella 22: Risultati di reattività analitica (inclusività) per *Bordetella pertussis*

	Ceppo	Concentrazione	Multiplo del limite di rilevabilità rilevato
<i>Bordetella pertussis</i>	5 [17921]	1,5 x 10 ⁵ CFU/mL	3x
	5374 [3747]		3x
	589		3x
	F		3x
	PT9/28G [W28]		3x
	Tohama I		3x

Tabella 23: risultati di reattività analitica (inclusività) per *Legionella pneumophila*

	Ceppo	Concentrazione	Multiplo del limite di rilevabilità rilevato
<i>Legionella pneumophila</i>	11EJ	3 x 10 ³ CFU/mL	10x
	Chicago 8 [NCTC 11984]	3 x 10 ⁵ CFU/mL	1000x
	FAUC 19	3 x 10 ⁴ CFU/mL	100x
	Reims 97 II no. 1	3 x 10 ⁴ CFU/mL	100x
	RIO	3 x 10 ⁴ CFU/mL	100x

Tabella 24: risultati di reattività analitica (inclusività) per *Mycoplasma pneumoniae*

	Ceppo	Concentrazione	Multiplo del limite di rilevabilità rilevato
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	[Bru]	9 x 10 ² CCU/mL	3x
	M129-B170	9 x 10 ² CCU/mL	3x
	M129-B7	9 x 10 ² CCU/mL	3x
	[M52]	9 x 10 ² CCU/mL	3x
	[Mac]	9 x 10 ² CCU/mL	3x
	Mutante 22	3 x 10 ⁴ CCU/mL	100x ^a
	PI 1428	3 x 10 ⁴ CCU/mL	100x ^b

^a Nessun dato di sequenza disponibile. La sensibilità inferiore può essere il risultato di mancate corrispondenze nei primer e/o nelle sonde del saggio. Inoltre, la sensibilità ridotta può essere il risultato di una stima errata del materiale genetico presente nella coltura di questo o del ceppo di riferimento (il valore CCU/ml si basa solo sui batteri vivi).

^b L'analisi *in silico* ha rivelato una buona omologia con primer e sonde. È probabile che la sensibilità ridotta sia il risultato di una stima errata del materiale genetico presente nella coltura di questo o del ceppo di riferimento (il valore CCU/ml si basa solo sui batteri vivi).

Specificità analitica (reattività incrociata ed esclusività)

Reattività incrociata dei saggi SARS-CoV-2

La reattività incrociata dei saggi SARS-CoV-2 è stata valutata utilizzando sia l'analisi *in silico* che testando gli analiti quantificati per organismi che probabilmente si trovano in circolazione e altri patogeni della stessa famiglia genetica. Sono stati usati costrutti sintetici per gli analiti in cui non erano disponibili colture ad alto titolo (SARS-CoV-1, MERS-CoV e Coronavirus HKU1). È stato testato in triplicato un pool da due a quattro analiti. Gli analiti virali sono stati diluiti a concentrazioni di test comprese tra 1 x 10⁴ e 1 x 10⁶ TCID₅₀/mL. Gli analiti batterici e fungini sono stati diluiti a una concentrazione di test di 1 x 10⁸ CFU/mL. I costrutti sintetici sono stati testati a una concentrazione di 1 x 10⁶ copie/mL. Un riassunto dei risultati dei test di reattività incrociata è mostrato nella **Tabella 25** di seguito. A titoli elevati, con il pannello ePlex RP2 è stata osservata reattività incrociata con SARS-CoV-1.

Tabella 25: reattività incrociata dei saggi SARS-CoV-2 con organismi in e fuori pannello

Virus/Batteri	Ceppo	Concentrazione	Reattività incrociata
Adenovirus C	1	1 x 10 ⁴ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
Coronavirus	229E	1 x 10 ⁴ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
Coronavirus	HKU1 ^a	5 x 10 ⁴ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
Coronavirus	NL63	1 x 10 ⁴ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
Coronavirus	OC43	1 x 10 ⁶ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
Coronavirus	MERS-CoV ^a	1 x 10 ⁴ copie/μL	Non osservata
Coronavirus	SARS-CoV-1 ^a	1 x 10 ⁶ copie/μL	Osservata
Echovirus T	30	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
Enterovirus	68	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
Influenza A	H1N1/NY01/2009	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
Influenza B	Yamagata	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
Metapneumovirus	B2 Peru1-2002	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
Parainfluenza	1	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
Parainfluenza	2	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
Parainfluenza	3	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
Parainfluenza	4a	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata

Virus/Batteri	Ceppo	Concentrazione	Reattività incrociata
Virus respiratorio sinciziale A	2006	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
Rhinovirus	B14	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
<i>Bordetella pertussis</i>	ATCC53894	1 x 10 ⁸ CFU/mL	Non osservata
<i>Candida albicans</i>	ATCC24433	1 x 10 ⁸ CFU/mL	Non osservata
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	ATCC53281	1 x 10 ⁸ CFU/mL	Non osservata
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC43065	1 x 10 ⁸ CFU/mL	Non osservata
<i>Legionella pneumophila</i>	ATCC35096	1 x 10 ⁸ CFU/mL	Non osservata
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	H37Rv	1 x 10 ⁸ CFU/mL	Non osservata
<i>Moraxella catarrhalis</i>	ATCC23246	1 x 10 ⁸ CFU/mL	Non osservata
<i>Neisseria meningitidis</i>	NCTC10026	1 x 10 ⁸ CFU/mL	Non osservata
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC BAA-1744	1 x 10 ⁸ CFU/mL	Non osservata
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC25923	1 x 10 ⁸ CFU/mL	Non osservata
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ATCC700567	1 x 10 ⁸ CFU/mL	Non osservata
<i>Staphylococcus salivarius</i>	ATCC25975	1 x 10 ⁸ CFU/mL	Non osservata
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC49136	1 x 10 ⁸ CFU/mL	Non osservata
<i>Streptococcus pyogenes</i>	ATCC49399	1 x 10 ⁸ CFU/mL	Non osservata
Tampone nasale in pool	Campione clinico umano	N/A	Non osservata

^a trascritto *in vitro*

Analisi *in silico* dei saggi SARS-CoV-2 del pannello ePlex RP2

È stata eseguita l'analisi *in silico* per le regioni geniche bersaglio del pannello ePlex RP2 per la valutazione della reattività incrociata. GenMark ha condotto una ricerca BLAST® di primer nel database NCBI contro tutti i batteri, i virus a RNA a filamento negativo (Negarnaviricota), picornavirus, adenovirus, coronavirus umani comuni, MERS, *Candida albicans* e *Pneumocystis*. Le ricerche BLAST non hanno identificato alcuna reattività incrociata con l'eccezione del coronavirus della SARS, che si trova nello stesso sottogenere (Sarbecovirus) di SARS-CoV-2.

Specificità analitica (reattività incrociata ed esclusività) di altri bersagli del pannello RP2

Il design del pannello ePlex RP2 incorpora test per la rilevazione di SARS-CoV-2 senza modificare i design originali dei saggi del pannello ePlex RP. I bersagli originali del pannello RP interessati dall'aggiunta dei saggi SARS-CoV-2 (influenza A, influenza A H1, influenza A H1-2009, influenza A H3, influenza B e adenovirus) sono stati testati e non è stata osservata alcuna reattività incrociata. Pertanto, le ipotesi di reattività incrociata stabilite per il pannello ePlex RP sono applicabili al gruppo ePlex RP2.

La reattività incrociata di ciascun bersaglio virale e batterico sul pannello ePlex RP è stata valutata ad alte concentrazioni (1 x 10⁵ TCID₅₀/mL per i virus, 1 x 10⁸ CFU/mL o CCU/mL per i ceppi batterici o 1 x 10⁶ copie/mL per trascritti *in vitro*) dei ceppi quantificati diluiti in mezzi di trasporto. La **Tabella 26** riassume i risultati dei ceppi virali e batterici testati. Non è stata osservata alcuna reattività incrociata per i virus o i batteri in pannello.

Tabella 26: reattività incrociata con gli organismi bersaglio del pannello ePlex RP

Bersaglio	Ceppo	Concentrazione	Risultati di reattività incrociata
Adenovirus A	Tipo 31	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
Adenovirus B	Tipo 7A	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
Adenovirus C	Tipo 1	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
Adenovirus D	Tipo 9	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
Adenovirus E	Tipo 4	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
Adenovirus F	Tipo 41	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
Coronavirus	229E	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
Coronavirus	Trascritto <i>in vitro</i> HKU1	1 x 10 ⁶ copie/mL	Non osservata
Coronavirus	NL63	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
Coronavirus	Trascritto <i>in vitro</i> MERS	1 x 10 ⁶ copie/mL	Non osservata
Coronavirus	OC43	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
Enterovirus	Isolato tipo 68 2007	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
Bocavirus umano	Plasmide Bocavirus	1 x 10 ⁶ copie/mL	Non osservata
Metapneumovirus umano	B1	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
Rhinovirus umano	1A	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
Influenza A	A/Brisbane/59/07	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
H1	A/Brisbane/59/07	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
H1-2009	A/NY/01/2009	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
H3	A/Brisbane/10/07	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
Influenza B	B/Florida/02/06	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
Virus parainfluenzale 1	C35	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
Virus parainfluenzale 2	Tipo 2	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
Virus parainfluenzale 3	Tipo 3	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
Virus parainfluenzale 4	Tipo 4a	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
RSV A	Isolato 2006	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
RSV B	CH93(18)-18	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
<i>Bordetella pertussis</i>	18323 [NCTC 10739]	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Non osservata
<i>Legionella pneumophila</i>	Philadelphia-1	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Non osservata
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Ceppo FH dell'agente Eaton [NCTC 10119]	1 x 10 ⁶ CCU/mL	Non osservata

La reattività incrociata di virus, batteri e miceti che non rappresentano bersagli sul pannello ePlex RP è stata valutata ad alte concentrazioni (1 x 10⁵ TCID₅₀/mL per i virus, 1 x 10⁶ CFU/mL o PFU/mL per i ceppi batterici o fungini) diluendo i ceppi quantificati in mezzi di trasporto. La **Tabella 27** riassume i risultati dei ceppi testati. Non è stata osservata alcuna reattività incrociata tra i virus, i batteri e i miceti fuori pannello e i bersagli del pannello ePlex RP.

Tabella 27: reattività incrociata con organismi non rilevati dal pannello ePlex RP (esclusività)

Bersaglio	Ceppo	Concentrazione	Risultati di reattività incrociata
<i>Acinetobacter baumannii</i>	ATCC® 19606	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Non osservata
<i>Bordetella parapertussis</i>	ATCC 15311	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Non osservata
<i>Burkholderia cepacia</i>	ATCC 25416	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Non osservata
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231	1 x 10 ⁶ PFU/mL	Non osservata
<i>Candida glabrata</i>	ATCC 15126	1 x 10 ⁶ PFU/mL	Non osservata
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	AR-39	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Non osservata
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	ATCC 13812	1 x 10 ⁶ PFU/mL	Non osservata
Citomegalovirus	AD 169	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
Virus di Epstein-Barr	Ceppo B95-8	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 10279	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Non osservata
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC 43065	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Non osservata
Virus Herpes simplex	Isolato 2	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 51504	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Non osservata
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	ATCC 314	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Non osservata
<i>Lactobacillus plantarum</i>	ATCC 8014	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Non osservata
Morbillo	N/A	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
<i>Moraxella catarrhalis</i>	ATCC 23246	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Non osservata
Orecchioni	Isolato 2	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	Non osservata
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	ATCC 25177	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Non osservata
<i>Neisseria meningitidis</i>	ATCC 13077	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Non osservata
<i>Neisseria sicca</i>	ATCC 29193	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Non osservata
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	ATCC 33277	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Non osservata
<i>Proteus vulgaris</i>	ATCC 33420	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Non osservata
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 15442	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Non osservata
<i>Serratia marcescens</i>	ATCC 13880	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Non osservata
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	NRS384	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Non osservata
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	ATCC 25923	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Non osservata
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MRSE)	ATCC 35983	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Non osservata
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MSSE)	ATCC 49134	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Non osservata
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	ATCC 29970	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Non osservata
<i>Streptococcus agalactiae</i>	ATCC 12401	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Non osservata
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	ATCC 35666	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Non osservata
<i>Streptococcus mitis</i>	ATCC 15914	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Non osservata
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC 49619	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Non osservata
<i>Streptococcus pyogenes</i>	ATCC 12384	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Non osservata
<i>Streptococcus salivarius</i>	ATCC 13419	1 x 10 ⁶ CFU/mL	Non osservata
Virus Varicella zoster	82	8,9 x 10 ³ TCID ₅₀ /mL	Non osservata

Riproducibilità

È stato eseguito uno studio di riproducibilità multicentrico del pannello ePlex RP per valutare la concordanza con i risultati attesi nelle principali fonti di variabilità, come centro per centro, lotto per lotto, giorno per giorno e operatore per operatore. I test si sono svolti in 3 centri (2 esterni, 1 interno) su un sistema ePlex per centro con 3 o 4 torri. Due operatori hanno eseguito i test in ogni centro per 6 giorni (5 giorni non consecutivi) con 3 lotti univoci di cartucce del pannello RP. Un pannello di riproducibilità composto da 3 membri del pannello con 7 organismi (che rappresentano 8 bersagli del pannello RP) a 3 concentrazioni (moderato positivo - 3x LoD, basso positivo - 1x LoD e negativo) è stato testato in triplicato. I 7 organismi virali/batterici testati includevano adenovirus, coronavirus OC43, metapneumovirus umano, influenza A H3, virus parainfluenzale 1, RSV A e *Bordetella pertussis*; gli organismi sono stati diluiti in matrice clinica naturale (campioni di tamponi rinofaringei negativi). I campioni negativi erano costituiti esclusivamente da matrice clinica naturale. Ogni campione simulato è stato diviso in aliquote e conservato congelato (-70 °C) prima del test. Ogni operatore ha testato 9 campioni (pannello di riproducibilità di 3 membri in triplicato) ogni giorno; ogni membro del pannello è stato testato 108 volte (3 repliche x 3 centri x 2 operatori x 3 lotti x 2 giorni di test/operatore/lotto) per un minimo di 324 test.

La percentuale di concordanza (IC 95%) con i risultati attesi è stata del 100% per tutti gli 8 bersagli del pannello moderatamente positivo e negativo e del 100% per 6 degli 8 bersagli del pannello a bassa positività (coronavirus OC43, metapneumovirus umano, influenza A, influenza A H3, parainfluenza 1 e RSV A); la percentuale di concordanza è stata del 91,6% per adenovirus e del 99,1% per *B. pertussis*. I risultati riassuntivi per gli 8 bersagli del pannello ePlex RP che corrispondono ai 7 organismi del pannello di riproducibilità sono indicati nelle **Tabelle 28-35** di seguito.

Tabella 28: percentuale di concordanza per Adenovirus

Adenovirus Concentrazione	Centro	Concordanza con i risultati attesi		
		Concordanza/N	%	IC 95%
Moderata positiva 3x LoD 6 x 10 ⁹ TCID ₅₀ /mL	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Tutti	108/108	100	(96,6-100)
Bassa positiva 1x LoD 2 x 10 ⁹ TCID ₅₀ /mL	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	34/36	94,4	(81,9-98,5)
	3	28/35	80,0	(64,1-90,0)
	Tutti	98/107	91,6	(84,8-95,5)
Negativa	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Tutti	108/108	100	(96,6-100)

IC = Intervallo di confidenza

Tabella 29: percentuale di concordanza per Coronavirus OC43 (CoV OC43)

CoV OC43 Concentrazione	Centro	Concordanza con i risultati attesi		
		Concordanza/N	%	IC 95%
Moderata positiva 3x LoD 1,5 x 10 ³ TCID ₅₀ /mL	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Tutti	108/108	100	(96,6-100)
Bassa positiva 1x LoD 5 x 10 ² TCID ₅₀ /mL	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	35/35	100	(90,1-100)
	Tutti	107/107	100	(96,5-100)
Negativa	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Tutti	108/108	100	(96,6-100)

Tabella 30: percentuale di concordanza per Metapneumovirus umano (hMPV)

hMPV Concentrazione	Centro	Concordanza con i risultati attesi		
		Concordanza/N	%	IC 95%
Moderata positiva 3x LoD 6,75 x 10 ² TCID ₅₀ /mL	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Tutti	108/108	100	(96,6-100)
Bassa positiva 1x LoD 2,25 x 10 ² TCID ₅₀ /mL	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	35/35	100	(90,1-100)
	Tutti	107/107	100	(96,5-100)
Negativa	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Tutti	108/108	100	(96,6-100)

Tabella 31: percentuale di concordanza per influenza A

Influenza A Concentrazione	Centro	Concordanza con i risultati attesi		
		Concordanza/N	%	IC 95%
Moderata positiva 3x LoD 1,5 x 10 ² TCID ₅₀ /mL	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Tutti	108/108	100	(96,6-100)
Bassa positiva 1x LoD 5 x 10 ¹ TCID ₅₀ /mL	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	35/35	100	(90,1-100)
	Tutti	107/107	100	(96,5-100)
Negativa	1	36/36	100	(90,4-100)

Influenza A Concentrazione	Centro	Concordanza con i risultati attesi		
		Concordanza/N	%	IC 95%
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Tutti	108/108	100	(96,6-100)

Tabella 32: percentuale di concordanza per influenza A H3

Influenza A H3 Concentrazione	Centro	Concordanza con i risultati attesi		
		Concordanza/N	%	IC 95%
Moderata positiva 3x LoD 1,5 x 10 ² TCID ₅₀ /mL	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Tutti	108/108	100	(96,6-100)
Bassa positiva 1x LoD 5 x 10 ¹ TCID ₅₀ /mL	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	35/35	100	(90,1-100)
	Tutti	107/107	100	(96,5-100)
Negativa	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Tutti	108/108	100	(96,6-100)

Tabella 33: percentuale di concordanza per virus parainfluenzale (PIV) 1

PIV 1 Concentrazione	Centro	Concordanza con i risultati attesi		
		Concordanza/N	%	IC 95%
Moderata positiva 3x LoD 1,2 x 10 ⁰ TCID ₅₀ /mL	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Tutti	108/108	100	(96,6-100)
Bassa positiva 1x LoD 4 x 10 ⁻¹ TCID ₅₀ /mL	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	35/35	100	(90,1-100)
	Tutti	107/107	100	(96,5-100)
Negativa	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Tutti	108/108	100	(96,6-100)

Tabella 34: percentuale di concordanza per virus respiratorio sinciziale (RSV) A

RSV A Concentrazione	Centro	Concordanza con i risultati attesi		
		Concordanza/N	%	IC 95%
Moderata positiva 3x LoD 4,5 x 10 ⁶ TCID ₅₀ /mL	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Tutti	108/108	100	(96,6-100)
Bassa positiva 1x LoD 1,5 x 10 ⁶ TCID ₅₀ /mL	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	35/35	100	(90,1-100)
	Tutti	107/107	100	(96,5-100)
Negativa	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Tutti	108/108	100	(96,6-100)

Tabella 35: percentuale di concordanza per *Bordetella pertussis*

<i>B. pertussis</i> Concentrazione	Centro	Concordanza con i risultati attesi		
		Concordanza/N	%	IC 95%
Moderata positiva 3x LoD 1,5 x 10 ⁵ CFU/mL	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Tutti	108/108	100	(96,6-100)
Bassa positiva 1x LoD 5 x 10 ⁴ CFU/mL	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	35/36	97,2	(85,8-99,5)
	3	35/35	100	(90,1-100)
	Tutti	106/107	99,1	(94,9-99,8)
Negativo	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Tutti	108/108	100	(96,6-100)

Campioni con organismi co-rilevati

Il rilevamento di più di un organismo virale e/o batterico clinicamente pertinente in un campione è stato valutato con il pannello ePlex RP utilizzando una matrice clinica naturale (campioni di tamponi rinofaringei in pool negativi) addizionati con due organismi del pannello RP: un organismo a bassa concentrazione (1-3x LoD) e il secondo organismo ad alta concentrazione (1×10^5 TCID₅₀/mL per i virus e 1×10^6 CFU/mL per i batteri). La **Tabella 36** contiene i risultati dei test di co-rilevazione che hanno dimostrato la capacità del pannello ePlex RP di rilevare 2 organismi in un campione sia ad alte che a basse concentrazioni come indicato nella tabella.

Tabella 36: rilevamento di coinfezioni

Organismo 1	Titolo elevato	Organismo 2	Titolo basso	Multiplo del limite di rilevabilità
Influenza A H3	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Adenovirus B	2×10^0 TCID ₅₀ /mL	1x
Adenovirus	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Influenza A H3	5×10^1 TCID ₅₀ /mL	1x
Influenza A H3	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	RSV A	$1,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /mL	1x
RSV A	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Influenza A H3	5×10^1 TCID ₅₀ /mL	1x
Influenza A H1-2009	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	RSV B	6×10^{-1} TCID ₅₀ /mL	3x
RSV B	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Influenza A H1-2009	1×10^{-1} TCID ₅₀ /mL	1x
Influenza A H1-2009	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Rhinovirus	$1,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /mL	1x
Rhinovirus	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Influenza A H1-2009	3×10^{-1} TCID ₅₀ /mL	3x
Influenza A H1-2009	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Virus parainfluenzale 3	5×10^0 TCID ₅₀ /mL	1x
Virus parainfluenzale 3	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Influenza A H1-2009	1×10^{-1} TCID ₅₀ /mL	1x
Influenza A H1-2009	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	<i>Bordetella pertussis</i>	$1,5 \times 10^5$ CFU/mL	3x
<i>B. pertussis</i>	1×10^6 CFU/mL	Influenza A H1-2009	1×10^{-1} TCID ₅₀ /mL	1x
Rhinovirus	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	RSV A	$1,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /mL	1x
RSV A	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Rhinovirus	$1,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /mL	1x
Coronavirus NL63	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	RSV A	$1,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /mL	1x
RSV A	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Coronavirus NL63	$7,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /mL	1x
Metapneumovirus umano	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Adenovirus	2×10^0 TCID ₅₀ /mL	1x
Adenovirus	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Metapneumovirus umano	$2,25 \times 10^2$ TCID ₅₀ /mL	1x
Adenovirus	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	RSV A	$1,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /mL	1x
RSV A	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	Adenovirus	2×10^0 TCID ₅₀ /mL	1x
<i>B. pertussis</i>	1×10^6 CFU/mL	RSV A	$1,5 \times 10^0$ TCID ₅₀ /mL	1x
RSV A	1×10^5 TCID ₅₀ /mL	<i>B. pertussis</i>	5×10^4 CFU/mL	1x

Equivalenza della matrice del campione

Tutti gli studi analitici che hanno utilizzato colture virali e batteriche prossime al limite di rilevabilità (LoD) sono stati eseguiti mescolando le colture virali e batteriche in un pool di NPS negativi come matrice del campione. Per gli studi analitici che hanno utilizzato colture virali e batteriche a una concentrazione che era almeno 10x LoD o superiore, per semplicità d'uso le colture virali e batteriche sono state aggiunte ai mezzi di trasporto MicroTest™ M5® di Remel invece che agli NPS negativi in pool. È stato eseguito uno studio di equivalenza della matrice del campione per dimostrare l'equivalenza della matrice clinica naturale (campioni di tamponi rinofaringei in pool negativi) con i campioni rinofaringei raccolti clinicamente nei mezzi di trasporto virale per i bersagli addizionati a una concentrazione di circa 10x LoD.

I ceppi virali e batterici quantificati e rappresentativi sono stati diluiti in una matrice clinica naturale (campioni di tamponi rinofaringei in pool negativi) e in mezzi di trasporto virale. Non è stata osservata alcuna differenza nel rilevamento dei bersagli nella matrice clinica naturale rispetto ai mezzi di trasporto virale.

Sostanze interferenti

Sono state valutate individualmente le sostanze che si trovano comunemente negli specimen respiratori, le sostanze che potrebbero essere introdotte durante la raccolta degli specimen o i farmaci comunemente usati per trattare la congestione, le allergie o i sintomi dell'asma che potrebbero potenzialmente interferire con il pannello ePlex RP. Per simulare i campioni clinici, i ceppi virali e batterici rappresentativi quantificati sono stati diluiti a 1x LoD in una matrice clinica naturale (specimen di tamponi rinofaringei in pool negativi) e testati in triplicato. La matrice clinica naturale (campioni di tamponi rinofaringei in pool negativi) senza l'aggiunta di organismi è stata usata come controllo. Tutte le sostanze e gli organismi testati per rilevare la potenziale interferenza si sono dimostrati compatibili con il pannello ePlex RP. Nessuna sostanza potenzialmente interferente è stata ritenuta in grado di inibire il pannello ePlex RP alle concentrazioni testate nella **Tabella 37**.

Tabella 37: elenco delle sostanze testate

Sostanza potenzialmente interferente	Ingrediente attivo	Concentrazione di test
Matrice del campione di controllo ^a	Becton Dickinson UVT	N/A
Mezzo di trasporto ^a	Copan eSwab (mezzi Liquid Amies)	N/A
Mezzo di trasporto virale ^a	MicroTest M4	N/A
	MicroTest M4-RT	N/A
	MicroTest M5	N/A
	MicroTest M6	N/A
Tamponi floccati	Copan Minitip in UVT	N/A
	Copan Regular Tip in UVT	N/A
Sangue (umano)	Sangue	2% v/v
	gDNA umano	50 ng/rxn
Pastiglie per la gola, anestetico e analgesico orale	Benzocaina, mentolo	26% p/V
Mucina	Proteina mucina purificata	1% p/V
Spray o gocce nasali	Fenilefrina HCl (Neo-Syneprine [®])	1,5% v/v
	Ossimetazolina HCl (Afrin [®])	1% v/v
	Cloruro di sodio	0,8% p/V
Antibatterico, sistemico	Tobramicina	1% p/V
Antibiotico, pomata nasale	Mupirocina	2% p/V
Corticosteroidi nasali	Beclometasone	1,5% p/V
	Desametasone	1,5% p/V
	Flunisolide	1,5% p/V
	Budesonide (Rhinocort [®])	0,9% v/v
	Triamcinolone (Nasacort [®])	1,5% p/V
	Fluticasone (Flonase [®])	1,5% p/V

Sostanza potenzialmente interferente	Ingrediente attivo	Concentrazione di test
ZICAM® Gel nasale antiallergico	Luffa operculata	1% v/v
	Zolfo	
	Galphimia glauca	
	Histaminum hydrochloricum	
Farmaci antivirali	Zanamivir	550 ng/mL
	Oseltamivir	142 ng/mL
Virus	Citomegalovirus	1 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Vaccino vivo antinfluenzale intranasale	FluMist®	1% v/v
Batteri	<i>Bordetella parapertussis</i>	1 x 10 ⁶ CFU/mL
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	
	<i>Haemophilus influenzae</i>	
	<i>Neisseria meningitides</i>	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	

^a Il test dei mezzi è stato eseguito aggiungendo un NPS negativo raccolto nei mezzi specificati e diluito nella matrice clinica naturale.

Test supplementari di ulteriori sostanze potenzialmente interferenti

Ulteriori test di performance sono stati eseguiti su sostanze potenzialmente interferenti comunemente usate per la raccolta e il trasporto dei campioni. Per simulare i campioni clinici, i ceppi virali e batterici rappresentativi quantificati sono stati diluiti a concentrazioni prossime al limite di rilevabilità (LoD) in una matrice clinica naturale (specimen di tamponi rinofaringei in pool negativi) e sono state testate 20 repliche per ciascuna sostanza. Gli organismi in matrice clinica naturale preparati in mezzi di trasporto virale sono stati usati come controllo. Tutti i mezzi di raccolta/trasporto testati per rilevare la potenziale interferenza e indicati nella **Tabella 38** si sono dimostrati compatibili con il pannello ePlex RP.

Tabella 38: mezzi di raccolta e trasporto testati per le interferenze

Sostanza potenzialmente interferente	Risultato
1x PBS	Nessuna interferenza osservata
Salina 0,9%	Nessuna interferenza osservata
Mezzi di trasporto molecolari PrimeStore®	Nessuna interferenza osservata

Carryover e contaminazione incrociata

Il tasso di carryover/contaminazione incrociata del pannello ePlex RP e del sistema ePlex è stato testato con un approccio a scacchiera analizzando campioni altamente positivi e negativi distribuiti in tutti gli alloggiamenti di uno strumento ePlex a quattro torri su 5 cicli di analisi separati in 5 giorni distinti. Il virus parainfluenzale 3 quantificato è stato preparato in mezzi di trasporto virali a un'alta concentrazione (1×10^5 TCID₅₀/mL, 20.000x LoD) per simulare un alto positivo clinicamente pertinente ed è stato testato come organismo bersaglio rappresentativo. I mezzi di trasporto sono stati usati per rappresentare i campioni negativi. In ogni ciclo di test sono state valutate 24 cartucce del pannello ePlex RP. Il 100% dei campioni positivi al virus parainfluenzale 3 ha generato un risultato di Detected (Rilevato) e il 100% dei campioni negativi al virus parainfluenzale 3 ha generato un risultato di No Target Detected (Nessun bersaglio rilevato), a indicare che non sono stati osservati carryover o contaminazioni incrociate all'interno o tra gli alloggiamenti con il pannello ePlex RP quando sono stati eseguiti test in modo consecutivo o in alloggiamenti adiacenti.

RISOLUZIONE DEI PROBLEMI

Tabella 39: tabella di risoluzione dei problemi

Per un elenco completo di tutti i messaggi di errore di ePlex, consultare il Manuale dell'operatore di ePlex.

Errore	Messaggi di errore	Descrizione	Consigli per la ripetizione del test
Il test non si è avviato	<p>Cartridge failure (Errore cartuccia)</p> <p>"The cartridge initialization test failed" (Il test di inizializzazione della cartuccia non è riuscito)</p> <p>Cartridge not present (Cartuccia non presente)</p> <p>Bay heater failure (Errore riscaldatore alloggiamento)</p> <p>"Unknown error" (Errore sconosciuto)</p> <p>"Bay main / fluid motor failure" (Errore motore principale / liquido dell'alloggiamento)</p> <p>Bay over pressured (Pressione eccessiva dell'alloggiamento)</p> <p>Bay temperature out of range (Temperatura alloggiamento fuori intervallo)</p> <p>"The system was unable to read the cartridge" (Il sistema non è stato in grado di leggere la cartuccia)</p> <p>"Cartridge inserted doesn't match the serial number of the cartridge scanned" (La cartuccia inserita non corrisponde al numero di serie della cartuccia scansionata)</p> <p>"The system is not ready to accept the cartridge" (Il sistema non è pronto ad accettare la cartuccia)</p> <p>"The system failed to prepare the cartridge for processing" (Il sistema non è riuscito a preparare la cartuccia per l'elaborazione)</p>	<p>Errore che si verifica durante l'inizializzazione della cartuccia al momento dell'inserimento nell'alloggiamento. L'inizializzazione della cartuccia viene eseguita quando la cartuccia viene inserita per la prima volta nell'alloggiamento e richiede circa 90 secondi.</p> <p>Al completamento dell'inizializzazione, la cartuccia non può essere riavviata, ma prima di allora la cartuccia può essere riavviata.</p> <p>Per verificare se l'inizializzazione della cartuccia è stata completata, esaminare l'etichetta della cartuccia al momento dell'estrazione. Se l'etichetta della cartuccia RP è stata forata, l'inizializzazione è stata avviata e la cartuccia non può essere testata nuovamente. Se l'etichetta non è stata forata, seguire le indicazioni fornite.</p>	<ol style="list-style-type: none"> Estrarre la cartuccia dall'alloggiamento. <ol style="list-style-type: none"> Ripristinare l'alloggiamento per cancellare l'errore Riavviare nuovamente la cartuccia in qualsiasi alloggiamento disponibile Se la cartuccia non può essere utilizzata al secondo tentativo e genera nuovamente un errore durante l'inizializzazione, esiste un problema con la cartuccia. Questa cartuccia deve essere smaltita secondo le procedure di laboratorio e il campione deve essere rielaborato utilizzando una nuova cartuccia. Ripristinare gli alloggiamenti per cancellare l'errore. Contattare il supporto tecnico per avvisarli del problema. <p>Se l'alloggiamento rimane in stato di errore (rosso lampeggiante) dopo che la cartuccia è stata estratta, è necessario eseguire il ripristino dell'alloggiamento tramite il menu Bay Configuration (Configurazione alloggiamento) prima di poterlo usare per l'elaborazione delle cartucce.</p>

Errore	Messaggi di errore	Descrizione	Consigli per la ripetizione del test
Il test non è terminato	<p>Bay heater failure (Errore riscaldatore alloggiamento)</p> <p>“Bay main / fluid motor failure” (Errore motore principale / liquido dell'alloggiamento)</p> <p>Bay voltage failure (Mancanza di tensione nell'alloggiamento)</p> <p>Bay sub-system communication timeout (Timeout comunicazione sottosistema alloggiamento)</p> <p>Cartridge failure (Errore cartuccia)</p> <p>“Bay over pressured” (Pressione eccessiva dell'alloggiamento)</p> <p>Bay auto-calibration failure (Errore di autocalibrazione alloggiamento)</p> <p>Bay temperature out of range (Temperatura alloggiamento fuori intervallo)</p> <p>“The system was unable to eject the cartridge from the bay” (Il sistema non è stato in grado di espellere la cartuccia dall'alloggiamento)</p>	<p>Questo tipo di errore si verifica durante il ciclo di analisi, dopo che l'inizializzazione è stata completata; impedisce l'elaborazione della cartuccia fino al completamento.</p>	<p>I reagenti sono stati consumati e la cartuccia non può essere riutilizzata. Contattare il supporto tecnico e ripetere l'analisi del campione utilizzando una nuova cartuccia.</p> <p>Se l'alloggiamento rimane in stato di errore (rosso lampeggiante) dopo che la cartuccia è stata estratta, è necessario eseguire il ripristino dell'alloggiamento tramite il menu Bay Configuration (Configurazione alloggiamento) prima di poterlo usare per l'elaborazione delle cartucce.</p>
Non valido		<p>Errore che impedisce la generazione di risultati validi. Verrà generato un rapporto di test, ma tutti i bersagli e il controllo interno non saranno validi.</p>	<p>I reagenti sono stati consumati e la cartuccia non può essere riutilizzata. Contattare il supporto tecnico e ripetere l'analisi del campione utilizzando una nuova cartuccia.</p>

Supporto tecnico

Il supporto tecnico di GenMark è disponibile 24 ore al giorno, 7 giorni alla settimana, per offrire il massimo livello di assistenza e soddisfazione del cliente.

GenMark Diagnostics, Inc.

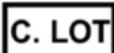
5964 La Place Court

Carlsbad, CA 92008 USA

E-mail: technicalsupport.eu@genmarkdx.com

Telefono dell'assistenza tecnica: +1 760 448 4300

GLOSSARIO DEI SIMBOLI

Simbolo	Descrizione	Simbolo	Descrizione
	Codice lotto		Data di scadenza AAAA-MM-GG
	Attenzione		Numero di serie
	Contenuto sufficiente per <n> test		Numero di catalogo
	Conformità dell'Unione Europea		Rischi biologici
	Dispositivo medico diagnostico <i>in vitro</i>		Limite superiore di temperatura
	Consultare le istruzioni per l'uso		Limite inferiore di temperatura
	Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea		Intervallo di temperatura
	Produttore		Irritante, sensibilizzante dermico, tossicità acuta (nociva), effetti narcotici, irritazione delle vie respiratorie
	Cartridge Lot (Numero di lotto cartuccia)		Ossidanti
Rx Only	Solo su prescrizione		Per l'uso esclusivo nell'ambito dell'autorizzazione all'uso di emergenza (solo per il prodotto USA)

RIFERIMENTI

1. Upper Respiratory Infection (URI or Common Cold). Johns Hopkins Medicine. Retrieved from http://www.hopkinsmedicine.org/healthlibrary/conditions/pediatrics/upper_respiratory_infection_uri_or_comm_on_cold_90_P02966/ (Date accessed: 3/22/2016).
2. Seasonal influenza. European Centre for Disease Prevention and Control. Retrieved from http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/Pages/index.aspx (Date accessed: 6/17/2016).
3. Influenza (Seasonal). Fact sheet No. 211. (2014). World Health Organization. Retrieved from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>
4. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Frequently Asked Questions. Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved from <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/faq.html#Basics> (Date accessed 6/18/2020)

5. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Retrieved from: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> (Date accessed: 8/31/2020).
6. Mossad, S., Upper Respiratory Tract Infections. Cleveland Clinic Center for Continuing Education. Retrieved from <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/infectious-disease/upper-respiratory-tract-infection/> (Date Published 8/2013)
7. Adenovirus Infections. University of Rochester Medical Center. Retrieved from <https://www.urmc.rochester.edu/encyclopedia/content.aspx?ContentTypeID=90&ContentID=P02508> (Date accessed: 3/22/2016).
8. Adenoviruses Clinical Overview. Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved from <http://www.cdc.gov/adenovirus/hcp/clinical-overview.html> (Updated: 4/20/2015).
9. Gaunt, E.R. et al. (2010). Epidemiology and Clinical Presentations of the Four Human Coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 Detected over 3 Years Using a Novel Multiplex Real-Time PCR Method. *J. Clin. Microbiol.* 48(8) 2940-2947.
10. Sharif-Yakan, A. et al. (2014). Emergence of MERS-CoV in the Middle East: Origins, Transmission, Treatment, and Perspectives. *PLOS Pathogens*, 10(12).
11. Meriluoto, M. et al., (2012). Association of Human Bocavirus Infection with Respiratory Disease in Childhood Follow-up Study, Finland. *Emerging Infectious Diseases* (18)2 264-270.
12. Human Metapneumovirus Clinical Features, National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System (NREVSS). Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/surveillance/nrevss/hmpv/clinical.html> (Updated: 2/9/2016).
13. Auwaerter, P., Metapneumovirus. Johns Hopkins Antibiotics (ABX) Guide. Retrieved from http://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540614/all/Metapneumovirus (Updated March 2013).
14. Anzueto, A., et al. (2003) Diagnosis and Treatment of Rhinovirus Respiratory Infections. *Chest*. 123(5) 1664-1672.
15. Auwaerter, P., Rhinovirus. Johns Hopkins Antibiotics (ABX) Guide. Retrieved from http://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540476/all/Rhinovirus?q=rhinovirus&ti=0#0 (Updated February 2016).
16. Auwaerter, P., Enterovirus. Johns Hopkins Antibiotics (ABX) Guide. Retrieved from http://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540204/all/Enterovirus?q=enterovirus&ti=0#0 (Updated November 2014).
17. Henrickson, K.J. (2003). Parainfluenza viruses. *Clin. Microbiol. Rev.* 16(2):242-264.
18. Schomacker, H. et al., (2012) Pathogenesis of acute respiratory illness caused by human parainfluenza viruses. *Curr Opin Virol.* 2(3) 294-299.
19. Mahony, J.B. Detection of Respiratory Viruses by Molecular Methods. *Clin. Microbiol. Rev.* (2008). 21(4) 716-747.
20. Resch, B., et al., (2011). Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus Infection in Preterm Infants. *Open Microbiol J.* 5(Suppl 2-M3) 135-143.
21. The Pink Book: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, Pertussis. Center for Disease Control and Prevention. Retrieved from <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pert.html> (Updated September 2015).
22. Legionellosis Fact Sheet, (2016). Organizzazione Mondiale della Sanità. Desunto da <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs285/en/>
23. Legionella (Legionnaires' Disease and Pontiac Fever), History and Disease Patterns. Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved from <http://www.cdc.gov/legionella/about/history.html> (Updated January 2016).
24. Auwaerter, P., Mycoplasma Pneumoniae. Johns Hopkins Antibiotics (ABX) Guide. Desunto da http://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540373/all/Mycoplasma%20pneumoniae (data aggiornamento: 30/5/2016).
25. Spacek, L. and Auwaerter, P., Adenovirus. Johns Hopkins Antibiotics (ABX) Guide. Retrieved from http://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540009/all/Adenovirus?q=adenovirus&ti=0#0 (Updated December 2014)
26. Friedman, J., (2012). Vaccination Program Appears to Reduce Respiratory Infections Among Recruits. Story number NNS120131-22. Retrieved from http://www.navy.mil/submit/display.asp?story_id=65070
27. Coronavirus, About Coronavirus. Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved from <http://www.cdc.gov/coronavirus/about/index.html> (Updated: 6/5/2014)
28. Coronavirus Infections. European Centre for Disease Prevention and Control. Retrieved from <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/coronavirus-infections/Pages/index.aspx> (Date accessed: 3/24/2016).

29. Coronavirus Infections, MERS-CoV Factsheet. European Centre for Disease Prevention and Control. <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/coronavirus-infections/mers-factsheet/Pages/default.aspx> (Updated: 8/20/2014).
30. Naming the Coronavirus Disease (COVID-19) and the Virus That Causes It. Coronavirus Disease (COVID-19) Technical Guidance. World Health Organization. Retrieved from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it#:~:text=ICTV%20announced%20%E2%80%9Csevere%20acute,two%20viruses%20are%20different](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it#:~:text=ICTV%20announced%20%E2%80%9Csevere%20acute,two%20viruses%20are%20different). (Date accessed 8/13/2020)
31. Hustedt, J. and Vazques, M., (2010). The Changing Face of Pediatric Respiratory Tract Infections: How Metapneumovirus and Human Bocavirus Fit into the Overall Etiology of Respiratory Tract Infections in Young Children. *Yale Journal of Biology and Medicine* 83 193-200.
32. Milder, E., and Arnold, C., (2009). Human Metapneumovirus and Human Bocavirus in Children. *Pediatric Research* 65(5) 7R-83R.
33. Tapparel, C., et al., (2009). New Respiratory Enterovirus and Recombinant Rhinoviruses among Circulating Picornaviruses. *Emerg Infect Dis* 15(5). Retrieved from <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/15/5/08-1286>
34. Jacobs, S., et al., (2013). Human Rhinoviruses. *Clin Microbiol Rev* 26(1) 135-162.
35. Enterovirus D68 detections in the USA, Canada and Europe, Second update 25 November 2014. European Centre for Disease Prevention and Control. Stockholm: ECDC; 2014. Retrieved from <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Enterovirus-68-detected-in-the-USA-Canada-Europe-second-update-25-November-2014.pdf>
36. Influenza, Types of Influenza Viruses. Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved from <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm> (Updated: 8/19/2014).
37. Seasonal Influenza Factsheet for the General Public. European Centre for Disease Prevention and Control. Retrieved from http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/basic_facts/Pages/factsheet_general_public.aspx (Date accessed: 3/24/2016).
38. Influenza A (H3N2) Variant Virus. Center for Disease Control and Prevention. Retrieved from <http://www.cdc.gov/flu/swineflu/h3n2v-cases.htm> (Updated: 7/23/2015)
39. Auwaerter, P., and Bartlett, J., Influenza. Johns Hopkins Antibiotics (ABX) Guide. Retrieved from http://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540285/all/Influenza?q=influenza&ti=0#0 (Updated: 8/30/2015).
40. Update: Influenza Activity US, 2009-2010 Season, (2010). Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR* 59(29) 901-908.
41. Human Parainfluenza Viruses, Symptoms and Illnesses. Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved from <http://www.cdc.gov/parainfluenza/about/symptoms.html> (Updated 8/18/2015).
42. Bartlett, J., Parainfluenza Virus. Johns Hopkins Antibiotics (ABX) Guide. Retrieved from http://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540415/all/Parainfluenza_virus?q=parainfluenza&ti=0#0 (Updated: 5/30/2016).
43. Respiratory Syncytial Virus Infection, Infection and Incidence. Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved from <http://www.cdc.gov/rsv/about/infection.html> (Updated: 12/4/2014)
44. Walsh, E., et al., (1997). Severity of Respiratory Syncytial Virus Infection Is Related to Virus Strain. *J Infect Dis* 175(4) 814-820.
45. Pertussis (Whooping Cough). Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved from <http://www.cdc.gov/pertussis/about/signs-symptoms.html> (Updated: 9/8/2015).
46. Auwaerter, P., Bordetella species. Johns Hopkins Antibiotics (ABX) Guide. Retrieved from http://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540061/all/Bordetella_species (Updated: 12/7/2015).
47. Pertussis (Whooping Cough), Disease Specifics. Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved from <http://www.cdc.gov/pertussis/clinical/disease-specifics.html> (Updated: 9/8/2015).
48. Pertussis. World Health Organization. Retrieved from <http://www.who.int/immunization/topics/pertussis/en/> (Updated: 6/21/2011)
49. Pertussis (Whooping Cough), Surveillance and Reporting. Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved from <http://www.cdc.gov/pertussis/surv-reporting.html> (Updated: 6/6/2016)
50. Legionellosis, Factsheet for General Public. European Centre for Disease Prevention and Control. Retrieved from http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/legionnaires_disease/Pages/basic_facts.aspx (Date accessed: 3/24/2016)
51. Legionella (Legionnaires' Disease and Pontiac Fever), Diagnosis, Treatment, and Complications. Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved from <http://www.cdc.gov/legionella/about/diagnosis.html> (Updated: 5/31/2016).
52. Legionella (Legionnaires' Disease and Pontiac Fever), People at Risk. Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved from <http://www.cdc.gov/legionella/about/people-risk.html> (Updated: 6/7/2016).

53. Legionella, Surveillance and Reporting. Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved from <http://www.cdc.gov/legionella/surv-reporting.html> (Updated: 6/7/2016)
54. Annual Epidemiological Report, Legionnaires' Disease, Reporting on 2014 data retrieved from TESSy on 19 November 2015. European Centre for Disease Prevention and Control. Retrieved from http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/legionnaires_disease/surveillance/Pages/annual-epidemiological-report-2016.aspx
55. Mycoplasma Pneumoniae Infection. Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved from <http://www.cdc.gov/pneumonia/atypical/mycoplasma/index.html> (Updated 3/15/2016)
56. Collecting, preserving and shipping specimens for the diagnosis of avian influenza A (H5N1) virus infection, Guide for Field Operations. World Health Organization. October 2006. Retrieved from: https://www.who.int/influenza/human_animal_interface/virology_laboratories_and_vaccines/guidelines_collection_h5n1_humans/en/ (Date accessed: 10/25/2020)

MARCHI

GenMark®, GenMark Dx®, eSensor® ed ePlex® sono marchi registrati di GenMark Diagnostics, Inc. *Designed For the Patient, Optimized For the Lab™* e *The True Sample-to-Answer Solution™* sono marchi di GenMark Diagnostics, Inc.

Kimwipes™ è un marchio di Kimberly-Clark Corporation.

Flonase® è un marchio registrato di GlaxoSmithKline, plc.

Nasacort® è un marchio registrato di Sanofi-Aventis Pharmaceuticals.

Rhinocort® è un marchio registrato di AstraZeneca AB.

Afrin® è un marchio registrato di Bayer.

MicroTest™ M4®, M4RT®, M5® e M6® sono marchi registrati di Thermo Fisher Scientific.

Neo-Syneprine® è un marchio registrato di Foundation Consumer Healthcare, LLC.

Zicam® è un marchio registrato di Matrixx Initiatives, Inc.

ATCC® è un marchio registrato di American Type Culture Collection.

FluMist® è un marchio registrato del gruppo di società AstraZeneca.

INFORMAZIONI SUI BREVETTI

Il pannello ePlex® per l'identificazione di patogeni respiratori e/o il suo utilizzo prevedono una tecnologia oggetto di uno o più dei seguenti brevetti statunitensi ed europei posseduti o concessi in licenza da GenMark Diagnostics Inc. o dalle sue consociate, con numerosi altri brevetti internazionali e nazionali in corso di registrazione: numeri di brevetto USA 7,172,897, 7,312,087, 7,534,331, 7,820,391, 8,486,247, 9,222,623, 9,410,663, 9,453,613, 9,498,778, 9,500,663, 9,598,722; 9,874,542, 9,957,553, 10,001,476, 10,391,489, 10,495,656, 10,352,983, 10,564,211, D881409, 10,669,592, D900330, 10,753,986, numeri di brevetto internazionali 1218541, 1246699, 60125713.8, 2220102, 602008031596.7, 1246699, 2278757, 60125713.8, 3548159, 9874542, 60017809.9, 1350568, 3548159, 2965817, 2889415, 3218725, 005250651-00001, 2889415, 1239806 e altre controparti internazionali.

Se non diversamente concordato per iscritto, utilizzando una cartuccia il destinatario conferma di aver letto e accettato i termini e le condizioni generali di vendita riportati sul sito web di GenMark. Accetta altresì di essere vincolato e di rimanere conforme a tali termini e condizioni, che potranno essere modificati di volta in volta da parte di GenMark senza il consenso del destinatario. Se non accetta i termini e le condizioni generali di vendita e non acconsente a esservi vincolato, il destinatario dovrà cessare immediatamente qualsiasi ulteriore utilizzo della cartuccia.

ePlex Respiratory Pathogen Panel 2 (Pannello per patogeni respiratori 2 ePlex)

Questo prodotto è soggetto a una licenza limitata per il suo utilizzo nel campo della diagnostica umana *in vitro* e della ricerca ragionevolmente correlata. Agli utenti è proibito usare questo prodotto per altre applicazioni, anche nel campo della medicina legale (compresi i test di identificazione umana).

Data di entrata in vigore: aprile 2021

© 2021 GenMark Diagnostics, Inc. Tutti i diritti riservati.

Clinical Micro Sensors, Inc. dba GenMark Diagnostics, Inc.

5964 La Place Court, Carlsbad, CA 92008 USA

+1 760 448 4300

www.genmarkdx.com