



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** 1-0047-3110-006294-22-2

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-3110-006294-22-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y:

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones ROCHEM BIOCARE Argentina S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM) de esta Administración Nacional, de un nuevo/s Producto/s Médico/s para diagnóstico in vitro denominado RT-PCR en tiempo real para la detección cualitativa de ácidos nucleicos del SARS-CoV-2.

Que en el expediente de referencia consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico in vitro que establece que los productos reúnen las condiciones de aptitud requeridas para su autorización .

Que se ha dado cumplimiento a los términos que establecen la Ley N° 16.463, Resolución Ministerial N° 145/98 y Disposición ANMAT N° 2674/99 y normas complementarias.

Que el Instituto Nacional de Productos Médicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el RPPTM del producto médico objeto de la solicitud.

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL

## DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

### DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) del producto médico para diagnóstico de uso in vitro denominado RT-PCR en tiempo real para la detección cualitativa de ácidos nucleicos del SARS-CoV-2, de acuerdo con lo solicitado por ROCHEM BIOCARE Argentina S.A. con los Datos Característicos que figuran al pie de la presente.

ARTÍCULO 2º.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de instrucciones de uso que obran en documento N° IF-2023-31701725-APN-INPM#ANMAT .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda "Autorizado por la ANMAT PM 1667-68 ", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la normativa vigente.

ARTICULO 4º.- Extiéndase el Certificado de Autorización e Inscripción en el RPPTM con los datos característicos mencionados en esta disposición.

ARTÍCULO 5º.- La vigencia del Certificado de Autorización será de cinco (5) años, a partir de la fecha de la presente disposición.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica al nuevo producto. Por el Departamento de Mesa de Entrada, notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, conjuntamente con rótulos e instrucciones de uso autorizados y el Certificado mencionado en el artículo 4º. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

### DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS

Nombre descriptivo: RT-PCR en tiempo real para la detección cualitativa de ácidos nucleicos del SARS-CoV-2

Marca comercial: Xpert® Xpress CoV-2 plus

Modelos:

Xpert® Xpress CoV-2 plus

Indicación/es de uso:

La prueba Xpert Xpress CoV-2 plus es una prueba de RT-PCR en tiempo real para la detección cualitativa de ácidos nucleicos del SARS-CoV-2 en muestras de hisopos nasofaríngeos o hisopos nasales anteriores obtenidas de personas que cumplan con los criterios clínicos o epidemiológicos de la COVID-19, así como de personas sin

síntomas o en las que haya otros motivos de sospecha de infección por COVID-19. Los resultados permiten identificar el ARN de SARS-CoV-2.

Los resultados positivos indican la presencia de ARN de SARS-CoV-2; la correlación clínica con los antecedentes del paciente y otra información diagnóstica es necesaria para determinar el estado infectado del paciente. Los resultados positivos no descartan una infección bacteriana ni la coinfección con otros virus. El agente detectado podría no ser la causa definitiva de la enfermedad.

Los resultados negativos no descartan la infección por el virus SARS-CoV-2, y no deben utilizarse como único criterio para tomar decisiones relacionadas con el tratamiento de los pacientes u otras decisiones relacionadas con su atención.

Los resultados negativos deben combinarse con las observaciones clínicas, los antecedentes del paciente y la información epidemiológica.

La prueba Xpert Xpress CoV-2 plus debe ser utilizada por usuarios que hayan recibido formación para la realización de pruebas de laboratorio y ensayos en entornos cercanos al paciente.

Forma de presentación: 1) Caja x 10 determinaciones

Contiene:

- Cartuchos Xpert Xpress CoV-2 plus con tubos de reacción integrados 10 por kit
  - Microesfera 1, microesfera 2 y microesfera 3 (liofilizadas) - 1 de cada por cartucho
  - Reactivo de lisis (tiocianato de guanidinio) - 1,0 ml por cartucho
  - Reactivo de unión - 1,0 ml por cartucho
  - Reactivo de elución - 2,0 ml por cartucho
  - Reactivo de lavado - 0,5 ml por cartucho
  - Pipetas de transferencia desechables 10-12 por kit
  - Instrucciones de uso
- 2) Cajas 6 x 10 determinaciones

Período de vida útil y condición de conservación: 12 meses/ 2- 28°C.

Nombre del fabricante:

- 1) Cepheid y/o
- 2) Cepheid AB

Lugar de elaboración:

- 1) 904 Caribbean Drive Sunnyvale, CA 94089, EE.UU. y/o  
7000 Gateway Blvd., Newark, CA 94560, EE.UU. y/o  
121 N. Guild Avenue, Lodi, CA 95240, EE.UU. y/o
- 2) Röntgenvägen 5, SE-171 54 Solna, Suecia

Condición de uso: Uso profesional exclusivo

Expediente N° 1-0047-3110-006294-22-2

N° Identificador Trámite: 42952

AM

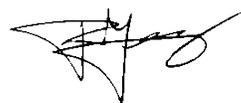
Digitally signed by GARAY Valéria Teresa  
Date: 2023.04.04 23:47:06 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.04.04 23:47:10 -03:00

# Xpert<sup>®</sup> Xpress CoV-2 *plus*

**REF** XP3SARS-COV2-10

  
Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158



Instrucciones de uso

Para uso con los sistemas GeneXpert<sup>®</sup> Dx o GeneXpert Infinity

**IVD** CE

## **Declaraciones sobre marcas comerciales, patentes y derechos de propiedad intelectual**

Cepheid<sup>®</sup>, the Cepheid logo, GeneXpert<sup>®</sup>, and Xpert<sup>®</sup> are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries. All other trademarks are the property of their respective owners.

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

© 2022 Cepheid.

Cepheid<sup>®</sup>, el logotipo de Cepheid, GeneXpert<sup>®</sup> y Xpert<sup>®</sup> son marcas comerciales de Cepheid, registradas en los EE. UU. y otros países.

Las restantes marcas comerciales pertenecen a sus respectivos propietarios.

LA COMPRA DE ESTE PRODUCTO OTORGA AL COMPRADOR EL DERECHO INTRANSFERIBLE DE UTILIZARLO SEGÚN ESTAS INSTRUCCIONES DE USO. NO SE OTORGA NINGÚN OTRO DERECHO DE FORMA EXPRESA, IMPLÍCITA O POR IMPEDIMENTO LEGAL. LA COMPRA DE ESTE PRODUCTO TAMPOCO OTORGA NINGÚN DERECHO DE REVENTA.

© 2022 Cepheid.

Consulte el apartado 26, Historial de revisiones para obtener una descripción de los cambios.

  
Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158



# Xpert<sup>®</sup> Xpress CoV-2 plus

## 1 Nombre patentado

Xpert<sup>®</sup> Xpress CoV-2 plus

## 2 Denominación común o habitual

Xpert Xpress CoV-2 plus

## 3 Indicaciones

La prueba Xpert Xpress CoV-2 plus es una prueba de RT-PCR en tiempo real para la detección cualitativa de ácidos nucleicos del SARS-CoV-2 en muestras de hisopos nasofaríngeos o hisopos nasales anteriores obtenidas de personas que cumplan con los criterios clínicos o epidemiológicos de la COVID-19, así como de personas sin síntomas o en las que haya otros motivos de sospecha de infección por COVID-19. Los resultados permiten identificar el ARN de SARS-CoV-2.

Los resultados positivos indican la presencia de ARN de SARS-CoV-2; la correlación clínica con los antecedentes del paciente y otra información diagnóstica es necesaria para determinar el estado infectado del paciente. Los resultados positivos no descartan una infección bacteriana ni la coinfección con otros virus. El agente detectado podría no ser la causa definitiva de la enfermedad.

Los resultados negativos no descartan la infección por el virus SARS-CoV-2, y no deben utilizarse como único criterio para tomar decisiones relacionadas con el tratamiento de los pacientes u otras decisiones relacionadas con su atención. Los resultados negativos deben combinarse con las observaciones clínicas, los antecedentes del paciente y la información epidemiológica.

La prueba Xpert Xpress CoV-2 plus debe ser utilizada por usuarios que hayan recibido formación para la realización de pruebas de laboratorio y ensayos en entornos cercanos al paciente.

## 4 Resumen y explicación

El 31 de diciembre de 2019 se notificó inicialmente a la Organización Mundial de la Salud (OMS) un brote de enfermedad respiratoria de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China.<sup>1</sup> Las autoridades chinas identificaron un nuevo coronavirus (2019-nCoV) que ha producido miles de infecciones confirmadas en seres humanos que se han propagado por todo el mundo desde entonces, causando una pandemia de la enfermedad por el coronavirus de 2019 (COVID-19). Se han notificado casos graves de la enfermedad y algunas muertes. El Comité internacional para la taxonomía de virus (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV) cambió en nombre del virus a SARS-CoV-2.<sup>2</sup> La COVID-19 se asocia a diversos resultados clínicos, incluidas la infección asintomática, la infección leve de las vías respiratorias altas, la enfermedad grave de las vías respiratorias bajas (con neumonía e insuficiencia respiratoria) y, en algunos casos, la muerte.

La prueba Xpert Xpress CoV-2 plus es una prueba diagnóstica molecular in vitro que permite la detección y el diagnóstico del virus SARS-CoV-2, y se basa en una tecnología de amplificación de ácidos nucleicos ampliamente utilizada. La prueba Xpert Xpress CoV-2 plus contiene cebadores, sondas y controles internos que se utilizan en la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) para la detección cualitativa in vitro de ARN del virus SARS-CoV-2 en muestras de hisopos nasofaríngeos o hisopos nasales anteriores.

El término «laboratorios cualificados» se refiere a los laboratorios en los que todos los usuarios, analistas y cualquier persona que notifique resultados obtenidos con el uso de este dispositivo sea competente en la realización de ensayos de RT-PCR en tiempo real.



Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158

## 5 Principio del procedimiento

La prueba Xpert Xpress CoV-2 plus es una prueba de diagnóstico *in vitro* automatizada para la detección cualitativa de ARN vírico del SARS-CoV-2. La prueba Xpert Xpress CoV-2 plus se realiza en los GeneXpert Instrument Systems (sistemas Dx e Infinity). Los cebadores y las sondas de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus están diseñados para amplificar y detectar secuencias exclusivas de los genes de la nucleocápside (N), de la envoltura (E) y de la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRP) de genoma del virus SARS-CoV-2.

Los GeneXpert Instrument Systems automatizan e integran la preparación de muestras, la extracción y amplificación de ácidos nucleicos, y la detección de la secuencia diana en muestras simples o complejas mediante ensayos de RT-PCR y PCR en tiempo real. Los sistemas constan de un instrumento, un ordenador y software precargado para realizar las pruebas y mostrar los resultados. Los sistemas requieren el uso de cartuchos desechables de un solo uso, que contienen los reactivos para la RT-PCR y alojan los procesos de la RT-PCR. Como los cartuchos son autónomos, el riesgo de contaminación cruzada entre muestras es mínimo. Para obtener una descripción completa de los sistemas, consulte el *GeneXpert Dx System Operator Manual* o el *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

La prueba Xpert Xpress CoV-2 plus incluye los reactivos para la detección de ARN del SARS-CoV-2 en muestras de hisopos nasofaríngeos o hisopos nasales anteriores. El cartucho que utiliza el instrumento GeneXpert incluye, además, un control de procesamiento de muestras (SPC) y un control de comprobación de la sonda (PCC). El SPC está presente para controlar el procesamiento adecuado de la muestra y monitorizar la presencia de posibles inhibidores en la reacción de RT-PCR. El SPC también garantiza que las condiciones (temperatura y tiempo) de la reacción de RT-PCR sean adecuadas para la reacción de amplificación y que los reactivos para la RT-PCR funcionen correctamente. El PCC verifica la rehidratación de los reactivos y el llenado del tubo de PCR, y confirma la presencia de todos los componentes de la reacción en el cartucho, lo que incluye el seguimiento de la integridad de las sondas y la estabilidad de los colorantes.

La muestra se recoge y se introduce en un tubo de transporte de virus que contiene 3 ml de medio de transporte de virus, 3 ml de solución salina o 2 ml de eNAT™. La muestra se mezcla brevemente por inversión rápida del tubo de recogida 5 veces. Con la pipeta de transferencia suministrada, se transfiere la muestra a la cámara de muestras del cartucho de Xpert Xpress CoV-2 plus. El cartucho GeneXpert se carga en la plataforma del sistema GeneXpert, donde la muestra se procesa automáticamente, sin intervención del usuario, y se lleva a cabo la RT-PCR en tiempo real para la detección del ARN del virus.

## 6 Materiales suministrados

El kit de Xpert Xpress CoV-2 plus contiene reactivos suficientes para procesar 10 muestras de pacientes o de control de calidad. El kit contiene lo siguiente:

<b>Xpert Xpress CoV-2 plus Cartuchos de con tubos de reacción integrados</b>	<b>10</b>
Microesfera 1, microesfera 2 y microesfera 3 (liofilizadas)	1 de cada por cartucho
Reactivo de lisis (tiocianato de guanidinio)	1,0 ml por cartucho
Reactivo de unión	1,0 ml por cartucho
Reactivo de elución	2,0 ml por cartucho
Reactivo de lavado	0,5 ml por cartucho
<b>Pipetas de transferencia desechables</b>	<b>10–12 por kit</b>
<b>Octavilla</b>	<b>1 por kit</b>

- Instrucciones para localizar el archivo de definición del ensayo (ADF) y la documentación, p. ej., las instrucciones de uso en [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com).

**Instrucciones de consulta rápida** **2 por kit**

Para uso exclusivo con el sistema GeneXpert Xpress

Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158



### Nota

Las fichas de datos de seguridad (FDS) están disponibles en [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com) o [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com), en el apartado **ASISTENCIA (SUPPORT)**.

**Nota**

La albúmina sérica bovina (BSA) del interior de las microesferas de este producto se obtuvo y se fabricó exclusivamente a partir de plasma bovino originario de Estados Unidos. Los animales no fueron alimentados con proteínas de rumiantes ni con otras proteínas animales; los animales superaron las pruebas ante y post mórtem. Durante el procesamiento, no hubo mezcla del material con otros materiales de origen animal.

## 7 Conservación y manipulación

- Almacene los cartuchos de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus a 2-28 °C.
- No abra la tapa del cartucho hasta el momento de realizar la prueba.
- No utilice cartuchos húmedos o que presenten fugas.

## 8 Material requerido pero no suministrado

- Hisopo de microcerdas de nylon (Copan REF 502CS01, 503CS01) o equivalente
- Medio de transporte de virus, 3 ml
- Solución salina al 0,85-0,9 % (p/v), 3 ml
- Kit de recogida de muestras para virus (REF de Cepheid SWAB/B-100, SWAB/F-100) (REF de Copan 305C, 346C) o equivalente
- GeneXpert Dx System o GeneXpert Infinity System (el número de catálogo varía según la configuración): Instrumento GeneXpert, ordenador, lector de códigos de barras y manual del operador.
- Para GeneXpert Dx System: Software GeneXpert Dx versión 4.7b o superior.
- Para los sistemas GeneXpert Infinity-80 e Infinity-48s: Software Xpertise versión 6.4b o superior.

## 9 Materiales disponibles pero no suministrados

Controles externos ZeptoMetrix®

- Control externo para análisis de coronavirus 2 asociado con el SARS (SARS-CoV-2), N.º de catálogo NATSARS(COV2)-ERC
- Control negativo de coronavirus 2 asociado con el SARS (SARS-CoV-2), N.º de catálogo NATSARS(COV2)-NEG

Medio de recogida y conservación molecular eNAT de Copan Italia S.p.A (Brescia, IT)

- Medio de recogida y conservación molecular eNAT, medio de 2 ml en tubo + Copan Minitip FLOQSwab en bolsa desprendible, N.º de catálogo Copan 6U074S01
- Medio de recogida y conservación molecular eNAT, medio de 2 ml en tubo + Copan Regular FLOQSwab en bolsa desprendible, N.º de catálogo Copan 6U073S01

## 10 Declaraciones de atención y precaución

### 10.1 General

- Para uso diagnóstico *in vitro*.
- Los resultados positivos indican la presencia de ARN de SARS-CoV-2.
- Trate todas las muestras biológicas, incluidos los cartuchos usados, como agentes capaces de transmitir agentes infecciosos. Con frecuencia es imposible saber qué muestras podrían ser infecciosas, por lo que todas las muestras biológicas deben manipularse tomando las precauciones habituales. Las directrices para la manipulación de las muestras están disponibles en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention)<sup>4</sup> y el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute)<sup>5</sup> de Estados Unidos.
- Siga los procedimientos de seguridad establecidos por la institución para trabajar con productos químicos y manipular muestras biológicas.

  
Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158



- Consulte el prospecto de Copan eNAT® para obtener información de seguridad y manipulación.
- Evite el contacto directo entre el tiocianato de guanidina y el hipoclorito de sodio (lejía) u otros reactivos altamente reactivos, como ácidos y bases. Estas mezclas podrían liberar gases nocivos.
- Las muestras biológicas, los dispositivos de transferencia y los cartuchos usados deben ser considerados capaces de transmitir agentes infecciosos, y requieren las precauciones habituales. Consulte al personal encargado de los residuos medioambientales de la institución cuál es la forma correcta de eliminar los cartuchos usados, que pueden contener material amplificado. Este material puede mostrar características de residuos peligrosos según la Ley de Recuperación y Conservación de Recursos (RCRA) de la EPA (Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos) y necesitar requisitos específicos para su eliminación. Compruebe los reglamentos regionales y locales, ya que pueden ser diferentes a los reglamentos de eliminación nacionales. Las instituciones deben consultar los requisitos de eliminación de residuos peligrosos de sus países respectivos.

## 10.2 Muestras

Para asegurar la integridad de las muestras, mantenga las condiciones de conservación adecuadas durante su transporte (consulte el apartado 12, Recogida, transporte y conservación de las muestras). No se ha evaluado la estabilidad de las muestras en condiciones de transporte distintas a las recomendadas.

## 10.3 Ensayo/reactivo

- No abra la tapa del cartucho de Xpert Xpress CoV-2 plus, excepto cuando vaya a añadir la muestra.
- No utilice cartuchos que se hayan caído después de extraerlos del empaquetado.
- No agite el cartucho. Si el cartucho se agita o se deja caer después de haber abierto su tapa, es posible que se obtengan resultados indeterminados.
- No coloque la etiqueta de identificación de la muestra sobre la tapa del cartucho ni sobre la etiqueta del código de barras del cartucho.
- No utilice cartuchos con etiquetas de código de barras dañadas.
- No utilice un cartucho que tenga un tubo de reacción dañado.
- No utilice los reactivos después de su fecha de caducidad.
- Cada cartucho de un solo uso de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus se utiliza para procesar una sola prueba. No reutilice los cartuchos procesados.
- Cada pipeta desechable de un solo uso se utiliza para transferir una sola muestra. No vuelva a utilizar las pipetas desechables.
- No utilice cartuchos que parezcan mojados o que tengan el precinto de la tapa roto.
- Use guantes y bata de laboratorio limpios. Cámbiese los guantes entre la manipulación de una muestra y la de la siguiente.
- En caso de un derrame de muestras o controles, póngase guantes y utilice toallitas de papel para absorber el derrame. A continuación, limpie a fondo la zona contaminada con una solución al 10 % de lejía de uso doméstico recién preparada. Deje un mínimo de dos minutos de tiempo de contacto. Asegúrese de que el área de trabajo esté seca antes de usar etanol desnaturalizado al 70 % para eliminar los residuos de lejía. Espere a que la superficie esté completamente seca antes de continuar. O bien, siga los procedimientos habituales del centro en caso de contaminación o derrame. Siga las recomendaciones del fabricante para la descontaminación de los equipos.

## 11 Peligros químicos<sup>6,7</sup>

- Palabra de advertencia: ATENCIÓN
- Declaraciones de peligro del SGA de Naciones Unidas:
  - Nocivo en caso de ingestión.
  - Puede ser nocivo en contacto con la piel.
  - Provoca irritación ocular.
- Declaraciones de peligro del SGA de Naciones Unidas:
  - Prevención
    - Lavarse concienzudamente las manos tras la manipulación.
  - Respuesta

  
Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158



- Llamar a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico en caso de malestar.
- En caso de irritación cutánea: Consultar a un médico.
- EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando.
- Si persiste la irritación ocular: Consultar a un médico.

## 12 Recogida, transporte y conservación de las muestras

La recogida, conservación y transporte correctos de las muestras son fundamentales para la eficacia diagnóstica de esta prueba. Si las muestras se recogen, manipulan o transportan incorrectamente, es posible que se obtengan resultados falsos. Consulte el procedimiento de recogida de hisopos nasofaríngeos en el apartado 12.1, y el procedimiento de recogida de hisopos nasales anteriores en el apartado 12.2.

Las muestras de hisopos nasofaríngeos e hisopos nasales anteriores pueden almacenarse a temperatura ambiente (15-30 °C) en medio de transporte de virus, solución salina o medio eNAT durante un máximo de 48 horas antes de realizar la prueba en el GeneXpert Instrument Systems. O bien, las muestras de hisopos nasofaríngeos e hisopos nasales anteriores pueden almacenarse refrigeradas (2-8 °C) durante un máximo de siete días en medio de transporte de virus o solución salina o medio eNAT antes de realizar la prueba en el GeneXpert Instrument Systems.

Las muestras de hisopos nasofaríngeos e hisopos nasales anteriores recogidas en solución salina y eNAT no deben congelarse. Consulte la Guía de bioseguridad en el laboratorio de la OMS relacionada con la enfermedad causada por el coronavirus de 2019 (COVID-19).

### 12.1 Procedimiento de recogida de hisopos nasofaríngeos

1. Introduzca el hisopo en una fosa nasal hasta la nasofaringe posterior (consulte la Figura 1).



**Figura 1. Recogida de hisopos nasofaríngeos**

2. Gire el hisopo varias veces, frotándolo firmemente contra la nasofaringe.
3. Extraiga el hisopo e introdúzcalo en el tubo que contiene 3 ml de medio de transporte de virus, 3 ml de solución salina o 2 ml de eNAT.
4. Parta el hisopo por la línea de ruptura indicada y tape el tubo de recogida de muestra apretando bien la tapa.

### 12.2 Procedimiento de recogida de hisopos nasales anteriores

1. Introduzca un hisopo nasal anterior 1 a 1,5 cm en una fosa nasal. Haga girar el hisopo en contacto con el interior de la fosa nasal durante 3 segundos, al mismo tiempo que aplica presión con un dedo en el exterior de la fosa nasal (consulte la Figura 2).

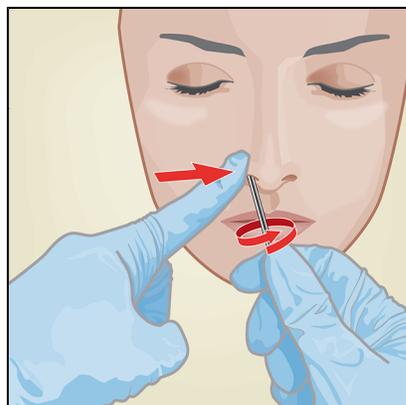
  
 Carlos E. Bobbett  
 Farmacéutico  
 Director Técnico M.N. 11.158





**Figura 2. Recogida de hisopo nasal anterior en la primera fosa nasal**

2. Repita el procedimiento en la otra fosa nasal con el mismo hisopo, aplicando presión externa en el exterior de la otra fosa nasal (consulte la Figura 3). Para evitar la contaminación de muestras, no toque con la punta del hisopo nada que no sea el interior de la fosa nasal.



**Figura 3. Recogida de hisopo nasal anterior en la segunda fosa nasal**

3. Extraiga el hisopo e introdúzcalo en el tubo que contiene 3 ml de medio de transporte de virus, 3 ml de solución salina o 2 ml de eNAT. Parta el hisopo por la línea de ruptura indicada y tape el tubo de recogida de muestra apretando bien la tapa.

  
Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158

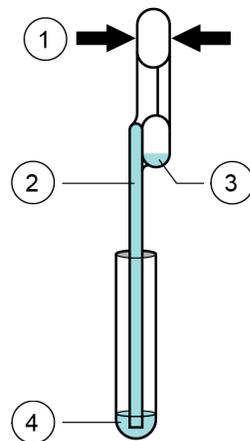
## 13 Procedimiento



### 13.1 Preparación del cartucho

**Nota Importante:** Inicie la prueba antes de que transcurran 30 minutos desde que añadió la muestra al cartucho.

1. Saque un cartucho del envase.
2. Compruebe que el tubo de transporte de muestra esté cerrado.
3. Mezcle la muestra invirtiendo rápidamente el tubo de transporte de muestras 5 veces. Abra la tapa del tubo de transporte de muestra.
4. Abra la tapa del cartucho.
5. Extraiga la pipeta de transferencia de su envoltura.
6. Apriete por completo el bulbo superior de la pipeta de transferencia y ponga la punta de la pipeta en el tubo de transporte de muestra (consulte la Figura 4).



Número	Descripción
1	Apriete aquí
2	Pipeta
3	Bulbo con depósito de desbordamiento
4	Muestra

**Figura 4. Pipeta de transferencia**

- Suelte lentamente el bulbo superior de la pipeta para llenar esta antes de extraerla del tubo. Después de llenar la pipeta, podrá ver el exceso de muestra en el bulbo con depósito de desbordamiento de la pipeta (consulte la Figura 4). Compruebe que la pipeta no tenga burbujas.
- Para transferir la muestra al cartucho, apriete de nuevo el bulbo superior de la pipeta de transferencia por completo para vaciar el contenido de la pipeta en la abertura grande (cámara de muestras) del cartucho mostrada en la Figura 5. Deseche la pipeta usada.

  
 Carlos E. S. Bobbett  
 Farmacéutico  
 Director Técnico M.N. 11.158



  
 Cámara de muestra  
 (gran apertura)

**Figura 5. Xpert Xpress CoV-2 plus Cartucho de (vista superior)**

**Nota** Dispense todo el volumen de líquido en la cámara de muestras. Pueden producirse resultados negativos falsos si no se añade suficiente volumen de muestra al cartucho.

- Cierre la tapa del cartucho.

## 13.2 Controles externos

Los controles externos descritos en el apartado 9 están disponibles, pero no se suministran y pueden utilizarse de acuerdo con las organizaciones de acreditación locales, provinciales/regionales y nacionales, según corresponda.

Para analizar un control utilizando la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus, lleve a cabo los pasos siguientes:

- Mezcle el control invirtiendo rápidamente el tubo de control externo 5 veces.
- Abra la tapa del tubo de control externo.
- Abra la tapa del cartucho.

4. Con una pipeta de transferencia limpia, transfiera una extracción de la muestra de control externo a la abertura grande (cámara de muestras) del cartucho mostrada en la Figura 5.
5. Cierre la tapa del cartucho.

## 14 Realización de la prueba

- Para el GeneXpert Dx System, consulte el apartado 14.1.
- Para el GeneXpert Infinity System, consulte el apartado 14.2.

### 14.1 GeneXpert Dx System

#### 14.1.1 Inicio de la prueba

Antes de comenzar la prueba, asegúrese de que:

- Importante**
- El sistema está ejecutando la versión correcta del software Xpertise que se muestra en Materiales requeridos pero no suministrados.
  - Se haya importado al software el archivo de definición del ensayo correcto.

Este apartado describe los pasos básicos para realizar la prueba. Para obtener instrucciones detalladas, consulte el *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

**Nota** Los pasos que debe seguir pueden ser diferentes si el administrador del sistema cambió el flujo de trabajo predeterminado del sistema.

1. Encienda el GeneXpert Dx System y, a continuación, encienda el ordenador e inicie sesión. El software GeneXpert se iniciará automáticamente. Si no lo hace, haga doble clic en el icono de acceso rápido al software GeneXpert Dx en el escritorio de Windows®.
2. Inicie una sesión con su nombre de usuario y contraseña.
3. En la ventana del **sistema GeneXpert**, haga clic en **Crear prueba (Create Test)**. Aparece la pantalla **Crear prueba (Create Test)**. Se abre el cuadro de diálogo **Escanear código de barras de Id. del paciente (Scan Patient ID barcode)**.
4. Escanee o escriba la Id. paciente (Patient ID). Si escribe la Id. paciente (Patient ID), asegúrese de escribirla correctamente.  
La Id. paciente (Patient ID) se asocia a los resultados de la prueba, y se muestra en la ventana **Ver resultados (View Results)** y en todos los informes. Se abre el cuadro de diálogo **Escanear código de barras de Id. de la muestra (Scan Sample ID barcode)**.
5. Escanee o escriba la Id. muestra (Sample ID). Si escribe la Id. muestra (Sample ID), asegúrese de escribirla correctamente.  
La Id. muestra (Sample ID) se asocia a los resultados de la prueba, y se muestra en la ventana **Ver resultados (View Results)** y en todos los informes. Se abre el cuadro de diálogo **Escanear código de barras de cartucho (Scan Cartridge Barcode)**.
6. Escanee el código de barras del cartucho. El software utiliza la información del código de barras para rellenar automáticamente los cuadros de los campos siguientes: Seleccionar ensayo (Select Assay), Id. del lote de reactivo (Reagent Lot ID), N° de serie del cartucho (Cartridge S/N) y Fecha de caducidad (Expiration Date).

**Nota** Si el código de barras del cartucho no se escanea, repita la prueba con un cartucho nuevo. Si ha escaneado el código de barras del cartucho en el software y el archivo de definición del ensayo no está disponible, aparece una pantalla que indica que el archivo de definición del ensayo no está cargado en el sistema. Si aparece esta pantalla, póngase en contacto con el servicio técnico de Cepheid.

7. Haga clic en **Iniciar prueba (Start Test)**. En el cuadro de diálogo que aparece, introduzca su contraseña, si es necesario.
8. Abra la puerta del módulo del instrumento que tiene la luz verde intermitente y cargue el cartucho.
9. Cierre la puerta. La prueba se inicia y la luz verde deja de parpadear.  
Una vez finalizada la prueba, la luz se apaga.
10. Espere hasta que el sistema desbloquee la puerta del módulo antes de abrirla y retire el cartucho.

  
Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.198



11. Elimine los cartuchos usados en los recipientes de residuos de muestras adecuados de acuerdo con las prácticas habituales de su centro.

#### 14.1.2 Visualización e impresión de los resultados

Este apartado describe los pasos básicos para ver e imprimir los resultados. Para obtener instrucciones más detalladas sobre cómo visualizar e imprimir los resultados, consulte el *Manual del operador del sistema GeneXpert Dx*.

1. Haga clic en el icono **Ver resultados (View Results)** para ver los resultados.
2. Una vez finalizada la prueba, haga clic en el botón **Informe (Report)** de la ventana Ver resultados (View Results) para ver o generar un archivo de informe en formato PDF.

## 14.2 GeneXpert Infinity System

### 14.2.1 Inicio de la prueba

**Antes de comenzar la prueba, asegúrese de que:**

- Importante**
- El sistema está ejecutando la versión correcta del software Xpertise que se muestra en Materiales requeridos pero no suministrados.
  - Se haya importado al software el archivo de definición del ensayo correcto.

Este apartado describe los pasos básicos para realizar la prueba. Para obtener instrucciones detalladas, consulte el *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

**Nota** Los pasos que debe seguir pueden ser diferentes si el administrador del sistema cambió el flujo de trabajo predeterminado del sistema.

1. Encienda el instrumento. El software Xpertise se iniciará automáticamente. Si no lo hace, haga doble clic en el icono de acceso rápido al software Xpertise en el escritorio de Windows®.
2. Inicie sesión en el ordenador y, a continuación, inicie sesión en el software GeneXpert Xpertise con su nombre de usuario y su contraseña.
3. En el espacio de trabajo **inicial del software Xpertise**, haga clic en **Solicitudes (Orders)**. En el espacio de trabajo **Solicitudes (Orders)**, haga clic en **Solicitar prueba (Order Test)**. Se mostrará el espacio de trabajo **Solicitar prueba – Id. de paciente (Order Test – Patient ID)**.
4. Escanee o escriba la Id. paciente (Patient ID). Si escribe la Id. paciente (Patient ID), asegúrese de escribirla correctamente.  
La Id. paciente (Patient ID) se asocia a los resultados de la prueba, y se muestra en la ventana **Ver resultados (View Results)** y en todos los informes.
5. Introduzca toda la información requerida por su centro y haga clic en el botón **CONTINUAR (CONTINUE)**. Aparece el espacio de trabajo **Solicitar prueba – Id. muestra (Order Test – Sample ID)**.
6. Escanee o escriba la Id. muestra (Sample ID). Si escribe la Id. muestra (Sample ID), asegúrese de escribirla correctamente.  
La Id. muestra (Sample ID) se asocia a los resultados de la prueba, y se muestra en la ventana **Ver resultados (View Results)** y en todos los informes.
7. Haga clic en el botón **CONTINUAR (CONTINUE)**.  
Se mostrará el espacio de trabajo **Order Test – Assay (Solicitar prueba – Ensayo)**.
8. Escanee el código de barras del cartucho. El software utiliza la información del código de barras para rellenar automáticamente los cuadros de los campos siguientes: Seleccionar ensayo (Select Assay), Id. del lote de reactivo (Reagent Lot ID), N° de serie del cartucho (Cartridge S/N) y Fecha de caducidad (Expiration Date).

**Nota** Si el código de barras del cartucho no se escanea, repita la prueba con un cartucho nuevo. Si ha escaneado el código de barras del cartucho en el software y el archivo de definición del ensayo no está disponible, aparece una pantalla que indica que el archivo de definición del ensayo no está cargado en el sistema. Si aparece esta pantalla, póngase en contacto con el servicio técnico de Cepheid.

Una vez escaneado el cartucho, aparece el espacio de trabajo **Solicitar prueba - Información de la prueba (Order Test - Test Information)**.

9. Verifique que la información sea correcta y haga clic en **Enviar (Submit)**. En el cuadro de diálogo que aparece, introduzca su contraseña, si es necesario.

  
Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158

10. Coloque el cartucho en la cinta transportadora.  
El cartucho se carga automáticamente, se realiza la prueba y el cartucho usado se coloca en el recipiente de residuos.

#### 14.2.2 Visualización e impresión de los resultados

Este apartado describe los pasos básicos para ver e imprimir los resultados. Para obtener instrucciones detalladas sobre cómo visualizar e imprimir los resultados, consulte el *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

1. En el espacio de trabajo **inicial del software Xpertise**, pulse el icono **RESULTADOS (RESULTS)**. Aparece el menú Resultados (Results).
2. En el menú Resultados (Results), pulse el botón **VER RESULTADOS (VIEW RESULTS)**. Aparece el espacio de trabajo **Ver resultados (View Results)** con los resultados de la prueba.
3. Haga clic en el botón **INFORME (REPORT)** para ver o generar un archivo de informe en formato PDF.

## 15 Controles de calidad

### 15.1 Controles internos

Cada cartucho incluye un control de procesamiento de muestras (SPC) y un control de comprobación de la sonda (PCC).

**Control de procesamiento de muestras (SPC):** Confirma que la muestra se procesó correctamente. El SPC verifica que el procesamiento de la muestra es adecuado. Aparte de lo anterior, este control detecta la inhibición asociada a la muestra del ensayo de PCR en tiempo real, garantiza que las condiciones (temperatura y tiempo) de la reacción PCR sean correctas para la reacción de amplificación y que los reactivos para la PCR funcionen correctamente. El SPC debe ser positivo en una muestra negativa, y puede ser negativo o positivo en una muestra positiva. El SPC se considera superado si cumple los criterios de aceptación validados.

**Control de comprobación de la sonda (Probe Check Control, PCC):** Antes de iniciar la reacción PCR, el sistema GeneXpert mide la señal de fluorescencia de las sondas para comprobar la rehidratación de las microesferas, el llenado del tubo de reacción, la integridad de las sondas y la estabilidad de los colorantes. El PCC se considera superado si cumple los criterios de aceptación validados.

### 15.2 Controles externos

Se pueden utilizar controles externos de acuerdo con las organizaciones de acreditación locales, regionales y nacionales, según corresponda.

Cepheid recomienda que todos los laboratorios realicen un control de calidad externo con cada nuevo lote y envío de reactivos, como mínimo, mientras se realiza la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus.

Si no se obtienen los resultados esperados para los materiales de control externo, repita los controles externos antes de emitir los resultados del paciente. Si, tras la repetición, no se obtienen los resultados esperados para los materiales de control externo, póngase en contacto con el servicio técnico de Cepheid.

## 16 Interpretación de los resultados

  
Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N.

El sistema GeneXpert interpreta automáticamente los resultados y los muestra claramente en la ventana **Ver resultados (View Results)**. La prueba Xpert Xpress CoV-2 plus proporciona los resultados de la prueba basándose en la detección de tres dianas génicas, según los algoritmos que se muestra en la Tabla 1.



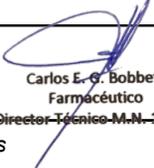
Tabla 1. Xpert Xpress CoV-2 plus Resultados posibles de

Texto de resultado	N2	E	RdRP	SPC
SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE)	+	+	+	+/-
SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE)	+	+/-	+/-	+/-
SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE)	+/-	+	+/-	+/-
SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE)	+/-	+/-	+	+/-
SARS-CoV-2 NEGATIVO (SARS-CoV-2 NEGATIVE)	-	-	-	+
NO VÁLIDO (INVALID)	-	-	-	-

Consulte la Tabla 2 para interpretar las declaraciones de resultados de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus.

Tabla 2. Xpert Xpress CoV-2 plus Resultados e interpretación de la prueba

Resultado	Interpretación
<b>SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE)</b>	<p>Se ha detectado el ARN diana del SARS-CoV-2.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Una o más dianas de ácido nucleico del SARS-CoV-2 (N2, E o RdRP) tiene un Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor mínimo configurado.</li> <li>SPC: N/A (NA); El SPC se omite porque podría haber tenido lugar la amplificación de la diana del coronavirus.</li> <li>Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.</li> </ul>
<b>SARS-CoV-2 NEGATIVO (SARS-CoV-2 NEGATIVE)</b>	<p>No se ha detectado el ARN diana del SARS-CoV-2.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Las dianas de ácido nucleico del SARS-CoV-2 (N2, E y RdRP) no tienen un Ct dentro del rango válido ni un punto extremo por encima del valor mínimo configurado.</li> <li>SPC: SUPERADO (PASS); el SPC tiene un Ct dentro del rango válido y un punto extremo por encima del valor mínimo configurado.</li> <li>Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.</li> </ul>
<b>NO VÁLIDO (INVALID)</b>	<p>El SPC no cumple los criterios de aceptación. No puede determinarse la presencia o ausencia de los ácidos nucleicos de SARS-CoV-2. Repita la prueba según las indicaciones del apartado 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SPC: NO SUPERADO (FAIL); las dianas de ácido nucleico del SARS-CoV-2 no tienen un Ct dentro del rango válido y tienen un punto extremo por debajo del valor mínimo configurado.</li> <li>La(s) curva(s) de amplificación para uno o más genes diana (E, N2 o RdRP) no cumple(n) los criterios de aceptación.</li> <li>Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.</li> </ul>

  
 Carlos E. G. Bobbett  
 Farmacéutico  
 Director Técnico M.N. 11.158

Resultado	Interpretación
<b>ERROR</b>	<p>La presencia o ausencia del SARS-CoV-2 no puede determinarse. Repita la prueba según las indicaciones del apartado 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SARS-CoV-2: SIN RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>• SPC: SIN RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>• Comprobación de la sonda: NO SUPERADO (FAIL)<sup>a</sup>; uno o todos los resultados de comprobación de la sonda son No superado.</li> </ul>
<b>SIN RESULTADO (NO RESULT)</b>	<p>La presencia o ausencia del SARS-CoV-2 no puede determinarse. Repita la prueba según las indicaciones del apartado 17.2. <b>SIN RESULTADO (NO RESULT)</b> indica que no se han recogido suficientes datos. Por ejemplo, si el operador detuvo una prueba en curso.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SARS-CoV-2: SIN RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>• SPC: SIN RESULTADO (NO RESULT)</li> <li>• Comprobación de la sonda: N/A (NA) (no aplicable).</li> </ul>

<sup>a</sup> Si la comprobación de la sonda se superó, el error se debe a que el límite máximo de presión excedió el rango aceptable o a que falló un componente del sistema.

La prueba Xpert Xpress CoV-2 plus incluye una función de terminación precoz del ensayo (EAT), que proporciona resultados en menos tiempo cuando las muestras tienen títulos altos, si la señal del ácido nucleico diana alcanza un umbral predeterminado antes de que se hayan completado 45 ciclos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Cuando los títulos de SARS-CoV-2 sean suficientemente altos para iniciar la función de EAT (terminación precoz del ensayo), es posible que la curva de amplificación de la diana adicional o el SPC no sea visible y que no se notifiquen sus resultados.

## 17 Repetición de pruebas

### 17.1 Motivos para repetir el ensayo

Si se obtiene alguno de los resultados de la prueba que se mencionan a continuación, repita la prueba una vez de acuerdo con las instrucciones del apartado 17.2.

- Un resultado **NO VÁLIDO (INVALID)** indica que el control SPC no superó la comprobación o que la(s) curva(s) de amplificación de uno o más genes diana (E, N2 o RdRP) no cumple(n) los criterios de aceptación. La muestra no se procesó correctamente, la PCR se inhibió o la muestra no se recogió correctamente.
- Un resultado de **ERROR** puede deberse, entre otras cosas, a un fallo del control de comprobación de la sonda, a un fallo de algún componente del sistema o a que se excedieron los límites máximos de presión.
- **SIN RESULTADO (NO RESULT)** indica que no se han recogido suficientes datos. Por ejemplo, el cartucho no superó la prueba de integridad, el operador detuvo una prueba que estaba en curso o se produjo una interrupción del suministro eléctrico.

Si un control externo deja de actuar según lo esperado, repita la prueba con el control externo o póngase en contacto con Cepheid para recibir asistencia.

### 17.2 Procedimiento de repetición de la prueba

Para repetir la prueba de un resultado indeterminado (**NO VÁLIDO [INVALID]**, **SIN RESULTADO [NO RESULT]** o **ERROR**), utilice un cartucho nuevo.

Use la muestra sobrante del tubo de medio de transporte de muestras original o un nuevo tubo de control externo.

1. Póngase un par de guantes limpios. Obtenga un cartucho nuevo de Xpert Xpress CoV-2 plus y una pipeta de referencia nueva.

2. Confirme que el tubo de transporte de muestra o el tubo de control externo estén cerrados.

3. Mezcle la muestra, invirtiendo rápidamente el tubo de medio de transporte de muestra o el tubo de control externo 5 veces. Abra la tapa del tubo de transporte de muestra o del tubo de control externo.

4. Abra la tapa del cartucho.

5. Con una pipeta de transferencia limpia (suministrada), transfiera la muestra (una extracción) a la cámara de muestras que tiene la abertura grande en el cartucho.
6. Cierre la tapa del cartucho.

## 18 Limitaciones

- La eficacia diagnóstica de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus solo se ha determinado con muestras de hisopos nasofaríngeos e hisopo nasales anteriores. No se han evaluado otros tipos de muestras que no sean de hisopos nasofaríngeos e hisopo nasales anteriores y se desconoce la eficacia diagnóstica.
- La eficacia diagnóstica de esta prueba se estableció sobre la base de la evaluación de un número limitado de muestras clínicas. La eficacia clínica no se ha establecido en todas las variantes circulantes, pero se prevé que refleje las variantes prevalentes en circulación en el momento y el lugar de la evaluación clínica. La eficacia en el momento de la prueba puede variar según las variantes circulantes, incluidas las nuevas cepas emergentes del SARS-CoV-2 y su prevalencia, que cambia con el tiempo.
- La eficacia diagnóstica de este producto no se ha evaluado en una población vacunada contra la COVID-19 o que haya recibido tratamiento para la COVID 19.
- Los resultados negativos no descartan la infección por SARS-CoV-2, y no deben utilizarse como único criterio para tomar decisiones relacionadas con el tratamiento de los pacientes u otras decisiones relacionadas con su atención.
- Se pueden obtener falsos negativos si el virus está presente en concentraciones inferiores al límite de detección del análisis.
- Los resultados de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus deben correlacionarse con la historia clínica, los datos epidemiológicos y otros datos de los que disponga el médico que evalúa al paciente.
- Al igual que ocurre con cualquier prueba molecular, las mutaciones en las regiones diana de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus pueden afectar a la unión de los cebadores o las sondas, y hacer que falle la detección de la presencia del virus.
- Esta prueba no puede descartar enfermedades causadas por otros patógenos víricos o bacterianos.
- La eficacia diagnóstica de esta prueba se validó únicamente mediante los procedimientos descritos en este prospecto. Las modificaciones de estos procedimientos pueden afectar a la eficacia de la prueba.
- Se pueden obtener resultados de prueba erróneos como consecuencia de una recogida incorrecta de la muestra; un seguimiento inadecuado de los procedimientos recomendados de recogida, manipulación o conservación de muestras; un error técnico o la confusión de las muestras. El estricto cumplimiento de las instrucciones de este prospecto es necesario para evitar resultados erróneos.
- El ácido nucleico vírico puede persistir *in vivo*, independientemente de la infectividad del virus. La detección de los analitos diana no implica que los virus correspondientes sean infecciosos, ni que sean los agentes causantes de los síntomas clínicos.
- Esta prueba se ha evaluado para uso exclusivo con material de muestras de origen humano.
- La prueba es de carácter cualitativo y no proporciona un valor cuantitativo del microorganismo presente detectado.
- Esta prueba no ha sido evaluada para monitorizar el tratamiento de la infección.
- Esta prueba no ha sido evaluada para la detección de la presencia de SARS-CoV-2 en sangre o hemoderivados.
- Solo se ha evaluado el efecto de las sustancias interferentes enumeradas en la etiqueta. La interferencia de otras sustancias diferentes de las descritas puede dar lugar a resultados erróneos.
- No se ha establecido la eficacia diagnóstica con medios que contienen tiocianato de guanidina (GTC) distintos de eNAT.
- La reactividad cruzada con microorganismos de las vías respiratorias distintos de los que se describen aquí puede dar lugar a resultados erróneos.

Carlos E. G. Bobbett  
Director Técnico M.N. 11.158



## 19 Eficacia clínica

### 19.1 Evaluación clínica: eficacia diagnóstica de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus en muestras de hisopos nasofaríngeos e hisopos nasales

La eficacia diagnóstica de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus se evaluó utilizando muestras clínicas archivadas de hisopos nasofaríngeos (NP) e hisopos nasales (NS) anteriores en medio de transporte de virus o medio de transporte universal. Las muestras archivadas se seleccionaron de forma consecutiva por fecha y por el resultado previamente conocido del analito. Se analizó un total de 164 muestras de hisopos nasofaríngeos y 111 muestras de hisopos nasales con Xpert Xpress CoV-2 plus frente a frente con una prueba de RT-PCR para SARS-CoV-2 con marca CE de un modo aleatorizado y enmascarado.

El porcentaje de concordancia de positivos (PCP), el porcentaje de concordancia de negativos (PCN) y la tasa de indeterminados se determinaron comparando los resultados de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus con respecto a los resultados de la prueba de RT-PCR para SARS-CoV-2 con marcado CE para la diana de SARS-CoV-2.

Para las muestras de hisopos nasofaríngeos, la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus demostró un PCP y PCN del 100,0 % y 96,5 % para el SARS-CoV-2, respectivamente (apartado 19.1). La tasa inicial de indeterminados de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus fue del 1,8 % (3/164). Al repetir la prueba, las tres (3) muestras dieron resultados válidos. La tasa final de indeterminados de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus fue del 0 % (0/164).

**Tabla 3. Xpert Xpress CoV-2 plus Resultados de eficacia diagnóstica de con muestras de hisopos nasofaríngeos**

Diana	Número de muestras	PV	PF	NV	NF	PCP (IC del 95 %)	PCN (IC del 95 %)
SARS-CoV-2	164	79	3	82	0	100,0 % (95,4 % - 100,0 %)	96,5 % (90,1 % - 98,8 %)

PV: Positivo verdadero; PF: Positivo falso; NV: Negativo verdadero; NF: Negativo falso; IC: Intervalo de confianza

Para las muestras de hisopos nasales, la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus demostró un PCP y PCN del 100,0 % y 100,0 % para el SARS-CoV-2, respectivamente (Tabla 4). La tasa inicial de indeterminados de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus con muestras de hisopos nasales fue del 2,7 % (3/111). Al repetir la prueba, las tres (3) muestras dieron resultados válidos. La tasa final de indeterminados de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus fue del 0 % (0/111).

**Tabla 4. Xpert Xpress CoV-2 plus Resultados de eficacia diagnóstica de con muestras de hisopos nasales**

Diana	Número de muestras	PV	PF	NV	NF	PCP (IC del 95 %)	PCN (IC del 95 %)
SARS-CoV-2	111	46	0	65	0	100,0 % (92,3 % - 100,0 %)	100,0 % (94,4 % - 100,0 %)

PV: Positivo verdadero; PF: Positivo falso; NV: Negativo verdadero; NF: Negativo falso; IC: Intervalo de confianza

**Eficacia diagnóstica en muestras con mutaciones N2**

La Tabla 5 indica el análisis que compara los resultados de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus en relación con los resultados de la prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2 para las muestras con mutaciones N2.

  
 Carlos E. G. Bobbett  
 Farmacéutico  
 Director Técnico M.N. 11.158



**Tabla 5. Xpert Xpress CoV-2 plus Resultados de eficacia diagnóstica de la prueba en muestras con mutaciones N2**

Muestra	Mutación	Xpert Xpress SARS-CoV-2			Xpert Xpress CoV-2 plus			
		Resultado de la prueba	E	N2	Resultado de la prueba	E	N2	RdRP
1	C29200T	SARS-CoV-2 Presunto positivo <sup>a</sup>	+	-	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	+
2	C29200T	SARS-CoV-2 Presunto positivo <sup>a</sup>	+	-	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	+
3	C29200T	SARS-CoV-2 Presunto positivo <sup>a</sup>	+	-	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	+
4	C29200T	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	+
5	C29197T	SARS-CoV-2 Presunto positivo <sup>a</sup>	+	-	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	+
6	C29197T	SARS-CoV-2 Presunto positivo <sup>a</sup>	+	-	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	+

<sup>a</sup> El presunto positivo con la prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2 se incluye como positivo en el análisis final de los datos.

Las seis (6) muestras de SARS-CoV-2 con una mutación N2 dieron resultados positivos al SARS-CoV-2 con la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus. Cuando se analizó con la prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2 (comparador), una (1) muestra dio positivo y cinco (5) dieron resultados presuntos positivos. Los resultados presuntos positivos en la prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2 se consideraron positivos para los análisis.

## 19.2 Evaluación clínica: eficacia diagnóstica de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus en muestras asintomáticas de cribado

Un total de 125 muestras clínicas congeladas, anonimizadas y archivadas de hisopos nasales de personas asintomáticas de cribado. Estas muestras se seleccionaron de forma consecutiva por fecha y por el resultado previamente conocido del analito. Las muestras de los individuos asintomáticos de cribado se analizaron con Xpert Xpress CoV-2 plus frente a frente con una prueba de RT-PCR para SARS-CoV-2 con marca CE de un modo aleatorizado y enmascarado. La Xpert Xpress CoV-2 plus demostró un PCP and PCN del 100,0 % y 99,0 % para el SARS-CoV-2, respectivamente (Tabla 6). La tasa de indeterminados de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus fue del 0 % (0/125).

**Tabla 6. Resultados de eficacia diagnóstica de Xpert Xpress CoV-2 plus utilizando muestras de hisopos nasales de personas asintomáticas de cribado**

Diana	Número de muestras	PV	PF	NV	NF	PCP (IC del 95 %)	PCN (IC del 95 %)
SARS-CoV-2	125	20	1	104	0	100,0 % (83,9 % - 100,0 %)	99,0 % (94,8 % - 99,8 %)

PV: Positivo verdadero; PF: Positivo falso; NV: Negativo verdadero; NF: Negativo falso; IC: Intervalo de confianza

Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158

## 20 Eficacia analítica

### 20.1 Sensibilidad analítica (límite de detección) del hisopo nasofaríngeo

La sensibilidad analítica de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus se calculó en primer lugar con dos lotes de reactivos analizando diluciones limitantes de una cepa del virus NATrol SARS-CoV-2 diluido en una matriz clínica combinada de hisopos nasofaríngeos (NPS) negativos, siguiendo la guía del documento EP17-A2 del Instituto de Normas de Laboratorio y Clínicas (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI). El LD se calculó considerando cada gen diana (E, N2 y RdRP) además de la tasa de positividad general de la prueba CoV-2 plus. El valor de LD calculado determinado por el análisis de regresión Probit se basó en el gen diana más débil (N2) y se verificó usando dos lotes de reactivos de Xpert Xpress CoV-2 plus para dos matrices clínicas de NPS (UTM/VTM, eNAT). El nivel de concentración con tasas de aciertos observadas superiores o iguales al 95 % en el estudio de determinación del límite de detección (LD) calculado fue de 200 y 70 copias/ml para la diana RdRP y la diana E, respectivamente. El LD del virus SARS-CoV-2 verificado para las respectivas matrices clínicas de NPS se resumen en la Tabla 7

Tabla 7. Xpert Xpress CoV-2 plus Límite de detección (hisopo nasofaríngeo)

Virus/cepa	Matriz de NPS	Concentración del LD de N2
SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020)	UTM/VTM	403 copias/ml
	eNAT	
	Solución salina	

### 20.2 Reactividad analítica (inclusividad)

La inclusividad de Xpert Xpress CoV-2 plus se evaluó el 28 de marzo de 2022 utilizando análisis *in silico* de los amplicones del ensayo en relación con 9 767 269 secuencias de SARS-CoV-2 disponibles en la base de datos de genes GISAID para tres dianas, E, N2 y RdRP. Las 9 767 269 secuencias de SARS-CoV-2 se separaron en los linajes de interés según el linaje Pango asignado a cada genoma por GISAID. Por lo tanto, el siguiente análisis de inclusividad se centra en las secuencias combinadas de las variantes de interés y las variantes preocupantes a fecha 28 de marzo de 2022.

Para el análisis de la diana E, se excluyeron 633 578 secuencias debido a nucleótidos ambiguos, lo que redujo el total a 9 133 691 secuencias. De las 9 133 691 secuencias GISAID, 9 089 617 (99,5 %) eran coincidencias exactas con el amplicón de la diana E del SARS-CoV-2 generado en la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus. Se observaron discrepancias de un solo nucleótido en 43 790 (0,5 %) secuencias, y no se espera que dichas discrepancias afecten a la eficacia diagnóstica del ensayo. Se observaron dos o más discrepancias en 284 secuencias.

Para el análisis de la diana N2, se excluyeron 533 929 secuencias debido a nucleótidos ambiguos, lo que redujo el total utilizado en la evaluación a 9 233 340 secuencias. De las 9 233 340 secuencias GISAID, 9 048 886 (98,0 %) eran coincidencias exactas con el amplicón de la diana N2 del SARS-CoV-2 generado en la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus. Se observaron discrepancias de un solo nucleótido en 179 658 (1,95 %) secuencias, y no se espera que dichas discrepancias afecten a la eficacia diagnóstica del ensayo. Se observaron dos o más discrepancias en 4796 secuencias.

El RdRP se amplifica usando un conjunto de cebador/sonda semianidado; solo el amplicón interno se utiliza para el análisis *in silico*. Para el análisis de la diana RdRP, se excluyeron 737 684 secuencias debido a nucleótidos ambiguos, lo que redujo el total a 9 029 585 secuencias. De las 9 029 585 secuencias GISAID, 8 948 788 (99,1 %) eran coincidencias exactas con el amplicón de la diana RdRP del SARS-CoV-2 generado en la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus. Se observaron discrepancias de un solo nucleótido en 80 143 (0,9 %) secuencias, y no se espera que dichas discrepancias influyan en la eficacia diagnóstica del ensayo. Se observaron dos o más discrepancias en 654 secuencias.

Además del análisis *in silico* de la inclusividad de los cebadores y las sondas del SARS-CoV-2, se evaluó la inclusividad de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus mediante un banco de ensayos frente a múltiples cepas del SARS-CoV-2 a concentraciones cercanas al LD analítico. En este estudio se analizó un total de 25 cepas constituidas por 5 cepas del virus SARS-CoV-2 y 20 transcritos de ARN *in vitro* del SARS-CoV-2 que representan cepas variantes con la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus. Se analizaron tres réplicas para cada cepa. Todas las cepas de SARS-CoV-2 tuvieron un resultado positivo en las tres réplicas. Los resultados se muestran en la Tabla 8.

Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158

Tabla 8. Reactividad analítica (inclusividad) de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus

Cepa de SARS-CoV-2	Título analizado	Número de resultados positivos obtenidos del número total de réplicas analizadas			
		SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
2019-nCoV/Italy-INMI1 <sup>a</sup>	5 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	3/3	3/3	3/3
England/204820464/2020 <sup>a</sup>	0,5 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	3/3	3/3	3/3
Hong Kong/VM20001061/2020 <sup>a</sup>	0,25 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	3/3	3/3	3/3
South Africa/KRISP-K005325/2020 <sup>a</sup>	0,25 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	3/3	3/3	3/3
USA/CA_CDC_5574/2020 <sup>a</sup>	0,25 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	3/3	3/3	3/3
Australia/VIC01/2020 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
Wuhan-Hu-1 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
Japan/Hu_DP_Kng_19-020/2020 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
USA/TX1/2020 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
USA/MN2-MDH2/2020 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
USA/CA9/2020 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
France/HF2393/2020 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
Taiwan/NTU02/2020 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
USA/WA2/2020 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
USA/CA-PC101P/2020 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
Iceland/5/2020 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
England/SHEF-C05B2/2020 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
Belgium/ULG/10004/2020 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
England/205041766/2020 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
England/MILK-9E05B3/2020 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
South Africa/KRISP-EC-K005299/2020 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
Japan/IC-0564/2021 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
India/CT-ILSGS00361/2021 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
India/MH-NCCS-P1162000182735/2021 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
India/MH-SEQ-221_S66_R1_001/2021 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3

<sup>a</sup> Fluido de cultivo vírico inactivado por calor

<sup>b</sup> Transcritos de ARN *in vitro*

Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158

## 20.3 Especificidad analítica (exclusividad)

La especificidad analítica/reactividad cruzada del plan Xpert Xpress CoV-2 plus incluyó la evaluación del cebador y las sondas de prueba del SARS-CoV-2 con microorganismos que pueden provocar reactividad cruzada mediante análisis *in silico*. El análisis se llevó a cabo asignando las sondas y los cebadores de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus individualmente a las secuencias de microorganismos descargadas de la base de datos GISAID. No se prevé reactividad cruzada inesperada con otros microorganismos indicados en la lista de la Tabla 9, de acuerdo con el análisis *in silico*.

**Tabla 9. Microorganismos analizados en el análisis *in silico* de la diana del SARS-CoV-2**

Microorganismos de la misma familia genética	Microorganismos con alta prioridad
Coronavirus humano 229E	Adenovirus (p. ej., C1 Ad. 71)
Coronavirus humano OC43	Metaneumovirus humano (hMPV)
Coronavirus humano HKU1	Virus paragripales 1-4
Coronavirus humano NL63	Gripe A
SARS-coronavirus	Gripe B
MERS-coronavirus	Gripe C
Coronavirus de murciélago	Enterovirus (p. ej., EV68)
	Virus respiratorio sincitial
	Rinovirus
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
	<i>Haemophilus influenzae</i>
	<i>Legionella pneumophila</i>
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	<i>Streptococcus pyogenes</i>
	<i>Bordetella pertussis</i>
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)
	Parechovirus
	<i>Candida albicans</i>
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
	<i>Legionella non-pneumophila</i>
	<i>Bacillus anthracis</i> (carbunco)
	<i>Moraxella catarrhalis</i>
	<i>Neisseria elongata</i> y <i>N. meningitidis</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	<i>Streptococcus salivarius</i>
	<i>Leptospira</i>
	<i>Chlamydia psittaci</i>
	<i>Coxiella burnetii</i> (fiebre Q)

  
 Carlos E. G. Bobbett  
 Farmacéutico  
 Director Técnico M.N. 11.158

Microorganismos de la misma familia genética	Microorganismos con alta prioridad
	<i>Staphylococcus aureus</i>

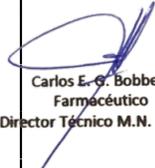
Además del análisis *in silico* de la reactividad cruzada de los cebadores y sondas del SARS-CoV-2, se evaluó la especificidad analítica de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus mediante un banco de ensayos del grupo de 55 microorganismos que comprenden 4 coronavirus humanos, 1 coronavirus MERS, 1 coronavirus SARS, 19 virus respiratorios diferentes, 26 bacterias respiratorias, 2 cepas de levadura, 1 cepa de hongos y 1 líquido de lavado nasal humano que representan una flora microbiana diversa presente en las vías respiratorias humanas. El grupo se analizó en diferentes mezclas de microorganismos; si una mezcla tuvo un resultado positivo, entonces cada miembro de la mezcla se habría evaluado individualmente. Se analizaron tres réplicas de cada mezcla. Una muestra se consideraba negativa si las tres réplicas eran negativas. Las cepas bacterianas y de levaduras se analizaron en concentraciones  $\geq 1 \times 10^6$  UFC/ml, con excepción de *Chlamydia pneumoniae*, que se analizó a  $1,1 \times 10^6$  UIF/ml y *Lactobacillus reuteri*, que se analizó a  $1,1 \times 10^6$  copias/ml de ADN genómico. Se analizaron los virus a concentraciones  $\geq 1 \times 10^5$  TCID<sub>50</sub>/ml. La especificidad analítica fue del 100 %. Los resultados se muestran en la Tabla 10.

**Tabla 10. Especificidad analítica (exclusividad) de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus**

Virus de la misma familia genética	Grupo de análisis	Concentración analizada	Número de resultados positivos obtenidos del número total de réplicas analizadas			
			SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
Coronavirus humano, 229E	1	1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Coronavirus humano, OC43		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
MERS-coronavirus		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Coronavirus humano, NL63	2	1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Coronavirus humano, HKU1 <sup>a</sup>	3	1,1e6 copias genómicas/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
SARS-coronavirus, Urbani <sup>a</sup>	4	1,1e6 copias genómicas/ml	POS	3/3	0/3	0/3
Gripe A H1N1 (pdm2009), Michigan/272/2017	5	1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Gripe B (linaje Victoria), Hawaii/01/2018 (NA D197N)		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
RSV-A, cepa: 4/2015 Aislado 1		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Adenovirus tipo 1	6	1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Adenovirus tipo 7A		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Citomegalovirus		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Ecovirus	7	1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Enterovirus, cepa D68 US/KY/14-18953		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Virus de Epstein-Barr (Virus herpes humano 4 [Hhv-4])		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Virus herpes simple (VHS) tipo 1		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Metaneumovirus humano (hMPV-5, tipo B1)		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Virus del sarampión		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				

Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158

Virus de la misma familia genética	Grupo de análisis	Concentración analizada	Número de resultados positivos obtenidos del número total de réplicas analizadas			
			SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
Virus de las paperas		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Virus paragripales humanos tipo 1	8	1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Virus paragripales humanos tipo 2		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Virus paragripales humanos tipo 3		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Virus paragripales humanos tipo 4		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Rinovirus tipo 1A		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Acinetobacter baumannii	9	1,1e6 UFC/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
<i>Burkholderia cepacia</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Candida albicans</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Candida parapsilosis</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Bordetella pertussis</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Chlamydia pneumoniae</i>		1,1e6 UIF/ml				
<i>Citrobacter freundii</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Corynebacterium xerosis</i>	10	1,1e6 UFC/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
<i>Escherichia coli</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Enterococcus faecalis</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Haemophilus influenzae</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Legionella spp.</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Moraxella catarrhalis</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (no virulenta)	11	1,1e6 UFC/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Neisseria mucosa</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Propionibacterium acnes</i> (= <i>Cutibacterium acnes</i> ) Z144		1,1e6 UFC/ml				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , Z139		1,1e6 UFC/ml				
<i>Staphylococcus aureus</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12	1,1e6 UFC/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Streptococcus agalactiae</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Streptococcus pyogenes</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Streptococcus salivarius</i>		1,1e6 UFC/ml				

  
 Carlos E. G. Bobbett  
 Farmacéutico  
 Director Técnico M.N. 11.158



Virus de la misma familia genética	Grupo de análisis	Concentración analizada	Número de resultados positivos obtenidos del número total de réplicas analizadas			
			SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
<i>Streptococcus sanguinis</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)		1,1e6 UFC/ml				
<i>Lactobacillus reuteri</i> , F275 <sup>b</sup>	13	1,1e6 copias genómicas/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>b</sup>		1,1e6 copias genómicas/ml				
Lavado nasal humano combinado	14	N/A	NEG	0/3	0/3	0/3
Gripe C	15	1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	0/3	0/3	0/3

<sup>a</sup> Las muestras de ARN se analizaron en el tampón Tris-EDTA+ ((NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>)(SO<sub>4</sub>) del ADF sin preparación de las muestras.

<sup>b</sup> Las muestras de ADN se analizaron en una matriz de fondo simulada de hisopos nasofaríngeos/nasales utilizando todo el ADF de preparación de las muestras.

## 20.4 Interferencia microbiana

Se evaluó la interferencia microbiana de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus causada por la presencia de cepas bacterianas o víricas que podrían encontrarse en muestras de las vías respiratorias superiores humanas analizando un grupo de 10 microorganismos comensales, compuesto de 7 cepas víricas y 3 cepas bacterianas. Las muestras artificiales consistieron en virus de SARS-CoV-2 inseminados a 3x el límite de detección (LD) en una matriz simulada de hisopos nasofaríngeos (NPS)/hisopos nasales (NS) en presencia de adenovirus tipo 1C, coronavirus humano OC43, rinovirus tipo 1A, metaneumovirus humanos, virus paragripales humanos tipos 1, 2 y 3 (cada uno inseminado a 1x10<sup>5</sup> unidades/ml), *Hemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* o *Staphylococcus epidermidis* (cada uno inseminado a 1x10<sup>7</sup> UFC/ml).

Se analizaron réplicas de 8 muestras positivas con virus SARS-CoV-2 y cada combinación de cepas de interferencia microbiana potencial. Las 8 de las 8 muestras de réplicas positivas se identificaron correctamente como SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE) mediante la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus. No se notificó ninguna interferencia de las cepas bacterianas o víricas comensales.

## 20.5 Sustancias potencialmente interferentes

Se evaluaron sustancias que podrían estar presentes en la nasofaringe (o introducirse durante la recogida y manipulación de las muestras) y que podían interferir potencialmente con la detección precisa de SARS-CoV-2 mediante pruebas directas con Xpert Xpress CoV-2 plus.

Las sustancias potencialmente interferentes en las fosas nasales y en la nasofaringe pueden incluir, entre otras: sangre, mucosidad o secreciones nasales, y medicamentos nasales o faríngeos utilizados para aliviar la congestión, la sequedad nasal, la irritación, o los síntomas del asma y la alergia, así como antibióticos y antivirales. Se prepararon muestras positivas y negativas en una matriz simulada de hisopos nasofaríngeos (NPS)/hisopos nasales (NS). Se analizaron muestras negativas (n=8) en presencia de cada sustancia para determinar el efecto en el rendimiento del control de procesamiento de muestras (SPC). Se analizaron muestras positivas (N = 8) por sustancia con virus SARS-CoV-2 añadidos a una concentración de 3x el LD. Los controles eran muestras con virus SARS-CoV-2 añadidos a una concentración de 3x el LD en una matriz de NPS/NS simulada que no contenía ninguna sustancia potencialmente interferente. Las sustancias con ingredientes activos que se evaluaron se indican en la Tabla 11.

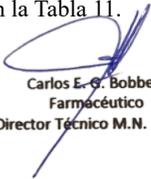
  
Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158



Tabla 11. Sustancias potencialmente interferentes analizadas

ID de la sustancia	Sustancia/clase	Sustancia/ingrediente activo
Sin sustancia	Control	Medio de transporte universal (UTM) Copan
Afrin	Aerosol nasal	Oximetazolina, 0,05 %
Sulfato de albuterol	Broncodilatador beta adrenérgico	Sulfato de albuterol (5 mg/ml)
Medio de transporte universal BD	Medio de transporte	Medio de transporte universal BD
Sangre	Sangre	Sangre (humana)
Copan 3U045N.PH (Hisopo/M Cepheid)	Medio de transporte	Copan 3U045N.PH (Hisopo/M Cepheid)
FluMist	FluMist®	Vacuna intranasal con virus vivo
Aerosol nasal de propionato de fluticasona	Corticosteroide nasal	Propionato de fluticasona
Ibuprofeno	Analgésico (antiinflamatorio no esteroideo [AINE])	Ibuprofeno
Mentol	Pastillas para la garganta, anestesia bucal y analgésico	Benzocaína, mentol
Mucina	Mucina	Proteína de mucina purificada (glándula submaxilar bovina o porcina)
Mucina	Mucina	Proteína de mucina purificada (glándula submaxilar bovina, tipo I-S)
Mupirocina	Antibiótico en forma de pomada nasal	Mupirocina (20 mg/g=2 %)
Células mononucleares de sangre periférica humana (CMSP)	Células mononucleares de sangre periférica humana (CMSP)	Células mononucleares de sangre periférica humana (CMSP)
PHNY	Gotas nasales	Fenilefrina, 1 %
Remel M4RT	Medio de transporte	Remel M4RT
Remel M5	Medio de transporte	Remel M5
Solución salina	Aerosol nasal salino	Cloruro sódico (0,65 %)
Snuff	Tabaco	Nicotina
Tamiflu	Antivirales	Zanamivir
Tobramicina	Antibacteriano sistémico	Tobramicina
Zicam	Gel nasal	Luffa operculata, Galphimia glauca, Histaminum hydrochloricum, azufre (0,05 %)
Zinc	Suplemento de zinc	Gluconato de zinc

  
 Carlos E. Bobbett  
 Farmacéutico  
 Director Técnico M.N. 11.158

Los resultados del estudio (Tabla 12) muestran que en la mayoría de los casos, 8 de cada 8 réplicas notificaron resultados positivos para cada combinación de virus SARS-CoV-2 y sustancia analizada y no se observaron interferencias. Cuando se probó el aerosol nasal de propionato de fluticasona a 5 µg/ml, una de las 8 réplicas tuvo un resultado **NO VÁLIDO (INVALID)**.

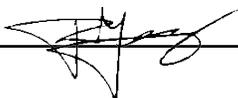


Tabla 12. Virus SARS-CoV-2 probado en presencia de sustancias potencialmente interferentes

Sustancia	Concentración analizada	Número de resultados correctos/Número analizado			
		SARS-CoV-2 (USA/WA/1/2020)	E	N2	RdRP
Matriz de NPS/NS simulada de control (sin sustancia)	100 % (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Afrin	15 % (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Sulfato de albuterol	0,83 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Medio de transporte universal BD	N/A	8/8	8/8	8/8	8/8
Sangre	2 % (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Copan 3U045N.PH (Hisopo/M Cepheid)	N/A	8/8	8/8	8/8	8/8
FluMist	6,7 % (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Aerosol nasal de propionato de fluticasona	5 µg/ml	7/8 <sup>a</sup>	7/8 <sup>a</sup>	7/8 <sup>a</sup>	7/8 <sup>a</sup>
	2,5 µg/ml	8/8 <sup>b</sup>	8/8 <sup>b</sup>	8/8 <sup>b</sup>	8/8 <sup>b</sup>
Ibuprofeno	21,9 mg/dl	8/8	8/8	8/8	8/8
Mentol	1,7 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Mucina	0,1 % (p/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Mucina	2,5 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Mupirocina	10 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Células mononucleares de sangre periférica humana (CMSP)	1x10 <sup>3</sup> células/µl	8/8	8/8	8/8	8/8
PHNY	15 % (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M4RT	N/A	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M5	N/A	8/8	8/8	8/8	8/8
Solución salina	15 % (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Snuff	1 % (p/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Tamiflu	7,5 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Tobramicina	4 µg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Zicam	15 % (p/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Zinc	0,1 µg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8

<sup>a</sup> Con aerosol nasal de propionato de fluticasona a 5 µg/ml, una de las 8 réplicas tuvo un resultado **NO VÁLIDO (INVALID)**. A los genes diana se les asignó un Ct de 45 para el análisis estadístico. No se observaron diferencias clínicamente significativas entre el Ct medio de control para cada gen diana y el Ct medio de la prueba para cada gen diana.

<sup>b</sup> Para la sustancia con un resultado **NO VÁLIDO (INVALID)** (aerosol nasal de propionato de fluticasona), la concentración se redujo a la mitad y no se observaron interferencias.

  
Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158



## 20.6 Contaminación por arrastre

Se realizó un estudio para evaluar si el cartucho de Xpert Xpress CoV-2 plus autónomo de un solo uso previene el arrastre de muestras y amplicones analizando una muestra negativa inmediatamente después de analizar una muestra positiva muy alta en el mismo módulo GeneXpert. La muestra negativa utilizada en este estudio consistió en una matriz NPS/NS simulada, y la muestra positiva consistió en concentraciones altas del virus del SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 USA-WA1/2020 inactivado a 5e4 copias/ml) insemñado en una matriz de NPS/NS negativa. La muestra negativa se analizó en un módulo GeneXpert al inicio del estudio. Tras el análisis inicial de la muestra negativa, se procesó la muestra positiva alta en el mismo módulo GeneXpert, tras lo que se procesó inmediatamente otra muestra negativa. Este proceso se repitió 20 veces en el mismo módulo, produciendo 20 muestras positivas y 21 muestras negativas para el módulo. El estudio se repitió utilizando un segundo módulo GeneXpert para un total de 40 muestras positivas y 42 muestras negativas. Las 40 muestras positivas se notificaron correctamente como **SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE)** y las 42 muestras negativas se notificaron correctamente como **SARS-CoV-2 NEGATIVO (SARS-CoV-2 NEGATIVE)** con la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus. No se observó contaminación por arrastre de muestras o amplicones en este estudio.

## 21 Reproducibilidad

La reproducibilidad de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus se determinó en tres (3) centros con un grupo de 3 muestras, que incluía una muestra negativa, una muestra positiva baja (~1,5x LD) y una muestra positiva moderada (~3x LD). La muestra negativa consistía en una matriz simulada sin microorganismos diana ni ARN diana. Las muestras positivas eran muestras artificiales en una matriz simulada utilizando NATrol SARS-CoV-2 inactivado (ZeptoMetrix).

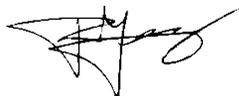
Las pruebas se realizaron durante seis (6) días, utilizando tres (3) lotes de cartuchos de Xpert Xpress CoV-2 plus en tres (3) centros participantes, con (2) operadores, para obtener un total de 144 observaciones por cada miembro del grupo de muestras (3 centros x 2 operadores x 3 lotes x 2 días/lote x 2 ciclos x 2 repeticiones = 144 observaciones/miembro del grupo de muestras). Los resultados del estudio se resumen en la Tabla 13.

**Tabla 13. Resumen de los resultados de reproducibilidad, % de concordancia**

Miembro del grupo	Centro 1			Centro 2			Centro 3			% de concordancia total e IC del 95 % por miembro del grupo
	Op1	Op2	Centro	Op1	Op2	Centro	Op1	Op2	Centro	
<b>Negativo</b>	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	97,9 % (47/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (23/23) <sup>a</sup>	100 % (47/47)	99,3 % (142/143) [96,1 % - 99,9 %]
<b>SARS-CoV-2 Positivo bajo</b>	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144) [97,4 % - 100 %]
<b>SARS-CoV-2 Positivo moderado</b>	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144) [97,4 % - 100 %]

<sup>a</sup> Una muestra resultó indeterminada tras la prueba inicial y la repetición de la prueba, y se excluyó de los análisis.

Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158



## 22 Bibliografía

1. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. Acceso el 9 de febrero de 2020.
2. bioRxiv. (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>). Acceso el 3 de marzo de 2020.
3. Escuela de Medicina de la Universidad Johns Hopkins. Coronavirus Resource Center. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Acceso el 8 de septiembre de 2021.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (consultar la última edición). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (consultar la última edición).
6. REGLAMENTO (CE) N.º 1272/2008 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 16 de diciembre de 2008 sobre la clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas que modifica y anula la Lista de Declaraciones de Precaución, Directivas 67/548/CEE y 1999/45/CE (que modifica la normativa (CE) N.º 1907/2006).
7. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (26 de marzo de 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

## 23 Oficinas centrales de Cepheid

### Sede central corporativa

Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA

Teléfono: + 1 408 541 4191 Fax: + 1 408 541 4192 [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com)

### Sede central europea

Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont  
France

Teléfono: + 33 563 825 300 Fax: + 33 563 825 301 [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com)

## 24 Asistencia técnica

### Antes de ponerse en contacto con nosotros

Antes de ponerse en contacto con el servicio técnico de Cepheid, reúna la información siguiente:

- Nombre del producto
- Número de lote
- Número de serie del instrumento
- Mensajes de error (si los hubiera)
- Versión de software y, si corresponde, «Service Tag» (número de servicio técnico) del ordenador



Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158

### Estados Unidos

Teléfono: + 1 888 838 3222  
Correo electrónico: [techsupport@cepheid.com](mailto:techsupport@cepheid.com)



### Francia

Teléfono: + 33 563 825 319  
Correo electrónico: [support@cepheideurope.com](mailto:support@cepheideurope.com)

La información de contacto de todas las oficinas del servicio técnico de Cepheid está disponible en nuestro sitio web: [www.cephheid.com/en/support/contact-us](http://www.cephheid.com/en/support/contact-us)

## 25 Tabla de símbolos

Símbolo	Significado
	Número de catálogo
	Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Representante autorizado en la Comunidad Europea
	Marca CE: conformidad europea
	No reutilizar
	Código de lote
	Consultar las instrucciones de uso
	Precaución
	Fabricante
	País de fabricación
	Contiene suficiente para <i>n</i> pruebas
	Control
	Fecha de caducidad
	Límites de temperatura
	Riesgos biológicos



Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA

Teléfono: + 1 408 541 4191

Fax: + 1 408 541 4192



  
Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158



Cepheid Europe SAS  
 Vira Solelh  
 81470 Maurens-Scopont  
 France

Teléfono: + 33 563 825 300

Fax: + 33 563 825 301

## 26 Historial de revisiones

**Descripción de los cambios:** 302-7342, Rev. A a Rev. B

**Propósito:** Actualizaciones en las instrucciones de uso

Apartado	Descripción del cambio
En todo el documento	Se ha añadido «anterior» o «anteriores» al procedimiento de recogida de hisopos nasales.
14.1.1, 14.2.1	Nota importante revisada para remitir al apartado: Materiales requeridos pero no suministrados.
19	Se ha especificado la tasa inicial de indeterminados y se ha añadido la tasa final de indeterminados.
20.2	Se ha actualizado la reactividad analítica (inclusividad).

  
 Carlos E. G. Bobbett  
 Farmacéutico  
 Director Técnico M.N. 11.158



## REFERENCIAS DEL PRODUCTO

---

### 1. NOMBRE DEL PRODUCTO

Xpert® Xpress CoV-2 *plus*

### 2. FORMAS DE PRESENTACIÓN DEL PRODUCTO Y COMPOSICIÓN

#### Materiales suministrados

1) El kit de Xpert Xpress CoV-2 *plus* contiene reactivos suficientes para procesar 10 muestras de pacientes o de control de calidad. El kit contiene lo siguiente:

<b>Xpert Xpress CoV-2 <i>plus</i> Cartuchos de con tubos de reacción integrados</b>	<b>10</b>
Microesfera 1, microesfera 2 y microesfera 3 (liofilizadas)	1 de cada por cartucho
Reactivo de lisis (tiocianato de guanidinio)	1,0 ml por cartucho
Reactivo de unión	1,0 ml por cartucho
Reactivo de elución	2,0 ml por cartucho
Reactivo de lavado	0,5 ml por cartucho
<b>Pipetas de transferencia desechables</b>	<b>10–12 por kit</b>
<b>Octavilla</b>	<b>1 por kit</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>Instrucciones para localizar el archivo de definición del ensayo (ADF) y la documentación, p. ej., las instrucciones de uso en <a href="http://www.cepheid.com">www.cepheid.com</a>.</li></ul>	
<b>Instrucciones de consulta rápida</b>	<b>2 por kit</b>
Para uso exclusivo con el sistema GeneXpert Xpress	

  
Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158

2) Cajas 6 x 10 muestras de pacientes o de control de calidad.

### 3. DESCRIPCIÓN DE LA FINALIDAD O USO DEL PRODUCTO

Para uso en diagnóstico in vitro.

La prueba Xpert Xpress CoV-2 *plus* es una prueba de RT-PCR en tiempo real para la detección cualitativa de ácidos nucleicos del SARS-CoV-2 en muestras de hisopos nasofaríngeos o hisopos nasales anteriores obtenidas de personas que cumplan con los criterios clínicos o epidemiológicos de la COVID-19, así como de personas sin síntomas o en las que haya otros motivos de sospecha de infección por COVID-19. Los resultados permiten identificar el ARN de SARS-CoV-2.

Los resultados positivos indican la presencia de ARN de SARS-CoV-2; la correlación clínica con los antecedentes del paciente y otra información diagnóstica es necesaria para determinar el estado infectado del paciente. Los resultados positivos no descartan una infección bacteriana ni la coinfección con otros virus. El agente detectado podría no ser la causa definitiva de la enfermedad.

Los resultados negativos no descartan la infección por el virus SARS-CoV-2, y no deben utilizarse como único criterio para tomar decisiones relacionadas con el tratamiento de los pacientes u otras decisiones relacionadas con su atención.

Los resultados negativos deben combinarse con las observaciones clínicas, los antecedentes del paciente y la información epidemiológica.

La prueba Xpert Xpress CoV-2 plus debe ser utilizada por usuarios que hayan recibido formación para la realización de pruebas de laboratorio y ensayos en entornos cercanos al paciente.

#### 4. DESCRIPCIÓN DE LAS PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS SOBRE SU USO

##### General

- Para uso diagnóstico in vitro.
- Los resultados positivos indican la presencia de ARN de SARS-CoV-2.
- Trate todas las muestras biológicas, incluidos los cartuchos usados, como agentes capaces de transmitir agentes infecciosos. Con frecuencia es imposible saber qué muestras podrían ser infecciosas, por lo que todas las muestras biológicas deben manipularse tomando las precauciones habituales. Las directrices para la manipulación de las muestras están disponibles en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention)<sup>4</sup> y el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute) de Estados Unidos.
- Siga los procedimientos de seguridad establecidos por la institución para trabajar con productos químicos y manipular muestras biológicas.
- Consulte el prospecto de Copan eNAT® para obtener información de seguridad y manipulación.
- Evite el contacto directo entre el tiocianato de guanidina y el hipoclorito de sodio (lejía) u otros reactivos altamente reactivos, como ácidos y bases. Estas mezclas podrían liberar gases nocivos.
- Las muestras biológicas, los dispositivos de transferencia y los cartuchos usados deben ser considerados capaces de transmitir agentes infecciosos, y requieren las precauciones habituales. Consulte al personal encargado de los residuos medioambientales de la institución cuál es la forma correcta de eliminar los cartuchos usados, que pueden contener material amplificado. Este material puede mostrar características de residuos peligrosos según la Ley de Recuperación y Conservación de Recursos (RCRA) de la EPA (Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos) y necesitar requisitos específicos para su eliminación. Compruebe los reglamentos regionales y locales, ya que pueden ser diferentes a los reglamentos de eliminación nacionales. Las instituciones deben consultar los requisitos de eliminación de residuos peligrosos de sus países respectivos.

  
Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 127.598

##### Muestras

Para asegurar la integridad de las muestras, mantenga las condiciones de conservación adecuadas durante su transporte (consulte el apartado 12, Recogida, transporte y

conservación de las muestras de las Instrucciones de Uso). No se ha evaluado la estabilidad de las muestras en condiciones de transporte distintas a las recomendadas.

### **Ensayo/reactivo**

- No abra la tapa del cartucho de Xpert Xpress CoV-2 plus, excepto cuando vaya a añadir la muestra.
- No utilice cartuchos que se hayan caído después de extraerlos del empaquetado.
- No agite el cartucho. Si el cartucho se agita o se deja caer después de haber abierto su tapa, es posible que se obtengan resultados indeterminados.
- No coloque la etiqueta de identificación de la muestra sobre la tapa del cartucho ni sobre la etiqueta del código de barras del cartucho.
- No utilice cartuchos con etiquetas de código de barras dañadas.
- No utilice un cartucho que tenga un tubo de reacción dañado.
- No utilice los reactivos después de su fecha de caducidad.
- Cada cartucho de un solo uso de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus se utiliza para procesar una sola prueba. No reutilice los cartuchos procesados.
- Cada pipeta desechable de un solo uso se utiliza para transferir una sola muestra. No vuelva a utilizar las pipetas desechables.
- No utilice cartuchos que parezcan mojados o que tengan el precinto de la tapa roto.
- Use guantes y bata de laboratorio limpios. Cámbiese los guantes entre la manipulación de una muestra y la de la siguiente.
- En caso de un derrame de muestras o controles, póngase guantes y utilice toallitas de papel para absorber el derrame. A continuación, limpie a fondo la zona contaminada con una solución al 10 % de lejía de uso doméstico recién preparada. Deje un mínimo de dos minutos de tiempo de contacto. Asegúrese de que el área de trabajo esté seca antes de usar etanol desnaturalizado al 70 % para eliminar los residuos de lejía. Espere a que la superficie esté completamente seca antes de continuar. O bien, siga los procedimientos habituales del centro en caso de contaminación o derrame. Siga las recomendaciones del fabricante para la descontaminación de los equipos.

**MÉTODO DE EVALUACIÓN DEL PRODUCTO EMPLEADO POR EL ESTABLECIMIENTO ELABORADOR, Y RESULTADOS QUE EXPRESAN LAS CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL DESEMPEÑO**  
Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158

### **Evaluación Clínica**

#### **1. Desempeño diagnóstico de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus en muestras de hisopos nasofaríngeos e hisopos nasales**

El desempeño de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus se evaluó utilizando muestras clínicas archivadas de hisopos nasofaríngeos (NP) e hisopos nasales (NS) anteriores en medio de transporte de virus o medio de transporte universal. Las muestras archivadas se seleccionaron de forma consecutiva por fecha y por el resultado previamente conocido del

analito. Se analizó un total de 164 muestras de hisopos nasofaríngeos y 111 muestras de hisopos nasales con Xpert Xpress CoV-2 *plus* frente a frente con una prueba de RT-PCR para SARS-CoV-2 con marca CE de un modo aleatorizado y enmascarado.

El porcentaje de concordancia de positivos (PCP), el porcentaje de concordancia de negativos (PCN) y la tasa de indeterminados se determinaron comparando los resultados de la prueba Xpert Xpress CoV-2 *plus* con respecto a los resultados de la prueba de RT-PCR para SARS-CoV-2 con marcado CE para la diana de SARS-CoV-2.

Para las muestras de hisopos nasofaríngeos, la prueba Xpert Xpress CoV-2 *plus* demostró un PCP y PCN del 100,0 % y 96,5 % para el SARS-CoV-2, respectivamente (apartado 19.1). La tasa inicial de indeterminados de la prueba Xpert Xpress CoV-2 *plus* fue del 1,8 % (3/164). Al repetir la prueba, las tres (3) muestras dieron resultados válidos. La tasa final de indeterminados de la prueba Xpert Xpress CoV-2 *plus* fue del 0 % (0/164).

**Tabla 3. Xpert Xpress CoV-2 *plus* Resultados de eficacia diagnóstica de con muestras de hisopos nasofaríngeos**

Diana	Número de muestras	PV	PF	NV	NF	PCP (IC del 95 %)	PCN (IC del 95 %)
SARS-CoV-2	164	79	3	82	0	100,0 % (95,4 % - 100,0 %)	96,5 % (90,1 % - 98,8 %)

PV: Positivo verdadero; PF: Positivo falso; NV: Negativo verdadero; NF: Negativo falso; IC: Intervalo de confianza

Para las muestras de hisopos nasales, la prueba Xpert Xpress CoV-2 *plus* demostró un PCP y PCN del 100,0 % y 100,0 % para el SARS-CoV-2, respectivamente (Tabla 4). La tasa inicial de indeterminados de la prueba Xpert Xpress CoV-2 *plus* con muestras de hisopos nasales fue del 2,7 % (3/111). Al repetir la prueba, las tres (3) muestras dieron resultados válidos.

La tasa final de indeterminados de la prueba Xpert Xpress CoV-2 *plus* fue del 0 % (0/111).

**Tabla 4. Xpert Xpress CoV-2 *plus* Resultados de eficacia diagnóstica de con muestras de hisopos nasales**

Diana	Número de muestras	PV	PF	NV	NF	PCP (IC del 95 %)	PCN (IC del 95 %)
SARS-CoV-2	111	46	0	65	0	100,0 % (92,3 % - 100,0 %)	100,0 % (94,4 % - 100,0 %)

PV: Positivo verdadero; PF: Positivo falso; NV: Negativo verdadero; NF: Negativo falso; IC: Intervalo de confianza

  
 Carlos E. G. Bobbett  
 Farmacéutico  
 Director Técnico M.N. 11.158



## Desempeño en muestras con mutaciones N2

La Tabla 5 indica el análisis que compara los resultados de la prueba Xpert Xpress CoV-2 *plus* en relación con los resultados de la prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2 para las muestras con mutaciones N2.

**Tabla 5. Xpert Xpress CoV-2 *plus* Resultados de eficacia diagnóstica de la prueba en muestras con mutaciones N2**

Muestra	Mutación	Xpert Xpress SARS-CoV-2			Xpert Xpress CoV-2 <i>plus</i>			
		Resultado de la prueba	E	N2	Resultado de la prueba	E	N2	RdRP
1	C29200T	SARS-CoV-2 Presunto positivo <sup>a</sup>	+	-	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	+
2	C29200T	SARS-CoV-2 Presunto positivo <sup>a</sup>	+	-	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	+
3	C29200T	SARS-CoV-2 Presunto positivo <sup>a</sup>	+	-	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	+
4	C29200T	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	+
5	C29197T	SARS-CoV-2 Presunto positivo <sup>a</sup>	+	-	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	+
6	C29197T	SARS-CoV-2 Presunto positivo <sup>a</sup>	+	-	SARS-CoV-2 Positivo	+	+	+

<sup>a</sup> El presunto positivo con la prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2 se incluye como positivo en el análisis final de los datos.

Las seis (6) muestras de SARS-CoV-2 con una mutación N2 dieron resultados positivos al SARS-CoV-2 con la prueba Xpert Xpress CoV-2 *plus*. Cuando se analizó con la prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2 (comparador), una (1) muestra dio positivo y cinco (5) dieron resultados presuntos positivos. Los resultados presuntos positivos en la prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2 se consideraron positivos para los análisis.

## 2. Desempeño diagnóstico de la prueba Xpert Xpress CoV-2 *plus* en muestras asintomáticas de screening

Un total de 125 muestras clínicas congeladas, anonimizadas y archivadas de hisopos nasales de personas asintomáticas de cribado. Estas muestras se seleccionaron de forma consecutiva por fecha y por el resultado previamente conocido del analito. Las muestras de los individuos asintomáticos de cribado se analizaron con Xpert Xpress CoV-2 *plus* frente a frente con una prueba de RT-PCR para SARS-CoV-2 con marca CE de un modo aleatorizado y enmascarado. La Xpert Xpress CoV-2 *plus* demostró un PCP and PCN del 100,0 % y 99,0 % para el SARS-CoV-2, respectivamente (Tabla 6). La tasa de indeterminados de la prueba Xpert Xpress CoV-2 *plus* fue del 0 % (0/125).

**Tabla 6. Resultados de eficacia diagnóstica de Xpert Xpress CoV-2 plus utilizando muestras de hisopos nasales de personas asintomáticas de cribado**

Diana	Número de muestras	PV	PF	NV	NF	PCP (IC del 95 %)	PCN (IC del 95 %)
SARS-CoV-2	125	20	1	104	0	100,0 % (83,9 % - 100,0 %)	99,0 % (94,8 % - 99,8 %)

PV: Positivo verdadero; PF: Positivo falso; NV: Negativo verdadero; NF: Negativo falso; IC: Intervalo de confianza

## **Desempeño analítico**

### **1. Sensibilidad analítica (límite de detección) del hisopo nasofaríngeo**

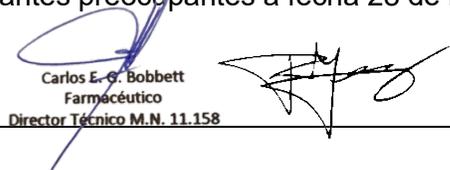
La sensibilidad analítica de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus se calculó en primer lugar con dos lotes de reactivos analizando diluciones limitantes de una cepa del virus NATrol SARS-CoV-2 diluido en una matriz clínica combinada de hisopos nasofaríngeos (NPS) negativos, siguiendo la guía del documento EP17-A2 del Instituto de Normas de Laboratorio y Clínicas (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI). El LD se calculó considerando cada gen diana (E, N2 y RdRP) además de la tasa de positividad general de la prueba CoV-2 plus. El valor de LD calculado determinado por el análisis de regresión Probit se basó en el gen diana más débil (N2) y se verificó usando dos lotes de reactivos de Xpert Xpress CoV-2 plus para dos matrices clínicas de NPS (UTM/VTM, eNAT). El nivel de concentración con tasas de aciertos observadas superiores o iguales al 95 % en el estudio de determinación del límite de detección (LD) calculado fue de 200 y 70 copias/ml para la diana RdRP y la diana E, respectivamente. El LD del virus SARS-CoV-2 verificado para las respectivas matrices clínicas de NPS se resumen en la Tabla 7

**Tabla 7. Xpert Xpress CoV-2 plus Límite de detección (hisopo nasofaríngeo)**

Virus/cepa	Matriz de NPS	Concentración del LD de N2
SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020)	UTM/VTM	403 copias/ml
	eNAT	
	Solución salina	

### **2. Reactividad analítica (inclusividad)**

La inclusividad de Xpert Xpress CoV-2 plus se evaluó el 28 de marzo de 2022 utilizando análisis in silico de los amplicones del ensayo en relación con 9 767 269 secuencias de SARS-CoV-2 disponibles en la base de datos de genes GISAID para tres dianas, E, N2 y RdRP. Las 9 767 269 secuencias de SARS-CoV-2 se separaron en los linajes de interés según el linaje Pango asignado a cada genoma por GISAID. Por lo tanto, el siguiente análisis de inclusividad se centra en las secuencias combinadas de las variantes de interés y las variantes preocupantes a fecha 28 de marzo de 2022.

  
 Carlos E. G. Bobbett  
 Farmacéutico  
 Director Técnico M.N. 11.158

Para el análisis de la diana E, se excluyeron 633578 secuencias debido a nucleótidos ambiguos, lo que redujo el total a 9133691 secuencias. De las 9133691 secuencias GISAID, 9089617 (99,5 %) eran coincidencias exactas con el amplicón de la diana E del SARS-CoV-2 generado en la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus. Se observaron discrepancias de un solo nucleótido en 43790 (0,5 %) secuencias, y no se espera que dichas discrepancias afecten a la eficacia diagnóstica del ensayo. Se observaron dos o más discrepancias en 284 secuencias.

Para el análisis de la diana N2, se excluyeron 533929 secuencias debido a nucleótidos ambiguos, lo que redujo el total utilizado en la evaluación a 9 233 340 secuencias. De las 9 233 340 secuencias GISAID, 9048886 (98,0%) eran coincidencias exactas con el amplicón de la diana N2 del SARS-CoV-2 generado en la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus.

Se observaron discrepancias de un solo nucleótido en 179658 (1,95 %) secuencias, y no se espera que dichas discrepancias afecten a la eficacia diagnóstica del ensayo. Se observaron dos o más discrepancias en 4796 secuencias.

El RdRP se amplifica usando un conjunto de cebador/sonda semianidado; solo el amplicón interno se utiliza para el análisis in silico. Para el análisis de la diana RdRP, se excluyeron 737 684 secuencias debido a nucleótidos ambiguos, lo que redujo el total a 9 029 585 secuencias. De las 9 029 585 secuencias GISAID, 8948788 (99,1%) eran coincidencias exactas con el amplicón de la diana RdRP del SARS-CoV-2 generado en la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus. Se observaron discrepancias de un solo nucleótido en 80143 (0,9 %) secuencias, y no se espera que dichas discrepancias influyan en la eficacia diagnóstica del ensayo. Se observaron dos o más discrepancias en 654 secuencias.

Además del análisis in silico de la inclusividad de los cebadores y las sondas del SARS-CoV-2, se evaluó la inclusividad de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus mediante un banco de ensayos frente a múltiples cepas del SARS-CoV-2 a concentraciones cercanas al LD analítico. En este estudio se analizó un total de 25 cepas constituidas por 5 cepas del virus SARS-CoV-2 y 20 transcritos de ARN in vitro del SARS-CoV-2 que representan cepas variantes con la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus. Se analizaron tres réplicas para cada cepa. Todas las cepas de SARS-CoV-2 tuvieron un resultado positivo en las tres réplicas. Los resultados se muestran en la Tabla 8.

**Tabla 8. Reactividad analítica (inclusividad) de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus**

Cepa de SARS-CoV-2	Título analizado	Número de resultados positivos obtenidos del número total de réplicas analizadas			
		SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
2019-nCoV/Italy-INMI1 <sup>a</sup>	5 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	3/3	3/3	3/3
England/204820464/2020 <sup>a</sup>	0,5 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	3/3	3/3	3/3
Hong Kong/VM20001061/2020 <sup>a</sup>	0,25 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	3/3	3/3	3/3
South Africa/KRISP-K005325/2020 <sup>a</sup>	0,25 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	3/3	3/3	3/3
USA/CA_CDC_557A/2020 <sup>a</sup>	0,25 TCID <sub>50</sub> /ml	POS	3/3	3/3	3/3

Australia/VIC01/2020 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
Wuhan-Hu-1 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
Japan/Hu_DP_Kng_19-020/2020 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
USA/TX1/2020 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
USA/MN2-MDH2/2020 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
USA/CA9/2020 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
France/HF2393/2020 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
Taiwan/NTU02/2020 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
USA/WA2/2020 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
USA/CA-PC101P/2020 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
Iceland/5/2020 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
England/SHEF-C05B2/2020 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
Belgium/ULG/10004/2020 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
England/205041766/2020 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
England/MILK-9E05B3/2020 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
South Africa/KRISP-EC-K005299/2020 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
Japan/IC-0564/2021 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
India/CT-ILSGS00361/2021 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
India/MH-NCCS-P1162000182735/2021 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3
India/MH-SEQ-221_S66_R1_001/2021 <sup>b</sup>	1,2e3 copias/ml	POS	3/3	3/3	3/3

<sup>a</sup> Fluido de cultivo vírico inactivado por calor

<sup>b</sup> Transcritos de ARN *in vitro*

### 3. Especificidad analítica (exclusividad)

La especificidad analítica/reactividad cruzada del plan Xpert Xpress CoV-2 plus incluyó la evaluación del cebador y las sondas de prueba del SARS-CoV-2 con microorganismos que pueden provocar reactividad cruzada mediante análisis *in silico*. El análisis se llevó a cabo asignando las sondas y los cebadores de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus individualmente a las secuencias de microorganismos descargadas de la base de datos GISAID. No se prevé reactividad cruzada inesperada con otros microorganismos indicados en la lista de la Tabla 9, de acuerdo con el análisis *in silico*.

  
 Carlos E. G. Bobbett  
 Farmacéutico  
 Director Técnico M.N. 11.158



**Tabla 9. Microorganismos analizados en el análisis *in silico* de la diana del SARS-CoV-2**

<b>Microorganismos de la misma familia genética</b>	<b>Microorganismos con alta prioridad</b>
Coronavirus humano 229E	Adenovirus (p. ej., C1 Ad. 71)
Coronavirus humano OC43	Metaneumovirus humano (hMPV)
Coronavirus humano HKU1	Virus paragripales 1-4
Coronavirus humano NL63	Gripe A
SARS-coronavirus	Gripe B
MERS-coronavirus	Gripe C
Coronavirus de murciélago	Enterovirus (p. ej., EV68)
	Virus respiratorio sincitial
	Rinovirus
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
	<i>Haemophilus influenzae</i>
	<i>Legionella pneumophila</i>
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	<i>Streptococcus pyogenes</i>
	<i>Bordetella pertussis</i>
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)
	Parechovirus
	<i>Candida albicans</i>
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
	<i>Legionella non-pneumophila</i>
	<i>Bacillus anthracis</i> (carbunco)
	<i>Moraxella catarrhalis</i>
	<i>Neisseria elongata</i> y <i>N. meningitidis</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	<i>Streptococcus salivarius</i>
	<i>Leptospira</i>
	<i>Chlamydia psittaci</i>
	<i>Coxiella burnetii</i> (fiebre Q)
	<i>Staphylococcus aureus</i>

  
 Carlos E. G. Bobbett  
 Farmacéutico  
 Director Técnico M.N. 11.158



Además del análisis in silico de la reactividad cruzada de los cebadores y sondas del SARS-CoV-2, se evaluó la especificidad analítica de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus mediante un banco de ensayos del panel de 55 microorganismos que comprenden 4 coronavirus humanos, 1 coronavirus MERS, 1 coronavirus SARS, 19 virus respiratorios diferentes, 26 bacterias respiratorias, 2 cepas de levadura, 1 cepa de hongos y 1 líquido de lavado nasal humano que representan una flora microbiana diversa presente en las vías respiratorias humanas. El grupo se analizó en diferentes mezclas de microorganismos; si una mezcla tuvo un resultado positivo, entonces cada miembro de la mezcla se habría evaluado individualmente. Se analizaron tres réplicas de cada mezcla. Una muestra se consideraba negativa si las tres réplicas eran negativas. Las cepas bacterianas y de levaduras se analizaron en concentraciones  $\geq 1 \times 10^6$  UFC/ml, con excepción de *Chlamydia pneumoniae*, que se analizó a  $1,1 \times 10^6$  UIF/ml y *Lactobacillus reuteri*, que se analizó a  $1,1 \times 10^6$  copias/ml de ADN genómico. Se analizaron los virus a concentraciones  $\geq 1 \times 10^5$  TCID<sub>50</sub>/ml. La especificidad analítica fue del 100 %. Los resultados se muestran en la Tabla 10.

**Tabla 10. Especificidad analítica (exclusividad) de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus**

Virus de la misma familia genética	Grupo de análisis	Concentración analizada	Número de resultados positivos obtenidos del número total de réplicas analizadas			
			SARS-CoV-2	E	N2	RdRP
Coronavirus humano, 229E	1	1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Coronavirus humano, OC43		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
MERS-coronavirus		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Coronavirus humano, NL63	2	1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Coronavirus humano, HKU1 <sup>a</sup>	3	1,1e6 copias genómicas/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
SARS-coronavirus, Urbani <sup>a</sup>	4	1,1e6 copias genómicas/ml	POS	3/3	0/3	0/3
Gripe A H1N1 (pdm2009), Michigan/272/2017	5	1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Gripe B (linaje Victoria), Hawaii/01/2018 (NA D197N)		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
RSV-A, cepa: 4/2015 Aislado 1		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Adenovirus tipo 1	6	1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Adenovirus tipo 7A		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Citomegalovirus		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				

  
 Carlos E. G. Bobbett  
 Farmacéutico  
 Director Técnico M.N. 11.158



Virus de las paperas		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Virus paragripales humanos tipo 1	8	1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Virus paragripales humanos tipo 2		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Virus paragripales humanos tipo 3		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Virus paragripales humanos tipo 4		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Rinovirus tipo 1A		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Acinetobacter baumannii	9	1,1e6 UFC/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
<i>Burkholderia cepacia</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Candida albicans</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Candida parapsilosis</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Bordetella pertussis</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Chlamydia pneumoniae</i>		1,1e6 UIF/ml				
<i>Citrobacter freundii</i>		1,1e6 UFC/ml				
Ecovirus	7	1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Enterovirus, cepa D68 US/KY/14-18953		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Virus de Epstein-Barr (Virus herpes humano 4 [Hhv-4])		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Virus herpes simple (VHS) tipo 1		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Metaneumovirus humano (hMPV-5, tipo B1)		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Virus del sarampión		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Virus de las paperas		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Virus paragripales humanos tipo 1	8	1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	0/3	0/3	0/3
Virus paragripales humanos tipo 2		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Virus paragripales humanos tipo 3		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Virus paragripales humanos tipo 4		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Rinovirus tipo 1A		1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml				
Acinetobacter baumannii	9	1,1e6 UFC/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
<i>Burkholderia cepacia</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Candida albicans</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Candida parapsilosis</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Bordetella pertussis</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Chlamydia pneumoniae</i>		1,1e6 UIF/ml				
<i>Citrobacter freundii</i>		1,1e6 UFC/ml				

Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico

Director Técnico M.N. 11.158

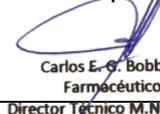
<i>Corynebacterium xerosis</i>	10	1,1e6 UFC/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
<i>Escherichia coli</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Enterococcus faecalis</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Haemophilus influenzae</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Legionella spp.</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Moraxella catarrhalis</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (no virulenta)	11	1,1e6 UFC/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Neisseria mucosa</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Propionibacterium acnes</i> (= <i>Cutibacterium acnes</i> ) Z144		1,1e6 UFC/ml				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , Z139		1,1e6 UFC/ml				
<i>Staphylococcus aureus</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12	1,1e6 UFC/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Streptococcus agalactiae</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Streptococcus pyogenes</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Streptococcus salivarius</i>		1,1e6 UFC/ml				
<i>Streptococcus sanguinis</i>		1,1e6 UFC/ml				
Pneumocystis jirovecii (PJP)		1,1e6 UFC/ml				
<i>Lactobacillus reuteri</i> , F275 <sup>b</sup>	13	1,1e6 copias genómicas/ml	NEG	0/3	0/3	0/3
<i>Neisseria meningitides</i> <sup>b</sup>		1,1e6 copias genómicas/ml				
Lavado nasal humano combinado	14	N/A	NEG	0/3	0/3	0/3
Gripe C	15	1,1e5 TCID <sub>50</sub> /ml	NEG	0/3	0/3	0/3

<sup>a</sup> Las muestras de ARN se analizaron en el tampón Tris-EDTA+ ((NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>)(SO<sub>4</sub>) del ADF sin preparación de las muestras.

<sup>b</sup> Las muestras de ADN se analizaron en una matriz de fondo simulada de hisopos nasofaríngeos/nasales utilizando todo el ADF de preparación de las muestras.

#### 4. Interferencia microbiana

Se evaluó la interferencia microbiana de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus causada por la presencia de cepas bacterianas o víricas que podrían encontrarse en muestras de las vías respiratorias superiores humanas analizando un grupo de 10 microorganismos comensales, compuesto de 7 cepas víricas y 3 cepas bacterianas. Las muestras artificiales consistieron en virus de SARS-CoV-2 insembrados a 3x el límite de detección (LD) en una matriz simulada de hisopos nasofaríngeos (NPS)/hisopos nasales (NS) en presencia de adenovirus tipo 1C, coronavirus humano OC43, rinovirus tipo 1A,

  
 Carlos E. G. Bobbett  
 Farmacéutico  
 Director Técnico M.N. 11.158



metaneumovirus humanos, virus paragripales humanos tipos 1, 2 y 3 (cada uno insemñado a  $1 \times 10^5$  unidades/ml),

Hemophilus influenzae, Staphylococcus aureus o Staphylococcus epidermidis (cada uno insemñado a  $1 \times 10^7$  UFC/ml).

Se analizaron réplicas de 8 muestras positivas con virus SARS-CoV-2 y cada combinación de cepas de interferencia microbiana potencial. Las 8 de las 8 muestras de réplicas positivas se identificaron correctamente como SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE) mediante la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus. No se notificó ninguna interferencia de las cepas bacterianas o víricas comensales.

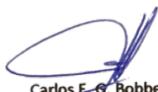
## 5. Sustancias potencialmente interferentes

Se evaluaron sustancias que podrían estar presentes en la nasofaringe (o introducirse durante la recogida y manipulación de las muestras) y que podían interferir potencialmente con la detección precisa de SARS-CoV-2 mediante pruebas directas con Xpert Xpress CoV-2 plus.

Las sustancias potencialmente interferentes en las fosas nasales y en la nasofaringe pueden incluir, entre otras: sangre, mucosidad o secreciones nasales, y medicamentos nasales o faríngeos utilizados para aliviar la congestión, la sequedad nasal, la irritación, o los síntomas del asma y la alergia, así como antibióticos y antivirales. Se prepararon muestras positivas y negativas en una matriz simulada de hisopos nasofaríngeos (NPS)/hisopos nasales (NS). Se analizaron muestras negativas (N=8) en presencia de cada sustancia para determinar el efecto en el rendimiento del control de procesamiento de muestras (SPC). Se analizaron muestras positivas (N=8) por sustancia con virus SARS-CoV-2 añadidos a una concentración de 3x el LD. Los controles eran muestras con virus SARS-CoV-2 añadidos a una concentración de 3x el LD en una matriz de NPS/ NS simulada que no contenía ninguna sustancia potencialmente interferente. Las sustancias con ingredientes activos que se evaluaron se indican en la Tabla 11.

**Tabla 11. Sustancias potencialmente interferentes analizadas**

ID de la sustancia	Sustancia/clase	Sustancia/ingrediente activo
Sin sustancia	Control	Medio de transporte universal (UTM) Copan
Afrin	Aerosol nasal	Oximetazolina, 0,05 %
Sulfato de albuterol	Broncodilatador beta adrenérgico	Sulfato de albuterol (5 mg/ml)
Medio de transporte universal BD	Medio de transporte	Medio de transporte universal BD
Sangre	Sangre	Sangre (humana)
Copan 3U045N.PH (Hisopo/M Cepheid)	Medio de transporte	Copan 3U045N.PH (Hisopo/M Cepheid)
FluMist	FluMist®	Vacuna intranasal con virus vivo



Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico



Aerosol nasal de propionato de fluticasona	Corticosteroide nasal	Propionato de fluticasona
Ibuprofeno	Analgésico (antiinflamatorio no esteroideo [AINE])	Ibuprofeno
Mentol	Pastillas para la garganta, anestesia bucal y analgésico	Benzocaína, mentol
Mucina	Mucina	Proteína de mucina purificada (glándula submaxilar bovina o porcina)
Mucina	Mucina	Proteína de mucina purificada (glándula submaxilar bovina, tipo I-S)
Mupirocina	Antibiótico en forma de pomada nasal	Mupirocina (20 mg/g=2 %)
Células mononucleares de sangre periférica humana (CMSP)	Células mononucleares de sangre periférica humana (CMSP)	Células mononucleares de sangre periférica humana (CMSP)
PHNY	Gotas nasales	Fenilefrina, 1 %
Remel M4RT	Medio de transporte	Remel M4RT
Remel M5	Medio de transporte	Remel M5
Solución salina	Aerosol nasal salino	Cloruro sódico (0,65 %)
Snuff	Tabaco	Nicotina
Tamiflu	Antivirales	Zanamivir
Tobramicina	Antibacteriano sistémico	Tobramicina
Zicam	Gel nasal	Luffa operculata, Galphimia glauca, Histaminum hydrochloricum, azufre (0,05 %)
Zinc	Suplemento de zinc	Gluconato de zinc

Los resultados del estudio (Tabla 12) muestran que en la mayoría de los casos, 8 de cada 8 réplicas notificaron resultados positivos para cada combinación de virus SARS-CoV-2 y sustancia analizada y no se observaron interferencias. Cuando se probó el aerosol nasal de propionato de fluticasona a 5 µg/ml, una de las 8 réplicas tuvo un resultado NO VÁLIDO (INVALID).

  
 Carlos E. G. Bobbett  
 Farmacéutico  
 Director Técnico M.N. 11.158



**Tabla 12. Virus SARS-CoV-2 probado en presencia de sustancias potencialmente interferentes**

Sustancia	Concentración analizada	Número de resultados correctos/Número analizado			
		SARS-CoV-2 (USA/WA/1/2020)	E	N2	RdRP
Matriz de NPS/NS simulada de control (sin sustancia)	100 % (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Afrin	15 % (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Sulfato de albuterol	0,83 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Medio de transporte universal BD	N/A	8/8	8/8	8/8	8/8
Sangre	2 % (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Copan 3U045N.PH (Hisopo/M Cepheid)	N/A	8/8	8/8	8/8	8/8
FluMist	6,7 % (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Aerosol nasal de propionato de fluticasona	5 µg/ml	7/8 <sup>a</sup>	7/8 <sup>a</sup>	7/8 <sup>a</sup>	7/8 <sup>a</sup>
	2,5 µg/ml	8/8 <sup>b</sup>	8/8 <sup>b</sup>	8/8 <sup>b</sup>	8/8 <sup>b</sup>
Ibuprofeno	21,9 mg/dl	8/8	8/8	8/8	8/8
Mentol	1,7 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Mucina	0,1 % (p/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Mucina	2,5 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Mupirocina	10 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Células mononucleares de sangre periférica humana (CMSP)	1x10 <sup>3</sup> células/µl	8/8	8/8	8/8	8/8
PHNY	15 % (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M4RT	N/A	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M5	N/A	8/8	8/8	8/8	8/8
Solución salina	15 % (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Snuff	1 % (p/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Tamiflu	7,5 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Tobramicina	4 µg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8
Zicam	15 % (p/v)	8/8	8/8	8/8	8/8
Zinc	0,1 µg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8

<sup>a</sup> Con aerosol nasal de propionato de fluticasona a 5 µg/ml, una de las 8 réplicas tuvo un resultado **NO VÁLIDO (INVALID)**. A los genes diana se les asignó un Ct de 45 para el análisis estadístico. No se observaron diferencias clínicamente significativas entre el Ct medio de control para cada gen diana y el Ct medio de la prueba para cada gen diana.

<sup>b</sup> Para la sustancia con un resultado **NO VÁLIDO (INVALID)** (aerosol nasal de propionato de fluticasona), la concentración se redujo a la mitad y no se observaron interferencias.

Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158



## 6. Contaminación por arrastre

Se realizó un estudio para evaluar si el cartucho de Xpert Xpress CoV-2 *plus* autónomo de un solo uso previene el arrastre de muestras y amplicones analizando una muestra negativa inmediatamente después de analizar una muestra positiva muy alta en el mismo módulo GeneXpert. La muestra negativa utilizada en este estudio consistió en una matriz NPS/ NS simulada, y la muestra positiva consistió en concentraciones altas del virus del SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 USAWA1/ 2020 inactivado a 5e4 copias/ml) insemñado en una matriz de NPS/NS negativa. La muestra negativa se analizó en un módulo GeneXpert al inicio del estudio. Tras el análisis inicial de la muestra negativa, se procesó la muestra positiva alta en el mismo módulo GeneXpert, tras lo que se procesó inmediatamente otra muestra negativa. Este proceso se repitió 20 veces en el mismo módulo, produciendo 20 muestras positivas y 21 muestras negativas para el módulo. El estudio se repitió utilizando un segundo módulo GeneXpert para un total de 40 muestras positivas y 42 muestras negativas. Las 40 muestras positivas se notificaron correctamente como **SARS-CoV-2 POSITIVO (SARS-CoV-2 POSITIVE)** y las 42 muestras negativas se notificaron correctamente como **SARS-CoV-2 NEGATIVO (SARS-CoV-2 NEGATIVE)** con la prueba Xpert Xpress CoV-2 *plus*. No se observó contaminación por arrastre de muestras o amplicones en este estudio.

## 7. Reproducibilidad

La reproducibilidad de la prueba Xpert Xpress CoV-2 *plus* se determinó en tres (3) centros con un grupo de 3 muestras, que incluía una muestra negativa, una muestra positiva baja (~1,5x LD) y una muestra positiva moderada (~3x LD). La muestra negativa consistía en una matriz simulada sin microorganismos diana ni ARN diana. Las muestras positivas eran muestras artificiales en una matriz simulada utilizando NATtrol SARS-CoV-2 inactivado (ZeptoMetrix).

Las pruebas se realizaron durante seis (6) días, utilizando tres (3) lotes de cartuchos de Xpert Xpress CoV-2 *plus* en tres (3) centros participantes, con (2) operadores, para obtener un total de 144 observaciones por cada miembro del grupo de muestras (3 centros x 2 operadores x 3 lotes x 2 días/lote x 2 ciclos x 2 repeticiones = 144 observaciones/miembro del grupo de muestras). Los resultados del estudio se resumen en la Tabla 13.

  
Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158



Tabla 13. Resumen de los resultados de reproducibilidad, % de concordancia

Miembro del grupo	Centro 1			Centro 2			Centro 3			% de concordancia total e IC del 95 % por miembro del grupo
	Op1	Op2	Centro	Op1	Op2	Centro	Op1	Op2	Centro	
<b>Negativo</b>	100 % (24/24)	95,8 % (23/24)	97,9 % (47/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (23/23) <sup>a</sup>	100 % (47/47)	99,3 % (142/143) [96,1 % - 99,9 %]
<b>SARS-CoV-2 Positivo bajo</b>	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144) [97,4 % - 100 %]
<b>SARS-CoV-2 Positivo moderado</b>	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (24/24)	100 % (24/24)	100 % (48/48)	100 % (144/144) [97,4 % - 100 %]

<sup>a</sup> Una muestra resultó indeterminada tras la prueba inicial y la repetición de la prueba, y se excluyó de los análisis.

## **Estabilidad y condiciones de conservación**

### **1. Abstract**

Este documento proporciona la justificación y la evaluación de riesgos para asignar la vida útil a Xpert Xpress CoV-2 plus mientras se realizan los estudios de estabilidad (kit y envío). La formulación de la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus representa un riesgo bajo en comparación con las formulaciones de Xpert Xpress SARS-CoV-2, siendo las principales diferencias la adición de nuevos cebadores RdRP y sondas.

Basado en la evaluación del impacto en la estabilidad y datos acelerados disponibles hasta la fecha en el ensayo Xpert Xpress SARS-CoV-2 plus, se hacen las siguientes recomendaciones para Xpert Xpress CoV-2 plus: una vida útil de 12 meses a 2-28 °C

### **2. Propósito**

Justificar la estabilidad propuesta del producto Xpert Xpress CoV-2 plus.

### **3. Comparación entre Xpert Xpress CoV-2 plus y Xpert Xpress SARS-CoV-2**

La prueba de estabilidad formal Xpert Xpress CoV-2 plus está en curso en tres lotes de productos terminados, incluidos datos acelerados y en tiempo real. Estos estudios se realizarán a lo largo de 37 meses. Sin embargo, la vida útil inicial del ensayo se determinó en base a similitudes con productos históricos en el mercado y tres meses de datos acelerados en tres lotes. Xpert Xpress CoV-2 plus está destinado a ser una actualización de la prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2 en el mercado que actualmente tiene una vida útil de 12 meses a 2-28 °C según datos en tiempo real.

Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158



Para proteger la banda contra las mutaciones del SARS-CoV-2, se realizaron los siguientes cambios en el ensayo:

- Sustitución de nuevos cebadores RdRP y sondas para mejorar la solidez y brindar protección contra futuras mutaciones
- Sustitución de nuevos cebadores E y sondas para brindar protección contra futuras mutaciones

Sustitución de nuevos cebadores N2 y sonda para brindar protección contra futuras mutaciones, ampliar la cobertura N2 con la adición de una segunda sonda N2. Se aumente la tolerancia del ensayo a los inhibidores para que la prueba sea compatible con reactivos de inactivación de muestras como eNAT.

#### 4. Datos de estabilidad acelerada en Xpert Xpress CoV-2 plus

Se recopilaron datos de estabilidad acelerada en un lote de producto terminado usando la enzima Phoenix Taq (lote 01101) y dos lotes usando la enzima CAT-A (lotes 01201 y lote 01001). Los datos fueron recolectados agregando al cartucho virus SARS-CoV-2 inactivados diluidos a las siguientes concentraciones:

- SARS-CoV-2: 330 copias/mL para baja concentración

Veinte replicados fueron testeados en un punto de tiempo inicial T0. Los cartuchos restantes se colocaron a 2°C, 28°C, 35°C, 45°C y 50°C y ocho replicados de cada muestra fueron testeados a 0,5, 1, 1,5 y 2 meses

Se recopilaron datos para E, N2, RdRP y SPC Cts y se ajustaron al modelo de Arrhenius. Se aplicaron límites de estabilidad basados en no permitir que Cts se desplace más allá del 10 % del punto de tiempo inicial, T0. Se utilizó la siguiente ecuación:

$$k=A*\exp(-E_a/R*T)$$

donde “k” es el coeficiente de velocidad, “A” es una constante, “Ea” es la energía de activación, “R” es la constante universal de los gases, y “T” es la temperatura, en grados Kelvin.

Los datos de Ct del modelo de Arrhenius muestran que el producto permanece dentro de los límites de estabilidad hasta por 12 meses entre 2°C y 28°C para todos los objetivos y ambos lotes (Figura 1-Figura 12).

#### 4.1 Xpert Xpress CoV-2 plus - Estabilidad Lote # 01001

Xpert Xpress CoV-2 plus lot 01001 actualmente tiene tres meses de datos en tiempo real. Los datos en tiempo real para los objetivos E, N2, RdRP y SPC en el control positivo se analizaron y compararon con los límites establecidos por los datos T=0 para el lote. Los datos de los gráficos de Arrhenius muestran que el producto se mantiene dentro de los límites de estabilidad hasta por 12 meses a 2°C y 28°C para todos los objetivos del lote #01001.

#### 4.2 Xpert Xpress CoV-2 plus- Estabilidad Lote # 01201

Xpert Xpress CoV-2 plus lot #01201 actualmente tiene tres meses de datos en tiempo real. Los datos en tiempo real para los objetivos E, N2, RdRP y SPC en los controles

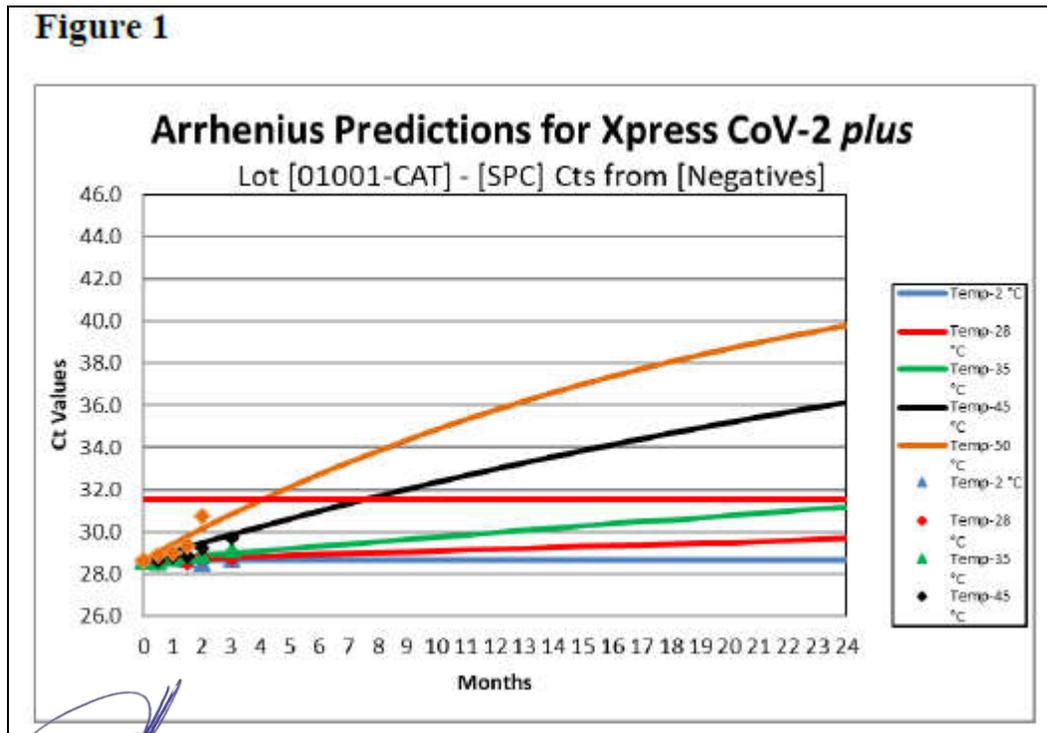
positivos se analizaron y compararon con los límites establecidos por los datos T=0 para este lote. Los datos de los gráficos de Arrhenius muestran que el producto permanece dentro de los límites de estabilidad hasta por 12 meses a 2°C y 28°C para todos los objetivos del lote #01201.

#### 4.3 Xpert Xpress CoV-2 plus - Estabilidad Lote # 01101

Xpert Xpress CoV-2 más el lote # 01101 tiene actualmente tres meses de datos en tiempo real. Los datos en tiempo real para los objetivos E, N2, RdRP y SPC en el control positivo se analizaron y compararon con los límites establecidos por los datos T=0 para el lote. Los datos de los gráficos de Arrhenius muestran que el producto permanece dentro de los límites de estabilidad hasta por 12 meses a 2°C y 28°C para todos los objetivos del lote #01101.

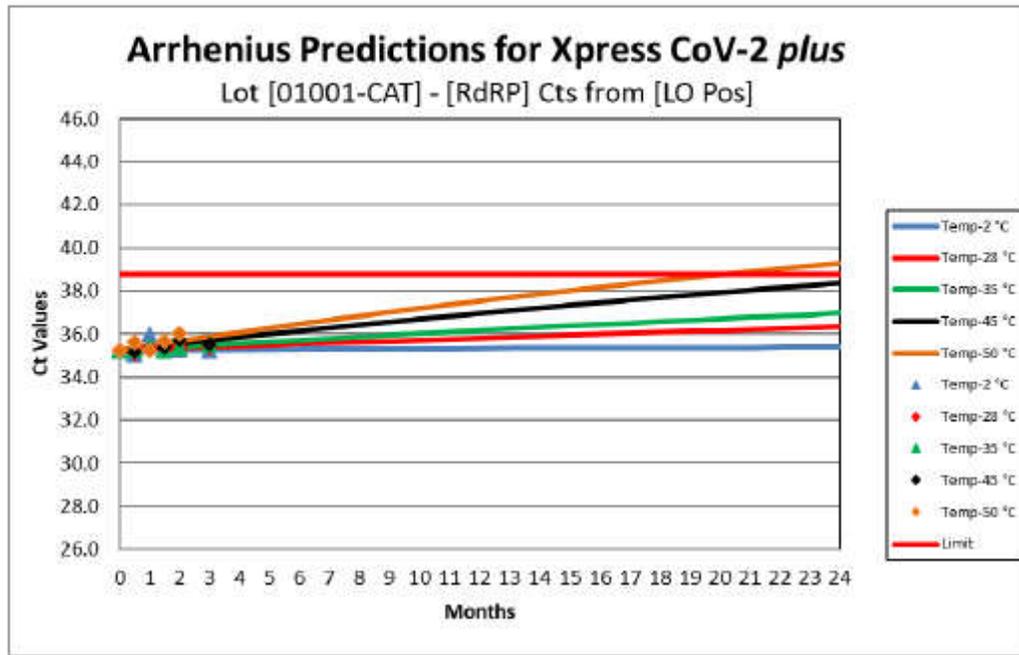
Según estos datos de estabilidad acelerada y las similitudes entre la prueba Xpert Xpress CoV-2 plus con el ensayo Xpert Xpress SARS-CoV-2 disponible en el mercado, Cepheid asignará una vida útil de 12 meses al producto en el momento del lanzamiento hasta que haya datos adicionales disponibles para la extensión de la vida útil.

Se realizará un estudio de estabilidad formal en 3 lotes de Xpert Xpress CoV-2 plus producto terminado e incluirá estudios en tiempo real de acuerdo con el plan de estabilidad. Los estudios formales de estabilidad se realizarán en condiciones de refrigeración (2–8 °C) y ambiente (28 °C) durante un máximo de 37 meses. Además, un lote se someterá a un estudio de estabilidad de envío de acuerdo con el plan de estabilidad para demostrar que el package puede proteger el ensayo durante el envío.

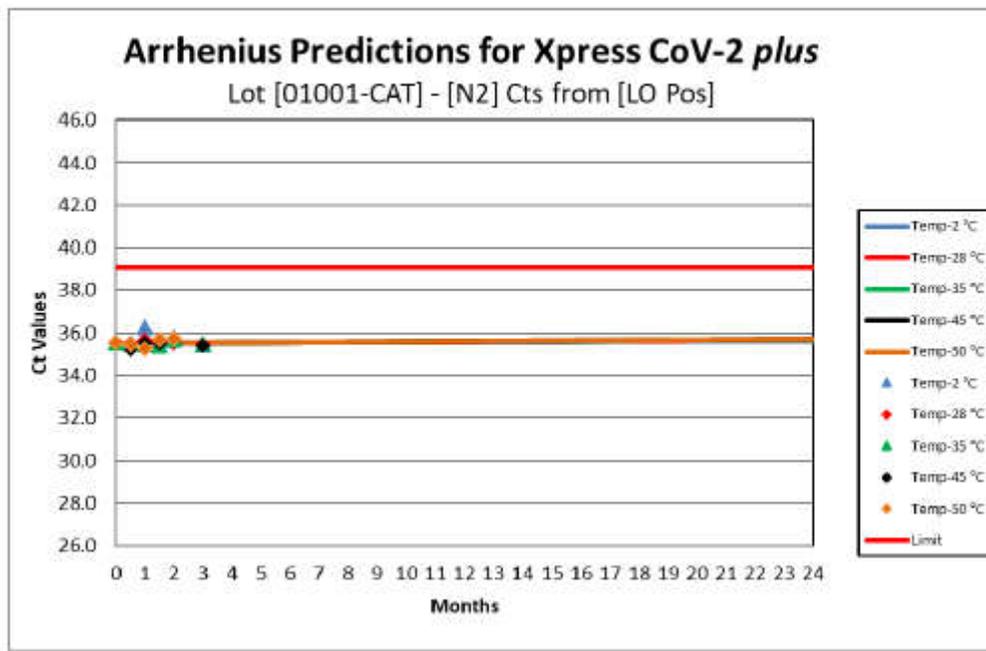


Carlos E.-G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158

**Figure 2**



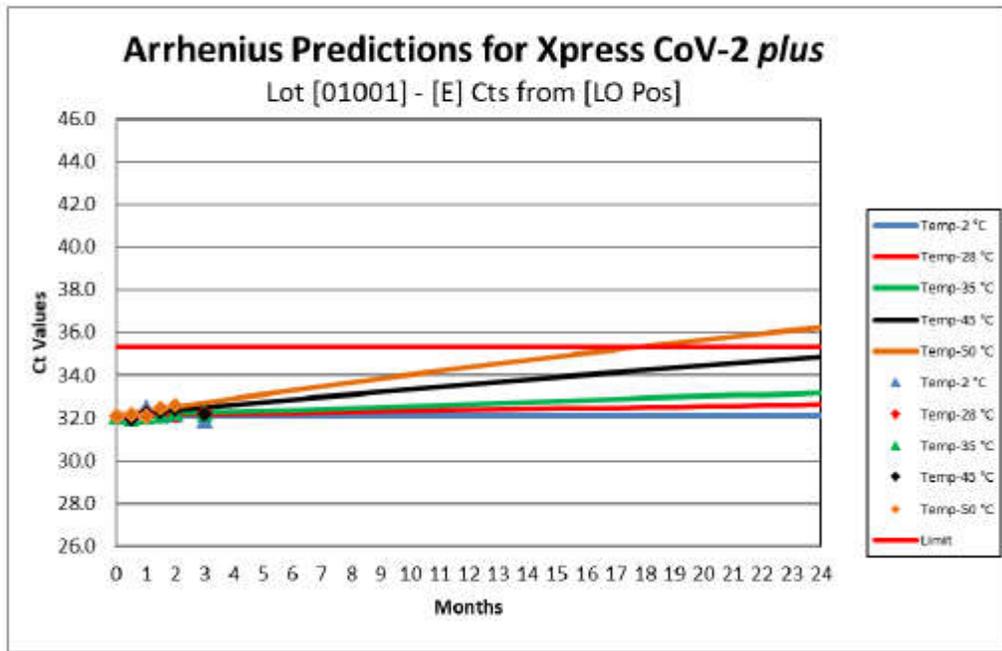
**Figure 3**



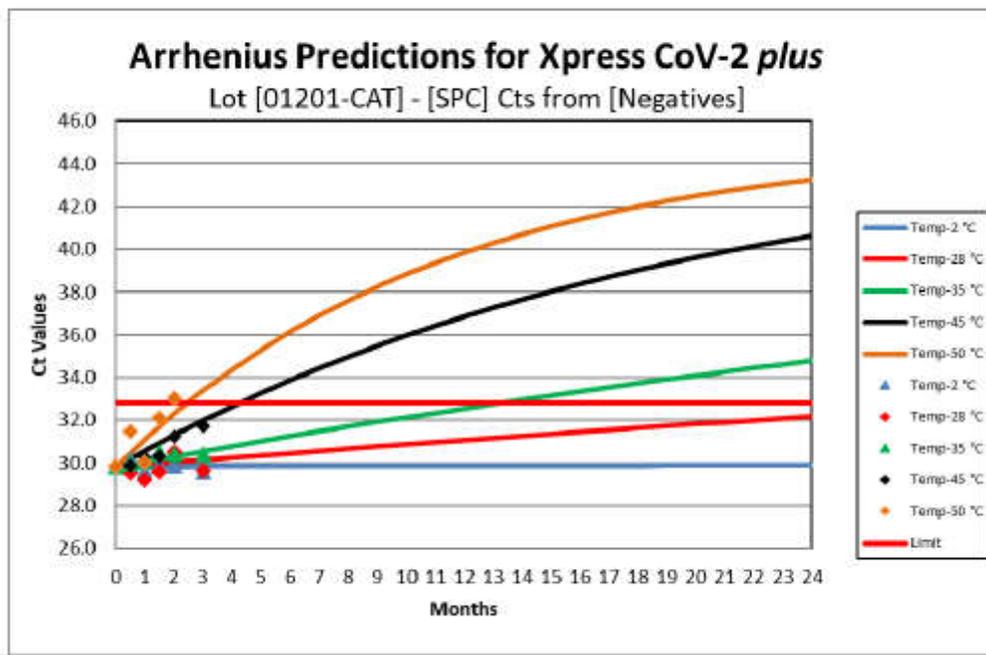
  
Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158



**Figure 4**



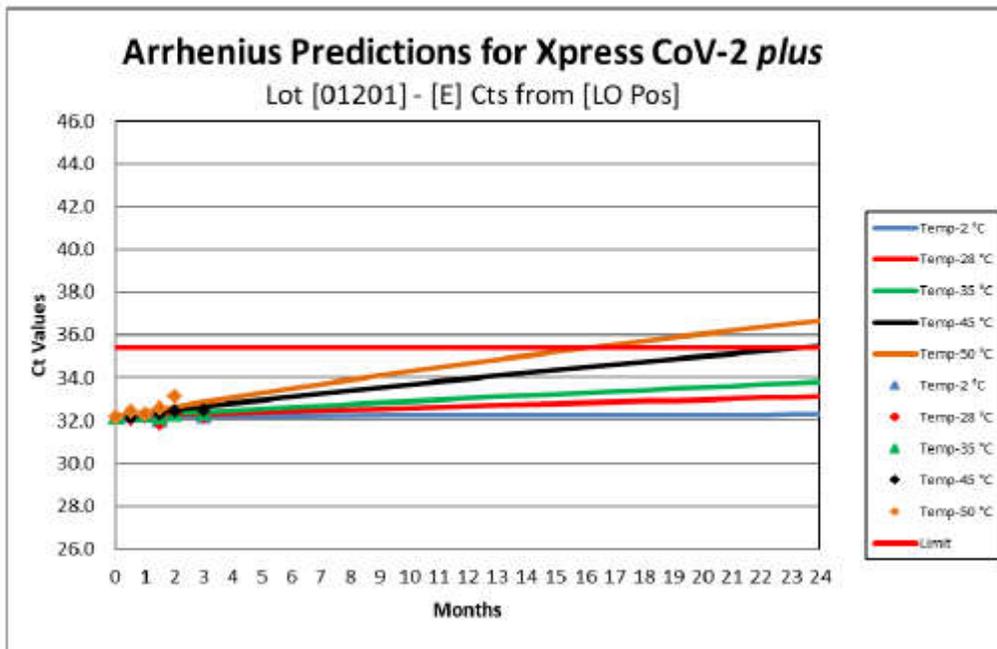
**Figure 5**



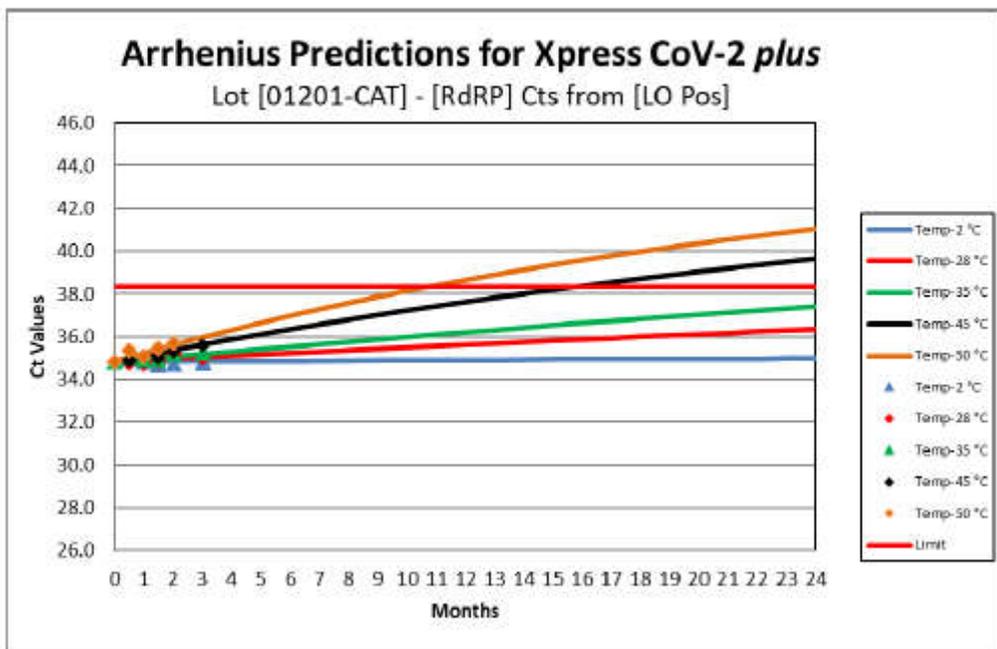
  
Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158



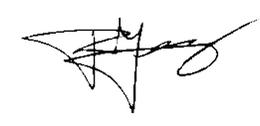
**Figure 6**



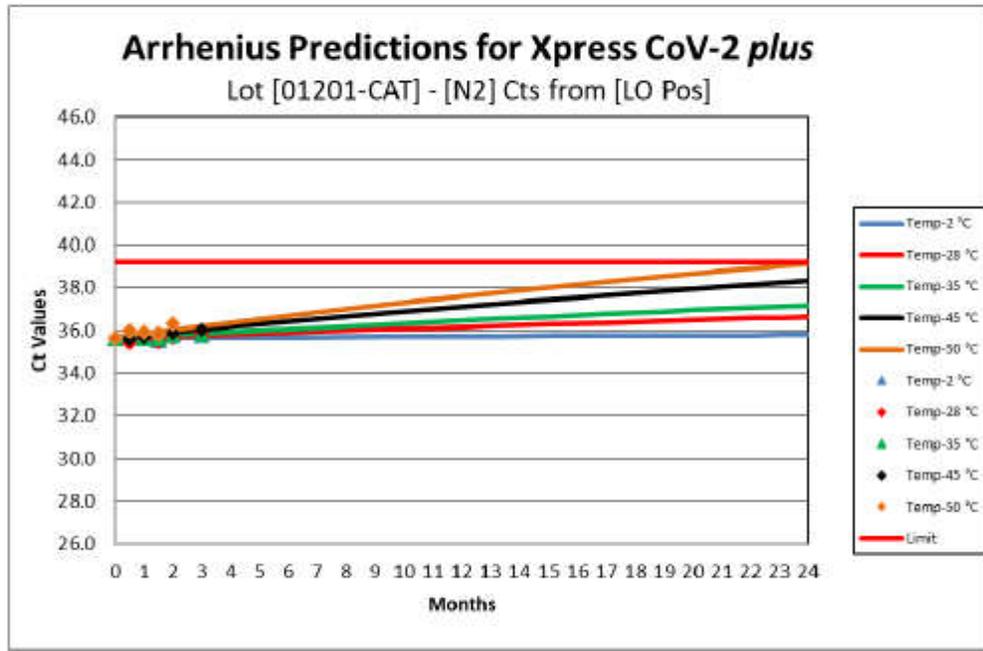
**Figure 7**



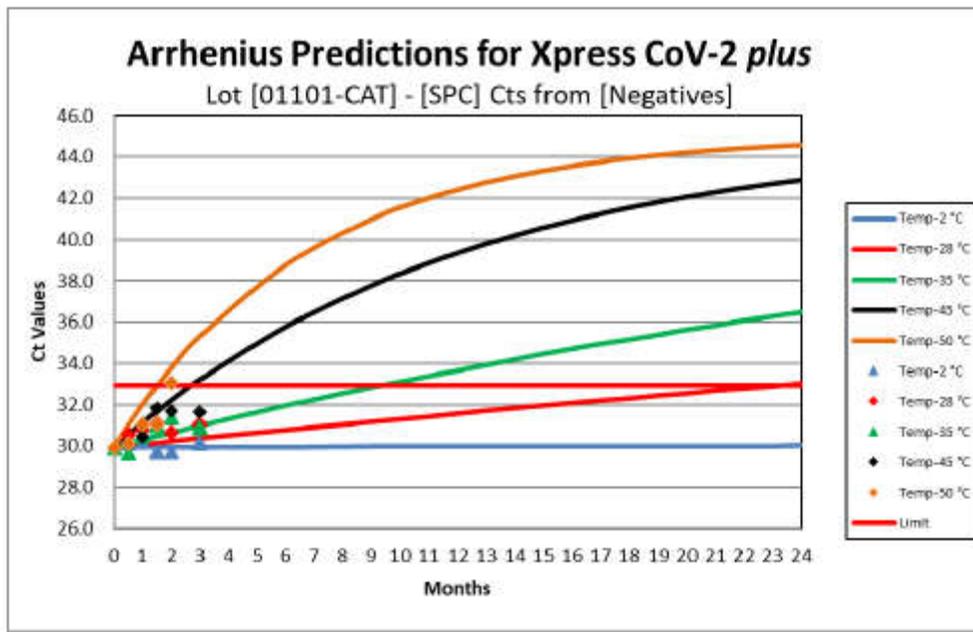
  
Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158



**Figure 8**



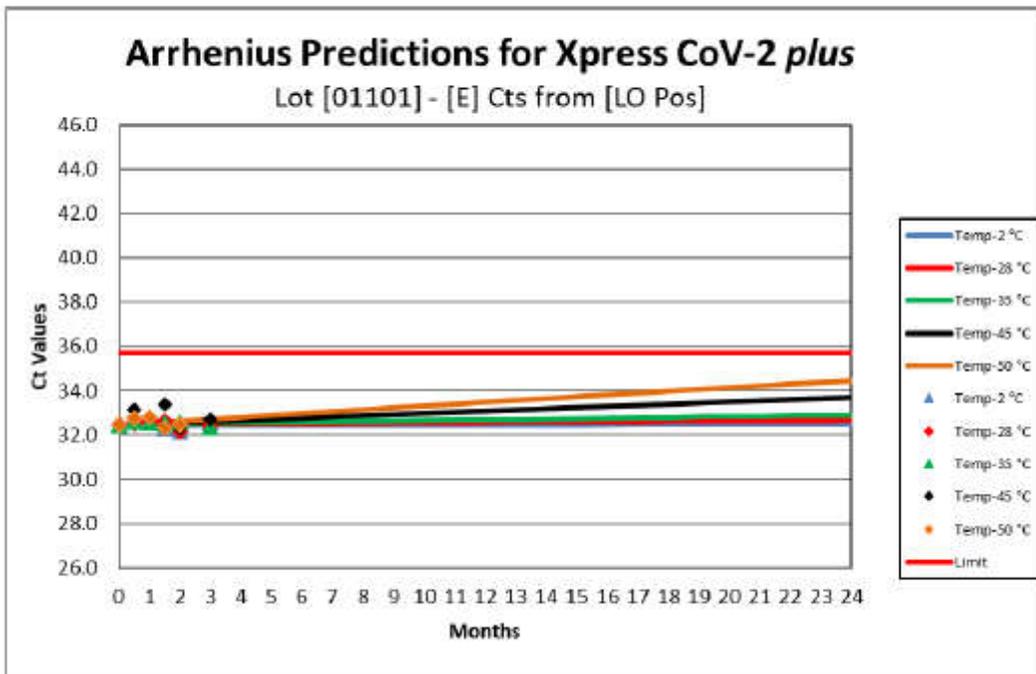
**Figure 9**



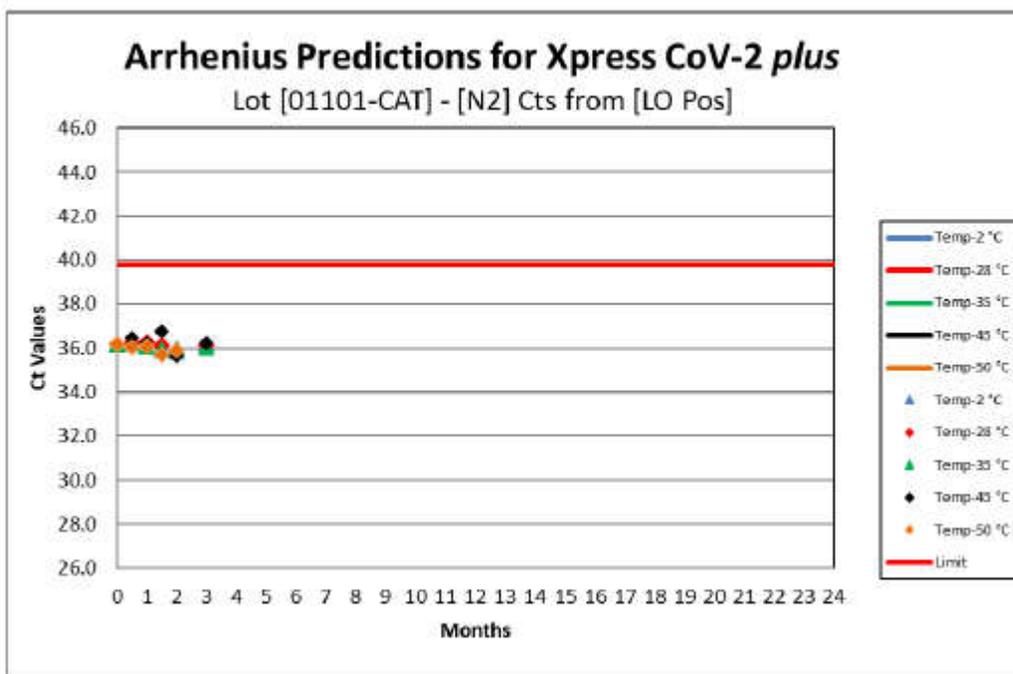
  
Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158



**Figure 10**



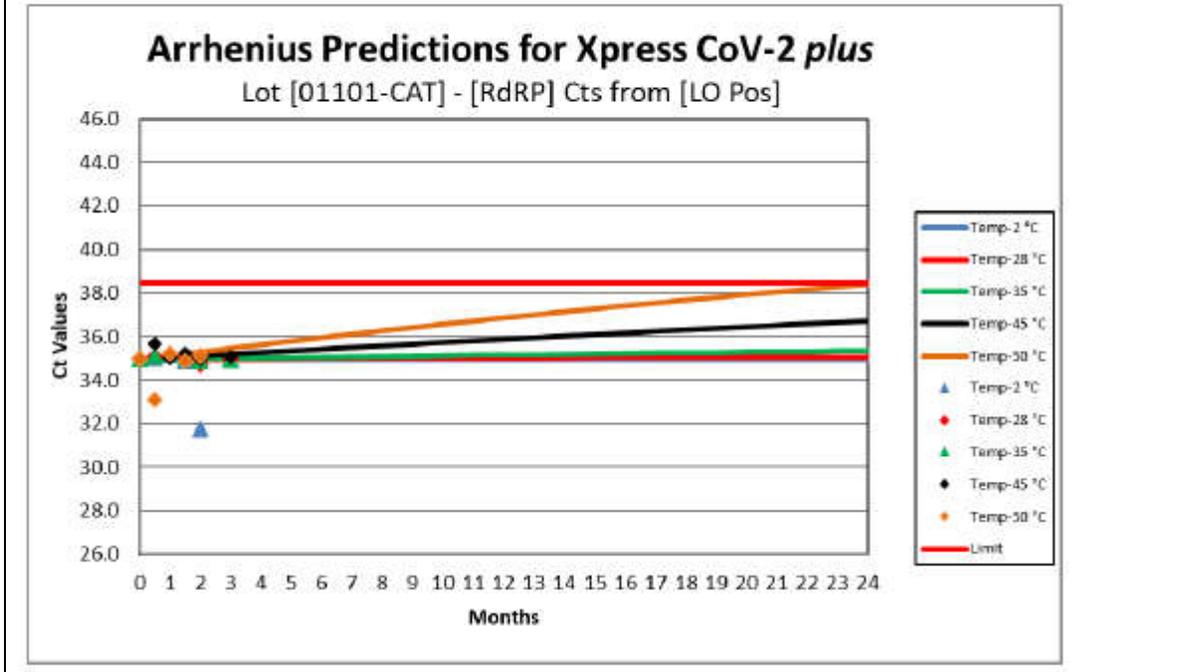
**Figure 11**



El modelo de Arrhenius mide el cambio en Cts a lo largo del tiempo. El objetivo N2 no ha cambiado hasta ahora.

Por lo tanto, es difícil proyectar el cambio de N2 a lo largo del tiempo.

**Figure 12**



## 5. Análisis de riesgos y mitigaciones

La estabilidad de Xpert Xpress CoV-2 plus está respaldada por los datos acelerados de Xpert Xpress CoV-2 plus, junto con las comparaciones del diseño con el producto en el mercado Xpert Xpress SARS-CoV-2 Assay.

El riesgo de usar esta estrategia es que el perfil de estabilidad en tiempo real puede ser diferente. Por lo tanto, la vida útil de Xpert Xpress CoV-2 plus puede asignarse incorrectamente. En el caso de una vida útil más corta, el ensayo podría producir un resultado falso hacia el final de su vida útil (es decir, < 12 meses). Con base en los análisis de la Tabla 1 y los resultados de los datos acelerados, la probabilidad de que esto ocurra es Remota.

Los estudios de estabilidad en tiempo real para Xpert Xpress CoV-2 plus están en curso en tres lotes, y un lote se colocará en el estudio de estabilidad de envío. El estudio de estabilidad acelerada se espera que los estudios proporcionarán advertencias tempranas de una degradación más rápida del dispositivo. En tal caso, Cepheid implementará las acciones correctivas y preventivas necesarias para que los cartuchos en el mercado no se utilicen más allá de su vida útil.

## 6. Conclusiones

Se recomiendan las siguientes recomendaciones de vida útil para Xpert Xpress CoV-2 plus:

- 12 meses a 2-28°C para la estabilidad del producto terminado (Número de catálogo: XP3SARS-COV2-10)



Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158



**PROYECTO DE RÓTULO EXTERNO**

RÓTULO EXTERNO DE ORIGEN

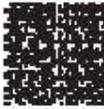
**GeneXpert®**  $\Sigma$  10  $+2$   $+28$  °C   

**Xpert® Xpress CoV-2 plus**

**REF** XP3SARS-COV2-10  XP3SARS-COV2-10  
www.cepheid.com  
/coronavirus-resources

**LOT** 1234567890  Cepheid Europe SAS  
Vira Soleih  
81470 Maurens-Scopont, France

 YYYY MM DD

 (01)07332940007928  
(17)YYMMDD  
(10)1234567890  
(240)XP3SARS-COV2-10

 Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089 USA

 904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089 USA

*For use under Emergency Use Authorization (US)* LBL P/N 302-6657, Rev B 

Sunnyvale 10-test kit label

**GeneXpert®**  $\Sigma$  10  $+2$   $+28$  °C   

**Xpert® Xpress CoV-2 plus**

**REF** XP3SARS-COV2-10  XP3SARS-COV2-10  
www.cepheid.com  
/coronavirus-resources

**LOT** 1234567890  Cepheid Europe SAS  
Vira Soleih  
81470 Maurens-Scopont, France

 YYYY MM DD

 (01)07332940007928  
(17)YYMMDD  
(10)1234567890  
(240)XP3SARS-COV2-10

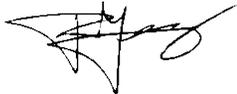
 Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089 USA

 7000 Gateway Blvd  
Newark, CA 94560 USA

*For use under Emergency Use Authorization (US)* LBL P/N 302-7258, Rev B 

Newark 10-test kit label

  
Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158



**GeneXpert®**  $\Sigma$  10  $+2$   $+28$  °C   

**Xpert® Xpress CoV-2 plus**

**REF** XP3SARS-COV2-10  XP3SARS-COV2-10  
www.cephheid.com  
/coronavirus-resources

**LOT** 1234567890  Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont, France

 YYYY MM DD

 (01)07332940007928  
(17)YYMMDD  
(10)1234567890  
(240)XP3SARS-COV2-10

 Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089 USA

 Röntgenvägen 5  
SE-171 54 Solna, Sweden

*For use under Emergency Use Authorization (US)* LBL P/N 302-6661, Rev B 

Sweden 10-test kit label

**GeneXpert®**  $\Sigma$  10  $+2$   $+28$  °C   

**Xpert® Xpress CoV-2 plus**

**REF** XP3SARS-COV2-10  XP3SARS-COV2-10  
www.cephheid.com  
/coronavirus-resources

**LOT** 1234567890  Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont, France

 YYYY MM DD

 (01)07332940007928  
(17)YYMMDD  
(10)1234567890  
(240)XP3SARS-COV2-10

 Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089 USA

 121 N Guild Ave  
Lodi, CA 95240 USA

*For use under Emergency Use Authorization (US)* LBL P/N 302-7511, Rev A 

Lodi 10-test kit label

  
Carlos E. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158

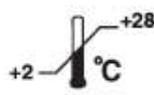


**REF** XP3SARS-COV2-10      **CE** **IVD** **R<sub>x</sub>only**

**LOT** 1234567890      *For use under Emergency Use Authorization (US)*

 **YYYY MM DD**

**Σ** 6 x 10      **EC/REP**      Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont, France

**Box # 0**                  Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089 USA

 (01)07332940007928            904 Caribbean Drive  
(17)YYMMDD      Sunnyvale, CA 94089 USA  
(10)1234567890  
(240)XP3SARS-COV2-10



LBL P/N 302-6660, Rev C

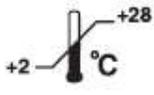
Sunnyvale Outer Box

**REF** XP3SARS-COV2-10      **CE** **IVD** **R<sub>x</sub>only**

**LOT** 1234567890      *For use under Emergency Use Authorization (US)*

 **YYYY MM DD**

**Σ** 6 x 10      **EC/REP**      Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont, France

**Box # 0**                  Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089 USA

 (01)07332940007928            Röntgenvägen 5  
(17)YYMMDD      SE-171 54 Solna, Sweden  
(10)1234567890  
(240)XP3SARS-COV2-10



LBL P/N 302-6662, Rev C

Sweden Outer Box

  
Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158



**REF** XP3SARS-COV2-10      **CE** **IVD** **R<sub>x</sub>only**

**LOT** 1234567890      *For use under Emergency Use Authorization (US)*

 **YYYY MM DD**

**Σ** 6 x 10      **EC** **REP**      Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont, France

**Box # 0**                  Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089 USA

 (01)07332940007928            7000 Gateway Blvd  
(17)YYMMDD      Newark, CA 94560 USA  
(10)1234567890  
(240)XP3SARS-COV2-10

LBL P/N 302-7257, Rev C



Newark Outer Box

**REF** XP3SARS-COV2-10      **CE** **IVD** **R<sub>x</sub>only**

**LOT** 1234567890      *For use under Emergency Use Authorization (US)*

 **YYYY MM DD**

**Σ** 6 x 10      **EC** **REP**      Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont, France

**Box # 0**                  Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089 USA

 (01)07332940007928            121 N Guild Ave  
(17)YYMMDD      Lodi, CA 95240 USA  
(10)1234567890  
(240)XP3SARS-COV2-10

LBL P/N 302-7510, Rev A



Lodi Outer Box

  
Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158



## SOBRERÓTULO

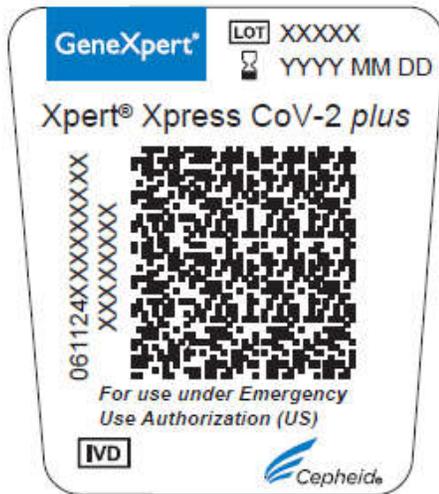
Rochem Biocare Argentina S.A.  
Agustín Magaldi N° 1765, PB, Nave III, Depósito 4, Ciudad Autónoma de Buenos Aires S.A.  
Director Técnico: Farm. Carlos Bobbett  
"USO PROFESIONAL EXCLUSIVO - VENTA EXCLUSIVA A LABORATORIOS DE ANÁLISIS CLÍNICOS"  
"Producto autorizado en el contexto a la emergencia sanitaria por COVID-19"  
Autorizado por ANMAT- PM 1667-68

  
Carlos E. S. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158

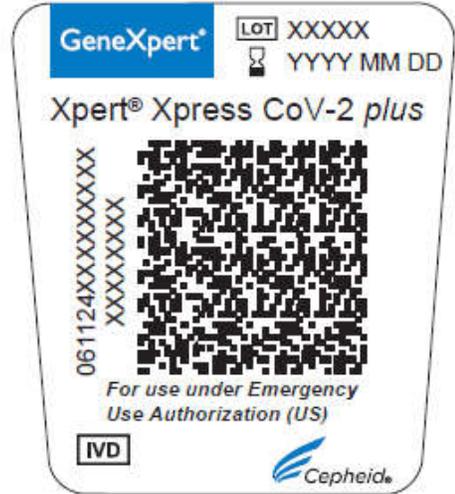


**PROYECTO DE RÓTULO INTERNO**

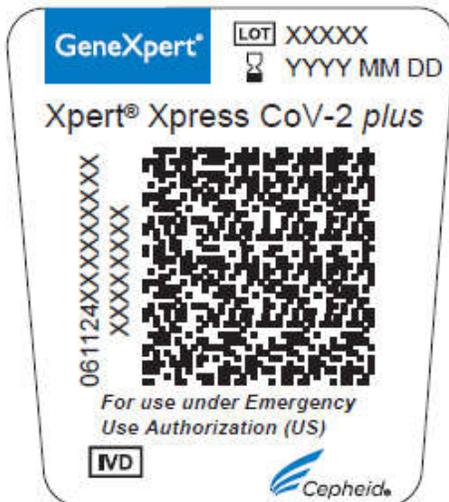
---



Sunnyvale & Sweden Cartridge



Newark Cartridge



Lodi Cartridge

»

Carlos E. G. Bobbett  
Farmacéutico  
Director Técnico M.N. 11.158



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** Rot, e, inst, de uso-ROCHEM BIOCARE Argentina S.A.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 61 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.03.22 13:08:47 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.03.22 13:08:49 -03:00



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Certificado - Redacción libre**

**Número:**

**Referencia:** 1-0047-3110-006294-22-2

---

**CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN E INSCRIPCIÓN  
PRODUCTO MÉDICO PARA DIAGNÓSTICO IN VITRO**

Expediente N° 1-0047-3110-006294-22-2

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo con lo solicitado por ROCHEM BIOCARE Argentina S.A. ; se autoriza la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS**

Nombre Descriptivo: RT-PCR en tiempo real para la detección cualitativa de ácidos nucleicos del SARS-CoV-2

Marca comercial: Xpert® Xpress CoV-2 plus

Modelos:

Xpert® Xpress CoV-2 plus

Indicación/es de uso:

La prueba Xpert Xpress CoV-2 plus es una prueba de RT-PCR en tiempo real para la detección cualitativa de ácidos nucleicos del SARS-CoV-2 en muestras de hisopos nasofaríngeos o hisopos nasales anteriores obtenidas

de personas que cumplan con los criterios clínicos o epidemiológicos de la COVID-19, así como de personas sin síntomas o en las que haya otros motivos de sospecha de infección por COVID-19. Los resultados permiten identificar el ARN de SARS-CoV-2.

Los resultados positivos indican la presencia de ARN de SARS-CoV-2; la correlación clínica con los antecedentes del paciente y otra información diagnóstica es necesaria para determinar el estado infectado del paciente. Los resultados positivos no descartan una infección bacteriana ni la coinfección con otros virus. El agente detectado podría no ser la causa definitiva de la enfermedad.

Los resultados negativos no descartan la infección por el virus SARS-CoV-2, y no deben utilizarse como único criterio para tomar decisiones relacionadas con el tratamiento de los pacientes u otras decisiones relacionadas con su atención.

Los resultados negativos deben combinarse con las observaciones clínicas, los antecedentes del paciente y la información epidemiológica.

La prueba Xpert Xpress CoV-2 plus debe ser utilizada por usuarios que hayan recibido formación para la realización de pruebas de laboratorio y ensayos en entornos cercanos al paciente.

Forma de presentación: 1) Caja x 10 determinaciones

Contiene:

- Cartuchos Xpert Xpress CoV-2 plus con tubos de reacción integrados 10 por kit
  - Microesfera 1, microesfera 2 y microesfera 3 (liofilizadas) - 1 de cada por cartucho
  - Reactivo de lisis (tiocianato de guanidinio) - 1,0 ml por cartucho
  - Reactivo de unión - 1,0 ml por cartucho
  - Reactivo de elución - 2,0 ml por cartucho
  - Reactivo de lavado - 0,5 ml por cartucho
  - Pipetas de transferencia desechables 10-12 por kit
  - Instrucciones de uso
- 2) Cajas 6 x 10 determinaciones

Período de vida útil: 12 meses/ 2- 28°C.

Nombre del fabricante:

- 1) Cepheid y/o
- 2) Cepheid AB

Lugar de elaboración:

- 1) 904 Caribbean Drive Sunnyvale, CA 94089, EE.UU. y/o
- 7000 Gateway Blvd., Newark, CA 94560, EE.UU. y/o
- 121 N. Guild Avenue, Lodi, CA 95240, EE.UU. y/o
- 2) Röntgenvägen 5, SE-171 54 Solna, Suecia

Grupo de Riesgo: Grupo D

Condición de uso: Uso profesional exclusivo

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del PRODUCTO PARA DIAGNÓSTICO IN

VITRO PM 1667-68 , con una vigencia de cinco (5) años a partir de la fecha de la Disposición autorizante.

Expediente N° 1-0047-3110-006294-22-2

N° Identificador Trámite: 42952

AM

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.04.04 23:45:40 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.04.04 23:45:41 -03:00