

Anexa nr. 7
la Documentația standard nr. _____
din “ _____ ” _____ 20 _____

CERERE DE PARTICIPARE

Către **CENTRUL PENTRU ACHIZITII PUBLICE CENTRALIZATE IN SĂNĂTATE**

Stimați domni,

Ca urmare a anunțului/invitației de participare/de preselecție apărut în Buletinul achizițiilor publice și/sau Jurnalul Oficial al Uniunii Europene, nr. [ocds-b3wdp1-MD-1755178739442](#) din 14.08.2025, privind *Achiziționarea consumabilelor și reagenților de laborator în vederea realizării Programului Național de răspuns la Tuberculoză, pentru anul 2026*, noi Medist Grup SRL, am luat cunoștință de condițiile și de cerințele expuse în documentația de atribuire și exprimăm prin prezenta interesul de a participa, în calitate de ofertant/candidat, neavând obiecții la documentația de atribuire.

Data completării 09.09.2025

Cu stimă,
Ofertant/candidat
MEDIST GRUP SRL
Gabriela-Cristina Anghel

**EXIMBANK****Beneficiar: Centrul Pentru Achiziții Publice Centralizate în Sănătate****Oficiul Băncii: BC „EXIMBANK” SA, sucursala nr. 20,
mun. Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 171/1****Data emiterii: 09.09.2025****GARANȚIE DE OFERTĂ Nr. 10802/8**

Stimați Domni,

B.C. "Eximbank" S.A., număr de identificare de stat – cod fiscal 1002600010273, adresa: MD2004, Republica Moldova, mun. Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 171/1, numit în continuare Garant, a fost informată că „**Medist Grup**” SRL (numit în continuare „Ordonator”) urmează să înainteze oferta către Dvs. la data de **15.09.2025** (numită în continuare „ofertă”) pentru **achiziționarea consumabilelor și reagenților de laborator în vederea realizării Programului Național de răspuns la Tuberculoză, pentru anul 2026**, conform **LP nr. ocds-b3wdp1-MD-1755178739442** din 14.08.2025.

La cererea Ordonatorului, noi, B.C. "Eximbank" S.A., ne asumăm un angajament de plată față de **Centrul Pentru Achiziții Publice Centralizate în Sănătate**, numit în continuare Beneficiar, în sumă sau sume ce nu depășesc în total suma de **26 389-36 (douăzeci și șase mii trei sute optzeci și nouă) lei 36 bani**.

Angajamentul Garantului este valabil în una din următoarele situații:

- a) dacă după expirarea termenului de depunere a ofertei, Ordonatorul își retrage sau își modifică cererea;
- b) fiind anunțat de către autoritatea contractantă, în perioada de valabilitate a ofertei, despre adjudecarea contractului: (i) eșuează sau refuză să semneze formularul contractului; sau (ii) eșuează sau refuză să prezinte garanția de bună execuție, dacă se cere conform condițiilor procedurii de achiziție, ori nu a executat vreo condiție specificată în documentele de atribuire, înainte de semnarea contractului de achiziție.

Garantul își asumă angajamentul de a plăti Beneficiarului în limita sumei menționate mai sus, după primirea cererii de plată în scris a Beneficiarului garanției, fără prezentarea documentelor doveditoare, cu condiția menționării în cererea de plată a faptului realizării a uneia sau mai multor situații din cele expuse mai sus.

Orice plată efectuată pe această garanție, va avea ca efect reducerea proporțională a angajamentului Garantului.

Această garanție va expira în cazul în care ofertantul devine ofertant câștigător, la primirea de către noi a copieii înștiințării privind adjudecarea contractului, în urma emiterii Garanției de bună execuție eliberată către Dvs. la solicitarea Ordonatorului.

Prezenta garanție intra în vigoare la data **15.09.2025** este valabilă până la data de **28.02.202626389,36** și expiră în totalitate în mod automat în cazul în care cererea Dvs. de plată scrisă, nu ne parvin până la această dată inclusiv, indiferent dacă prezenta Garanție ne este restituită sau nu.

Toate litigiile apărute pe parcursul realizării prezentei garanții, se soluționează în conformitate cu legislația în vigoare a Republicii Moldova.

Cu respect,**Elena Burac
Reprezentant Sucursala nr. 20**

Digitally signed by Burac Elena
Date: 2025.09.09 15:15:28 EEST
Reason: MoldSign Signature
Location: Moldova

MOLDOVA EUROPEANĂ**Banca Comercială "EXIMBANK" S.A.** Oficiul Central: Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt nr. 171/1, MD-2004, mun. Chișinău.

Cod bancar/SWIFT EXMMMD22, Licența Seria A MMI nr. 000516 eliberată de Banca Națională a Moldovei, IDNO 1002600010273, TVA 7800065, Capital social 1 250 000 000 lei. Membru al Fondului de Garantare a Depozitelor în Sistemul Bancar din Republica Moldova. Membru al Grupului Bancar Intesa Sanpaolo (Italia).

Bank of **INTESA** **SANPAOLO**



I.P. "AGENȚIA SERVICII PUBLICE"
Departamentul înregistrare și licențiere a unităților de
drept

Extras
din Registrul de stat al persoanelor juridice
nr. 158566 din 03.12.2024



Denumirea completă: **Societatea cu Răspundere Limitată "MEDIST GRUP"**

Denumirea prescurtată: **"MEDIST GRUP" S.R.L.**

Forma juridică de organizare: **Societate cu răspundere limitată**

Numărul de identificare de stat și codul fiscal: **1018600004516**

Data înregistrării de stat: **02.02.2018**

Sediu: **MD-2012, strada Mitropolit Gavriil Bănulescu-Bodoni 25, of. 33, mun. Chișinău, Republica Moldova**

Genurile de activitate:

1. Comerț cu ridicata al produselor farmaceutice;
2. Comerț cu ridicata nespecializat;
3. Repararea echipamentelor electronice și optice;
4. Activități de testare și analize tehnice;
5. Comerț cu amănuntul al articolelor medicale și ortopedice, în magazine specializate;

Capitalul social: **373026 Lei**

Administrator(i): **ANGHEL GABRIELA-CRISTINA IDNP 2017803985939**

Asociați:

1. **MEDIST IMAGING & P.O.C. S.R.L.**, partea socială 6244 Euro, ce constituie 33.00%
2. **MEDIST LIFE SCIENCE S.R.L.**, partea socială 6244 Euro, ce constituie 33.00%
3. **MEDIST S.R.L.**, partea socială 6433 Euro, ce constituie 34.00%

Beneficiari efectivi: **MANOLE IONEL, KLUMPNER CATALINA ANA, VLĂDESCU CARMEN, VLĂDESCU SEBASTIAN-ALEXANDRU**

Prezentul extras este eliberat în temeiul art. 34 al Legii nr.220/2007 privind înregistrarea de stat a persoanelor juridice și a întreprinzătorilor individuali și confirmă datele din Registrul de stat la data de 03.12.2024

Specialist coordonator

Ludmila Ciur

tel. 022-207-837





GUVERNUL
REPUBLICII
MOLDOVA



SERVICIUL FISCAL DE STAT



CERTIFICAT

privind lipsa sau existența restanțelor față de bugetul public național

Nr.
№

1310516

Din
От

09.09.2025 13:10



DATE DESPRE CONTRIBUABIL / ИНФОРМАЦИЯ О НАЛОГОПЛАТЕЛЬЩИКЕ

Codul fiscal / Numărul de identificare

Фискальный код / Идентификационный номер

1018600004516

Denumirea

Наименование

Societatea cu Răspundere Limitată "MEDIST GRUP"



ATESTAREA LIPSEI SAU EXISTENȚEI RESTANȚELOR CONFORM DATELOR SISTEMULUI INFORMAȚIONAL AUTOMATIZAT / ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ОТСУТСТВИЯ ИЛИ НАЛИЧИЯ ЗАДОЛЖНОСТЕЙ СОГЛАСНО ДАННЫМ ИНФОРМАЦИОННОЙ АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ

La data emiterii prezentului certificat restanța față de bugetul public național constituie

На дату выдачи данной справки задолженность перед национальным публичным бюджетом составляет

0 MDL



VALABIL PÂNĂ LA / ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДО

24.09.2025 13:10



Prezentul document este eliberat în temeiul Art. 29, alin. (3) din Legea cu privire la registre nr. 71/2007 și în baza datelor furnizate de Serviciul Fiscal de Stat în Portalul Guvernamental al Cetățeanului și al Unităților de Drept / Справка выдана в соответствие со ст. 29 п. (3) Закона о реестрах № 71/2007 на основании данных, предоставленных Государственной налоговой службой на Портале Правительства Гражданина и Юридических Лиц.

Generat și semnat de Portalul Guvernamental al Cetățeanului și al Unităților de Drept la **09.09.2025 13:10**

Prezentul certificat este semnat electronic în conformitate cu Legea nr.124 din 19.05.2022

Сертификат подписан электронной подписью в соответствии с Законом № 124 от 19.05.2022

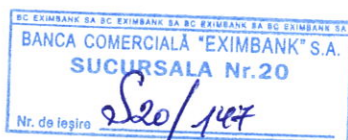


Certificatul este descărcat din Portalul Guvernamental al Cetățeanului și al Unităților de Drept (mcabinet.gov.md) și este semnat electronic de către posesorul acestui portal și are aceeași valoare juridică ca și documentele eliberate pe suport de hârtie de către organele cu atribuții de administrare fiscală. Verificarea autenticității semnăturii electronice poate fi realizată cu ajutorul Serviciului Guvernamental de Semnătură Electronică (msign.gov.md)

Сертификат скачен с Правительственного Портала Гражданина и Юридических Лиц (mcabinet.gov.md) и подписан электронной подписью владельца портала и имеет такую же юридическую силу, как и документы выдаваемые на бумаге органами налоговой администрации. Проверку подлинности электронной подписи можно осуществить с помощью Государственной Службой Электронной Подписью (msign.gov.md)



EXIMBANK



21. MAR. 2025

CERTIFICAT

Prin prezentul, B.C. "EXIMBANK" S.A., Sucursala nr.20, confirmă faptul deținerii de către compania **„MEDIST GRUP” SRL, IDNO 1018600004516**, a următorului cont de decontare în valuta MDL, activ la data de 21.03.2025:

| Valuta | Nr. Cont | Cod IBAN |
|--------|--------------|--------------------------|
| MDL | 2251874012MD | MD59EX0000002251874012MD |

Certificatul este eliberat pentru a fi prezentat la cerere.

Coordonator, Sucursala nr. 20
Postu Diana



Ex.: Belecci Lilia
Tel.: 022 301-244

SITUAȚIILE FINANCIARE

pentru perioada 01.01.2024 - 31.12.2024

Entitatea: MEDIST GRUP S.R.L.

Cod CUIÎO: 41247072

Cod IDNO: 1018600004516

Sediul:

MD:

Raionul(municipiul): 105, DDF BUIUCANI

Cod CUATM: 0120, SEC.BUIUCANI

Strada: Mitropolit Gavriil Banulescu-Bodoni nr.25 of.33

Activitatea principală: G4646, Comert cu ridicata al produselor farmaceutice

Forma de proprietate: 23, Proprietatea statelor străine

Forma organizatorico-juridică: 530, Societăți cu răspundere limitată

Date de contact:

Telefon: 022849495

WEB: www.medist.md

E-mail: natalia.mutu@medist.md

Numele și coordonatele al contabilului-șef: DI (dna) Mutu Natalia Tel. 068681147

Numărul mediu al salariaților în perioada de gestiune: 5 persoane.

Persoanele responsabile de semnarea situațiilor financiare* Gabriela Anghel

Unitatea de măsură: leu

BILANȚUL

la 31.12.2024

Anexa 1

| Nr. cpt. | Indicatori | Cod rd. | Sold la | |
|----------|---|---------|---------------------------------|---------------------------------|
| | | | Începutul perioadei de gestiune | Sfârșitul perioadei de gestiune |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | A C T I V | | | |
| A. | ACTIVE IMOBILIZATE | | | |
| | I. Imobilizări necorporale | | | |
| | 1. Imobilizări necorporale în curs de execuție | 010 | | |
| | 2. Imobilizări necorporale în exploatare, total | 020 | | |
| | din care: | 021 | | |
| | 2.1. concesiuni, licențe și mărci | | | |
| | 2.2. drepturi de autor și titluri de protecție | 022 | | |
| | 2.3. programe informatice | 023 | | |

| | | | |
|--|-----|---------|---------|
| 2.4. alte imobilizări necorporale | 024 | | |
| 3. Fond comercial | 030 | | |
| 4. Avansuri acordate pentru imobilizări necorporale | 040 | | |
| Total imobilizări necorporale (rd.010 + rd.020 + rd.030 + rd.040) | 050 | | |
| II. Imobilizări corporale | | | |
| 1. Imobilizări corporale în curs de execuție | 060 | | |
| 2. Terenuri | 070 | | |
| 3. Mijloace fixe, total | 080 | 3859991 | 4145923 |
| din care: | 081 | | |
| 3.1. clădiri | | | |
| 3.2. construcții speciale | 082 | | |
| 3.3. mașini, utilaje și instalații tehnice | 083 | 3854288 | 4143722 |
| 3.4. mijloace de transport | 084 | | |
| 3.5. inventar și mobilier | 085 | | |
| 3.6. alte mijloace fixe | 086 | 5703 | 2201 |
| 4. Resurse minerale | 090 | | |
| 5. Active biologice imobilizate | 100 | | |
| 6. Investiții imobiliare | 110 | | |
| 7. Avansuri acordate pentru imobilizări corporale | 120 | 141992 | 0 |
| Total imobilizări corporale (rd.060 + rd.070 + rd.080 + rd.090 + rd.100 + rd.110 + rd.120) | 130 | 4001983 | 4145923 |
| III. Investiții financiare pe termen lung | | | |
| 1. Investiții financiare pe termen lung în părți neafiliate | 140 | | |
| 2. Investiții financiare pe termen lung în părți afiliate, total | 150 | | |
| din care: | 151 | | |
| 2.1. acțiuni și cote de participație deținute în părțile afiliate | | | |
| 2.2 împrumuturi acordate părților afiliate | 152 | | |
| 2.3 împrumuturi acordate aferente intereselor de participare | 153 | | |
| 2.4 alte investiții financiare | 154 | | |
| Total investiții financiare pe termen lung (rd.140 + rd.150) | 160 | | |
| IV. Creanțe pe termen lung și alte active imobilizate | | | |
| 1. Creanțe comerciale pe termen lung | 170 | | |
| 2. Creanțe ale părților afiliate pe termen lung | 180 | | |
| inclusiv: creanțe aferente intereselor de participare | 181 | | |
| 3. Alte creanțe pe termen lung | 190 | | |

| | | | | |
|----|--|-----|---------|----------|
| | 4. Cheltuieli anticipate pe termen lung | 200 | | |
| | 5. Alte active imobilizate | 210 | | |
| | Total creanțe pe termen lung și alte active imobilizate (rd.170 + rd.180 + rd.190 + rd.200 + rd.210) | 220 | | |
| | TOTAL ACTIVE IMOBILIZATE (rd.050 + rd.130 + rd.160 + rd.220) | 230 | 4001983 | 4145923 |
| B. | ACTIVE CIRCULANTE | | | |
| | I. Stocuri | | | |
| | 1. Materiale și obiecte de mică valoare și scurtă durată | 240 | 63405 | 32788 |
| | 2. Active biologice circulante | 250 | | |
| | 3. Producția în curs de execuție | 260 | | |
| | 4. Produse și mărfuri | 270 | 765931 | 1226919 |
| | 5. Avansuri acordate pentru stocuri | 280 | | |
| | Total stocuri (rd.240 + rd.250 + rd.260 + rd.270 + rd.280) | 290 | 829336 | 1259707 |
| | II. Creanțe curente și alte active circulante | | | |
| | 1. Creanțe comerciale curente | 300 | 2559140 | 2204438 |
| | 2. Creanțe ale părților afiliate curente | 310 | | |
| | inclusiv: creanțe aferente intereselor de participare | 311 | | |
| | 3. Creanțe ale bugetului | 320 | 991266 | 891719 |
| | 4. Creanțele ale personalului | 330 | 300 | 0 |
| | 5. Alte creanțe curente | 340 | 1838152 | 1684147 |
| | 6. Cheltuieli anticipate curente | 350 | 10942 | 17093 |
| | 7. Alte active circulante | 360 | 27708 | 12417 |
| | Total creanțe curente și alte active circulante (rd.300 + rd.310 + rd.320 + rd.330 + rd.340 + rd.350 + rd.360) | 370 | 5427508 | 4809814 |
| | III. Investiții financiare curente | | | |
| | 1. Investiții financiare curente în părți neafiliate | 380 | | |
| | 2. Investiții financiare curente în părți afiliate, total | 390 | | |
| | din care: | | | |
| | 2.1. acțiuni și cote de participație deținute în părțile afiliate | 391 | | |
| | 2.2. împrumuturi acordate părților afiliate | 392 | | |
| | 2.3. împrumuturi acordate aferente intereselor de participare | 393 | | |
| | 2.4. alte investiții financiare în părți afiliate | 394 | | |
| | Total investiții financiare curente (rd.380 + rd.390) | 400 | | |
| | IV. Numerar și documente bănești | 410 | 3229017 | 5589247 |
| | TOTAL ACTIVE CIRCULANTE (rd.290 + rd.370 + rd.400 + rd.410) | 420 | 9485861 | 11658768 |

| | | | | |
|----|--|-----|----------|----------|
| | TOTAL ACTIVE (rd.230 + rd.420) | 430 | 13487844 | 15804691 |
| | P A S I V | | | |
| | CAPITAL PROPRIU | | | |
| | I. Capital social și neînregistrat | | | |
| | 1. Capital social | 440 | 373026 | 373026 |
| | 2. Capital nevărsat | 450 | () | () |
| | 3. Capital neînregistrat | 460 | | |
| | 4. Capital retras | 470 | () | () |
| | 5. Patrimoniul primit de la stat cu drept de proprietate | 480 | | |
| | Total capital social și neînregistrat (rd.440 + rd.450 + rd.460 + rd.470 + rd.480) | 490 | 373026 | 373026 |
| | II. Prime de capital | 500 | | |
| | III. Rezerve | | | |
| | 1. Capital de rezervă | 510 | | |
| | 2. Rezerve statutare | 520 | | |
| | 3. Alte rezerve | 530 | | |
| | Total rezerve (rd.510 + rd.520 + rd.530) | 540 | | |
| | IV. Profit (pierdere) | | | |
| | 1. Corecții ale rezultatelor anilor precedenți | 550 | X | |
| | 2. Profit nerepartizat (pierdere neacoperită) al anilor precedenți | 560 | 5720650 | 5720650 |
| | 3. Profit net (pierdere netă) al perioadei de gestiune | 570 | X | 1566783 |
| | 4. Profit utilizat al perioadei de gestiune | 580 | X | () |
| | Total profit (pierdere) (rd.550 + rd.560 + rd.570 + rd.580) | 590 | 5720650 | 7287433 |
| | V. Rezerve din reevaluare | 600 | | |
| | VI. Alte elemente de capital propriu | 610 | | |
| | TOTAL CAPITAL PROPRIU (rd.490 + rd.500 + rd.540 + rd.590 + rd.600 + rd.610) | 620 | 6093676 | 7660459 |
| D. | DATORII PE TERMEN LUNG | | | |
| | 1. Credite bancare pe termen lung | 630 | | |
| | 2. Împrumuturi pe termen lung | 640 | 1307469 | 376589 |
| | din care: | | | |
| | 2.1. împrumuturi din emisiunea de obligațiuni | 641 | | |
| | inclusiv: împrumuturi din emisiunea de obligațiuni convertibile | 642 | | |
| | 2.2. alte împrumuturi pe termen lung | 643 | 1307469 | 376589 |
| | 3. Datorii comerciale pe termen lung | 650 | 299803 | 258645 |

| | | | | |
|----|--|-----|----------|----------|
| | 4. Datorii față de părțile afiliate pe termen lung | 660 | | |
| | inclusiv: datorii aferente intereselor de participare | 661 | | |
| | 5. Avansuri primite pe termen lung | 670 | | |
| | 6. Venituri anticipate pe termen lung | 680 | | |
| | 7. Alte datorii pe termen lung | 690 | | |
| | TOTAL DATORII PE TERMEN LUNG (rd.630 + rd.640 + rd.650 + rd.660 + rd.670 + rd.680 + rd.690) | 700 | 1607272 | 635234 |
| E. | DATORII CURENTE | | | |
| | 1. Credite bancare pe termen scurt | 710 | | |
| | 2. Împrumuturi pe termen scurt, total | 720 | 951672 | 1129768 |
| | din care: | | | |
| | 2.1. împrumuturi din emisiunea de obligațiuni | 721 | | |
| | inclusiv: împrumuturi din emisiunea de obligațiuni convertibile | 722 | | |
| | 2.2. alte împrumuturi pe termen scurt | 723 | 951672 | 1129768 |
| | 3. Datorii comerciale curente | 730 | 100772 | 17323 |
| | 4. Datorii față de părțile afiliate curente | 740 | 4692920 | 6298191 |
| | inclusiv: datorii aferente intereselor de participare | 741 | | |
| | 5. Avansuri primite curente | 750 | 0 | 56617 |
| | 6. Datorii față de personal | 760 | 0 | 127 |
| | 7. Datorii privind asigurările sociale și medicale | 770 | 28990 | 0 |
| | 8. Datorii față de buget | 780 | 12542 | 6972 |
| | 9. Datorii față de proprietari | 790 | | |
| | 10. Venituri anticipate curente | 800 | | |
| | 11. Alte datorii curente | 810 | | |
| | TOTAL DATORII CURENTE (rd.710 + rd.720 + rd.730 + rd.740 + rd.750 + rd.760 + rd.770 + rd.780 + rd.790 + rd.800 + rd.810) | 820 | 5786896 | 7508998 |
| F. | PROVIZIOANE | | | |
| | 1. Provizioane pentru beneficiile angajaților | 830 | | |
| | 2. Provizioane pentru garanții acordate cumpărătorilor/clientilor | 840 | | |
| | 3. Provizioane pentru impozite | 850 | | |
| | 4. Alte provizioane | 860 | | |
| | TOTAL PROVIZIOANE (rd.830 + rd.840 + rd.850 + rd.860) | 870 | | |
| | TOTAL PASIVE (rd.620 + rd.700 + rd.820 + rd.870) | 880 | 13487844 | 15804691 |

SITUAȚIA DE PROFIT ȘI PIERDERE

de la 01.01.2024 până la 31.12.2024

Anexa 2

| | | |
|------------|---------|----------------------|
| Indicatori | Cod rd. | Perioada de gestiune |
|------------|---------|----------------------|

| | | precedenta | curenta |
|--|-----|------------|----------|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Venituri din vânzări, total | 010 | 20271056 | 25169645 |
| din care: | | | |
| venituri din vânzarea produselor și mărfurilor | 011 | 19719964 | 24721251 |
| venituri din prestarea serviciilor și executarea lucrărilor | 012 | 211868 | 74032 |
| venituri din contracte de construcție | 013 | | |
| venituri din contracte de leasing | 014 | | |
| venituri din contracte de microfinanțare | 015 | | |
| alte venituri din vânzări | 016 | 339224 | 374362 |
| Costul vânzărilor, total | 020 | 15060163 | 17842250 |
| din care: | | | |
| valoarea contabilă a produselor și mărfurilor vândute | 021 | 15060163 | 17842250 |
| costul serviciilor prestate și lucrărilor executate terților | 022 | | |
| costuri aferente contractelor de construcție | 023 | | |
| costuri aferente contractelor de leasing | 024 | | |
| costuri aferente contractelor de microfinanțare | 025 | | |
| alte costuri aferente vânzărilor | 026 | | |
| Profit brut (pierdere brută) (rd.010 - rd.020) | 030 | 5210893 | 7327395 |
| Alte venituri din activitatea operațională | 040 | 66300 | 151353 |
| Cheltuieli de distribuire | 050 | 146520 | 223513 |
| Cheltuieli administrative | 060 | 4367490 | 4538666 |
| Alte cheltuieli din activitatea operațională | 070 | 570712 | 788039 |
| Rezultatul din activitatea operațională: profit (pierdere) (rd.030 + rd.040 - rd.050 - rd.060 - rd.070) | 080 | 192471 | 1928530 |
| Venituri financiare, total | 090 | 991278 | 1438847 |
| din care: | | | |
| venituri din interese de participare | 091 | | |
| inclusiv: veniturile obținute de la părțile afiliate | 092 | | |
| venituri din dobânzi | 093 | | |
| inclusiv: veniturile obținute de la părțile afiliate | 094 | | |
| venituri din alte investiții financiare pe termen lung | 095 | | |
| inclusiv: veniturile obținute de la părțile afiliate | 096 | | |
| venituri aferente ajustărilor de valoare privind investițiile financiare pe termen lung și curente | 097 | | |
| venituri din ieșirea investițiilor financiare | 098 | | |
| venituri aferente diferențelor de curs valutar și de sumă | 099 | 991278 | 1438847 |

| | | | |
|---|-----|--------|---------|
| Cheltuieli financiare, total | 100 | 804089 | 1471126 |
| din care: | 101 | | |
| cheltuieli privind dobânzile | | | |
| inclusiv: cheltuielile aferente părților afiliate | 102 | | |
| cheltuieli aferente ajustărilor de valoare privind investițiile financiare pe termen lung și curente | 103 | | |
| cheltuieli aferente ieșirii investițiilor financiare | 104 | | |
| cheltuieli aferente diferențelor de curs valutar și de sumă | 105 | 804089 | 1471126 |
| Rezultatul: profit (pierdere) financiar(ă) (rd.090 - rd.100) | 110 | 187189 | -32279 |
| Venituri cu active imobilizate și excepționale | 120 | 281416 | 0 |
| Cheltuieli cu active imobilizate și excepționale | 130 | 200390 | 0 |
| Rezultatul din operațiuni cu active imobilizate și excepționale: profit (pierdere) (rd.120 - rd.130) | 140 | 81026 | 0 |
| Rezultatul din alte activități: profit (pierdere) (rd.110 + rd.140) | 150 | 268215 | -32279 |
| Profit (pierdere) până la impozitare (rd.080 + rd.150) | 160 | 460686 | 1896251 |
| Cheltuieli privind impozitul pe venit | 170 | 142346 | 329468 |
| Profit net (pierdere netă) al perioadei de gestiune (rd.160 - rd.170) | 180 | 318340 | 1566783 |

SITUAȚIA MODIFICĂRILOR CAPITALULUI PROPRIU

de la 01.01.2024 până la 31.12.2024

Anexa 3

| Nr. d/o | Indicatori | Cod rd | Sold la începutul perioadei de gestiune | Majorări | Diminuări | Sold la sfârșitul perioadei de gestiune |
|---------|--|--------|---|----------|-----------|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| I. | Capital social și neînregistrat | | | | | |
| | 1. Capital social | 010 | 373026 | | | 373026 |
| | 2. Capital nevărsat | 020 | () | () | () | () |
| | 3. Capital neînregistrat | 030 | | | | |
| | 4. Capital retras | 040 | () | () | () | () |
| | 5. Patrimoniul primit de la stat cu drept de proprietate | 050 | | | | |
| | Total capital social și neînregistrat (rd.010 + rd.020 + rd.030 + rd.040 + rd.050) | 060 | 373026 | | | 373026 |
| II. | Prime de capital | 070 | | | | |
| III. | Rezerve | | | | | |
| | 1. Capital de rezervă | 080 | | | | |
| | 2. Rezerve statutare | 090 | | | | |

| | | | | | | |
|-----|---|-----|---------|---------|-----|---------|
| | 3. Alte rezerve | 100 | | | | |
| | Total rezerve (rd.080 + rd.090 + rd.100) | 110 | | | | |
| IV. | Profit (pierdere) | | | | | |
| | 1. Corecții ale rezultatelor anilor precedenți | 120 | X | | | |
| | 2. Profit nerepartizat (pierdere neacoperită) al anilor precedenți | 130 | 5720650 | | | 5720650 |
| | 3. Profit net (pierdere netă) al perioadei de gestiune | 140 | X | 1566783 | | 1566783 |
| | 4. Profit utilizat al perioadei de gestiune | 150 | X | () | () | () |
| | Total profit (pierdere) (rd.120 + rd.130 + rd.140 + rd.150) | 160 | 5720650 | 1566783 | | 7287433 |
| V. | Rezerve din reevaluare | 170 | | | | |
| VI. | Alte elemente de capital propriu | 180 | | | | |
| | Total capital propriu (rd.060 + rd.070 + rd.110 + rd.160 + rd.170 + rd.180) | 190 | 6093676 | 1566783 | | 7660459 |

SITUAȚIA FLUXURILOR DE NUMERAR
de la 01.01.2024 până la 31.12.2024

Anexa 4

| Indicatori | Cod rd | Perioada de gestiune | |
|---|--------|----------------------|----------|
| | | precedentă | curentă |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Fluxuri de numerar din activitatea operațională | | | |
| Încasări din vânzări | 010 | 24793777 | 27711653 |
| Plăți pentru stocuri și servicii procurate | 020 | 19703580 | 19068111 |
| Plăți către angajați și organe de asigurare socială și medicală | 030 | 1905611 | 1811062 |
| Dobânzi plătite | 040 | 19210 | 35240 |
| Plata impozitului pe venit | 050 | 169911 | 329468 |
| Alte încasări | 060 | | |
| Alte plăți | 070 | 3499117 | 3370499 |
| Fluxul net de numerar din activitatea operațională (rd.010 - rd.020 - rd.030 - rd.040 - rd.050 + rd.060 - rd.070) | 080 | -503652 | 3097273 |
| Fluxuri de numerar din activitatea de investiții | | | |
| Încasări din vânzarea activelor imobilizate | 090 | | |
| Plăți aferente intrărilor de active imobilizate | 100 | | |
| Dobânzi încasate | 110 | | |
| Dividende încasate | 120 | | |
| inclusiv: dividende încasate din străinătate | 121 | | |

| | | | |
|--|-----|----------|---------|
| Alte încasări (plăți) | 130 | | |
| Fluxul net de numerar din activitatea de investiții (rd.090 - rd.100 + rd.110 + rd.120 ± rd.130) | 140 | | |
| Fluxuri de numerar din activitatea financiară | | | |
| Încasări sub formă de credite și împrumuturi | 150 | 800000 | |
| Plăți aferente rambursării creditelor și împrumuturilor | 160 | 1375308 | 774160 |
| Dividende plătite | 170 | | |
| inclusiv: dividende plătite nerezidenților | 171 | | |
| Încasări din operațiuni de capital | 180 | | |
| Alte încasări (plăți) | 190 | | |
| Fluxul net de numerar din activitatea financiară (rd.150 - rd.160 - rd.170 + rd.180 ± rd.190) | 200 | -575308 | -774160 |
| Fluxul net de numerar total (± rd.080 ± rd.140 ± rd.200) | 210 | -1078960 | 2323113 |
| Diferențe de curs valutar favorabile (nefavorabile) | 220 | 146394 | 37117 |
| Sold de numerar la începutul perioadei de gestiune | 230 | 4161583 | 3229017 |
| Sold de numerar la sfârșitul perioadei de gestiune (± rd.210 ± rd.220 + rd.230) | 240 | 3229017 | 5589247 |

Documente atașate - Notă explicativă (fișierul pdf)

 Nota explicativa la Situatii financiare 2024.signed.pdf

Recipisa

Respondent

Codul fiscal: 1018600004516, denumire: MEDIST GRUP S.R.L.

A prezentat raportul: RSF1_21

Pentru perioada fiscala: A/2024

Data prezentarii: 30.05.2025

Marca temporală a raportului înregistrat în Sistemul de Raportare Electronică și expediat pentru procesare în Sistemul Informațional al BNS : 30.05.2025 11:15:51

**DECLARAȚIE
privind valabilitatea ofertei**

Către: **CENTRUL PENTRU ACHIZITII PUBLICE CENTRALIZATE IN SANATATE**

Stimați domni,

Ne angajăm să menținem oferta valabilă, **Achiziționarea consumabilelor și reagenților de laborator în vederea realizării Programului Național de răspuns la Tuberculoză, pentru anul 2026**, pentru o durată de 160 zile, (una sută șasezeci zile) de la data deschiderii ofertelor și ea va rămâne obligatorie pentru noi și poate fi acceptată oricând înainte de expirarea perioadei de valabilitate.

Data completării 09.09.2025

**Cu stimă,
Ofertant/candidat
MEDIST GRUP SRL
Gabriela-Cristina Anghel**

DECLARAȚIE

Subsemnata Gabriela Anghel, reprezentant împuternicit al MEDIST GRUP S.R.L, cu sediul în mun. Chișinău, str. M.G. Bănulescu-Bodoni 25, Oficiul 33, declar pe propria răspundere că:

- termenul de valabilitate restant va constitui nu mai puțin de 80% din termenul total al produsului.
- livrarea produselor la destinatar se va efectua cu respectarea condițiilor de păstrare și transportare pe tot parcursul lanțului de transportare de la fabricant la beneficiar.
- mostrele (2 bucăți) vor fi prezentate în termen de 10 zile de la solicitarea autorității contractante, într-o cutie pe care se va indica denumirea operatorului economic și numărul procedurii de achiziție publică. Se va prezenta lista mostrelor incluse în cutie și numărul de lot al acestora cu scrisoare de însoțire semnată. Pe fiecare produs în parte va fi indicat numărul lotului și denumirea operatorului economic.
- bunurile ce urmează a fi achiziționate sunt înregistrate în Registrul de Stat al Dispozitivelor Medicale, mai jos dovada:

REGISTRUL DE STAT AL DISPOZITIVELOR MEDICALE

| Введите текст для поиска... | | | | | | | | | |
|-----------------------------|---------------------------------------|-------------|---------------|--------------------|--------|--------------|--------------------|-------------|------------|
| Nr | Denumire | Den.comerc. | Model | Nr. catalog | Tara | Producatorul | Reprezentant | Ordin | Data |
| | | | | gxmtb/rif-ultra | | | | | |
| DM000204983 | TEST PENTRU DETERMINARE TUBERCULOZĂ | XPERT® | MTB/RIF Ultra | GXMTB/RIF-ULTRA-10 | Suedia | CEPHEID AB | MEDIST GRUP S.R.L. | Rg04-000308 | 01-11-2024 |
| DM000204984 | TEST PENTRU DETERMINARE TUBERCULOZĂ | XPERT® | MTB/RIF Ultra | GXMTB/RIF-ULTRA-50 | Suedia | CEPHEID AB | MEDIST GRUP S.R.L. | Rg04-000308 | 01-11-2024 |
| DM000819588 | TEST PENTRU DETERMINAREA TUBERCULOZEI | CEPHEID AB | XPERT MTB/XDR | GXMTB/XDR-10 | Suedia | CEPHEID AB | MEDIST GRUP S.R.L. | Rg04-000110 | 04-04-2025 |

Data completării 09.09.2025

Cu stimă,
Ofertant/candidat
Gabriela-Cristina Anghel
(semnătura autorizată)

EC DECLARATION OF CONFORMITY**Manufacturer:**

Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden

Product name: Xpert® MTB/XDR
Catalogue number(s): GXMTB/XDR-10

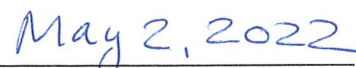
We, the manufacturer, hereby declare, under our sole responsibility, that the product(s) stated above conforms to Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on *in vitro* diagnostic medical devices (IVDD), (LVFS 2001:7).

Product classification: General IVD (self-declared)
Conformity Assessment route: Annex III, self-declared

Signed on behalf of Cepheid AB by:



Signature
Lena Kirsal
Senior Manager of Regulatory Affairs



Date of Issue

Place of Issue: Solna, Sweden

EC DECLARATION OF CONFORMITY**Manufacturer:**

Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden

Product name:

Xpert® MTB/RIF Ultra

Catalogue number(s):

GXMTB/RIF-ULTRA-10
GXMTB/RIF-ULTRA-50

We, the manufacturer, hereby declare, under our sole responsibility, that the product(s) stated above conforms to Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on *in vitro* diagnostic medical devices (IVDD), (LVFS 2001:7).

Product classification: General IVD (self-declared)

Conformity Assessment route: Annex III, self-declared

Signed on behalf of Cepheid AB by:



Signature

Lena Kirsell

Senior Manager of Regulatory Affairs



Date of Issue

Place of Issue: Solna, Sweden

*This Declaration of Conformity (DoC) has been issued due to the addition of an additional manufacturing site. This update does not impact the design or intended use of the device, hence the update made is not deemed a significant change according to MDCG 2022-6 and are allowable under the IVDR (EU) 2017/746 Article 110(3) Transitional Provisions as amended by Regulation (EU) 2022/112. The DoC issued prior IVDR Date of Application, (DoC issued on May 24, 2022) should be used in conjunction with this DoC.

EC DECLARATION OF CONFORMITY**Manufacturer:**

Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden

Product name: Xpert® MTB/RIF Ultra
Catalogue number(s): GXMTB/RIF-ULTRA-10
GXMTB/RIF-ULTRA-50

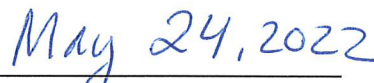
We, the manufacturer, hereby declare, under our sole responsibility, that the product(s) stated above conforms to Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on *in vitro* diagnostic medical devices (IVDD), (LVFS 2001:7).

Product classification: General IVD (self-declared)
Conformity Assessment route: Annex III, self-declared

Signed on behalf of Cepheid AB by:



Signature
Lena Kirsell
Senior Manager of Regulatory Affairs



Date of Issue

Place of Issue: Solna, Sweden

EU Quality Management System Certificate

Regulation (EU) 2017/746, Annex IX Chapter I and III

IVDR 744859 R000

Manufacturer: Cepheid AB

Address:

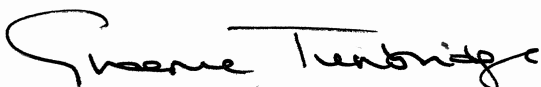
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden

Single Registration Number: SE-MF-000002020

Scope: See attached **Device Schedule**

On the basis of our examination of the quality system in accordance with Regulation (EU) 2017/746, Annex IX Chapter I and III, the quality system meets the requirements of the Regulation. For the placing on the market of Class D devices, and self-test, near-patient test and companion diagnostic devices an Annex IX Chapter II certificate is required.

For and on behalf of BSI, a Notified Body for the above Regulation (Notified Body Number 2797):



Graeme Tunbridge, Senior Vice President Global Regulatory & Quality

First Issue Date: **2024-03-29**

Current Issue Date: **2024-08-06**

Starting Validity Date: **2024-08-06**

Expiry Date: **2029-03-28**

...making excellence a habit.™

EU Quality Management System Certificate

Regulation (EU) 2017/746, Annex IX Chapter I and III

IVDR 744859 R000

Device Schedule: Class D, C and B devices

| Class D devices | Intended purpose |
|--|---|
| Xpert® HBV Viral Load | See IVDR 745676 |
| Xpert® HCV Viral Load | See IVDR 745679 |
| Xpert® HIV-1 Viral Load XC | See IVDR 745674 |
| Class D near-patient test devices | Intended purpose |
| Xpert® HIV-1 Qual XC | See IVDR 745677 |
| Xpert® HCV VL Fingerstick | See IVDR 745675 |
| Class C devices near-patient test devices | Intended purpose |
| Xpert® MTB/RIF Ultra (NPT) | See IVDR 744865 |
| Xpert® CT/NG (NPT) | See IVDR 745360 |
| Xpert® Xpress GBS | See IVDR 793827 |
| Class C devices | Intended purpose |
| W0105 – Infectious Immunology | Nucleic Acid devices intended to be used for detection of infectious agents, including sexually transmitted diseases, and screening of cervical cancer. |
| IVP 3011 - In vitro diagnostic devices which require knowledge regarding molecular biological testing including nucleic acid assays and next generation sequencing (NGS) | |
| Class B devices | Intended purpose |
| IVR0503 - Devices intended to be used to determine the presence of, or exposure to an infectious agent including sexually transmitted agents. | Nucleic acid devices intended to be used for qualitative detection and/or identification of infectious agents |

First Issue Date: **2024-03-29**

Current Issue Date: **2024-08-06**

Starting Validity Date: **2024-08-06**

Expiry Date: **2029-03-28**

...making excellence a habit.™

EU Quality Management System Certificate

Regulation (EU) 2017/746, Annex IX Chapter I and III

IVDR 744859 R000

Certificate History

(References to applicable Common Specifications, Harmonized Standards complied with, and the relevant test and audit reports that support any of the below certificate changes may be requested from Certificate.Verification@bsigroup.com)

| Date | Reference Number | Action |
|------------|------------------|---|
| 2024-03-29 | 3390342 | Issued |
| Current | 30204517 | Supplemented – addition/certification of Class B device categories IVR 0503 Supplemented – addition/certification of 3 Class C NPT devices (IVR 0503): <ol style="list-style-type: none">1. Xpert® MTB/RIF Ultra2. Xpert® CT/NG3. Xpert® Xpress GBS Supplemented – addition of further devices to generic device group Class C W0105 + IVP 3011. |

First Issue Date: **2024-03-29**

Current Issue Date: **2024-08-06**

Starting Validity Date: **2024-08-06**

Expiry Date: **2029-03-28**

...making excellence a habit.™

Page 3 of 3

Validity of this certificate is conditional on the Manufacturer's quality system being maintained to the requirements of the Regulation as demonstrated through the required surveillance activities of the Notified Body.

This certificate was issued electronically and is bound by the conditions of the contract.

NB Contact: BSI Group The Netherlands B.V., Say Building, John M. Keynesplein 9, 1066 EP, Amsterdam, Netherlands. Tel: + 31 (0) 20 346 07 80
Corporate Contact: BSI Group Assurance Limited, registered in England under number 05435540 at 389 Chiswick High Road, London, W4 4AL, UK.
A Member of the BSI Group of Companies.

Certificate of Registration

QUALITY MANAGEMENT SYSTEM - ISO 13485:2016

This is to certify that:

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale
California
94089
USA

Holds Certificate Number:

MD 774674

and operates a Quality Management System which complies with the requirements of ISO 13485:2016 for the following scope:

Design, Development, Manufacture and Distribution of Nucleic Acid Test Kits and Reagents used for Monitoring and Patient Management. Design, Development, Service, Installation, Distribution and Refurbishment of Analyzers, Control of Manufacture of Analyzers used for Monitoring and Patient Management.

Transfer from: LRQA Limited

Certificate identity number: 10454286

For and on behalf of BSI:



Graeme Tunbridge, Senior Vice President Medical Devices

Original Registration Date: 2022-08-02

Latest Revision Date: 2022-08-02

Effective Date: 2022-08-02

Expiry Date: 2024-12-18

Page: 1 of 4



...making excellence a habit.™

Certificate No: **MD 774674**

| Location | Registered Activities |
|---|---|
| Cepheid 904 Caribbean Drive Sunnyvale California 94089 USA | Design, Development, Manufacture and Distribution of Nucleic Acid Test Kits and Reagents used for Monitoring and Patient Management. Design, Development, Service, Installation, Distribution and Refurbishment of Analyzers, Control of Manufacture of Analyzers used for Monitoring and Patient Management. |
| Cepheid 632 Caribbean Drive Sunnyvale California 94089 USA | Distribution of in-vitro diagnostics and Analyzers used for Monitoring and Patient Management. |
| Cepheid 1339 Moffet Park Drive Sunnyvale California 94089 USA | Service and Support, General Administration of in-vitro diagnostics and Analyzers used for Monitoring and Patient Management. |
| Cepheid 1327 Chesapeake Terrace Sunnyvale California 94089 USA | Design and Development of in-vitro diagnostics and Analyzers used for Monitoring and Patient Management. |
| Cepheid 1315 Chesapeake Terrace Sunnyvale California 94089 USA | Design and Development of in-vitro diagnostics and Analyzers used for Monitoring and Patient Management. |
| Cepheid 918 Caribbean Drive Sunnyvale California 94089 USA | Manufacture of in-vitro diagnostics used for Monitoring and Patient Management. |

Original Registration Date: 2022-08-02

Latest Revision Date: 2022-08-02

Effective Date: 2022-08-02

Expiry Date: 2024-12-18

Page: 2 of 4

This certificate was issued electronically and remains the property of BSI and is bound by the conditions of contract.

An electronic certificate can be authenticated [online](#).

Printed copies can be validated at www.bsigroup.com/ClientDirectory

Information and Contact:

BSI Group The Netherlands B.V., John M. Keynesplein 9, 1066 EP Amsterdam, The Netherlands | Tel: +31 20 3460 780

BSI Group The Netherlands B.V. is registered in The Netherlands under number 33264284 | A Member of the BSI Group Holdings B.V.

Certificate No: **MD 774674**

| Location | Registered Activities |
|---|--|
| Cepheid 1324 Chesapeake Terrace Sunnyvale California 94089 USA | Design and Development, Purchasing, General Administration of in-vitro diagnostics and Analyzers used for Monitoring and Patient Management. |
| Cepheid 7000 Gateway Blvd. Newark California 94560 USA | Manufacture of in-vitro diagnostics used for Monitoring and Patient Management. |
| Cepheid 6601 Overlake Pl. Newark California 94560 USA | Manufacture of in-vitro diagnostics used for Monitoring and Patient Management. |
| Cepheid 44509 Pacific Commons Blvd. Fremont California 94538 USA | Distribution of in-vitro diagnostics and Analyzers used for Monitoring and Patient Management. |
| Cepheid AB Röntgenvägen 5 SE-171 54 Solna Sweden | Design, Development, Manufacture and Distribution of Nucleic Acid Test Kits and Reagents used for Monitoring and Patient Management. |
| Cepheid Mätarvägen 45 196 37 Kungsängen Sweden | Distribution of in-vitro Diagnostics used for Monitoring and Patient Management. |
| Cepheid 225 North Guild Avenue Lodi California 95240 USA | Manufacture of Plastic Components used for Monitoring and Patient Management |

Original Registration Date: 2022-08-02

Effective Date: 2022-08-02

Latest Revision Date: 2022-08-02

Expiry Date: 2024-12-18

Page: 3 of 4

This certificate was issued electronically and remains the property of BSI and is bound by the conditions of contract.

An electronic certificate can be authenticated [online](#).

Printed copies can be validated at www.bsigroup.com/ClientDirectory

Information and Contact:

BSI Group The Netherlands B.V., John M. Keynesplein 9, 1066 EP Amsterdam, The Netherlands | Tel: +31 20 3460 780

BSI Group The Netherlands B.V. is registered in The Netherlands under number 33264284 | A Member of the BSI Group Holdings B.V.

Certificate No: **MD 774674**

| Location | Registered Activities |
|--|---|
| Cepheid 121 N Guild Ave. Lodi California 95240 USA | Manufacture of in-vitro diagnostics used for Monitoring and Patient Management. |
| Cepheid 850 East Thurman Road Lodi California 95240 USA | Manufacture of Plastic Components used for Monitoring and Patient Management |



Original Registration Date: 2022-08-02
Latest Revision Date: 2022-08-02

Effective Date: 2022-08-02
Expiry Date: 2024-12-18

This certificate was issued electronically and remains the property of BSI and is bound by the conditions of contract.
An electronic certificate can be authenticated [online](#).
Printed copies can be validated at www.bsigroup.com/ClientDirectory

Information and Contact:
BSI Group The Netherlands B.V., John M. Keynesplein 9, 1066 EP Amsterdam, The Netherlands | Tel: +31 20 3460 780
BSI Group The Netherlands B.V. is registered in The Netherlands under number 33264284 | A Member of the BSI Group Holdings B.V.

Certificate of Registration

QUALITY MANAGEMENT SYSTEM - ISO 13485:2016

This is to certify that:

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale
California
94089
USA

Holds Certificate Number:

MD 774674

and operates a Quality Management System which complies with the requirements of ISO 13485:2016 for the following scope:

Design, Development, Manufacture and Distribution of Nucleic Acid Test Kits and Reagents used for Monitoring and Patient Management. Design, Development, Service, Installation, Distribution and Refurbishment of Analyzers, Control of Manufacture of Analyzers used for Monitoring and Patient Management.

Transfer from: LRQA Limited

Certificate identity number: 10454286

For and on behalf of BSI:



Graeme Tunbridge, Senior Vice President Medical Devices

Original Registration Date: 2022-08-02

Latest Revision Date: 2022-08-02

Effective Date: 2022-08-02

Expiry Date: 2024-12-18

Page: 1 of 4



...making excellence a habit.™

Certificate No: **MD 774674**

| Location | Registered Activities |
|---|---|
| Cepheid 904 Caribbean Drive Sunnyvale California 94089 USA | Design, Development, Manufacture and Distribution of Nucleic Acid Test Kits and Reagents used for Monitoring and Patient Management. Design, Development, Service, Installation, Distribution and Refurbishment of Analyzers, Control of Manufacture of Analyzers used for Monitoring and Patient Management. |
| Cepheid 632 Caribbean Drive Sunnyvale California 94089 USA | Distribution of in-vitro diagnostics and Analyzers used for Monitoring and Patient Management. |
| Cepheid 1339 Moffet Park Drive Sunnyvale California 94089 USA | Service and Support, General Administration of in-vitro diagnostics and Analyzers used for Monitoring and Patient Management. |
| Cepheid 1327 Chesapeake Terrace Sunnyvale California 94089 USA | Design and Development of in-vitro diagnostics and Analyzers used for Monitoring and Patient Management. |
| Cepheid 1315 Chesapeake Terrace Sunnyvale California 94089 USA | Design and Development of in-vitro diagnostics and Analyzers used for Monitoring and Patient Management. |
| Cepheid 918 Caribbean Drive Sunnyvale California 94089 USA | Manufacture of in-vitro diagnostics used for Monitoring and Patient Management. |

Original Registration Date: 2022-08-02

Latest Revision Date: 2022-08-02

Effective Date: 2022-08-02

Expiry Date: 2024-12-18

Page: 2 of 4

This certificate was issued electronically and remains the property of BSI and is bound by the conditions of contract.

An electronic certificate can be authenticated [online](#).

Printed copies can be validated at www.bsigroup.com/ClientDirectory

Information and Contact:

BSI Group The Netherlands B.V., John M. Keynesplein 9, 1066 EP Amsterdam, The Netherlands | Tel: +31 20 3460 780

BSI Group The Netherlands B.V. is registered in The Netherlands under number 33264284 | A Member of the BSI Group Holdings B.V.

Certificate No: **MD 774674**

| Location | Registered Activities |
|---|--|
| Cepheid 1324 Chesapeake Terrace Sunnyvale California 94089 USA | Design and Development, Purchasing, General Administration of in-vitro diagnostics and Analyzers used for Monitoring and Patient Management. |
| Cepheid 7000 Gateway Blvd. Newark California 94560 USA | Manufacture of in-vitro diagnostics used for Monitoring and Patient Management. |
| Cepheid 6601 Overlake Pl. Newark California 94560 USA | Manufacture of in-vitro diagnostics used for Monitoring and Patient Management. |
| Cepheid 44509 Pacific Commons Blvd. Fremont California 94538 USA | Distribution of in-vitro diagnostics and Analyzers used for Monitoring and Patient Management. |
| Cepheid AB Röntgenvägen 5 SE-171 54 Solna Sweden | Design, Development, Manufacture and Distribution of Nucleic Acid Test Kits and Reagents used for Monitoring and Patient Management. |
| Cepheid Mätarvägen 45 196 37 Kungsängen Sweden | Distribution of in-vitro Diagnostics used for Monitoring and Patient Management. |
| Cepheid 225 North Guild Avenue Lodi California 95240 USA | Manufacture of Plastic Components used for Monitoring and Patient Management |

Original Registration Date: 2022-08-02

Latest Revision Date: 2022-08-02

Effective Date: 2022-08-02

Expiry Date: 2024-12-18

Page: 3 of 4

This certificate was issued electronically and remains the property of BSI and is bound by the conditions of contract.

An electronic certificate can be authenticated [online](#).

Printed copies can be validated at www.bsigroup.com/ClientDirectory

Information and Contact:

BSI Group The Netherlands B.V., John M. Keynesplein 9, 1066 EP Amsterdam, The Netherlands | Tel: +31 20 3460 780

BSI Group The Netherlands B.V. is registered in The Netherlands under number 33264284 | A Member of the BSI Group Holdings B.V.

Certificate No: **MD 774674**

| Location | Registered Activities |
|--|---|
| Cepheid 121 N Guild Ave. Lodi California 95240 USA | Manufacture of in-vitro diagnostics used for Monitoring and Patient Management. |
| Cepheid 850 East Thurman Road Lodi California 95240 USA | Manufacture of Plastic Components used for Monitoring and Patient Management |



Original Registration Date: 2022-08-02
Latest Revision Date: 2022-08-02

Effective Date: 2022-08-02
Expiry Date: 2024-12-18

This certificate was issued electronically and remains the property of BSI and is bound by the conditions of contract.
An electronic certificate can be authenticated [online](#).
Printed copies can be validated at www.bsigroup.com/ClientDirectory

Information and Contact:
BSI Group The Netherlands B.V., John M. Keynesplein 9, 1066 EP Amsterdam, The Netherlands | Tel: +31 20 3460 780
BSI Group The Netherlands B.V. is registered in The Netherlands under number 33264284 | A Member of the BSI Group Holdings B.V.

Xpert[®] MTB/RIF Ultra

REF GXMTB/RIF-ULTRA-10

REF GXMTB/RIF-ULTRA-50

Instructions for Use

IVD CE

Trademark, Patents and Copyright Statements

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

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

© 2017–2023 Cepheid.

See Section 21, Revision History for a description of changes.

Xpert[®] MTB/RIF Ultra

For *In Vitro* Diagnostic Use

1 Proprietary Name

Xpert[®] MTB/RIF Ultra

2 Common or Usual Name

Xpert MTB/RIF Ultra

3 Intended Use

The Xpert MTB/RIF Ultra test, performed on the GeneXpert[®] Instrument Systems is a semi-quantitative, nested real-time polymerase chain reaction (PCR) *in vitro* diagnostic test for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) complex DNA in unprocessed sputum samples or concentrated sediments prepared from induced or expectorated sputum. In specimens where *Mycobacterium tuberculosis* complex is detected, the Xpert MTB/RIF Ultra test can also detect rifampin-resistance associated mutations of the *rpoB* gene.

The Xpert MTB/RIF Ultra test is intended for use with specimens from patients for whom there is clinical suspicion of tuberculosis (TB) and who have received no antituberculosis therapy, or less than 3 days of therapy in the last 6 months. This test is intended as an aid in the diagnosis of pulmonary tuberculosis when used in conjunction with clinical and other laboratory findings.

4 Summary and Explanation

Globally, about 1.7 billion people are infected with MTB.¹ In 2018, 10.0 million people developed active disease, and 1.45 million people lost their lives to the illness.² The route of transmission of pulmonary TB is through the air, which makes this a highly transmissible disease. Given the infectious nature of pulmonary TB, fast and accurate diagnosis is an important element of TB treatment and control.

Treatment involves prolonged administration of multiple drugs and is usually highly effective. However, *M. tuberculosis* strains may become resistant to one or more of the drugs, making cure much more difficult to achieve. Four common first-line drugs used in anti-tuberculosis therapy are isoniazid (INH), rifampin (also known as rifampicin, RIF), ethambutol (EMB), and pyrazinamide (PZA). As documented by World Health Organization, RIF resistance is rarely encountered by itself, and usually indicates resistance to a number of other anti-TB drugs.³ It is most commonly seen in multi-drug resistant (MDR-TB) strains (defined as resistant to both RIF and INH) and has a reported frequency of greater than 95% in such isolates.^{4,5,6} Resistance to RIF or other first-line drugs usually indicates the need for full susceptibility testing, including testing against second-line agents.

Molecular detection of TB and *rpoB* gene mutations associated with RIF resistance greatly reduces the time to diagnosis of both drug-susceptible and MDR tuberculosis. With the Xpert MTB/RIF Ultra test, this can be accomplished in unprocessed sputum samples and in prepared sediments in less than 80 minutes. The rapid detection of MTB and RIF resistance allows the physician to make critical patient management decisions regarding therapy during a single medical encounter.

5 Principle of the Procedure

The GeneXpert Instrument Systems integrate and automate sample processing, nucleic acid amplification, and detection of the target sequences in simple or complex samples using real-time PCR and melt peak detection. The system consists of an instrument, personal computer, barcode scanner, and preloaded software for running tests on patient samples and viewing the results. The system requires the use of single-use disposable GeneXpert cartridges that hold the PCR reagents and host the PCR process. Because the cartridges are self-contained, cross-contamination between samples is minimized. For a full description of the system, see the *GeneXpert Dx System Operator Manual*, *GeneXpert Edge System User's Guide*, or the *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Xpert MTB/RIF Ultra test includes reagents for the detection of MTB and RIF resistance and a sample processing control (SPC) to control for adequate processing of the target bacteria and to monitor for the presence of inhibitor(s) in the PCR reaction and subsequent melt peak detection. The Probe Check Control (PCC) verifies reagent rehydration, PCR tube filling in the cartridge, probe integrity, and dye stability.

The primers in the Xpert MTB/RIF Ultra test amplify a portion of the *rpoB* gene containing the 81 base pair “core” region and portions of the multi-copy *IS1081* and *IS6110* insertion elements target sequences. The melt analysis with four *rpoB* probes is able to differentiate between the conserved wild-type sequence and mutations in the core region that are associated with RIF resistance. The two insertion element probes enhance the detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex due to the multi-copy insertion element target sequences in most TB strains.

6 Reagents and Instruments

6.1 Materials Provided

The Xpert MTB/RIF Ultra test kits contain sufficient reagents to process 10 samples or 50 samples. The kits contain the following:

| Xpert MTB/RIF Ultra Cartridges with Integrated Reaction Tubes | 10 per kit | 50 per kit |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Bead 1 and Bead 2 (freeze-dried) • Bead 3 (freeze-dried) • Reagent 1 • Reagent 2 | 2 of each per cartridge 1 of each per cartridge 4 mL per cartridge 4 mL per cartridge | 2 of each per cartridge 1 of each per cartridge 4 mL per cartridge 4 mL per cartridge |
| Sample Reagent Bottles | 10 | 50 |
| <ul style="list-style-type: none"> • Sample Reagent | 8 mL per bottle | 8 mL per bottle |
| Disposable Transfer Pipettes | 12 per kit | 60 per kit |
| CD | 1 per kit | 1 per kit |
| <ul style="list-style-type: none"> • Assay Definition Files (ADF) • Instructions to import ADF into software • Instructions for Use (Package Insert) | | |

Note Sample Reagent (SR) can be colorless to yellow to amber. Color may intensify with time, but color has no effect on performance.

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

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

Note The transfer pipettes have a single mark representing the minimum volume of treated sample necessary to transfer to the cartridge. Use only for this purpose. All other pipettes must be provided by the laboratory.

6.2 Storage and Handling

- Store the Xpert MTB/RIF Ultra test cartridges at 2-28 °C.
- Do not open a cartridge lid until you are ready to perform testing.
- Do not use reagents or cartridges that have passed the expiration date.

7 Materials Required but Not Provided

- GeneXpert Dx System, GeneXpert Infinity System or GeneXpert Edge System (catalog number varies by configuration): GeneXpert instrument, computer with proprietary GeneXpert Software Version 4.7b or higher (GeneXpert Dx System), Xpertise™ 6.4b or higher (GeneXpert Infinity System), GeneXpert Edge Software Version 1.0 (GeneXpert Edge System), barcode scanner, and operator manual
- Printer: If a printer is required, contact Cepheid Sales Representative to arrange for the purchase of a recommended printer.
- Leak-proof, sterile screw-capped collection containers
- Disposable gloves
- Labels and/or indelible labeling marker
- Sterile pipettes for sample processing


8 Warnings, Precautions, and Chemical Hazards

8.1 Warnings and Precautions

- Treat all biological specimens, including used cartridges, as if capable of transmitting infectious agents. Because it is often impossible to know which might be infectious, all biological specimens should be treated with standard precautions. Guidelines for specimen handling are available from the U.S. Centers for Disease Control and Prevention⁷ and the Clinical and Laboratory Standards Institute.⁸
- Wear protective disposable gloves, laboratory coats and eye protection when handling samples and reagents. Wash hands thoroughly after handling samples and test reagents.
- Follow your institution's safety procedures for working with chemicals and handling biological samples.
- Do not substitute Xpert MTB/RIF Ultra test reagents with other reagents.
- Do not open the Xpert MTB/RIF Ultra test cartridge lid except when adding treated sample.
- Do not use a cartridge that has been dropped after removing it from the kit.
- Do not use a cartridge that has been dropped or shaken or has spilled contents of cartridge after you have added the treated sample. Shaking or dropping the cartridge after opening the lid may yield false or non-determinate results.
- Do not place the Sample ID label on the cartridge lid or on the bar code label.
- Do not use a cartridge if it appears wet or if the lid seal appears to have been broken.
- Do not use a cartridge that has a damaged reaction tube.
- When processing more than one sample at a time, open only one cartridge; add the Sample Reagent-treated sample and close the cartridge lid before processing the next sample. Change gloves between samples.
- Each Xpert MTB/RIF Ultra test cartridge is used to process one test. Do not reuse processed cartridges.
- Good laboratory practices should be followed, and gloves should be changed between handling each patient specimen in order to avoid contamination of specimens or reagents. Regularly clean the work surface/areas with 10% bleach then wipe the surface again with 70% ethanol or isopropyl alcohol before and after processing specimens.
- Biological specimens, transfer devices, and used cartridges should be considered capable of transmitting infectious agents requiring standard precautions. Follow your institution's environmental waste procedures for proper disposal of used cartridges and unused reagents. These materials may exhibit characteristics of chemical hazardous waste requiring specific national or regional disposal procedures. If national or regional regulations do not provide clear direction on proper disposal, biological specimens and used cartridges should be disposed per WHO [World Health Organization] medical waste handling and disposal guidelines.

8.2 Chemical Hazards^{9,10}

Sample Reagent

- Contains Isopropyl Alcohol
- Contains Sodium Hydroxide
- Signal Word: DANGER
- UN GHS Hazard Pictograms: 

UN GHS Hazard Statements

- Flammable liquid and vapour
- Causes severe skin burns and eye damage.
- Causes serious eye damage.
- Suspected of causing genetic defects.
- Suspected of damaging fertility or the unborn child.
- May cause damage to organs through prolonged or repeated exposure.

Precautionary Statements

Prevention

- Obtain special instructions before use.
- Do not handle until all safety precautions have been read and understood.
- Keep away from heat, sparks, open flames and/or hot surfaces. No smoking.
- Keep container tightly closed.
- Do not breathe mists, vapours, and/or spray.
- Wash thoroughly after handling.
- Wear protective gloves/protective clothing/eye protection/face protection.
- Use personal protective equipment as required.

Response

- In case of fire: Use appropriate media for extinction.
- IF INHALED: Remove victim to fresh air and keep at rest in a position comfortable for breathing.
- Immediately call a POISON CENTER or doctor/physician.
- IF ON SKIN (or hair): Take off immediately all contaminated clothing. Rinse skin with water/shower.
- Wash contaminated clothing before reuse.
- Specific treatment, see supplemental first aid information.
- IF IN EYES: Rinse cautiously with water for several minutes. Remove contact lenses, if present and easy to do. Continue rinsing.
- IF SWALLOWED: Rinse mouth. DO NOT induce vomiting.
- IF exposed or concerned: Get medical advice/attention.
- Get medical advice/attention if you feel unwell.

Storage/Disposal

- Dispose of content and/or container in accordance with local, regional, national, and/or international regulations.

9 Specimen Collection, Transport and Storage

Specimen Collection

Follow your institution's protocol for sample collection.

Collect sputum or aerosol-induced sputum following your institution's standard procedures. Test unprocessed sputum or concentrated/decontaminated sputum sediment. See table below to determine adequate specimen volume.

Table 1. Required Specimen Volume

| Specimen Type | Minimum Volume for One Test | Maximum sample volume | Sample to Sample Reagent (SR) Ratio |
|--------------------|-----------------------------|-----------------------|-------------------------------------|
| Sputum sediment | 0.5 mL | 2.5 mL | 1.3 ^a |
| Unprocessed sputum | 1 mL | 4.0 mL | 1:2 |

^a 1:2 sample to SR ratio should be used with sample volume of 0.7 mL or greater for one test.

Storage and Transport

Sputum sediment: Store resuspended sediment at 2 – 8 °C for up to seven days.

Unprocessed sputum: Transport and store sputum at 2 – 8 °C before processing whenever possible. If necessary, unprocessed sputum specimens can be stored at a maximum of 35 °C for up to three days and then at 2 – 8 °C for an additional seven days.

10 Assay Procedure

10.1 Procedure for Decontaminated, Concentrated Sputum Sediments

Note Reject specimens with obvious food particles or other solid particulates.

Volume Requirements: Sputum sediments prepared according to the method of Kent and Kubica¹¹ and re-suspended in 67 mM Phosphate/H₂O buffer) can be tested using the Xpert MTB/RIF Ultra test. After resuspension, keep at least 0.5 mL of the resuspended sediment for the Xpert MTB/RIF Ultra test. For all volumes less than 0.7 mL perform steps 1–6. These steps require 3 parts Sample Reagent (SR) to 1 part sediment in order to generate adequate volume (~2 mL) for the optimum performance of the assay.

If the sample volume is equal to or greater than 0.7 mL, adequate test volume can be produced by adding 2 parts SR to 1 part sediment. In this example 1.4 mL of SR would be added to 0.7 mL sediment. These volumes scale at a ratio of 2 parts SR to 1 part sediment.

1. Bring the cartridge to room temperature. Label each Xpert MTB/RIF Ultra test cartridge with the Sample ID. See Figure 1.

Note Write on the side of the cartridge or affix an ID label. Do not put the label on the lid of the cartridge or over the existing 2D barcode on the cartridge.

2. Mix the sediment by vortexing or use a pipette to aspirate and eject the material enough times to assure that all organisms are in suspension.
3. Transfer 0.5 mL of the total resuspended pellet to a conical, screw-capped tube for the Xpert MTB/RIF Ultra test using a transfer pipette.

Note Store re-suspended sediments at 2 to 8°C if they are not immediately processed. Do not run the Xpert MTB/RIF Ultra test on a resuspended sediment that has been refrigerated for > 7 days.

4. Transfer 1.5 mL of Xpert MTB/RIF Ultra Sample Reagent (SR) to 0.5 mL of resuspended sediment using a transfer pipette. Tighten cap securely.
5. Shake vigorously 10 to 20 times or vortex for at least 10 seconds.

Note One back-and-forth-movement is a single shake.

6. Incubate for 10 minutes at room temperature, and then shake the specimen vigorously 10 to 20 times or vortex for at least 10 seconds.
7. Incubate the sample at room temperature for an additional 5 minutes.

10.2 Procedure for Unprocessed Sputum

Volume Requirement: ≥ 1 mL of unprocessed sputum is required.

1. Bring the cartridge to room temperature. Label each Xpert MTB/RIF Ultra test cartridge with the Sample ID. See Figure 1.

Note Write on the side of the cartridge or affix an ID label. Do not put the label on the lid of the cartridge or over the existing 2D barcode on the cartridge.



Figure 1. Writing on the Cartridge with a Permanent Marking Pen

2. After receiving the sample in a leak-proof sputum collection container, carefully open the lid of the sputum collection container and examine the contents to be sure there are no food particles or other solid particles.

Note Reject specimens with obvious food particles or other solid particulates.



Figure 2. Opening the Sample Container

3. Pour approximately 2 times the volume of the SR into the sputum (2:1 dilution, SR:sputum).

Note Discard the leftover SR and the bottle in a chemical waste container.



Figure 3. Example of 2:1 Dilution (8 mL SR:4 mL Sputum)



Figure 4. Example of 2:1 Dilution (2 mL SR:1 mL Sputum)

4. Replace and secure the lid. Shake vigorously 10 to 20 times or vortex for at least 10 seconds.

Note One back-and-forth-movement is a single shake.

5. Incubate the sample for 10 minutes at room temperature.
6. Shake the specimen vigorously 10 to 20 times or vortex for at least 10 seconds. Incubate the sample at room temperature for an additional 5 minutes.

Note Ensure that the specimen is liquefied completely. If specimen is not liquefied, repeat this step.

10.3 Preparing the Cartridge

When using the GeneXpert Dx System or GeneXpert Edge System, start the test within 4 hours of adding the sample to the cartridge. Once the sample is added to the cartridge, the cartridge should remain at room temperature prior to

Note starting the test within four hours. If using a GeneXpert Infinity System, be sure to start the test and put the cartridge on the conveyor within 30 minutes of adding the Sample Reagent-treated sample to the cartridge. Remaining shelf-life is tracked by the Xpertise Software so that tests are run prior to the 4-hour onboard expiration.

1. Open the cartridge lid, and then open the sample container.
2. Using the provided transfer pipette, aspirate the liquefied sample to just above the line on the pipette. See Figure 5. Do not process the sample further if there is insufficient volume.

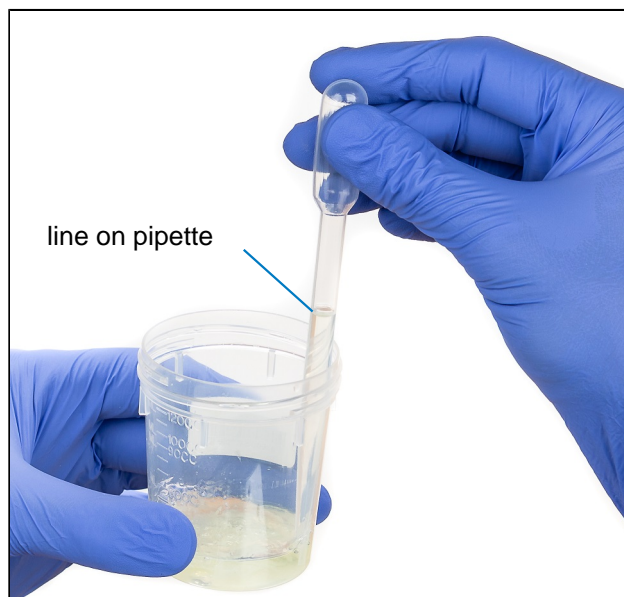


Figure 5. Aspirating to the Line on the Pipette

3. Transfer the sample into the sample chamber of the Xpert MTB/RIF Ultra cartridge. Dispense the sample slowly to minimize the risk of aerosol formation. See Figure 6.



Figure 6. Dispensing Decontaminated Liquefied Sample into the Sample Chamber of the Cartridge

4. Close the cartridge lid firmly. Remaining liquefied sample may be kept for up to 4 hours at 2 to 8 °C in case retesting is required.

11 Running the Test

- For the GeneXpert Dx System, see Section 11.1.
- For the GeneXpert Edge System, see Section 11.2.
- For the GeneXpert Infinity System, see Section 11.3.

11.1 GeneXpert Dx System

11.1.1 Starting the Test

Before you start the test, make sure that:

- Important**
- The system is running the correct GeneXpert Dx software version shown in section - Materials Required but Not Provided.
 - The correct assay definition file is imported into the software.

This section lists the basic steps for running the test. For detailed instructions, see the *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

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

1. Turn on the GeneXpert Dx System, then turn on the computer and log on. The GeneXpert software will launch automatically. If it does not, double-click the GeneXpert Dx software shortcut icon on the Windows® desktop.
2. Log on using your username and password.
3. In the **GeneXpert System** window, click **Create Test**.
The **Create Test** window displays. The **Scan Patient ID barcode** dialog box displays.
4. Scan or type in the Patient ID. If typing the Patient ID, make sure the Patient ID is typed correctly.
The Patient ID is associated with the test results and displays in the **View Results** window and all the reports. The **Scan Sample ID barcode** dialog box displays.
5. Scan or type in the Sample ID. If typing the Sample ID, make sure the Sample ID is typed correctly.
The Sample ID is associated with the test results and displays in the **View Results** window and all the reports. The **Scan Cartridge Barcode** dialog box displays.
6. Scan the barcode on the cartridge. Using the barcode information, the software automatically fills the boxes for the following fields: Select Assay, Reagent Lot ID, Cartridge SN, and Expiration Date.

Note If the barcode on the cartridge does not scan, then repeat the test with a new cartridge. If you have scanned the cartridge barcode in the software and the assay definition file is not available, a screen displays indicating the assay definition file is not loaded on the system. If this screen displays, contact Cepheid Technical Support.

7. Click **Start Test**. In the dialog box that displays, type your password, if required.
8. Open the instrument module door with the blinking green light and load the cartridge.
9. Close the door. The test starts and the green light stops blinking.
When the test is finished, the light turns off.
10. Wait until the system releases the door lock before opening the module door, then remove the cartridge.
11. Dispose of the used cartridges in the appropriate specimen waste containers according to your institution's standard practices.

11.1.2 Viewing and Printing Results

This section lists the basic steps for viewing and printing results. For more detailed instructions on how to view and print the results, see the *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

1. Click the **View Results** icon to view results.
2. Upon completion of the test, click the **Report** button of the **View Results** window to view and/or generate a PDF report file.

11.2 GeneXpert Edge System

(May not be available in all countries)

11.2.1 Starting a New Test

An additional test may be started after the first is in progress.

1. Touch the **HOME** button.
The **Home** screen displays the module in use as slightly grey and with the notation that data collection is in progress.
2. Touch the **RUN NEW TEST** button, and proceed with the new test following the steps in Starting the Test.
3. After the second test is in progress, touch the **HOME** button.
The status of both tests appears. When a test is complete, the icon text changes to **Data collection complete**, and a check mark appears on the icon.
4. Touch the **Data collection complete** icon to show the **Remove Cartridge** screen. Follow the instructions on the screen to remove the cartridge.

11.2.2 Viewing and Printing Results

This section lists the basic steps for viewing and printing results. For more detailed instructions on how to view and print the results, see the *GeneXpert Edge System User's Guide*.

Note

If reporting results using a LIS, confirm that LIS results match system results for the patient ID field; if results conflict, report the system results only.

1. Touch the **VIEW PREVIOUS TESTS** button on the **Home** screen.
2. On the **Select Test** screen, select the test by either touching the test name or using the arrows to select the test.

11.3 GeneXpert Infinity System

11.3.1 Starting the Test

Before you start the test, make sure that:

- Important**
- The system is running the correct Xpertise software version shown in section - Materials Required but Not Provided.
 - The correct assay definition file is imported into the software.

This section lists the basic steps for running the test. For detailed instructions, see the *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Note

The steps you follow can be different if the system administrator changed the default workflow of the system.

1. Power up the instrument. The Xpertise software will launch automatically. If it does not, double-click the Xpertise software shortcut icon on the Windows® desktop.
2. Log on to the computer, then log on to the GeneXpert Xpertise software using your user name and password.
3. In the **Xpertise Software Home** workspace, click **Orders** and in the **Orders** workspace, click **Order Test**.
The **Order Test - Patient ID** workspace displays.
4. Scan or type in the Patient ID. If typing the Patient ID, make sure the Patient ID is typed correctly.
The Patient ID is associated with the test results and displays in the **View Results** window and all the reports.
5. Enter any additional information required by your institution, and click the **CONTINUE** button.
The **Order Test - Sample ID** workspace displays.
6. Scan or type in the Sample ID. If typing the Sample ID, make sure the Sample ID is typed correctly.
The Sample ID is associated with the test results and displays in the **View Results** window and all the reports.
7. Click the **CONTINUE** button.
The **Order Test - Assay** workspace displays.
8. Scan the barcode on the cartridge. Using the barcode information, the software automatically fills the boxes for the following fields: Select Assay, Reagent Lot ID, Cartridge SN, and Expiration Date.

Note If the barcode on the cartridge does not scan, then repeat the test with a new cartridge. If you have scanned the cartridge barcode in the software and the assay definition file is not available, a screen displays indicating the assay definition file is not loaded on the system. If this screen displays, contact Cepheid Technical Support.

After the cartridge is scanned, the **Order Test - Test Information** workspace displays.

9. Verify that the information is correct, and click **Submit**. In the dialog box that displays, type your password, if required.
10. Place the cartridge on the conveyor belt.
The cartridge automatically loads, the test runs, and the used cartridge are placed into the waste container.

11.3.2 Viewing and Printing Results

This section lists the basic steps for viewing and printing results. For more detailed instructions on how to view and print the results, see the *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

1. In the **Xpertise Software Home** workspace, click the **RESULTS** icon. The Results menu displays.
2. In the Results menu, select the **VIEW RESULTS** button. The **View Results** workspace displays showing the test results.
3. Click the **REPORT** button to view and/or generate a PDF report file.

12 Quality Control

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

Sample Processing Control (SPC)

Ensures the sample was processed correctly. The SPC contains non-infectious spores in the form of a dry spore cake that is included in each cartridge to verify adequate processing of MTB. The SPC verifies that lysis of MTB has occurred if the organisms are present and verifies that specimen processing is adequate. Additionally, this control detects specimen-associated inhibition of the real-time PCR assay.

The SPC should be positive in a negative sample and can be negative or positive in a positive sample. The SPC passes if it meets the validated acceptance criteria. The test result will be "Invalid" if the SPC is not detected in a negative test.

Probe Check Control (PCC)

Before the start of the PCR reaction, the Xpert MTB/RIF Ultra test measures the fluorescence signal from the probes to monitor bead rehydration, reaction tube filling, probe integrity, and dye stability. The PCC passes if it meets the assigned acceptance criteria.

13 Interpretation of Results

The GeneXpert Instrument System generates the results from measured fluorescent signals and embedded calculation algorithms. The results can be seen in the **View Results** window. See Figure 7, Figure 8, Figure 9, Figure 10, Figure 11, and Figure 12 for specific examples, and see Table 3 for a list of all possible results.

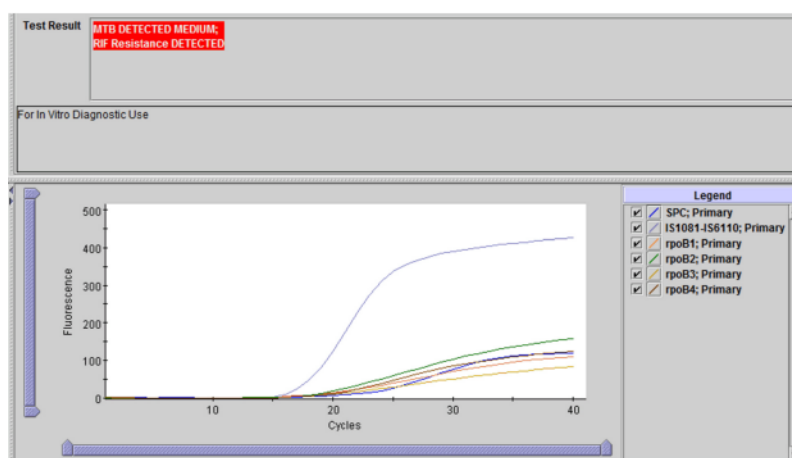


Figure 7. MTB DETECTED MEDIUM; RIF Resistance DETECTED (GeneXpert Dx Detailed User View)

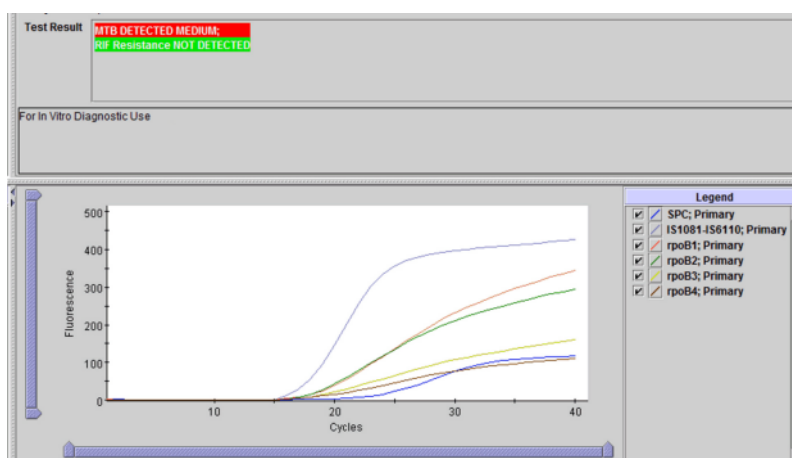


Figure 8. MTB DETECTED MEDIUM; RIF Resistance NOT DETECTED (GeneXpert Dx Detailed User View)

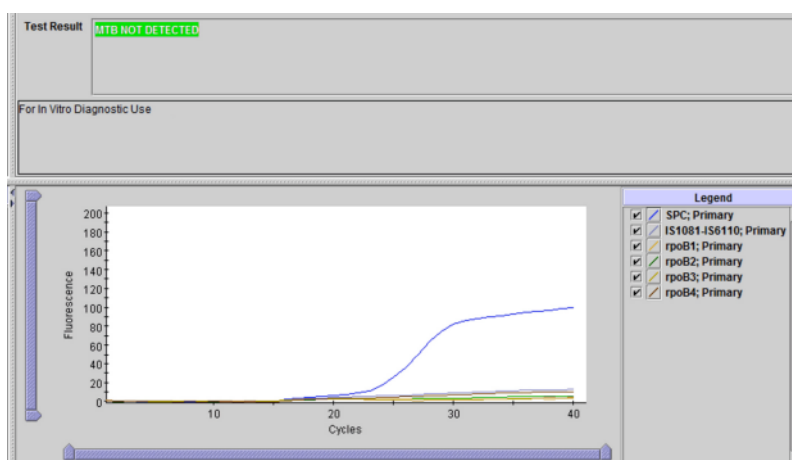


Figure 9. MTB NOT DETECTED (GeneXpert Dx Detailed User View)

| | | | |
|-------------------|--|---------------|-----------|
| Patient/Sample ID | 6319-2PUHPIL0T020 | Cartridge S/N | 681696130 |
| Assay | Xpert MTB-RIF Ultra | | |
| Result | MTB DETECTED LOW; RIF Resistance DETECTED | | |
| Start Time | 11/06/19 13:11:15 | | |
| User Name | <None> | | |
| Test Disclaimer | For In Vitro Diagnostic Use Only. | | |

Figure 10. MTB DETECTED LOW; RIF Resistance DETECTED (GeneXpert Edge)

| | | | |
|-------------------|--|---------------|-----------|
| Patient/Sample ID | 2PUHPIL0T06 | Cartridge S/N | 681696113 |
| Assay | Xpert MTB-RIF Ultra | | |
| Result | MTB DETECTED LOW; RIF Resistance NOT DETECTED | | |
| Start Time | 07/06/19 10:02:55 | | |
| User Name | <None> | | |
| Test Disclaimer | For In Vitro Diagnostic Use Only. | | |

Figure 11. MTB DETECTED LOW; RIF Resistance NOT DETECTED (GeneXpert Edge)

| | | | |
|-------------------|-----------------------------------|---------------|-----------|
| Patient/Sample ID | 2PUHPIL0T05 | Cartridge S/N | 681696136 |
| Assay | Xpert MTB-RIF Ultra | | |
| Result | MTB NOT DETECTED | | |
| Start Time | 24/05/19 10:39:43 | | |
| User Name | <None> | | |
| Test Disclaimer | For In Vitro Diagnostic Use Only. | | |

Figure 12. MTB NOT DETECTED (GeneXpert Edge)

Table 2. Xpert MTB/RIF Ultra Test Results and Interpretation

| Result | Interpretation |
|--|---|
| MTB DETECTED HIGH; RIF Resistance DETECTED | <p>The MTB target is present within the sample:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A mutation in the <i>rpoB</i> gene target sequence has been detected. • SPC: NA (not applicable). An SPC signal is not required because MTB amplification can compete with this control. • Probe Check: PASS. All probe check results pass. |
| MTB DETECTED MEDIUM; RIF Resistance DETECTED | |
| MTB DETECTED LOW; RIF Resistance DETECTED | |
| MTB DETECTED VERY LOW; RIF Resistance DETECTED | |
| MTB DETECTED HIGH; RIF Resistance NOT DETECTED | <p>The MTB target is present within the sample:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No mutation in the <i>rpoB</i> gene target sequence has been detected. • SPC: NA (not applicable). An SPC signal is not required because MTB amplification can compete with this control. • Probe Check: PASS. All probe check results pass. |
| MTB DETECTED MEDIUM; RIF Resistance NOT DETECTED | |
| MTB DETECTED LOW; RIF Resistance NOT DETECTED | |
| MTB DETECTED VERY LOW; RIF Resistance NOT DETECTED | |
| MTB DETECTED HIGH; RIF Resistance INDETERMINATE | <p>The MTB target is present within the sample:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RIF resistance could not be determined due to invalid melt peaks. • SPC: NA (not applicable). An SPC signal is not required because MTB amplification can compete with this control. • Probe Check: PASS. All probe check results pass. |
| MTB DETECTED MEDIUM; RIF Resistance INDETERMINATE | |
| MTB DETECTED LOW; RIF Resistance INDETERMINATE | |
| MTB DETECTED VERY LOW; RIF Resistance INDETERMINATE | |
| MTB Trace DETECTED; RIF Resistance INDETERMINATE | <p>The MTB target is present within the sample:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RIF resistance cannot be determined due to insufficient signal detection. • SPC: NA (not applicable). An SPC signal is not required because MTB amplification can compete with this control. • Probe Check: PASS. All probe check results pass. |
| MTB NOT DETECTED | <p>The MTB target is not detected within the sample:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: PASS. The SPC met the acceptance criteria. • Probe Check: PASS. All probe check results pass. |

| Result | Interpretation |
|------------------|--|
| INVALID | <p>The presence or absence of MTB cannot be determined. The SPC does not meet the acceptance criteria, the sample was not properly processed, or PCR was inhibited. Repeat the test. See the Retest Procedure section of this document.</p> <ul style="list-style-type: none"> MTB INVALID: The presence or absence of MTB DNA cannot be determined. SPC: FAIL. The MTB target result is negative, and the SPC Ct is not within valid range. Probe Check: PASS. All probe check results pass. |
| ERROR | <p>The presence or absence of MTB cannot be determined. Repeat the test. See the Retest Procedure section of this document.</p> <ul style="list-style-type: none"> MTB: NO RESULT SPC: NO RESULT Probe Check: FAIL. All or one of the probe check results failed. <p>Note If the probe check passed, the error is caused by a system component failure.</p> |
| NO RESULT | <p>The presence or absence of MTB cannot be determined. Repeat the test. See the Retest Procedure section of this document. A NO RESULT indicates that insufficient data were collected. For example, the operator stopped a test that was in progress.</p> <ul style="list-style-type: none"> MTB: NO RESULT SPC: NO RESULT Probe Check: NA (not applicable) |

Table 3. Xpert MTB/RIF Ultra: All Possible Results

| TB Results | RIF Results |
|---------------------------------|------------------------------|
| MTB DETECTED HIGH | RIF Resistance DETECTED |
| MTB DETECTED HIGH | RIF Resistance NOT DETECTED |
| MTB DETECTED HIGH | RIF Resistance INDETERMINATE |
| MTB DETECTED MEDIUM | RIF Resistance DETECTED |
| MTB DETECTED MEDIUM | RIF Resistance NOT DETECTED |
| MTB DETECTED MEDIUM | RIF Resistance INDETERMINATE |
| MTB DETECTED LOW | RIF Resistance DETECTED |
| MTB DETECTED LOW | RIF Resistance NOT DETECTED |
| MTB DETECTED LOW | RIF Resistance INDETERMINATE |
| MTB DETECTED VERY LOW | RIF Resistance DETECTED |
| MTB DETECTED VERY LOW | RIF Resistance NOT DETECTED |
| MTB DETECTED VERY LOW | RIF Resistance INDETERMINATE |
| MTB Trace ^a DETECTED | RIF Resistance INDETERMINATE |
| MTB NOT DETECTED | |
| INVALID | |
| ERROR | |

| TB Results | RIF Results |
|------------|-------------|
| NO RESULT | |

^a A Trace result call means that low levels of MTB are detected but no RIF resistant result is detected. This occurs due to the increased sensitivity of TB detection using multi-copy targets IS6110 and IS1081 as opposed to RIF resistance detection using the single copy *rpoB* gene. Therefore a RIF resistant or susceptible result cannot be determined in a Trace sample. The Trace sample is always **RIF Resistance INDETERMINATE**.

13.1 Reasons to Repeat the Assay

Repeat the test using a new cartridge if one of the following test results occurs.

- An **INVALID** result indicates that the SPC failed. The sample was not properly processed or PCR is inhibited.
- An **ERROR** result indicates that the PCC failed and the assay was aborted possibly due to the reaction tube being filled improperly, a reagent probe integrity problem was detected, because the maximum pressure limits were exceeded, or a GeneXpert module failed.
- A **NO RESULT** indicates that insufficient data were collected. For example, the operator stopped a test that was in progress.

13.2 Retest Procedure

If you have leftover fresh sputum or reconstituted sediment, always use new SR to decontaminate and liquefy the sputum or the sediment before running the assay. See Section 10 or Procedure for Unprocessed Sputum.

If you have a sufficient leftover SR-treated sample and are within 4 hours of the initial addition of SR to the sample, you can use the leftover sample to prepare and process a new cartridge. When retesting, always use a new cartridge and start the test immediately. See Section 10.3.

14 Limitations

Because the detection of MTB is dependent on the number of organisms present in the sample, reliable results are dependent on proper sample collection, handling, and storage. Erroneous test results might occur from improper sample collection, handling or storage, technical error, sample mix-up, or an insufficient concentration of starting material. Careful compliance to the instructions for use is necessary to avoid erroneous results.

Those individuals with results of **MTB Trace DETECTED** may require further clinical information and consideration of their clinical context for TB treatment decisions in some settings.

A positive test result does not necessarily indicate the presence of viable organisms. It is, however, presumptive for the presence of MTB and Rifampin resistance.

Mutations or polymorphisms in primer or probe binding regions may affect detection of new or unknown MDR-MTB or rifampin resistant strains resulting in a false rifampin-sensitive result.

The Xpert MTB/RIF Ultra test performance has not been evaluated in patients less than eighteen years of age.

The Xpert MTB/RIF Ultra test does not provide confirmation of rifampin susceptibility since mechanisms of rifampin resistance other than those detected by this device may exist that may be associated with a lack of clinical response to treatment.

Specimens that have both MTB-complex DNA and rifampin-resistance associated mutations of the *rpoB* gene detected by the Xpert MTB/RIF Ultra test should be considered for additional drug susceptibility testing.

The performance of the Xpert MTB/RIF Ultra test is dependent on operator proficiency and adherence to assay procedures. Assay procedural errors may cause false positive or false negative results. All device operators should have appropriate device training.

15 Clinical Performance

15.1 Clinical Study Design

The performance characteristics of the Xpert MTB/RIF Ultra test were evaluated for the detection of MTB-complex DNA and for the detection of RIF-resistance associated mutations in sputum specimens relative to results from culture (solid and/or liquid media) and drug susceptibility testing (DST), respectively. This multi-center study used prospective and archived direct (raw) sputum or concentrated sediment specimens collected from subjects 18 years or older. Subjects included pulmonary TB suspects on no TB treatment or less than 3 days of treatment within 6 months of the study start (TB suspects) as well as previously TB treated subjects who were suspected of multi-drug resistant TB (MDR TB suspects). The study was conducted worldwide (Belarus, Brazil, China, Georgia, Germany, India, Italy, Kenya, Peru, South Africa, Uganda, Vietnam and the United States). The sensitivity and specificity of the Xpert MTB/RIF Ultra test for MTB detection were evaluated using data from only the TB suspects; whereas the data from the MDR TB suspects were combined to evaluate the performance of RIF resistance.

The specimens came from study subjects, 61% male (n=1111), 35% female (n=648); for 4% (n=76) gender was unknown. They were from geographically diverse regions: 12% (n=217) were from the US (California, New York and Florida) and 88% (n=1618) were from countries outside the US (Belarus, Brazil, China, Georgia, Germany, India, Italy, South Africa, Kenya, Peru, Vietnam and Uganda). Of the 1835 specimens, 1228 were prospectively collected and 607 were from frozen archived specimen banks.

15.2 Xpert MTB/RIF Ultra Test Performance vs. MTB Culture

Up to three sputum specimens were collected from each study subject for use in the clinical study. For prospective specimens, the first sputum specimen was tested by the Xpert MTB/RIF Ultra test and the second two specimens were used for TB culture. For archived specimens, culture results were available from the standard of care method and Xpert MTB/RIF Ultra test was performed using the first specimen with sufficient volume. If the assay result was non-determinate (**ERROR**, **INVALID** or **NO RESULT**), the specimen was retested if there was sufficient volume. Overall, 1.0% of tested samples from eligible subjects (19/1854; 95% CI: 0.7, 1.6) were non-determinate. The acid fast bacilli (AFB) smear status for a subject was determined by Auramine-O (AO) fluorescent or Ziehl-Neelsen (ZN) smear stain from the specimen with the corresponding Xpert MTB/RIF Ultra test result. The MTB culture status for all subjects was defined based on the MTB culture result of all specimens collected within a seven day period for that subject.

The performance of the Xpert MTB/RIF Ultra test for detection of MTB relative to MTB culture, stratified by AFB smear status, is shown in the table below. The sensitivity in smear positive and smear negative specimens was 99.5% (426/428), 95% CI: 98.3, 99.9 and 73.3% (200/273), 95% CI: 67.7, 78.2, respectively. The overall specificity of the Xpert MTB/RIF Ultra test regardless of AFB smear was 95.5% (1222/1280), 95% CI: 94.2, 96.5. See tables below.

Table 4. Xpert MTB/RIF Ultra Test Performance vs. MTB Culture

| | | Smear/Culture | | | | |
|-------------------------|------------------|---------------|-------------|-------------------|-------------------|-------|
| | | Positive | | | Negative | Total |
| | | AFB Smear + | AFB Smear - | Overall Culture + | Overall Culture - | |
| Xpert MTB/ RIF Ultra | MTB DETECTED | 426 | 200 | 630 ^a | 58 | 688 |
| | MTB NOT DETECTED | 2 | 73 | 75 | 1222 | 1297 |
| | Total | 428 | 273 | 705 | 1280 | 1985 |

| | Smear/Culture | | | | Total |
|--|---------------|-------------|-------------------|-------------------|-------|
| | Positive | | | Negative | |
| | AFB Smear + | AFB Smear - | Overall Culture + | Overall Culture - | |
| Performance in Smear Positive: Sensitivity: 99.5% (426/428), 95% CI: 98.3, 99.9 | | | | | |
| Performance in Smear Negative: Sensitivity: 73.3% (200/273), 95% CI: 67.7, 78.2 | | | | | |
| Performance Overall: Sensitivity: 89.4% (630/705), 95% CI: 86.9, 91.4 | | | | | |
| Specificity: 95.5% (1222/1280), 95% CI: 94.2, 96.5 | | | | | |

^a Smear results were not available for 4 culture positive specimens.

The performance of the Xpert MTB/RIF Ultra test for detection of MTB relative to MTB culture, stratified by Non-US vs. US sites is shown in the table below. Among 1985 specimens, there were 1768 specimens from Non-US sites and 217 from US sites.

Table 5. Xpert MTB/RIF Ultra Test vs. MTB Culture by Non-US vs. US Sites

| | Non-US | | US | |
|------------------------------|----------------------|-----------------------|---------|-----------------------|
| | N | Percent 95% CI) | N | Percent 95% CI) |
| Sensitivity Smear Pos | 380/382 | 99.5% (98.1, 99.9) | 46/46 | 100.0% (92.3, 100) |
| Sensitivity Smear Neg | 180/245 | 73.5% (67.6, 78.6) | 20/28 | 71.4% (52.9, 84.7) |
| Overall Sensitivity | 564/631 ^a | 89.4% (86.7, 91.6) | 66/74 | 89.2% (80.1, 94.4) |
| Overall Specificity | 1080/1137 | 95.0% (93.6, 96.1) | 142/143 | 99.3% (96.1, 99.9) |

^a Smear results were not available for 4 culture positive specimens.

15.3 Xpert MTB/RIF Ultra Test Performance vs Culture by Smear Type

The performance of the Xpert MTB/RIF Ultra test for detection of MTB was determined relative to MTB culture in specimens with AFB smear performed by AO and ZN. Results are shown in the table below. Among 1985 specimens, there were 1810 specimens with AO smears and 175 with ZN smears.

Table 6. Performance of Xpert MTB/RIF Ultra Test vs. MTB Culture by Auramine O (AO) and Ziehl-Neelsen (ZN) Staining Methods

| | Auramine O Method | | Ziehl-Neelsen Method | |
|------------------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|
| | N | Percent (95% CI) | N | Percent (95% CI) |
| Sensitivity Smear Pos | 386/388 | 99.5% (98.1, 99.9) | 40/40 | 100% (91.2, 100) |
| Sensitivity Smear Neg | 153/219 | 69.9% (63.5, 75.6) | 47/54 | 87.0% (75.6, 93.6) |
| Overall Sensitivity | 543/611 ^a | 88.9% (86.1, 91.1) | 87/94 | 92.6% (85.4, 96.3) |
| Overall Specificity | 1145/1199 | 95.5% (94.2, 96.5) | 77/81 | 95.1% (88.0, 98.1) |

^a Smear results were not available for 4 culture positive specimens.

15.4 Xpert MTB/RIF Ultra Test Performance vs. Culture by Specimen Type

The performance of the Xpert MTB/RIF Ultra test for detection of MTB was determined relative to MTB culture in unprocessed sputum and concentrated sputum sediment specimens. Results are shown in the table below. Among 1985 specimens, there were 1543 unprocessed sputum specimens and 442 concentrated sputum sediment specimens.

Table 7. Xpert MTB/RIF Ultra Test vs. MTB Culture by Specimen Type

| | Direct Sputum | | Sputum Sediments | |
|------------------------------|----------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|
| | N | % (95% CI) | N | % (95% CI) |
| Sensitivity Smear Pos | 323/324 | 99.7% (98.3, 99.9) | 103/104 | 99.0% (94.8, 99.8) |
| Sensitivity Smear Neg | 168/229 | 73.4% (67.3, 78.7) | 32/44 | 72.7% (58.2, 83.7) |
| Overall Sensitivity | 495/557 ^a | 88.9% (86.0, 91.2) | 135/148 | 91.2% (85.6, 94.8) |
| Overall Specificity | 937/986 | 95.0% (93.5, 96.2) | 285/294 | 96.9% (94.3, 98.4) |

^a Smear results were not available for 4 culture positive specimens.

15.5 Xpert MTB/RIF Ultra Test Performance vs. Drug Susceptibility Testing for RIF

MTB positive culture isolates were tested for drug susceptibility (DST) to rifampin using the agar proportion method with Middlebrook or Lowenstein-Jensen media, the Thermo Scientific Sensititre™ Mycobacterium tuberculosis MIC Plate or the BD BACTEC™ MGIT™ 960 SIRE assay. The performance of the Xpert MTB/RIF Ultra test for detection of RIF-resistance associated mutations was determined relative to the DST results of the MTB culture isolates.

Results for the detection of RIF resistance associated mutations are reported by the Xpert MTB/RIF Ultra test only when the *rpoB* gene sequence of MTB-complex was detected by the device. The performance of RIF susceptibility/resistance are reported in the table below. Specimens with DST not done, **MTB NOT DETECTED** and **MTB DETECTED; RIF Resistance INDETERMINATE** were excluded from the analysis. Sixty-three (63) of 67 specimens with RIF indeterminate results were **MTB Trace DETECTED; RIF Resistance INDETERMINATE**.

Table 8. Xpert MTB/RIF Ultra Test Performance vs. DST

| Drug Susceptibility Test | | | | |
|--------------------------|---|--|-----------------|-------|
| | | RIF Resistant | RIF Susceptible | Total |
| Xpert MTB/ RIF Ultra | MTB DETECTED; RIF Resistance DETECTED | 128 | 12 ^a | 140 |
| | MTB DETECTED; RIF Resistance NOT DETECTED | 5 ^b | 314 | 319 |
| | Total | 133 | 326 | 459 |
| | | Sensitivity: 96.2% (128/133), 95% CI: 91.5, 98.4 | | |
| | | Specificity: 96.3% (314/326), 95% CI: 93.7, 97.9 | | |

^a Discrepant sequencing results: 11 of 12 RIF resistant, 1 of 12 not available.

^b Discrepant sequencing results: 4 of 5 RIF susceptible, 1 of 5 not available.

15.6 Xpert MTB/RIF Ultra Test Performance vs. the Xpert MTB/RIF Assay

One thousand five hundred ninety-four (1594) specimens were tested by both the Xpert MTB/RIF Ultra test and the Xpert MTB/RIF Assay. The overall percent agreement between the assays was 96.5% [(1538/1594) 95% CI: 95.5, 97.3]. The positive percent agreement and the negative percent agreement were 99.2% [(491/495) 95% CI: 97.9, 99.7] and 95.3%[(1047/1099) 95% CI: 93.8, 96.4], respectively.

15.7 Reproducibility

The reproducibility of the Xpert MTB/RIF Ultra test was evaluated at three sites using a panel of specimens comprised of MTB rifampin susceptible and resistant strains. The MTB positive specimens were prepared in simulated sputum matrix at low (~1X LoD) and moderate (2-3X LoD) concentrations. A negative panel member that consisted of simulated sputum matrix was also included. The panel of five samples were tested on six different days by two different operators two times per day at each of three sites (240 tests at each site = 2 operators x 6 days x 2 replicates x 2 runs per day). Three reagent kit lots of the Xpert MTB/RIF Ultra tests were used in the study. The percent agreement for each panel member is presented by site in Table 9.

Table 9. Summary of Reproducibility Results – Agreement by Study Site/Instrument

| Sample | Site 1 (GeneXpert Dx) | Site 2 (GeneXpert Dx) | Site 3 (Infinity-90) | % Total Agreement by Sample |
|--|--------------------------|--------------------------|----------------------|-----------------------------------|
| Negative | 98% (47/48) | 100% (48/48) | 100% (48/48) | 99.3%(143/144) |
| MTB Low Positive, RIF Resistant | 96% (46/48) | 96% (46/48) | 98% (47/48) | 96.5%(139/144) |
| MTB Moderate Positive, RIF Resistant | 100% (48/48) | 100% (48/48) | 100%(48/48) | 100% (144/144) |

| Sample | Site 1 (GeneXpert Dx) | Site 2 (GeneXpert Dx) | Site 3 (Infinity-90) | % Total Agreement by Sample |
|---|--------------------------|--------------------------|----------------------|-----------------------------|
| MTB Low Positive, RIF Sensitive | 100% (48/48) | 100% (48/48) | 98% (47/48) | 99.3%(143/144) |
| MTB Moderate Positive, RIF Sensitive | 100% (47/47) | 100% (48/48) | 100%(48/48) | 100% (143/143) |

The reproducibility of the Xpert MTB/RIF Ultra test was also evaluated in terms of the fluorescence signal expressed in cycle threshold (Ct) values for each target detected. The mean, standard deviation (SD), and coefficient of variation (CV) between- site, between- day, between-operator and within-run components for each panel member are presented in Table 10. A run is defined as the four samples per panel member tested by one operator at one site on one day.

16 Analytical Performance Characteristics

Table 10. Summary of Reproducibility Data

| Sample | | N | Mean Ct | Variance | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|-------|-----|---------|---------------|--------|------------|--------|-------------|--------|------------------|--------|------------------|--------|-------|--------|
| | | | | Between sites | | BetweenLot | | Between day | | Between Operator | | WithinRun/ Assay | | Total | |
| | | | | SD | CV (%) | SD | CV (%) | SD | CV (%) | SD | CV (%) | SD | CV (%) | SD | CV (%) |
| Negative | SPCCt | 144 | 25.7 | 0.00 | 0.0 | 0.30 | 1.1 | 0.00 | 0.0 | 0.70 | 2.8 | 1.40 | 5.5 | 1.60 | 6.3 |
| MTB Low Positive, RIF Resistant | ICCT | 144 | 20.0 | 0.00 | 0.0 | 0.20 | 1.1 | 0.00 | 0.0 | 0.40 | 2.0 | 0.90 | 4.6 | 1.00 | 5.1 |
| | rpo1C | 141 | 31.0 | 0.00 | 0.0 | 0.50 | 1.6 | 0.00 | 0.0 | 0.60 | 2.0 | 2.20 | 7.2 | 2.40 | 7.7 |
| | rpo2C | 141 | 29.8 | 0.20 | 0.7 | 0.40 | 1.4 | 0.00 | 0.0 | 0.80 | 2.5 | 2.10 | 7.1 | 2.30 | 7.7 |
| | rpo3C | 139 | 33.8 | 0.20 | 0.6 | 0.60 | 1.9 | 0.00 | 0.0 | 0.70 | 2.0 | 2.00 | 5.9 | .20 | 6.5 |
| | rpo4C | 141 | 30.4 | 0.80 | 2.5 | 0.50 | 1.7 | 0.00 | 0.0 | 0.80 | 2.5 | 2.50 | 8.4 | 2.80 | 9.2 |
| MTB Moderate Positive, RIF Resistant | ICCT | 144 | 18.4 | 0.30 | 1.4 | 0.00 | 0.0 | 0.10 | 0.5 | 0.10 | 0.3 | 0.70 | 3.7 | 0.80 | 4.1 |
| | rpo1C | 143 | 28.3 | 0.40 | 1.5 | 0.00 | 0.0 | 0.50 | 1.8 | 0.00 | 0.0 | 1.80 | 6.4 | 1.90 | 6.8 |
| | rpo2C | 144 | 27.2 | 0.50 | 1.8 | 0.00 | 0.0 | 0.50 | 1.8 | 0.00 | 0.0 | 1.80 | 6.7 | 1.90 | 7.1 |
| | rpo3C | 143 | 31.1 | 0.10 | 0.4 | 0.00 | 0.0 | 0.50 | 1.6 | 0.00 | 0.0 | 1.70 | 5.6 | 1.80 | 5.8 |
| | rpo4C | 144 | 27.2 | 0.80 | 3.1 | 0.00 | 0.0 | 0.70 | 2.4 | 0.00 | 0.0 | 2.20 | 8.0 | 2.40 | 8.9 |
| MTB Low Positive, RIF Sensitive | ICCT | 143 | 23.7 | 0.00 | 0.0 | 0.20 | 0.6 | 0.40 | 1.6 | 0.00 | 0.0 | 1.70 | 7.4 | 1.80 | 7.6 |
| | rpo1C | 130 | 30.2 | 0.10 | 0.3 | 0.00 | 0.0 | 0.90 | 3.0 | 0.00 | 0.0 | 2.60 | 8.4 | 2.70 | 9.0 |
| | rpo2C | 130 | 29.3 | 0.00 | 0.0 | 0.00 | 0.0 | 0.80 | 2.6 | 0.00 | 0.0 | 2.40 | 8.1 | 2.50 | 8.5 |
| | rpo3C | 130 | 31.5 | 0.00 | 0.0 | 0.00 | 0.0 | 0.80 | 2.6 | 0.20 | 0.7 | 2.30 | 7.4 | 2.50 | 7.8 |
| | rpo4C | 120 | 36.1 | 0.30 | 0.9 | 0.40 | 1.1 | 0.00 | 0.0 | 0.50 | 1.4 | 2.10 | 5.7 | 2.20 | 6.1 |
| MTB Moderate Positive, RIF Sensitive | ICCT | 143 | 21.8 | 0.10 | 0.6 | 0.00 | 0.0 | 0.20 | 1.1 | 0.00 | 0.0 | 1.20 | 5.4 | 1.20 | 5.5 |
| | rpo1C | 142 | 27.6 | 0.20 | 0.7 | 0.00 | 0.0 | 0.30 | 1.2 | 0.00 | 0.0 | 2.00 | 7.2 | 2.00 | 7.3 |
| | rpo2C | 141 | 26.7 | 0.00 | 0.0 | 0.40 | 1.4 | 0.00 | 0.0 | 0.10 | 0.2 | 1.60 | 5.9 | 1.60 | 6.1 |
| | rpo3C | 141 | 28.9 | 0.00 | 0.0 | 0.30 | 1.1 | 0.00 | 0.0 | 0.50 | 1.7 | 1.70 | 5.7 | 1.70 | 6.0 |
| | rpo4C | 140 | 33.9 | 0.70 | 2.0 | 0.60 | 1.7 | 0.00 | 0.0 | 0.00 | 0.0 | 2.00 | 5.9 | 2.20 | 6.5 |

16.1 Interfering Substances

A study was performed in artificial sputum matrix to assess the effects of potential interfering substances with the Xpert MTB/RIF Ultra test. A total of 32 potentially interfering substances were evaluated. Potentially endogenous interfering substances may include, but are not limited to, blood, pus (white blood cells), cells from the respiratory tract, mucin, human DNA, and gastric acid from the stomach. Other potentially interfering substances may include anesthetics, antibiotics, antibacterial, anti-tuberculosis drugs, anti-viral drugs, bronchodilators, inhaled bronchodilators, live intranasal influenza virus vaccine, germicidal mouthwash, specimen processing reagents, *Pneumocystis jiroveci* medication, homeopathic allergy relief medications, nasal corticosteroids, nasal gels, nasal sprays, oral anesthetics, oral expectorants, neutralizing buffers, and tobacco. These substances are listed in Table 11 with active ingredients and concentrations tested shown. Positive and negative samples were included in this study. Positive samples were tested near at 3 times the analytical limit of detection using BCG cells in replicates of 8. Negative samples, comprised of the substance absent the MTB strain, were tested per substance in replicates of 8 to determine the effect on the performance of the sample processing control (SPC).

No inhibitory effect was observed for any of the 32 potentially interfering substances tested (Table 11).

Table 11. Interfering Substances

| Substance | Description/Active Ingredient | Concentration Tested |
|---------------------------------------|--|--|
| Blood | Blood (human) | 5% (v/v) |
| Germicidal Mouthwash | Chlorhexidine gluconate (0.12%), 20% solution | 20% (v/v) |
| Specimen Processing Reagents | Cetylpyridinium chloride, 1% in 2% NaCl | 0.5% (v/v) in 1% NaCl |
| Specimen Processing Reagents | Cetylpyridinium chloride, 1% in 2% NALC | 0.5% (v/v) in 1% NALC |
| Specimen Processing Reagents | Cetylpyridinium chloride, 1% in 2% NALC plus 25 mM Citrate | 0.5% (v/v) in 1% NALC plus 12.5 mM Citrate |
| Gastric Acid | pH 3 to 4 solution in water, neutralized with sodium bicarbonate | 100% (v/v) |
| Human DNA/Cells | HELA 229 | 10 ⁶ cells/mL |
| Antimycotic; Antibiotic | Nystatin oral suspension, 20% | 20% (v/v) |
| White Blood Cells (human) | WBC/Pus matrix (30% buffy coat; 30% plasma; 40% PBS) | 100% (v/v) |
| Anesthetics (endotracheal intubation) | Lidocaine HCl 4% | 30% (v/v) |
| Nebulizing solutions | NaCl 5% (w/v) | 5% (w/v) |
| Mucin | Mucin 5% (w/v) | 5% (w/v) |
| Antibacterial, systemic | Levofloxacin 25 mg/mL | 5 mg/mL (w/v) |
| Nasal corticosteroids | Fluticasone 500 mcg/spray | 5 µg/mL (w/v) |
| Inhaled bronchodilators | Albuterol Sulfate 2.5 mg/3 mL | 75 µg/mL (w/v) |
| Oral anesthetics | Orajel (20% Benzocaine) | 5% (w/v) |
| Anti-viral drugs | Acyclovir, IV 50 mg/mL | 50 µg/mL (w/v) |
| Antibiotic, nasal ointment | Neosporin (400U Bacitracin, 3.5 mg Neomycin, 5000U Polymyxin B) | 5% (w/v) |
| Tobacco | Nicogel (40% tobacco extract) | 0.5% (w/v) |
| Anti-tuberculosis drugs | Streptomycin 1 mg/mL | 25 µg/mL (w/v) |

| Substance | Description/Active Ingredient | Concentration Tested |
|---|---|----------------------|
| Anti-tuberculosis drugs | Ethambutol 1 mg/mL | 50 µg/mL (w/v) |
| Anti-tuberculosis drugs | Isoniazid 1 mg/mL | 50 µg/mL (w/v) |
| Oral expectorants | Guaifenesin (400mg/tablet) | 5 mg/mL (w/v) |
| Anti-tuberculosis drugs | Pyrazinamide 10 mg/mL | 10 µg/mL (w/v) |
| Nasal gel (Homeopathic) | Zicam gel | 50% (w/v) |
| Nasal spray | Phenylephrine 0.5% | 1% (w/v) |
| Anti-tuberculosis drugs | Rifampicin 1 mg/mL | 25 µg/mL (w/v) |
| Allergy relief medicine (Homeopathic) | Tea tree oil (<5% Cineole, >35% Terpinen- 4-01) | 0.5% (w/v) |
| Live intranasal influenza virus vaccine | Live influenza virus vaccine FluMist | 5% (w/v) |
| <i>Pneumocystis jiroveci</i> medication | Pentamidine | 300 ng/mL (w/v) |
| Bronchodilator | Epinephrine (injectable formulation) | 1 mg/mL (w/v) |
| Anti-tuberculosis drugs | Amoxicillin | 25 µg/mL (w/v) |

16.2 Analytical Sensitivity (Limit of Detection)

Studies were performed to determine the analytical sensitivity or Limit of Detection (LoD) of the Xpert MTB/RIF Ultra test using *Mycobacterium tuberculosis* strain H37Rv and *Mycobacterium bovis* BCG (Bacille Calmette-Guerin) diluted in human sputum and human sputum sediment. An MTB positive result is based on the detection of the IS1081/IS6110 targets.

Studies were also performed to determine the analytical sensitivity or Limit of Detection of the Xpert MTB/RIF Ultra test for detection of RIF resistance using a well characterized clinical *Mycobacterium tuberculosis* rifampin-resistant strain (TDR125) bearing a D516V mutation in the 81-base pair “core” region of the *rpoB* gene diluted in human sputum and human sputum sediment.

The LoD is the lowest concentration reported in CFU/mL that can be reproducibly distinguished from negative samples with 95% confidence. Replicates of at least 20 for two strains were evaluated at five to eight concentrations over 3 days and the LoD was determined using probit analysis. The claimed LoD are summarized in the table below.

Table 12. Probit Analysis Data and Claimed LoD in CFU/mL

| Mycobacteria species | Specimen Type | Claimed LoD |
|--------------------------------|-----------------|-------------|
| <i>M. bovis</i> (BCG) | Sputum | 30 |
| | Sputum Sediment | 21 |
| <i>M. tuberculosis</i> (H37Rv) | Sputum | 12 |
| | Sputum Sediment | 25 |

Table 13. Probit Analysis Data and Claimed RIF Resistance LoD in CFU/mL

| Mycobacteria species | Specimen Type | Claimed LoD |
|---------------------------------|-----------------|-------------|
| <i>M. tuberculosis</i> (TDR125) | Sputum | 1093 |
| | Sputum Sediment | 4000 |

16.3 Analytical Specificity (Exclusivity)

Cultures of 30 nontuberculous mycobacteria (NTM) strains were tested with the Xpert MTB/RIF Ultra test. Three replicates of each isolate were spiked into buffer and tested at a concentration of $\geq 10^7$ CFU/mL. See Table 14.

Table 14. NTM Strains Tested for Specificity

| | |
|--|--|
| <i>Mycobacterium avium</i> subsp. <i>avium</i> | <i>Mycobacterium scrofulaceum</i> |
| <i>Mycobacterium celatum</i> | <i>Mycobacterium simiae</i> |
| <i>Mycobacterium chelonae</i> | <i>Mycobacterium szulgai</i> |
| <i>Mycobacterium gordonae</i> | <i>Mycobacterium thermoresistibile</i> |
| <i>Mycobacterium haemophilum</i> | <i>Mycobacterium triviale</i> |
| <i>Mycobacterium abscessus</i> | <i>Mycobacterium vaccae</i> |
| <i>Mycobacterium asiaticum</i> | <i>Mycobacterium xenopi</i> |
| <i>Mycobacterium flavescens</i> | <i>Mycobacterium smegmatis</i> |
| <i>Mycobacterium fortuitum</i> subsp. <i>fortuitum</i> | <i>Mycobacterium interjectum</i> |
| <i>Mycobacterium gastri</i> | <i>Mycobacterium peregrinum</i> |
| <i>Mycobacterium genavense</i> | <i>Mycobacterium mucogenicum</i> |
| <i>Mycobacterium intracellulare</i> | <i>Mycobacterium goodii</i> |
| <i>Mycobacterium kansasii</i> | <i>Mycobacterium shimodei</i> |
| <i>Mycobacterium malmoense</i> | <i>Mycobacterium phlei</i> |
| <i>Mycobacterium marinum</i> | <i>Mycobacterium terrae</i> |

Under the conditions of the study, all of the NTM isolates were reported as **MTB NOT DETECTED**. Positive and negative controls were included in the study. The specificity was 100%.

Additionally, in order to determine if high concentrations of NTM would interfere with the detection of low levels (3X LoD), of TB, six representative strains of the strains listed in Table 14 were mixed with the TB strain H37Rv and with *M. bovis* in sputum to a final concentration of 10^6 CFU/mL NTM and 36 CFU/mL *M. tuberculosis* H37Rv and 90 CFU/mL of *M. bovis* respectively.

NTM strains tested for ability to interfere with TB (H37Rv) detected included:

- *M. abscessus*, ATCC 19977
- *M. avium* National Jewish Hospital clinical isolates
- *M. celatum*, National Jewish Hospital clinical isolates
- *M. kansasii*, ATCC 12478
- *M. goodii*, ATCC 14470
- *M. intracellulare*, National Jewish Hospital clinical isolates

The tested NTM strains did not interfere with the detection of 36 CFU/mL of *M. tuberculosis* (H37Rv) nor 90 CFU/mL of *M. bovis*; thus, the signals were the same as when H37Rv was tested alone.

16.4 Species/Strains Tested for Specificity

The following microorganisms including Gram-negative bacteria, Gram-positive bacteria, fungal organisms, viruses and yeast were tested for false positivity in the Xpert MTB/RIF Ultra test. The replicates of each isolate were spiked onto buffer and tested at a concentration of $\geq 10^7$ CFU/mL (bacteria and fungal strains) or $\geq 10^6$ copies/mL (genomic DNA for bacteria and fungi) and $\geq 10^5$ TCID₅₀/mL (virus strains).

Table 15. Species and Strains

| | | |
|--|---|---|
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | <i>Respiratory Syncytial Virus Type B</i> |
| <i>Aspergillus fumigatus</i> | <i>Moraxella catarrhalis</i> | <i>Rhinovirus</i> |
| <i>Candida albicans</i> | <i>Neisseria meningitidis</i> | <i>Staphylococcus aureus</i> |
| <i>Chlamydomonas pneumoniae</i> | <i>Neisseria mucosa</i> | <i>Staphylococcus epidermidis</i> |
| <i>Citrobacter freundii</i> | <i>Nocardia asteroides</i> | <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |
| <i>Corynebacterium xerosis</i> | <i>Parainfluenza Virus Type 1</i> | <i>Streptococcus agalactiae</i> |
| <i>Coronavirus</i> | <i>Parainfluenza Virus Type 2</i> | <i>Streptococcus mitis</i> |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | <i>Parainfluenza Virus Type 3</i> | <i>Streptococcus mutans</i> |
| <i>Escherichia coli</i> | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | <i>Streptococcus pneumoniae</i> |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | <i>Respiratory Syncytial Virus Type A</i> | <i>Streptococcus pyogenes</i> |
| <i>Human metapneumovirus (hMPV) 16 Type A1</i> | | |

Under the conditions of the study, all of the microorganisms tested were reported as **MTB NOT DETECTED**. Positive and negative controls were included in the study. The specificity was 100%.

16.5 Analytical Inclusivity

Thirty-seven MTB-complex strains consisting of 16 rifampin-susceptible strains with a wild-type *rpoB* core region and 21 rifampin-resistant strains were tested using the Xpert MTB/RIF Ultra test. DNA samples from a total of 37 MTB strains were tested on the GeneXpert using an Xpert MTB/RIF Ultra protocol modified for DNA testing. The final reaction components and PCR cycling conditions were unchanged from the protocol designed for patient sample testing. Twelve of the strains were from the WHO/TDR collection and 6 from the laboratory collection at Rutgers University. Collectively these strains represent isolates from 8 countries and contained 21 RIF-resistant isolates comprised of single, double and one triple *rpoB* core region mutations. The samples were tested by adding 100 µL of the DNA sample to the lysate chamber of the cartridge. The negative reactions used buffer as the sample. The assay correctly identified all 16 wild-type strains and correctly identified rifampin resistance in 18 of 21 strains resistant to rifampin with mutations in the *rpoB* core region. Indeterminate rifampin results were obtained for 3 mutant strains. *M. caprae* and *M. pinnipedii* were not evaluated as a part of this study.

16.6 Analytical Inactivation of Mycobacteria in Sputum Samples

The disinfection capability of the Xpert MTB/RIF Ultra sample reagent was determined using a standardized quantitative tuberculocidal culture method.¹² Samples of sputum were spiked with a high concentration of viable *M. bovis*, mixed with sample reagent at a ratio of 2:1, and incubated for 15 minutes. Following incubation the sample reagent/sputum mixture was neutralized by dilution and filtration and then cultured. The viability of the *M. bovis* organisms from the treated sputum was reduced by at least 6 logs relative to the un-treated control.

Each laboratory must determine the effectiveness of the sample reagent disinfection properties using their own standardized methods and must adhere to recommended biosafety regulations.

17 References

1. WHO report 2018. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1>.
2. WHO Global TB Report 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf>.
3. Anti-tuberculosis resistance in the world: fourth global report. WHO/HTM/TB/2008.394.
4. Morris SL, Bai GH, Suffys P, Portillo-Gomez L, Fairchok M, Rouse D. Molecular mechanisms of multidrug resistance in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Dis*. 1995. 171:954-60.
5. Rattan A, Kalia A, Ahmad N. 1998. Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*: Molecular Perspectives, *Emerging Infectious Diseases*, Vol.4 No.2, <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol4no2/rattan.htm>.
6. Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2008: Drug-Resistant Tuberculosis, A Survival Guide for Clinicians, Second Edition.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. 1993. Richmond JY and McKinney RW (eds). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
9. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2007).
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazardous Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpart Z).
11. Kent PT, Kubica GP. 1985. Public Health Mycobacteriology—*A Guide for Level III Laboratory*, Centers of Disease Control, Atlanta, Publication no. PB 86-216546.
12. Banada, P. et al. Containment of Bioaerosol Infection Risk by the Xpert MTB/RIF Assay and Its Applicability to Point-of-Care Settings. *Journal of Clinical Microbiology*. 2010. 48:10. 3551-3557.

18 Cepheid Headquarters Locations

Corporate Headquarters

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

European Headquarters

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

19 Technical Assistance

Before Contacting Us

Collect the following information before contacting Cepheid Technical Support:

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

United States Technical Support




















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

France Technical Support

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

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

20 Table of Symbols

| Symbol | Meaning |
|---|---|
|  | Catalog number |
|  | <i>In vitro</i> diagnostic medical device |
|  | Do not reuse |
|  | Batch code |
|  | Consult instructions for use |
|  | Caution |
|  | Manufacturer |
|  | Country of manufacture |
|  | Contains sufficient for <i>n</i> tests |
|  | Control |
|  | Expiration date |
|  | CE marking – European Conformity |
|  | Temperature limitation |
|  | Biological risks |
|  | Flammable liquids |
|  | Skin corrosion |
|  | Reproductive and organ toxicity |
|  | Authorized Representative in Switzerland |
|  | Importer |



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna,
Sweden



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



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



21 Revision History

| Section | Description of Change |
|------------------|---|
| Table of Symbols | Added CH REP and Importer symbols and definitions to Table of Symbols. Added CH REP and Importer information with Switzerland address. |
| Revision History | Updated revision history table. |

Xpert[®] MTB/RIF Ultra

REF

GXMTB/RIF-ULTRA-10

GXMTB/RIF-ULTRA-50

Инструкция по применению

Набор реагентов для высокочувствительного обнаружения *in vitro* ДНК микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*) и определения резистентности к рифампицину Xpert MTB/RIF Ultra методом ПЦР в режиме реального времени

This document is a translation of the English document 301-5987, Rev. K.

Данная инструкция по применению представляет собой перевод с английского языка инструкции по применению 301-5987, ред. К.



Cepheid[®]

Медицинское изделие
для диагностики *in vitro*



301-5987-RU-RU, Ред. К 2024-04 г.

Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid®, the Cepheid logo, GeneXpert® and Xpert® are trademarks of Cepheid. Windows® is a trademark of Microsoft Corporation.

Sensititre™ is a trademark of Thermo Fisher Scientific Inc.

BD BACTEC™ and MGIT™ are trademarks of Becton, Dickinson and Company

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

© 2020-2024 Cepheid. All rights reserved.

Заявления о товарных знаках, патентах и авторском праве

Cepheid®, логотип Cepheid, GeneXpert® и Xpert® являются товарными знаками компании Cepheid.

Windows® является товарным знаком корпорации Microsoft Corporation.

Sensititre™ является товарным знаком корпорации Thermo Fisher Scientific Inc.

BD BACTEC™ и MGIT™ являются товарными знаками компании Becton, Dickinson and Company

В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИОБРЕТЕНИЯ ДАННОГО ПРОДУКТА ПОКУПАТЕЛЬ ПОЛУЧАЕТ НЕ ПОДЛЕЖАЩЕЕ ПЕРЕДАЧЕ ПРАВО НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОДУКТА В СООТВЕТСТВИИ С НАСТОЯЩЕЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. НИКАКИЕ ИНЫЕ ПРАВА НЕ ПРЕДОСТАВЛЯЮТСЯ НИ В ЯВНОЙ, НИ В ПОДРАЗУМЕВАЕМОЙ ФОРМЕ ИЛИ В СЛУЧАЕ ЛИШЕНИЯ ПРАВА ВОЗРАЖЕНИЯ. КРОМЕ ТОГО, ДАННЫЙ ПРОДУКТ ПРИОБРЕТАЕТСЯ БЕЗ ПРАВА НА ПЕРЕПРОДАЖУ.

© 2020-2024 Cepheid. Все права защищены.



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden (Швеция)

Xpert[®] MTB/RIF Ultra

Медицинское изделие для диагностики *in vitro*

1 Фирменное название

Xpert[®] MTB/RIF Ultra

2 Наименование медицинского изделия

Набор реагентов для высокочувствительного обнаружения *in vitro* ДНК микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*) и определения резистентности к рифампицину Xpert MTB/RIF Ultra методом ПЦР в режиме реального времени (далее по тексту тест Xpert MTB/RIF Ultra).

3 Назначение

Набор реагентов Xpert MTB/RIF Ultra, выполняемый на системе GeneXpert, представляет собой диагностический тест *in vitro*, основанный на полуколичественной гнездовой полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени и применяемый с целью обнаружения ДНК *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) complex в пробах необработанной мокроты или концентрированных осадках, полученных из индуцированной или спонтанной мокроты. В образцах, в которых обнаружены *Mycobacterium tuberculosis complex*, тест Xpert MTB/RIF Ultra также позволяет выявлять мутации гена *rpoB* с 510 по 533 кодон, связанные с устойчивостью к рифампицину.

Тест Xpert MTB/RIF Ultra предназначен для анализа образцов пациентов, у которых туберкулез (ТБ) подозревается на основании клинических данных, и которые не получали противотуберкулезной терапии или продолжительность терапии составила менее 3 дней за последние 6 месяцев. Тест предназначен для применения в качестве вспомогательного при диагностике туберкулеза легких, совместно с клиническими и другими лабораторными данными.

4 Краткие сведения и разъяснения

Около 2 миллиардов человек по всему миру инфицированы МБТ.¹ В 2016 г. отмечено 10,4 миллионов случаев активной формы туберкулеза, а число погибших от туберкулеза составило 1,7 миллиона человек.² Заражение легочным туберкулезом происходит через воздух, что позволяет возбудителю легко распространяться. Учитывая инфекционную природу легочного туберкулеза, важным элементом лечения и контроля ТБ является быстрая и точная диагностика.

Лечение заключается в длительном приеме нескольких лекарств, и обычно такое лечение бывает высокоэффективным. Однако штаммы *M. tuberculosis* могут приобретать устойчивость к одному или нескольким препаратам, что существенно затрудняет излечение. Четырьмя широко применяемыми препаратами противотуберкулезной терапии первого ряда являются изониазид (INH), рифампин (также называется рифампицин, RIF), этамбутол (EMB) и пиразинамид (PZA). Согласно данным ВОЗ, устойчивость к рифампицину редко бывает изолированной, и обычно она указывает на устойчивость к ряду других противотуберкулезных препаратов.³ Устойчивость к рифампицину чаще всего

наблюдается у штаммов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) — то есть устойчивых и к рифампицину и к изониазиду. Сообщается, что в таких изолятах ее частота может превышать 95%.^{4,5,6} Устойчивость к рифампицину или к другим препаратам первого ряда обычно указывает на необходимость определения чувствительности ко всем препаратам, включая препараты второго ряда терапии.

Обнаружение, при помощи молекулярных методов, ТБ и мутаций гена *rpoB*, связанных с устойчивостью к рифампицину, существенно ускоряет диагностику туберкулеза, вызванного чувствительными к препаратам микобактериями, и МЛУ-ТБ. Благодаря тесту Xpert MTB/RIF Ultra это можно сделать менее чем за 80 минут, используя образцы необработанной мокроты или подготовленные образцы осадка мокроты. Быстрое обнаружение МБТ и устойчивости к рифампицину позволяет врачу принимать важнейшие решения относительно лечения вскоре после начала обследования пациента.

5 Принципы выполнения анализа


В приборах системы GeneXpert объединены и автоматически выполняются следующие процессы: подготовка проб, амплификация нуклеиновых кислот и выявление целевых последовательностей в простых и сложных пробах с использованием ПЦР в реальном времени и обнаружения пиков плавления. Система состоит из анализатора, персонального компьютера, сканера штрих-кодов и предустановленного программного обеспечения для управления процессом анализа проб пациентов и просмотра результатов. Для работы с системой требуются одноразовые картриджи GeneXpert, которые содержат реактивы для ПЦР и в которых происходит ПЦР. Поскольку картриджи представляют собой замкнутые системы, вероятность перекрестной контаминации между пробами сводится к минимуму. Полное описание системы представлено в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity*.

Тест Xpert MTB/RIF Ultra содержит реактивы для обнаружения МБТ и устойчивости к рифампицину, а также контроль обработки образца (Sample Processing Control, SPC), предназначенный для контроля адекватности обработки целевых бактерий, выявления ингибиторов в среде, где происходит ПЦР, и последующего обнаружения пиков плавления. Контроль качества зондов (Probe Check Control, PCC) предназначен для проверки правильности регидратации реактивов, заполнения пробирки для проведения ПЦР в картридже, целостности зондов и стабильности красителя.

Праймеры теста Xpert MTB/RIF Ultra амплифицируют целевые последовательности, представляющие собой участок гена *rpoB*, содержащий «центральный» регион из 81 пар оснований и участки многокопийных встраивающихся элементов *IS1081* и *IS6110*. Анализ кривых плавления четырех зондов *rpoB* позволяет отличить консервативную последовательность микобактерии «дикого типа» от мутаций центрального региона, связанных с устойчивостью к рифампицину. Применение зондов к двум встраивающимся элементам способствуют обнаружению *Mycobacterium tuberculosis* complex, так как целевые последовательности многокопийных встраивающихся элементов присутствуют в большинстве штаммов ТБ.

6 Реактивы и приборы

6.1 Материалы, входящие в комплект поставки

 Набор реагентов Xpert MTB/RIF Ultra содержат достаточно реактивов для обработки 10 или 50 проб. В наборы входят указанные ниже компоненты.

| | | |
|---|--|--|
| 1. Картриджи Xpert MTB/RIF Ultra со встроенными реакционными пробирками | 10 в каждом наборе | 50 в каждом наборе |
| <ul style="list-style-type: none">Гранулы 1 и гранулы 2 (лиофилизированные)Гранулы 3 (лиофилизированные)Реактив 1Реактив 2 | <p>по 2 каждого из типов в одном картридже</p> <p>1 каждого из типов в одном картридже</p> <p>4 мл в каждом картридже</p> <p>4 мл в каждом картридже</p> | <p>по 2 каждого из типов в одном картридже</p> <p>1 каждого из типов в одном картридже</p> <p>4 мл в каждом картридже</p> <p>4 мл в каждом картридже</p> |
| 2. Флаконы реактивов образца Xpert MTB/RIF | 10 | 50 |
| <ul style="list-style-type: none">Реактив для проб | 8 мл в одном флаконе | 8 мл в одном флаконе |
| 3. Одноразовые пипетки для переноса | 12 в каждом наборе | 60 в каждом наборе |
| 4. Компакт-диск содержащий | 1 | 1 |
| <ul style="list-style-type: none">Инструкция по применениюФайлы с описанием теста (ADF)Инструкция по импортированию файла ADF в программное обеспечение GeneXpert | | |
| 5. Инструкция по применению | 1 | 1 |

| | |
|------------|---|
| Примечание | Цвет реактива для проб может варьироваться от бесцветного до желтого или янтарного. Цвет может становиться более интенсивным со временем, но он не влияет на рабочие характеристики реактива. |
| Примечание | Паспорта безопасности вещества (Safety Data Sheet, SDS) можно найти по адресам www.cepheid.com или www.cepheidinternational.com , на вкладке ПОДДЕРЖКА (SUPPORT). |
| Примечание | Для изготовления бычьего сывороточного альбумина (БСА), входящего в состав гранул данного изделия, использовалась только плазма бычьей крови животных, выращенных в США. В пищу быков не добавлялись белки, полученные из тканей жвачных животных, а также другие белки животного происхождения; всех животных обследовали до и после забоя. Во время производства не происходило смешивания сырья с другими материалами животного происхождения. |

Примечание

На пипетки для переноса нанесено одно деление, показывающее минимальный объем обработанной пробы, которую необходимо перенести в картридж. Пипетки следует применять только с этой целью. Все остальные пипетки должны предоставляться лабораторией.

6.2 Хранение и обращение



- Храните картриджи Xpert MTB/RIF Ultra при температуре от 2 °C до 28 °C в условиях окружающей среды.
- Не открывайте крышку картриджа до тех пор, пока не будете готовы начать выполнение анализа.



- Не используйте реактивы или картриджи с истекшим сроком годности.

Изделия, хранившиеся с нарушением регламентированного режима, применению не подлежат.

6.2.1 Хранение (стабильность) после открытия

Неприменимо.

6.2.2. Хранение (стабильность) (имитация условий транспортировки)



Следует перевозить в оригинальной упаковке производителя, защищающей продукцию от внешних воздействий, на всех видах транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозок, действующими на транспорте данного вида при температуре 2 °C до 28 °C в течение всего срока годности.

6.2.3. Срок годности

Срок годности 18 месяцев.

7 Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

- Система GeneXpert Dx или GeneXpert Infinity (каталожный номер зависит от конфигурации): прибор GeneXpert, компьютер, сканер штрих-кодов и руководство оператора
 - Для системы GeneXpert Dx: Программное обеспечение версии 4.7b или выше
 - Для системы GeneXpert Infinity: Программное обеспечение версии 6.4b или выше
- Принтер: если необходим принтер, обратитесь к торговому представителю компании Cepheid, чтобы организовать приобретение рекомендованного принтера.
- Герметичные стерильные контейнеры для сбора с закручивающейся крышкой (ПУ № ФСЗ 2010/06000 от 06.06.2016)
- Одноразовые перчатки
- Этикетки и (или) нестираемый маркер
- Стерильные пипетки для обработки пробы (ПУ № ФСЗ 2010/06000 от 06.06.2016)

8 Предупреждения, меры предосторожности и опасные химические факторы

8.1 Предупреждения и меры предосторожности




- При работе со всеми биологическими образцами, в том числе и с использованными картриджами, следует считать их способными к переносу возбудителей инфекционных заболеваний. Поскольку часто невозможно предугадать, что может переносить инфекцию, обращение со всеми биологическими образцами требует соблюдения стандартных мер предосторожности. Методические рекомендации по обращению с образцами предоставляются агентством «Центры по контролю и профилактике заболеваний США» (U.S. Centers for Disease Control and Prevention)⁷ и «Институтом клинических и лабораторных стандартов» (Clinical and Laboratory Standards Institute)⁸. В соответствии с СанПиНом 2.1.7.2790-10 “Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами” (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 9 декабря 2010 г. N 163).
 - При работе с пробами и реактивами необходимо надевать одноразовые защитные перчатки, лабораторные халаты и средства индивидуальной защиты глаз. После работы с пробами и реактивами теста необходимо тщательно вымыть руки.
 - Следуйте принятым в учреждении процедурам техники безопасности по работе с химическими веществами и обращению с биологическими образцами.
 - Не заменяйте реактивы теста Xpert MTB/RIF Ultra другими реактивами.
 - Крышку картриджа Xpert MTB/RIF Ultra разрешается открывать только для внесения подготовленной пробы.
 - Не используйте картридж, если он упал после извлечения из набора.
 - Не используйте картридж, который падал или который встряхивали или с разлившимся содержимым после внесения подготовленной пробы. Встряхивание или падение картриджа после вскрытия его крышки может привести к получению сомнительных результатов.
 - Не размещайте этикетку с идентификационным номером образца на крышке картриджа или на этикетке со штрих-кодом.
 - Не использовать картридж с влажной поверхностью или с предположительно нарушенной герметичностью крышки.
 - Не использовать картридж с поврежденной реакционной пробиркой.
 - При одновременной работе с несколькими пробами следует открыть только один картридж, ввести смесь «реактив для проб — подготовленная проба», закрыть картридж, и только потом переходить к обработке следующей пробы. Перчатки подлежат замене перед работой с каждой следующей пробой.
- ②
- Все картриджи Xpert MTB/RIF Ultra предназначены для проведения одного теста. Не использовать повторно уже применявшиеся для анализа картриджи.
 - Чтобы избежать загрязнения образцов и реактивов следует соблюдать принципы надлежащей лабораторной практики и менять перчатки перед работой с каждым следующим образцом. Регулярно очищайте рабочую поверхность / рабочие зоны 10% раствором гипохлорита натрия, затем

повторно протирайте поверхность 70% этиловым или изопропиловым спиртом до и после работы с образцами.

- Биологические образцы, устройства для переноса и использованные картриджи следует считать возможными переносчиками возбудителей инфекционных заболеваний, и они требуют соблюдения стандартных мер предосторожности. Для правильного удаления в отходы использованных картриджей и неиспользованных реактивов выполняйте принятые в вашем учреждении правила защиты окружающей среды. Эти материалы могут иметь свойства химически опасных отходов и требовать выполнения особых национальных или региональных процедур удаления в отходы. Если принятые в стране или регионе правила не дают ясных указаний по правильному удалению в отходы, биологические образцы и использованные картриджи следует удалять в отходы с соблюдением правил ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) относительно обращения с медицинскими отходами и их удаления.

8.2 Опасные химические факторы^{9,10}

Реактив для проб:

- Содержит изопропиловый спирт
- Содержит гидроксид натрия
- Сигнальное слово: ОПАСНО!
- Символы опасности СГС ООН: 
- **Заявления об опасности СГС ООН**
 - Воспламеняющаяся жидкость и пар.
 - Вызывает серьезные ожоги кожи и повреждение глаз.
 - Вызывает тяжелое повреждение глаз.
 - Предположительно вызывает генетические дефекты.
 - Предположительно неблагоприятно влияет на способность к деторождению или на развивающийся плод.
 - Может вызвать повреждение органов при длительном или повторном воздействии.
- **Меры предосторожности СГС ООН**
 - **Профилактика**
 - Перед использованием получить специальные инструкции.
 - Перед использованием ознакомиться с инструкциями по технике безопасности.
 - Беречь от нагревания, искр, открытого огня и (или) горячих поверхностей. Не курить.
 - Хранить в плотно закрытом контейнере.
 - Избегать вдыхания тумана, паров и (или) вещества в распыленном состоянии.
 - После использования тщательно вымыть.
 - Пользуйтесь защитными перчатками, защитной одеждой, средствами защиты глаз/лица.
 - Использовать соответствующие индивидуальные средства защиты.

- **Реагирование**
 - В случае пожара: использовать соответствующие средства пожаротушения.
 - **ДЕЙСТВИЯ ПРИ ВДЫХАНИИ.** Вынести пострадавшего на свежий воздух и обеспечить ему полный покой в удобном для дыхания положении.
 - Немедленно обратиться в **ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР** или к врачу-специалисту/терапевту.
 - **ДЕЙСТВИЯ ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ** (или волосы). Немедленно снять всю загрязненную одежду. Промыть кожу водой или принять душ.
 - Выстирать загрязненную одежду перед повторным использованием.
 - Требуется специальное лечение. См. дополнительную информацию о первой помощи.
 - **ДЕЙСТВИЯ ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА.** Осторожно промыть водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы ими пользуетесь и если это легко сделать. Продолжить промывание.
 - **ПРИ ПРИЕМЕ ВНУТРЬ:** Прополоскать рот. **НЕ** вызывать рвоту.
 - **ПРИ** воздействии или подозрении на возможность воздействия: Обратиться за медицинской консультацией/помощью.
 - При плохом самочувствии обратиться за помощью/консультацией к врачу.
- **Хранение/удаление в отходы**
 - Удаление в отходы тары и/или содержимого должно осуществляться в соответствии с местными, региональными, государственными и/или международными нормами.

9 Сбор и транспортировка образцов



Следуйте принятому в вашем учреждении протоколу по сбору проб.

Сбор, транспортировка и хранение проб
Сбор

При сборе спонтанной мокроты или индуцированной при помощи аэрозоля мокроты следуйте стандартным процедурам, используемым в вашем учреждении. В тесте используется необработанная мокрота или концентрированный/ деконтаминированный осадок мокроты. Данные по необходимому объему образца представлены в Таблица 1.

Таблица 1. Требуемый объем образца

| Тип образца | Минимальный объем для одного теста | Максимальный объем пробы | Соотношение объемов пробы и реактива для проб |
|------------------------|------------------------------------|--------------------------|---|
| Осадок мокроты | 0,5 мл | 2,5 мл | 1:3 ^а |
| Необработанная мокрота | 1 мл | 4,0 мл | 1:2 |

а. если объем пробы составляет 0,7 мл или более, соотношение объемов пробы и реактива для проб должно составлять 1:2 для одного теста.

Хранение и транспортировка



Осадок мокроты: Ресуспендированный осадок мокроты следует хранить при температуре от 2 °C до 8 °C не более семи дней.



Необработанная мокрота: Мокроту следует хранить и транспортировать при температуре от 2 °C до 8 °C всегда, когда это возможно. Допускается хранение необработанной мокроты при температуре до 35 °C в течение не более трех дней, и далее при температуре от 2 °C до 8 °C еще в течение семи дней.

10 Процедуры теста

10.1 Процедура с использованием деконтаминированного концентрированного осадка мокроты

Примечание

Отбракуйте образцы, содержащие явно видимые частицы пищи или другие твердые частицы.

Требования к объему: С помощью теста Xpert MTB/RIF Ultra можно исследовать осадок мокроты, приготовленный по методу Кента и Кубица¹¹ и ресуспендированный в 67 мМ фосфатного буферного водного раствора. После разведения зарезервируйте не менее 0,5 мл ресуспендированного осадка для проведения теста Xpert MTB/RIF Ultra. Если объем составляет менее 0,7 мл, выполните действия 1–6. Для этого требуется 3 части реактива для проб и 1 часть осадка, чтобы получить адекватный объем (~2 мл) пробы и обеспечить оптимальные рабочие характеристики теста.

Если объем пробы составляет 0,7 мл или более, адекватный объем для теста можно получить, добавив 2 части реактива для проб к 1 части осадка. В данном примере 1,4 мл реактива для проб добавляется к 0,7 мл осадка. Таким образом 2 части реактива для проб добавляются к 1 части осадка.

- 1. Дождитесь согревания картриджа до комнатной температуры. Нанесите на каждый картридж Xpert MTB/RIF Ultra идентификационные номера образцов. Рисунок 1.

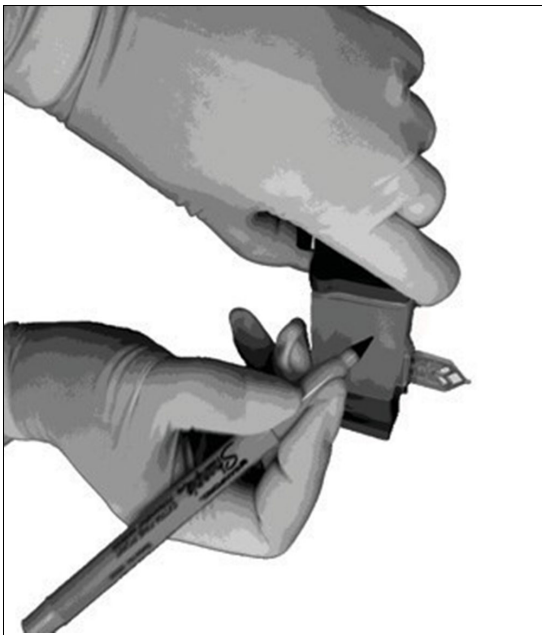


Рисунок 1. Надпишите номер на боковой части картриджа

Примечание

Наклейте на картридж этикетку с идентификационным номером или напишите номер маркером на боковой стороне картриджа. Не наклеивайте этикетку на крышку картриджа и не закрывайте этикеткой двухмерный штрих-код, имеющийся на картридже.

- 2. Перемешайте осадок на вихревой мешалке, или при помощи пипетки, аспирируя и выпуская материал достаточное количество раз так, чтобы все микроорганизмы были суспендированы.
- 3. Перенесите с помощью пипетки для переноса не менее 0,5 мл от общего объема ресуспендированного осадка в коническую пробирку с завинчивающейся крышкой для проведения теста Xpert MTB/RIF Ultra.

Примечание



Ресуспендированный осадок, который не будет сразу использоваться для анализа, следует хранить при температуре от 2 °C до 8 °C. Не используйте тест Xpert MTB/RIF Ultra для исследования ресуспендированного осадка, который хранился в условиях охлаждения >7 дней.

- 4. Перенесите 1,5 мл реактива для проб Xpert MTB/RIF Ultra в пробирку с 0,5 мл ресуспендированного осадка с помощью пипетки для переноса. Плотно закройте крышку.
- 5. Энергично встряхните пробирку 10—20 раз или обработайте в вихревой мешалке не менее 10 секунд.

Примечание

Одно встряхивание — это одно движение пробиркой вперед-назад.

- 6. Инкубируйте в течение 10 минут при комнатной температуре и затем энергично встряхните пробирку 10—20 раз или обработайте в вихревой мешалке не менее 10 секунд.
- 7. Инкубируйте пробу при комнатной температуре еще 5 минут.

10.2 Процедура с использованием необработанной мокроты

Требования к объему: требуется ≥1 мл необработанной мокроты.

- 1. Дождитесь согревания картриджа до комнатной температуры. Нанесите на каждый картридж Xpert MTB/RIF Ultra идентификационные номера образцов. См. Рисунок 1.

Примечание

Наклейте на картридж этикетку с идентификационным номером или напишите номер маркером на боковой стороне картриджа. Не наклеивайте этикетку на крышку картриджа и не закрывайте этикеткой двухмерный штрих-код, имеющийся на картридже.

- 2. После сбора мокроты в герметичный контейнер для сбора мокроты аккуратно откройте крышку контейнера и осмотрите содержимое с целью убедиться в отсутствии частиц пищи или других твердых частиц. См. Рисунок 2.

Примечание

Отбракуйте образцы, содержащие явно видимые частицы пищи или другие твердые частицы.



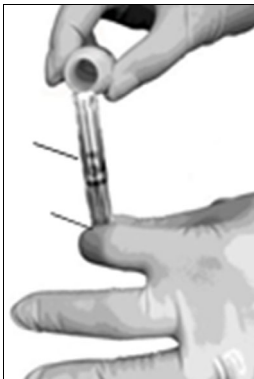
Рисунок 2. Открытый контейнер с пробой

3. Влейте в пробу мокроты реактив для проб в объеме, приблизительно в 2 раза превышающем объем мокроты (соотношение реактив:мокрота должно составлять 2:1). См. Рисунок 3.



Пример 1
8 мл реактива
для проб: 4 мл
мокроты

Отмет
ка 3
мл



Пример 2
2 мл реактива для
проб: 1 мл мокроты
Примечание:
удалите остаток
реактива для проб и
флакон в контейнер
для химических
отходов.

Рисунок 3. Примеры разведений 2:1

4. Плотнo закройте контейнер крышкой. Энергично встряхните пробирку 10—20 раз или обработайте в вихревой мешалке не менее 10 секунд.

Примечание Одно встряхивание — это одно движение пробиркой вперед-назад.

5. Инкубируйте пробу при комнатной температуре в течение 10 минут.
6. Энергично встряхните пробирку 10—20 раз или обработайте в вихревой мешалке не менее 10 секунд. Инкубируйте пробу при комнатной температуре еще 5 минут.

Примечание Убедитесь, что образец полностью разжижился. Если образец не разжижился, повторите действие 6.

10.3 Подготовка картриджа

При использовании прибора GeneXpert Dx начинайте тест как можно скорее и в пределах четырех часов после внесения пробы, обработанной реактивом для проб, в картридж. После внесения пробы в картридж он может оставаться при комнатной температуре до начала теста в течение четырех часов. При использовании системы GeneXpert Infinity, необходимо начать тест и установить картридж на конвейерную ленту в течение 30 минут после внесения пробы, обработанной реактивом для проб. Оставшийся срок хранения отслеживается программным обеспечением Xpertise и тесты будут выполнены до истечения допустимого четырехчасового срока нахождения картриджей в системе.

Примечание

1. Откройте крышку картриджа, а потом откройте контейнер с образцом.
2. Возьмите входящую в набор пипетку для переноса и наберите разжиженную пробу до уровня несколько выше отметки на пипетке. См. Рисунок 4. Если объем образца недостаточен, не используйте для анализа этот образец.



Рисунок 4. Аспирация до отметки на пипетке

3. Перенесите пробу в камеру для пробы картриджа Xpert MTB/RIF Ultra. Медленно выливайте пробу из пипетки, чтобы свести к минимуму риск образования аэрозоля. См. Рисунок 5.



Рисунок 5. Внесение деконтаминированной разжиженной пробы в камеру для пробы картриджа



4. Плотнo закройте крышку картриджа. Оставшуюся часть разжиженной пробы можно хранить до 4 часов при температуре от 2 °C до 8 °C на случай необходимости повторного теста.

10.4 Запуск теста

Важно! При использовании системы GeneXpert Dx перед началом анализа убедитесь, что в системе работает программное обеспечение GeneXpert версии 4.7b или выше, и что файл с описанием теста (Assay Definition File, ADF) Xpert MTB/RIF Ultra импортирован в программное обеспечение.

Важно! При использовании системы GeneXpert Infinity перед началом анализа убедитесь, что в системе работает программное обеспечение GeneXpert версии 6.4b или выше, и что файл с описанием теста (Assay Definition File, ADF) Xpert MTB/RIF Ultra импортирован в программное обеспечение.

В данном разделе перечисляются основные действия при выполнении теста. Подробные инструкции приводятся в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity*, в зависимости от используемой модели.

Примечание Выполняемые вами действия могут быть другими, если системный администратор изменит установленную по умолчанию рабочую последовательность.

1. Включите прибор GeneXpert.
 - При использовании GeneXpert Dx вначале следует включить прибор, а затем компьютер. Программное обеспечение GeneXpert запустится автоматически.
 - или
 - При использовании GeneXpert Infinity следует включить прибор. На рабочем столе Windows® дважды щелкните мышью на ярлыке программного обеспечения Xpertise.
2. Войдите в программное обеспечение системы GeneXpert под своим именем пользователя и паролем.
3. В окне системы GeneXpert выберите пункт **Создать анализ (Create Test)** (для GeneXpert Dx) или выберите пункт **Команды (Orders)**, а затем **Задать команду на проведение анализа (Order Test)** (для Infinity).
4. Отсканируйте или введите вручную «ID пациента» (Patient ID). Удостоверьтесь в правильности введенного вручную «ID пациента» (Patient ID). «ID пациента» (Patient ID) связывается с результатами анализа и указывается в окне **Просмотреть результаты (View Results)** и во всех отчетах.
5. Отсканируйте или введите вручную «ID образца» (Sample ID). Удостоверьтесь в правильности введенного вручную «ID образца» (Sample ID). «ID образца» (Sample ID) связывается с результатами анализа и указывается в окне **Просмотреть результаты (View Results)** и во всех отчетах.
6. Просканируйте штрих-код на картридже Xpert MTB/RIF Ultra. На основе информации, считанной со штрих-кода, программным обеспечением автоматически заполняются следующие поля: «Выбрать тест» (Select Assay), «ID партии реактива» (Reagent Lot ID), «С/Н картриджа» (Cartridge SN) и «Срок годности» (Expiration Date).
7. Выберите пункт **Начать анализ (Start Test)** (для GeneXpert Dx) или **Отправить (Submit)** (для Infinity). В диалоговом окне введите пароль, при необходимости.

8. При использовании системы GeneXpert Infinity поместите картридж на конвейерную ленту. Загрузка картриджа произойдет автоматически, будет выполнен тест, а использованный картридж удален в контейнер для отходов.

или

Для прибора GeneXpert Dx:

- A. Откройте дверцу модуля прибора с мигающим зеленым индикатором и загрузите картридж.
- B. Закройте дверцу. После этого начинается анализ, и зеленая индикаторная лампа перестает мигать. По завершении процесса анализа индикаторная лампа выключается.
- C. Прежде чем открывать дверцу модуля, дождитесь разблокирования системой замка дверцы. Затем извлеките картридж.
- D. Использованные картриджи следует удалять в подходящие контейнеры для сбора отходов образцов согласно стандартным правилам, принятым в вашем учреждении.

10.5 Просмотр и печать результатов

В данном разделе перечисляются основные действия по просмотру и печати результатов. Более подробные инструкции по просмотру и печати результатов представлены в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity*, в зависимости от используемой модели.

Примечание

При сообщении результатов при помощи ЛИС удостоверьтесь, что результаты системы соответствуют таковым в ЛИС для поля ID пациента; если результаты не соответствуют, используйте только результаты системы.

- 1. Для просмотра результатов выберите ярлык **Просмотреть результаты (View Results)**.
- 2. По завершении анализа выберите кнопку **Отчет (Report)** в окне «Просмотреть результаты» (View Results) для просмотра отчета и (или) получения отчета в формате PDF.

11 Контроль качества

CONTROL

В каждый тест входит контроль обработки образца (Sample Processing Control, SPC) и контроль качества зондов (Probe Check Control, PCC).

SPC — позволяет удостовериться в правильности обработки пробы. SPC содержит не обладающие инфицирующей способностью споры в виде сухой пластинки, которая имеется в каждом картридже для проверки адекватности обработки МБТ. SPC позволяет верифицировать лизис МБТ (если они присутствуют в образце) и убедиться в правильности обработки образца. Кроме того, этот контроль позволяет выявить связанное с образцом ингибирование реакции при использовании метода ПЦР в реальном времени.

Результат для SPC должен быть положительным для отрицательной пробы и может быть как положительным, так и отрицательным для положительной пробы. Контроль SPC считается пройденным, если его результат соответствует валидированным критериям приемлемости. Если SPC не обнаруживается при получении отрицательного результата теста, то результат будет «Недействительный» (Invalid).

РСС — перед началом ПЦР системой GeneXpert измеряется флуоресцентный сигнал от зондов для проверки регидратации гранул, заполнения реакционной пробирки, целостности зондов и стабильности красителя. Контроль РСС считается пройденным, если его результат соответствует установленным критериям приемлемости.

12 Интерпретация результатов

Результаты выдаются системой GeneXpert на основании измерений флуоресцентных сигналов и встроенных алгоритмов расчета. Результаты отображаются в окне **Просмотреть результаты (View Results)**. См. конкретные примеры на Рисунок 6, Рисунок 7 и Рисунок 8. Перечень всех возможных результатов указывается в Таблица 2.

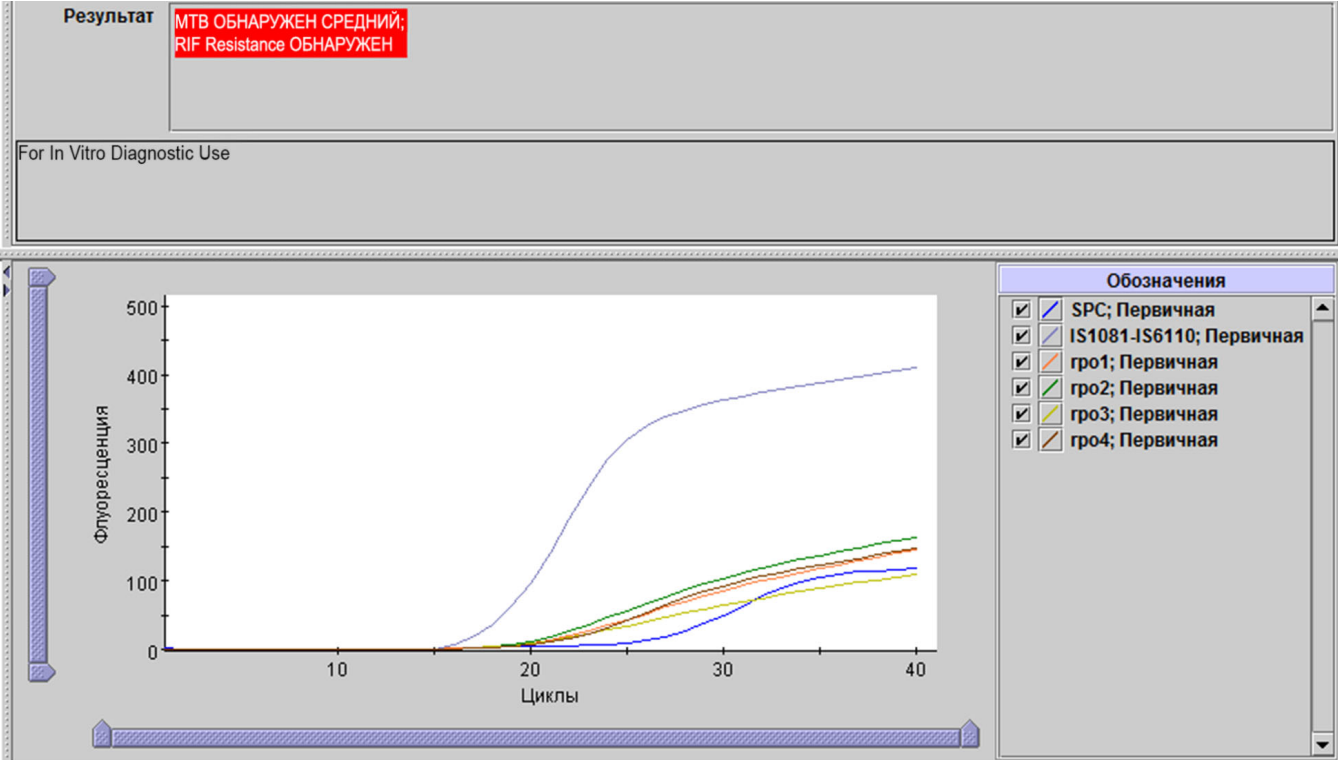


Figure 6. MTB ОБНАРУЖЕН СРЕДНИЙ; RIF Resistance ОБНАРУЖЕН (представление для пользователя GeneXpert Dx с расширенными полномочиями)

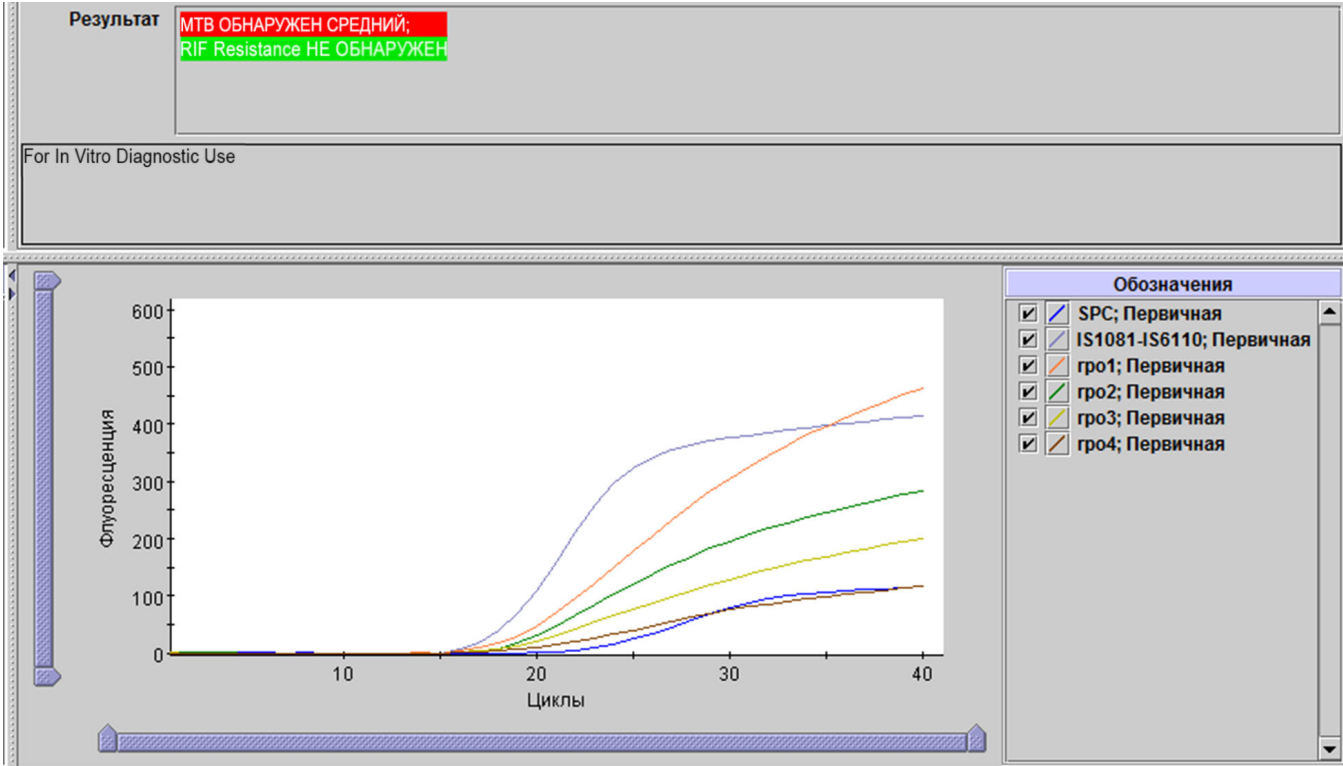


Figure 7. MTB ОБНАРУЖЕН СРЕДНИЙ; RIF Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН (представление для пользователя GeneXpert Dx с расширенными полномочиями)

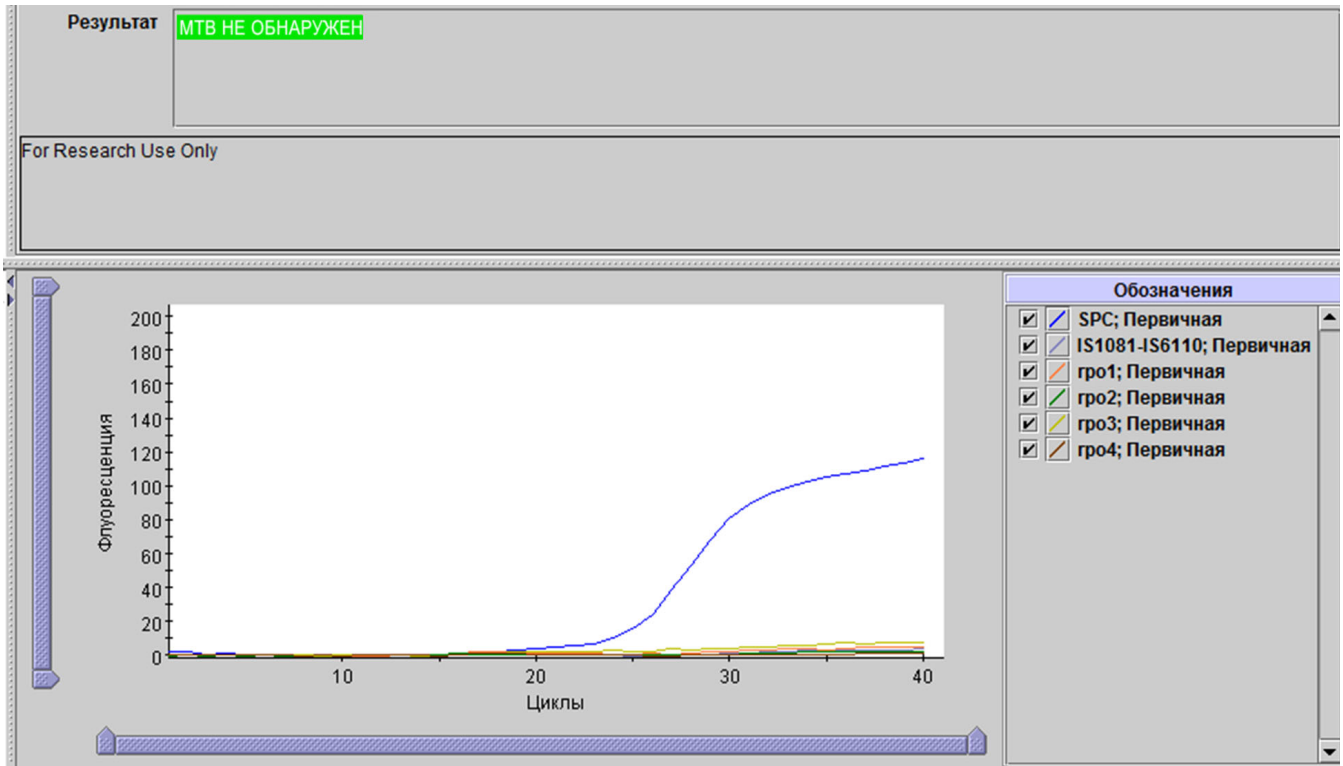


Figure 8. MTB НЕ ОБНАРУЖЕН (представление для пользователя GeneXpert Dx с расширенными полномочиями)

Таблица 2. Результаты теста Xpert MTB/RIF Ultra и их интерпретация

| Результат | Интерпретация |
|---|--|
| MTB ОБНАРУЖЕН ВЫСОКИЙ; RIF Resistance ОБНАРУЖЕН (MTB DETECTED HIGH; RIF Resistance DETECTED) | В образце присутствует целевая последовательность МБТ: <ul style="list-style-type: none">Обнаружена мутация целевой последовательности гена <i>rpoB</i>.SPC: неприменимо. Сигнал контроля SPC не требуется, поскольку возможна конкуренция амплификации МБТ с данным контролем.Проверка качества зондов: ПРОЙДЕНА. Все проверки в рамках контроля качества зондов успешно пройдены. |
| MTB ОБНАРУЖЕН СРЕДНИЙ; RIF Resistance ОБНАРУЖЕН (MTB DETECTED MEDIUM; RIF Resistance DETECTED) | |
| MTB ОБНАРУЖЕН НИЗКИЙ; RIF Resistance ОБНАРУЖЕН (MTB DETECTED LOW; RIF Resistance DETECTED) | |
| MTB ОБНАРУЖЕН ОЧЕНЬ НИЗКИЙ; RIF Resistance ОБНАРУЖЕН (MTB DETECTED VERY LOW; RIF Resistance DETECTED) | |
| MTB ОБНАРУЖЕН ВЫСОКИЙ; RIF Resistance ОБНАРУЖЕН (MTB DETECTED HIGH; RIF Resistance NOT DETECTED) | В образце присутствует целевая последовательность МБТ: <ul style="list-style-type: none">Не обнаружено мутаций целевой последовательности гена <i>rpoB</i>.SPC: неприменимо. Сигнал контроля SPC не требуется, поскольку возможна конкуренция амплификации МБТ с данным контролем.Проверка качества зондов: ПРОЙДЕНА. Все проверки в рамках контроля качества зондов успешно пройдены. |
| MTB ОБНАРУЖЕН СРЕДНИЙ; RIF Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН (MTB DETECTED MEDIUM; RIF Resistance NOT DETECTED) | |
| MTB ОБНАРУЖЕН НИЗКИЙ; RIF Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН (MTB DETECTED LOW; RIF Resistance NOT DETECTED) | |
| MTB ОБНАРУЖЕН ОЧЕНЬ НИЗКИЙ; RIF Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН (MTB DETECTED VERY LOW; RIF Resistance NOT DETECTED) | |

Таблица 2. Результаты теста Xpert MTB/RIF Ultra и их интерпретация

| Результат | Интерпретация |
|--|--|
| MTB ОБНАРУЖЕН ВЫСОКИЙ; RIF Resistance НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ (MTB DETECTED HIGH; RIF Resistance INDETERMINATE) | <p>В образце присутствует целевая последовательность МБТ:</p> <ul style="list-style-type: none">Устойчивость к рифампицину определить невозможно в связи с недействительными пиками плавления.SPC: неприменимо. Сигнал контроля SPC не требуется, поскольку возможна конкуренция амплификации МБТ с данным контролем.Проверка качества зондов: ПРОЙДЕНА. Все проверки в рамках контроля качества зондов успешно пройдены. |
| MTB ОБНАРУЖЕН СРЕДНИЙ; RIF Resistance НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ (MTB DETECTED MEDIUM; RIF Resistance INDETERMINATE) | |
| MTB ОБНАРУЖЕН НИЗКИЙ; RIF Resistance НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ (MTB DETECTED LOW; RIF Resistance INDETERMINATE) | |
| MTB ОБНАРУЖЕН ОЧЕНЬ НИЗКИЙ; RIF Resistance НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ (MTB DETECTED VERY LOW; RIF Resistance INDETERMINATE) | |
| MTB Trace ОБНАРУЖЕН; RIF Resistance НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ (MTB TRACE DETECTED; RIF Resistance INDETERMINATE) | <p>В образце присутствует целевая последовательность МБТ:</p> <ul style="list-style-type: none">Не удалось установить наличие или отсутствие устойчивости к рифампицину вследствие недостаточной интенсивности полученного сигнала.SPC: неприменимо. Сигнал контроля SPC не требуется, поскольку возможна конкуренция амплификации МБТ с данным контролем.Проверка качества зондов: ПРОЙДЕНА. Все проверки в рамках контроля качества зондов успешно пройдены. |
| MTB НЕ ОБНАРУЖЕН (MTB NOT DETECTED) | <p>В образце отсутствует целевая последовательность МБТ:</p> <ul style="list-style-type: none">SPC: ПРОЙДЕНА. Результат для SPC соответствует критериям приемлемости.Проверка качества зондов: ПРОЙДЕНА. Все проверки в рамках контроля качества зондов успешно пройдены. |

Таблица 2. Результаты теста Xpert MTB/RIF Ultra и их интерпретация

| Результат | Интерпретация |
|-------------------------------|---|
| НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID) | <p>Присутствие или отсутствие МБТ в образце установить невозможно. Результат для SPC не соответствует критериям приемлемости, процесс обработки образца прошел ненадлежащим образом или ПЦР была ингибирована. Повторите анализ. См. раздел «Процедура повторного тестирования» этого документа.</p> <ul style="list-style-type: none">• НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ АНАЛИЗА НА МБТ: Невозможно установить, присутствует или отсутствует в образце ДНК МБТ.• SPC: НЕ ПРОЙДЕНА. Результат анализа на целевую последовательность МБТ отрицательный, при этом результат для SPC не находится в пределах диапазона валидности.• Проверка качества зондов: ПРОЙДЕНА. Все проверки в рамках контроля качества зондов успешно пройдены. |
| ОШИБКА (ERROR) | <p>Присутствие или отсутствие МБТ в образце установить невозможно. Повторите анализ. См. раздел «Процедура повторного тестирования» этого документа.</p> <ul style="list-style-type: none">• МБТ: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА• SPC: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА• Проверка качества зондов: НЕ ПРОЙДЕНА. Все или одна из проверок в рамках контроля качества зондов не пройдены(-а). <p>Примечание: Если проверка качества зондов пройдена, ошибка вызвана сбоем компонента системы.</p> |

Таблица 2. Результаты теста Xpert MTB/RIF Ultra и их интерпретация

| Результат | Интерпретация |
|-------------------------------|---|
| НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) | <p>Присутствие или отсутствие МБТ в образце установить невозможно. Повторите анализ. См. раздел «Процедура повторного тестирования» этого документа. Сообщение НЕТ РЕЗУЛЬТАТА свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Такое сообщение, например, может появляться, если лаборант прервал текущий процесс анализа.</p> <ul style="list-style-type: none">• МБТ: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА• SPC: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА• Проверка качества зондов: неприменимо |

Таблица 3. Тест Хpert MTB/RIF Ultra: все возможные результаты

| Результаты теста на ТБ | Результаты теста на устойчивость к рифампицину |
|--|--|
| MTB ОБНАРУЖЕН ВЫСОКИЙ (MTB DETECTED HIGH) | RIF Resistance ОБНАРУЖЕН (RIF Resistance DETECTED) |
| MTB ОБНАРУЖЕН ВЫСОКИЙ (MTB DETECTED HIGH) | RIF Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН (RIF Resistance NOT DETECTED) |
| MTB ОБНАРУЖЕН ВЫСОКИЙ (MTB DETECTED HIGH) | RIF Resistance НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ (RIF Resistance INDETERMINATE) |
| MTB ОБНАРУЖЕН СРЕДНИЙ (MTB DETECTED MEDIUM) | RIF Resistance ОБНАРУЖЕН (RIF Resistance DETECTED) |
| MTB ОБНАРУЖЕН СРЕДНИЙ (MTB DETECTED MEDIUM) | RIF Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН (RIF Resistance NOT DETECTED) |
| MTB ОБНАРУЖЕН СРЕДНИЙ (MTB DETECTED MEDIUM) | RIF Resistance НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ (RIF Resistance INDETERMINATE) |
| MTB ОБНАРУЖЕН НИЗКИЙ (MTB DETECTED LOW) | RIF Resistance ОБНАРУЖЕН (RIF Resistance DETECTED) |
| MTB ОБНАРУЖЕН НИЗКИЙ (MTB DETECTED LOW) | RIF Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН (RIF Resistance NOT DETECTED) |
| MTB ОБНАРУЖЕН НИЗКИЙ (MTB DETECTED LOW) | RIF Resistance НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ (RIF Resistance INDETERMINATE) |
| MTB ОБНАРУЖЕН ОЧЕНЬ НИЗКИЙ (MTB DETECTED VERY LOW) | RIF Resistance ОБНАРУЖЕН (RIF Resistance DETECTED) |
| MTB ОБНАРУЖЕН ОЧЕНЬ НИЗКИЙ (MTB DETECTED VERY LOW) | RIF Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН (RIF Resistance NOT DETECTED) |
| MTB ОБНАРУЖЕН ОЧЕНЬ НИЗКИЙ (MTB DETECTED VERY LOW) | RIF Resistance НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ (RIF Resistance INDETERMINATE) |
| MTB Trace ^a ОБНАРУЖЕН (MTB Trace ^a DETECTED) | RIF Resistance НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ (RIF Resistance INDETERMINATE) |
| MTB НЕ ОБНАРУЖЕН (MTB NOT DETECTED) | |
| НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID) | |
| ОШИБКА (ERROR) | |
| НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) | |

а. Результат Следы означает, что обнаружен низкий уровень МБТ, и не обнаружено устойчивости к рифампицину. Такой результат связан с повышенной чувствительностью обнаружения ТБ с использованием многокопийных целевых последовательностей IS6110 и IS1081, в отличие от обнаружения чувствительности к рифампицину с использованием одной копии гена *rpoB*. Следовательно, нельзя определить наличие устойчивости или чувствительности к рифампицину в пробе со следами МБТ. Результат Следы всегда означает, что RIF Resistance НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ (RIF Resistance INDETERMINATE).

12.1 Причины повторного выполнения теста

Выполните тест повторно с использованием нового картриджа, при получении одного из следующих результатов.

- Результат НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID) означает, что не пройден контроль SPC. Проба не была обработана в анализе надлежащим образом или произошло ингибирование ПЦР.

- Результат **ОШИБКА (ERROR)** означает, что не пройден контроль РСС и тест был прерван, по следующим возможным причинам: ненадлежащим образом была заполнена реакционная пробирка, выявлено нарушение целостности зонда, превышено максимально допустимое давление или произошел сбой модуля GeneXpert.
- Сообщение **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)** свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Такое сообщение, например, может появляться, если лаборант прервал текущий процесс анализа.

12.2 Процедура повторного тестирования

При наличии неиспользованной свежей мокроты или восстановленного осадка всегда следует использовать новый реактив для проб с целью деkontаминации и разжижения мокроты перед проведением теста. См. Раздел 10, Процедуры теста или Раздел 10.2, Процедура с использованием необработанной мокроты.

Если имеется достаточный объем неиспользованной пробы, подготовленной при помощи реактива для проб, и прошло не более 4 часов после первого добавления реактива для проб, можно использовать такую оставшуюся пробу для подготовки нового картриджа и проведения анализа. При повторном тестировании следует использовать только новый картридж и немедленно начинать выполнение теста. См. Раздел 10.3, Подготовка картриджа.

13 Ограничения

Так как возможность обнаружения МБТ зависит от количества присутствующих в образце микроорганизмов, достоверность результатов зависит от правильности сбора пробы, обращения с ней и ее хранения. Ошибочные результаты теста могут быть связаны с неправильным сбором пробы, ненадлежащим обращением с пробой или ее хранением, технической ошибкой, перемешиванием проб или недостаточной концентрацией исходного материала. Чтобы избежать получения ошибочных результатов необходимо тщательно соблюдать инструкции, представленные в данной инструкции по применению.

Положительный результат теста не свидетельствует однозначно о присутствии жизнеспособных микроорганизмов. Он позволяет предположить наличие МБТ и устойчивости к рифампицину.

Мутации или полиморфизм в участках связывания праймера или зонда могут повлиять на возможность обнаружения новых или неизвестных штаммов МЛУ-МБТ или штаммов с устойчивостью к рифампицину, и привести к получению неправильного результата о наличии чувствительности к рифампицину.

Характеристики теста Xpert MTB/RIF Ultra не оценивались у пациентов в возрасте до восемнадцати лет.

Тест Xpert MTB/RIF Ultra не может подтвердить наличие чувствительности к рифампицину, так как могут существовать другие механизмы устойчивости к рифампицину, отличающиеся от обнаруживаемых данным тестом, и сопровождающиеся недостаточным клиническим ответом на лечение. Следует рассмотреть возможность дополнительного исследования на чувствительность к лекарственным препаратам для образцов, при исследовании которых при помощи теста Xpert MTB/RIF Ultra обнаружена ДНК МБТ complex и мутации гена *rpoB*, связанные с устойчивостью к рифампицину.

Рабочие характеристики теста Xpert MTB/RIF Ultra зависят от профессиональных навыков оператора и соблюдения процедур выполнения теста. Ошибки при выполнении теста могут приводить к получению ложно-положительных или ложно-отрицательных результатов. Все операторы, работающие с устройством, должны пройти надлежащее обучение.

14 Клинические рабочие характеристики

В данном разделе перечисляются рабочие характеристики теста Xpert MTB/RIF Ultra

14.1 Дизайн клинического исследования

Рабочие характеристики теста Xpert MTB/RIF Ultra оценивали в отношении обнаружения ДНК МБТ complex и мутаций, связанных с устойчивостью к рифампицину, в образцах мокроты, в сравнении с результатами, полученными при посеве (твердые и/или жидкие культуральные среды) и определении чувствительности к лекарственным препаратам, соответственно. В данном многоцентровом исследовании использовали проспективные и архивные образцы необработанной мокроты или концентрированного осадка, полученные у пациентов в возрасте 18 лет или старше. Участниками были лица с подозрением на ТБ легких, которые не получали противотуберкулезной терапии или продолжительность терапии составила менее 3 дней за последние 6 месяцев (с подозрением на ТБ) и лица, ранее получавшие лечение, с подозрением на ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (с подозрением на МЛУ-ТБ). Исследование проводилось в различных странах мира (Беларусь, Бразилия, Китай, Грузия, Германия, Индия, Италия, Кения, Перу, Южная Африка, Уганда, Вьетнам и США). Чувствительность и специфичность теста Xpert MTB/RIF Ultra в отношении обнаружения МБТ определяли только с использованием данных участников с подозрением на ТБ; при этом данные участников с подозрением на МЛУ-ТБ объединялись для оценки рабочих характеристик в отношении обнаружения устойчивости к рифампицину.

Образцы были получены у участников исследования, среди которых 61% были мужчинами (n=1111), 35% женщинами (n=648); пол 4% (n=76) неизвестен. Участники проживали в различных географических регионах: 12% (n=217) в США (штаты Калифорния, Нью-Йорк и Флорида) и 88% (n=1618) за пределами США (Беларусь, Бразилия, Китай, Грузия, Германия, Индия, Италия, Южная Африка, Кения, Перу, Вьетнам и Уганда). Из 1835 образцов 1228 были собраны проспективно, и 607 получены из замороженных образцов, архивированных в банках.

14.2 Рабочие характеристики теста Xpert MTB/RIF Ultra по сравнению с посевом на МБТ

Для использования в исследовании у каждого участника собирали до трех образцов мокроты. Проспективные образцы — первый образец мокроты исследовали в тесте Xpert MTB/RIF Ultra, а второй и третий использовали для посева на ТБ. Архивные образцы — результаты посева были уже известны и получены стандартным методом, а тест Xpert MTB/RIF Ultra использовали для исследования первого образца достаточного объема. Если результаты теста были сомнительными (**ОШИБКА (ERROR)**, **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** или **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)**), при наличии образца достаточного объема проводилось повторное тестирование. Всего для 1,0% проб, полученных от участников, соответствовавших критериям включения (19/1854; 95% ДИ: 0,7, 1,6), в тесте были получены сомнительные результаты. Кислотоустойчивые бактерии (КУБ)

в мазках мокроты определяли путем окрашивания флуоресцентным аурамином-О (АО) или окрашиванию по Цилю — Нильсену (ZN). Мазки получали из образцов с соответствующим результатом в тесте Хpert MTB/RIF Ultra. Наличие МБТ в посеве определяли для всех участников и всех образцов, полученных у участника в течение семи дней.

Рабочие характеристики теста Хpert MTB/RIF Ultra в отношении обнаружения МБТ по сравнению с результатами посева на МБТ, со стратификацией по наличию КУБ в мазке, показаны в Таблица 4. Чувствительность при исследовании образцов, положительных и отрицательных в тесте на КУБ в мазке, составила 99,5% (426/428), 95% ДИ: 98,3, 99,9 и 73,3% (200/273), 95% ДИ: 67,7, 78,2, соответственно. Общая чувствительность теста Хpert MTB/RIF Ultra, независимо от наличия КУБ в мазке, составила 95,5% (1222/1280), 95% ДИ: 94,2, 96,5.

Таблица 4. Рабочие характеристики теста Хpert MTB/RIF Ultra по сравнению с результатами посева на МБТ

| | | Мазок/посев | | | | |
|--|-------------------------------------|----------------|----------------|------------------|----------------|-------|
| | | Положительные | | | Отрицательные | Всего |
| | | Мазок на КУБ + | Мазок на КУБ - | Посев на МБТ + | Посев на МБТ - | |
| Тест Хpert MTB/RIF Ultra | МТВ ОБНАРУЖЕН (MTB DETECTED) | 426 | 200 | 630 ^a | 58 | 688 |
| | МТВ НЕ ОБНАРУЖЕН (MTB NOT DETECTED) | 2 | 73 | 75 | 1222 | 1297 |
| | Всего | 428 | 273 | 705 | 1280 | 1985 |
| Рабочие характеристики — положительный результат исследования мазка: | | | | | | |
| Чувствительность: 99,5% (426/428), 95% ДИ: 98,3, 99,9 | | | | | | |
| Рабочие характеристики — отрицательный результат исследования мазка: | | | | | | |
| Чувствительность: 73,3% (200/273), 95% ДИ: 67,7, 78,2 | | | | | | |
| Рабочие характеристики в целом: | | | | | | |
| Чувствительность: 89,4% (630/705), 95% ДИ: 86,9, 91,4 | | | | | | |
| Специфичность: 95,5% (1222/1280), 95% ДИ: 94,2, 96,5 | | | | | | |

а. Результаты исследования мазка отсутствовали для 4 образцов, с положительным результатом посева на МБТ.

Рабочие характеристики теста Хpert MTB/RIF Ultra в отношении обнаружения ДНК МБТ complex по сравнению с посевом на МБТ, со стратификацией по центрам за пределами США и в США показаны в Таблица 5. Из 1985 образцов 1768 были получены в центрах за пределами США и 217 в центрах на территории США.

Таблица 5. Тест Xpert MTB/RIF Ultra по сравнению с посевом на МБТ, разделение по центрам за пределами США и в США

| | За пределами США | | В США | |
|---|----------------------|--------------------|---------|--------------------|
| | N | Процент (95% ДИ) | N | Процент (95% ДИ) |
| Чувствительность, положит. рез-т исследования мазка | 380/382 | 99,5% (98,1, 99,9) | 46/46 | 100,0% (92,3, 100) |
| Чувствительность, отрицат. рез-т исследования мазка | 180/245 | 73,5% (67,6, 78,6) | 20/28 | 71,4% (52,9, 84,7) |
| Общая чувствительность | 564/631 ^a | 89,4% (86,7, 91,6) | 66/74 | 89,2% (80,1, 94,4) |
| Общая специфичность | 1080/1137 | 95,0% (93,6, 96,1) | 142/143 | 99,3% (96,1, 99,9) |

а. Результаты исследования мазка отсутствовали для 4 образцов, с положительным результатом посева на МБТ.

14.3 Рабочие характеристики теста Xpert MTB/RIF Ultra по сравнению с посевом, по типу мазка

Рабочие характеристики теста Xpert MTB/RIF Ultra в отношении обнаружения МБТ определяли в сравнении с результатами посева на МБТ с использованием образцов, исследовавшихся на КУБ путем окрашивания АО и по ZN. Результаты показаны в Таблица 6. Из 1985 образцов 1810 окрашивали АО и 175 — по методу ZN.

Таблица 6. Рабочие характеристики теста Xpert MTB/RIF Ultra в сравнении с результатами посева на МБТ в образцах, исследовавшихся путем окрашивания аурамином О (АО) и по Цию — Нильсену (ZN).

| | Окрашивание аурамином О | | Окрашивание по Цию — Нильсену | |
|---|-------------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------|
| | N | Процент (95% ДИ) | N | Процент (95% ДИ) |
| Чувствительность, положит. рез-т исследования мазка | 386/388 | 99,5% (98,1, 99,9) | 40/40 | 100% (91,2, 100) |
| Чувствительность, отрицат. рез-т исследования мазка | 153/219 | 69,9% (63,5, 75,6) | 47/54 | 87,0% (75,6, 93,6) |
| Общая чувствительность | 543/611 ^a | 88,9% (86,1, 91,1) | 87/94 | 92,6% (85,4, 96,3) |
| Общая специфичность | 1145/1199 | 95,5% (94,2, 96,5) | 77/81 | 95,1% (88,0, 98,1) |

а. Результаты исследования мазка отсутствовали для 4 образцов, с положительным результатом посева на МБТ.

14.4 Рабочие характеристики теста Хpert MTB/RIF Ultra по сравнению с посевом, по типу образца

Рабочие характеристики теста Хpert MTB/RIF Ultra в отношении обнаружения МБТ определяли в сравнении с результатами посева на МБТ с использованием образцов необработанной мокроты и концентрированного осадка мокроты. Результаты показаны в Таблица 7. Из 1895 образцов 1543 представляли собой необработанную мокроту и 442 — концентрированный осадок мокроты.

Таблица 7. Тест Хpert MTB/RIF Ultra по сравнению с посевом на МБТ, по типу образца

| | Необработанная мокрота | | Осадок мокроты | |
|---|------------------------|-----------------------|----------------|-----------------------|
| | N | % (95% ДИ) | N | % (95% ДИ) |
| Чувствительность, положит. рез-т исследования мазка | 323/324 | 99,7% (98,3, 99,9) | 103/104 | 99,0% (94,8, 99,8) |
| Чувствительность, отрицат. рез-т исследования мазка | 168/229 | 73,4% (67,3, 78,7) | 32/44 | 72,7% (58,2, 83,7) |
| Общая чувствительность | 495/557 ^a | 88,9% (86,0, 91,2) | 135/148 | 91,2% (85,6, 94,8) |
| Общая специфичность | 937/986 | 95,0% (93,5, 96,2) | 285/294 | 96,9% (94,3, 98,4) |

а. Результаты исследования мазка отсутствовали для 4 образцов, с положительным результатом посева на МБТ.

14.5 Рабочие характеристики теста Хpert MTB/RIF Ultra по сравнению с определением чувствительности к лекарственным препаратам (рифампицину)

Изоляты, полученные из культур, положительных на МБТ, исследовали на чувствительность к рифампицину методом пропорций в агаре на среде Миддлбука или Левенштейна — Йенсена, на планшете для определения минимальной ингибирующей концентрации Sensititre™ Mycobacterium tuberculosis производства Thermo Scientific или при помощи теста ВАСТЕС™ MGIT™ 960 SIRE компании BD. Рабочие характеристики теста Хpert MTB/RIF Ultra в отношении обнаружения мутаций, связанных с устойчивостью к рифампицину, определяли в сравнении с результатами исследования чувствительности к лекарственным препаратам изолятов в культурах МБТ. Результаты в отношении обнаружения мутаций, связанных с устойчивостью к рифампицину, полученные в тесте Хpert MTB/RIF Ultra, сообщались только при выявлении последовательности гена *rpoB* МБТ complex. Рабочие характеристики в отношении чувствительности/устойчивости к рифампицину представлены в Таблица 8. Из анализа исключены образцы, не исследовавшиеся на чувствительность к лекарственным препаратам, а также с результатами МТВ НЕ ОБНАРУЖЕН (MTB NOT DETECTED) и МТВ ОБНАРУЖЕН (MTB DETECTED); RIF Resistance НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ (RIF Resistance INDETERMINATE). Для 63 из 67 образцов с неопределенной чувствительностью к рифампицину был получен результат МТВ Trace ОБНАРУЖЕН; RIF Resistance НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ (MTB Trace Detetcted, RIF Resistance INDETERMINATE).

Таблица 8. Рабочие характеристики теста Xpert MTB/RIF Ultra по сравнению с определением чувствительности к лекарственным препаратам

| Определение чувствительности к лекарственным препаратам | | | | |
|---|---|---|------------------------------|-------|
| | | Устойчивые к рифампицину | Чувствительные к рифампицину | Всего |
| Xpert MTB/RIF Ultra | MTB ОБНАРУЖЕН; RIF Resistance ОБНАРУЖЕН (MTB DETECTED; RIF Resistance DETECTED) | 128 | 12 ^a | 140 |
| | MTB ОБНАРУЖЕН; RIF Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН (MTB DETECTED; RIF Resistance NOT DETECTED) | 5 ^b | 314 | 319 |
| | Всего | 133 | 326 | 459 |
| | | Чувствительность: 96,2% (128/133), 95% ДИ: 91,5, 98,4 Специфичность: 96,3% (314/326), 95% ДИ: 93,7, 97,9 | | |

- а. Расхождение результатов с секвенированием: 11 из 12 устойчивы к рифампицину, результат для 1 из 12 недоступен.
- б. Расхождение результатов с секвенированием: 4 из 5 чувствительны к рифампицину, результат для 1 из 5 недоступен.

14.6 Рабочие характеристики теста Xpert MTB/RIF Ultra по сравнению с тестом Xpert MTB/RIF

Оба теста Xpert MTB/RIF Ultra и Xpert MTB/RIF использовали для исследования 1594 образцов. Общее совпадение результатов для этих двух тестов составило 96,5% [(1538/1594) 95% ДИ: 95,5, 97,3]. Совпадение положительных и отрицательных результатов составило 99,2% [(491/495) 95% ДИ: 97,9, 99,7] и 95,3% [(1047/1099) 95% ДИ: 93,8, 96,4] соответственно.

15 Аналитические рабочие характеристики

15.1 Субстанции, препятствующие проведению анализа

Проведено исследование с искусственным материалом мокроты для оценки влияния субстанций, потенциально способных препятствовать проведению теста Xpert MTB/RIF Ultra. Всего оценивали 32 субстанции, потенциально способных препятствовать проведению теста. К эндогенным субстанциям, потенциально способным препятствовать проведению теста, могут относиться, помимо прочих, кровь, гной (лейкоциты), клетки из дыхательных путей, ДНК человека и кислота желудочного сока. К другим субстанциям, потенциально способным препятствовать проведению теста, могут относиться анестетики, антибиотики, антибактериальные средства, противотуберкулезные препараты, противовирусные препараты, бронхорасширяющие средства, ингаляционные бронхорасширяющие средства, живая интраназальная вакцина против гриппа, бактерицидное средство для полоскания рта, реактивы для обработки образца, лекарственный препарат против *Pneumocystis jiroveci*, гомеопатические средства

для облегчения аллергии, интраназальные кортикостероиды, интраназальные гели, интраназальные спреи, анестетики для полости рта, отхаркивающие средства для перорального применения, нейтрализующие буферы, табак. Эти субстанции с указанием их активных компонентов и концентраций перечислены в Таблица 9. В исследовании применялись положительные и отрицательные пробы. Положительные пробы, содержащие клетки БЦЖ в количестве, в 3 раза превышающем порог обнаружения, исследовали в 8 повторах. Отрицательные пробы, представляющие собой субстанции без добавления штамма МКБ, тестировали по восемь повторов на каждую субстанцию для определения влияния на функциональные характеристики контроля обработки образца (SPC). Ни для одной из 32 исследованных субстанций, потенциально способных препятствовать проведению теста, не было выявлено ингибирующего влияния (Таблица 9).

Таблица 9. Субстанции, препятствующие проведению анализа

| Субстанция | Описание/активный компонент | Концентрация, применявшаяся в анализе |
|---|---|--|
| Кровь | Кровь (человеческая) | 5% по объему |
| Бактерицидное средство для полоскания рта | Хлоргексидина глюконат (0,12%), 20% раствор | 20% по объему |
| Реактивы для обработки образца | Цетилпиридина хлорид, 1% в 2% NaCl | 0,5% по объему в 1% NaCl |
| Реактивы для обработки образца | Цетилпиридина хлорид, 1% в 2% NALC | 0,5% по объему в 1% NALC |
| Реактивы для обработки образца | Цетилпиридина хлорид, 1% в 2% NALC и 25 мМ цитрата | 0,5% по объему в 1% NALC и 12,5 мМ цитрата |
| Кислота желудочного сока | pH от 3 до 4, раствор в воде, нейтрализованный бикарбонатом натрия | 100% по объему |
| Человеческая ДНК/клетки | HELA 229 | 10 ⁶ клеток в 1 мл |
| Противогрибковое средство, антибиотик | Суспензия нистатина для перорального приема, 20% | 20% по объему |
| Лейкоциты (человека) | Лейкоциты/материал гноя (30% лейкоцитарная пленка; 30% плазма; 40% забуференный фосфатом физиологический раствор) | 100% по объему |
| Анестетики (эндотрахеальная интубация) | Лидокаин HCl 4% | 30% по объему |

Таблица 9. Субстанции, препятствующие проведению анализа

| Субстанция | Описание/активный компонент | Концентрация, применявшаяся в анализе |
|--|---|---------------------------------------|
| Растворы для распыления | NaCl 5% вес/объем | 5% вес/объем |
| Муцин | Муцин 5% вес/объем | 5% вес/объем |
| Антибактериальные средства, системные | Левифлоксацин 25 мг/мл | 5 мг/мл |
| Интраназальные кортикостероиды | Флутиказон 500 мкг/спрей | 5 мкг/мл |
| Ингаляционные бронхорасширяющие средства | Альбутерола сульфат 2,5 мг/3 мл | 100 мкг/мл |
| Анестетики для полости рта | Орагель (20% бензокаина) | 5% вес/объем |
| Противовирусные препараты | Ацикловир, в/в 50 мг/мл | 50 мкг/мл |
| Антибиотиковая интраназальная мазь | Неоспорин (400 ед. бацитрацина, 3,5 мг неомицина, 5000 ед. полимиксина В) | 5% вес/объем |
| Табак | Никогель (40% экстракт табака) | 0,5% вес/объем |
| Противотуберкулезные препараты | Стрептомицин 1 мг/мл | 25 мкг/мл |
| Противотуберкулезные препараты | Этамбутол 1 мг/мл | 50 мкг/мл |
| Противотуберкулезные препараты | Изониазид 1 мг/мл | 50 мкг/мл |
| Отхаркивающие средства для перорального применения | Гуайфенезин (400 мг/таблетка) | 5 мг/мл |
| Противотуберкулезные препараты | Пиразинамид 10 мг/мл | 10 мкг/мл |
| Интраназальный гель (гомеопатический) | Гель Цикам | 50% вес/объем |
| Интраназальный спрей | Фенилэфрин 0,5% | 1% по объему |
| Противотуберкулезные препараты | Рифампицин 1 мг/мл | 25 мкг/мл |
| Средство для облегчения аллергии (гомеопатическое) | Масло чайного дерева (<5% цинеол, >35% терпинен- 4-01) | 0,5% по объему |

Таблица 9. Субстанции, препятствующие проведению анализа

| Субстанция | Описание/активный компонент | Концентрация, применявшаяся в анализе |
|--|---|---------------------------------------|
| Живая интраназальная противогриппозная вакцина | Живая противогриппозная вакцина Флумист | 5% по объему |
| Препарат против <i>Pneumocystis jiroveci</i> | Пентамидин | 300 нг/мл по объему |
| Бронхорасширяющее средство | Адреналин (для инъекций) | 1 мг/мл |
| Противотуберкулезные препараты | Амоксициллин | 25 мкл |

15.2 Аналитическая чувствительность

Для определения 95% доверительного интервала для аналитического порога обнаружения этого теста были проведены дополнительные исследования. Порог обнаружения определялся как наименьшее количество колониеобразующих единиц (КОЕ) в образце, который может воспроизводимо различаться при помощи теста от образцов, в которых МБТ не обнаруживалась, с 95% доверительным интервалом. Аналитический порог обнаружения (LoD) устанавливался путем тестирования проб с разными концентрациями *M. tuberculosis* (H37Rv) в 20 повторях; бактерии добавляли к клиническим пробам мокроты, в которых МБТ не обнаруживалась.

По результатам этого исследования, точечная оценка LoD для *M. tuberculosis* составляет 11,8 КОЕ/мл с 95% доверительным интервалом 8,6–15 КОЕ. Оценочное значение порога обнаружения и границы доверительного интервала были определены с помощью пробит-анализа данных (количество положительных результатов среди всего количества проведенных тестов для каждого уровня концентрации).

15.3 Аналитическая специфичность (эксклюзивность)

Тест Xpert MTB/RIF Ultra применяли для исследования материалов, содержащих культуры 30 штаммов нетуберкулезных микобактерий (НТМ). Каждый изолят добавляли в буферный раствор и тестировали в концентрациях $\geq 10^7$ КОЕ/мл; исследования выполняли в трех повторях. См. Таблица 10.

Таблица 10. Штаммы НТМ, использовавшиеся для оценки специфичности

| | |
|---|-----------------------------------|
| <i>Mycobacterium avium subsp. avium</i> | <i>Mycobacterium scrofulaceum</i> |
| <i>Mycobacterium celatum</i> | <i>Mycobacterium simiae</i> |
| <i>Mycobacterium chelonae</i> | <i>Mycobacterium szulgai</i> |
| <i>Mycobacterium gordonae</i> | <i>Mycobacterium</i> |
| <i>Mycobacterium haemophilum</i> | <i>Mycobacterium triviale</i> |
| <i>Mycobacterium abscessus</i> | <i>Mycobacterium vaccae</i> |
| <i>Mycobacterium asiaticum</i> | <i>Mycobacterium xenopi</i> |
| <i>Mycobacterium flavescens</i> | <i>Mycobacterium smegmatis</i> |
| <i>Mycobacterium fortuitum subsp.</i> | <i>Mycobacterium interjectum</i> |
| <i>Mycobacterium gastri</i> | <i>Mycobacterium peregrinum</i> |
| <i>Mycobacterium genavense</i> | <i>Mycobacterium mucogenicum</i> |

Таблица 10. Штаммы НТМ, использовавшиеся для оценки специфичности (Продолжение)

| | |
|-------------------------------------|-------------------------------|
| <i>Mycobacterium intracellulare</i> | <i>Mycobacterium goodii</i> |
| <i>Mycobacterium kansasii</i> | <i>Mycobacterium shimodei</i> |
| <i>Mycobacterium malmoense</i> | <i>Mycobacterium phlei</i> |
| <i>Mycobacterium marinum</i> | <i>Mycobacterium terrae</i> |

В этом исследовании были получены следующие результаты для всех образцов, содержащих изоляты НТМ — **МТВ НЕ ОБНАРУЖЕН (MTB NOT DETECTED)**. В исследовании использовали положительный и отрицательный контроли. Специфичность теста составила 100%.

Кроме того, чтобы установить, препятствуют ли высокие концентрации НТМ выявлению МБТ, присутствующих в пробе в небольшом количестве, шесть штаммов из перечисленных в Таблица 10, смешивали со штаммом микобактерии туберкулеза H37Rv в мокроте. Конечная концентрация НТМ составила 10⁶ КОЕ/мл, а штамма H37Rv — 36 КОЕ/мл.

Штаммы НТМ, которые были проверены на способность препятствовать обнаружению МБТ (H37Rv):

- *M. abscessus*, ATCC 19977
- *M. avium* клинические изоляты National Jewish Hospital
- *M. celatum*, клинические изоляты National Jewish Hospital
- *M. kansasii*, ATCC 12478
- *M. gordonae*, ATCC 14470
- *M. intracellulare*, клинические изоляты National Jewish Hospital

Исследованные штаммы НТМ не препятствовали обнаружению *M. tuberculosis* в концентрации 36 КОЕ/мл; т.е. полученный сигнал был таким же, как при использовании только штамма H37Rv.

15.4 Виды/штаммы, использовавшиеся для оценки специфичности

В исследовании возможности получения ложно-положительных результатов теста Хpert МТВ/RIF Ultra использовали следующие микроорганизмы, включая грамотрицательные и грамположительные бактерии, грибковые микроорганизмы, вирусы и дрожжи. Каждый изолят вносили в буферный раствор и исследовали в концентрациях ≥10⁷ КОЕ/мл (бактерии и грибки) или ≥10⁶ копий/мл (геномная ДНК бактерий и грибов) и ≥10⁵ TCID₅₀ /мл (вирусы).

Таблица 11. Виды и штаммы

| | | |
|---------------------------------|-------------------------------|--|
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | Респираторно-синцициальный вирус тип В |
| <i>Aspergillus fumigatus</i> | <i>Moraxella catarrhalis</i> | Rhinovirus |
| <i>Candida albicans</i> | <i>Neisseria meningitidis</i> | <i>Staphylococcus aureus</i> |
| <i>Chlamydophila pneumoniae</i> | <i>Neisseria mucosa</i> | <i>Staphylococcus epidermidis</i> |
| <i>Citrobacter freundii</i> | <i>Nocardia asteroides</i> | <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |

Таблица 11. Виды и штаммы (Продолжение)

| | | |
|---|--|---------------------------------|
| <i>Corynebacterium xerosis</i> | Вирус парагриппа тип 1 | <i>Streptococcus agalactiae</i> |
| Коронавирус | Вирус парагриппа тип 2 | <i>Streptococcus mitis</i> |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | Вирус парагриппа тип 3 | <i>Streptococcus mutans</i> |
| <i>Escherichia coli</i> | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | <i>Streptococcus pneumoniae</i> |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | Респираторно-синцитиальный вирус тип А | <i>Streptococcus pyogenes</i> |
| Метапневмовирус человека (hMPV) 16 тип А1 | | |

В условиях данного исследования для всех использованных микроорганизмов получен результат **MTB НЕ ОБНАРУЖЕН (MTB NOT DETECTED)**. В исследовании использовали положительный и отрицательный контроли. Специфичность теста составила 100%.

15.5 Аналитическая инклюзивность

Тридцать семь штаммов МБТ complex, включающие 16 штаммов, чувствительных к рифампицину с центральным регионом гена *rpoB* «дикого типа», и 21 штамм, устойчивый к рифампицину, исследовали при помощи теста Xpert MTB/RIF Ultra. Образцы ДНК, полученные в общей сложности от 37 штаммов МБТ, были протестированы на системе GeneXpert по протоколу Xpert MTB/RIF Ultra, модифицированному для анализа ДНК. Составляющие конечного этапа реакции и условия проведения циклов ПЦР соответствовали протоколу, разработанному для анализа образцов, полученных от пациентов. Двенадцать штаммов были получены из коллекции ВОЗ/ТБИ (Специальной программы по научным исследованиям и подготовке специалистов в области тропических болезней) и 6 штаммов из коллекции лаборатории Ратгерского университета. В целом эти штаммы были представлены изолятами из 8 стран, и включали 21 устойчивый к рифампицину изолят, с точечными, двойными и тройными мутациями центрального региона гена *rpoB*. Пробы исследовали путем внесения 100 мкл ДНК в камеру для лизата картриджа. В качестве отрицательного контроля использовался буферный раствор. В тесте были правильно идентифицированы все 16 штаммов «дикого типа» и правильно обнаружена устойчивость к рифампицину у 18 из 21 штамма, устойчивого к рифампицину с мутациями центрального региона гена *rpoB*. Неопределенный результат в отношении устойчивости к рифампицину получен для 3 мутантных штаммов.

15.6 Аналитическая инаktivация микобактерий в образцах мокроты

Дезинфицирующую активность реактива для образцов Xpert MTB/RIF Ultra определяли стандартизованным методом количественного измерения туберкулоцидной активности в культуре. В образцы мокроты добавлялись живые *M. bovis* в высокой концентрации, затем добавлялся реактив для образцов в соотношении 2:1. Полученная смесь инкубировалась в течение 15 минут. После инкубации смесь реактива для образцов и мокроты была

нейтрализована путем разведения и фильтрации, и затем исследовалась культуральным методом. Жизнеспособность *M. bovis* из подготовленной таким образом мокроты была ниже не менее чем на 6 lg по сравнению с неподготовленным контрольным образцом.

Каждая лаборатория должна самостоятельно определять дезинфекционную эффективность реактива для образцов с применением собственных стандартизованных методов и следовать всем нормативным требованиям по биологической безопасности.

16 Справочная литература

1. WHO report 2008. http://www.who.int/tb/publications/global_report/2008.
2. WHO report 2017. http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_executive_summary.pdf?ua=1.
3. Anti-tuberculosis resistance in the world: fourth global report. WHO/HTM/TB/2008.394
4. Morris SL, Bai GH, Suffys P, Portillo-Gomez L, Fairchok M, Rouse D. Molecular mechanisms of multidrug resistance in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. J Infect Dis. 1995. 171:954-60.
5. Rattan A, Kalia A, Ahmad N. 1998. Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*: Molecular Perspectives, Emerging Infectious Diseases, Vol.4 No.2, <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol4no2/rattan.htm>.
6. Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2008: Drug-Resistant Tuberculosis, A Survival Guide for Clinicians, Second Edition.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. 1993. Richmond JY and McKinney RW (eds). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
9. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2007).
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazardous Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpart Z).
11. Kent PT, Kubica GP. 1985. Public Health Mycobacteriology—*A Guide for Level III Laboratory*, Centers of Disease Control, Atlanta, Publication no. PB 86-216546.
12. Helb, D. et al. Rapid Detection of *Mycobacterium tuberculosis* and Rifampin Resistance by Use of On-Demand, Near-Patient Technology. Journal of Clinical Microbiology. 2010. 48:1. 229-237.
13. Banada, P. et al. Containment of Bioaerosol Infection Risk by the Xpert MTB/RIF Assay and Its Applicability to Point-of-Care Settings. Journal of Clinical Microbiology. 2010. 48:10. 3551-3557.

17 Расположение штаб-квартиры корпорации Cepheid

Головной офис

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
Соединенные Штаты Америки
Телефон: +1 408.541.4191
Факс: +1 408.541.4192
www.cepheid.com

Европейский офис

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Франция
Телефон: +33 563 825 300
Факс: +33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

18 Техническая поддержка

Прежде чем обращаться в службу технической поддержки компании Cepheid, подготовьте следующую информацию:

- Название изделия
- Номер партии
- Серийный номер прибора
- Сообщения об ошибках (если имеются)
- Версия программного обеспечения и, при наличии, сервисный номер компьютера

Контактная информация

Соединенные Штаты Америки
Телефон: + 1 888 838 3222
Адрес электронной почты:
techsupport@cepheid.com

Франция
Телефон: + 33 563 825 319
Адрес электронной почты:
support@cepheideurope.com

Контактная информация других офисов компании Cepheid представлена на нашем веб-сайте по адресу www.cepheid.com или www.cepheidinternational.com на вкладке **ПОДДЕРЖКА (SUPPORT)**. Выберите пункт «Связаться с нами» (Contact Us).

19 Информация о производителе

Cepheid AB, Röntgenvägen 5, SE-171 54 Solna, Sweden
(Сефид АБ, Рентгенваген 5, SE-171 54 Сольна, Швеция)
Тел\ факс: +46 (0)8 6843 7000
e-mail: techsupport@cepheid.com; support@cepheideurope.com

20 Гарантии производителя

Производство имеет сертифицированную на соответствие требованиям международных стандартов ISO 13485:2016 систему менеджмента качества.

По вопросам, касающимся качества и обращения набора реагентов, обратитесь к уполномоченному представителю на территории РФ: ООО «РусЛТ».

РФ, 117335 г. Москва, ул. Вавилова, д. 69/75, этаж 8, ком. 29

Тел.: +7(499)-350-50-98. e-mail: info@ruslt.ru.

21 Условия утилизации

Использованные изделия относятся к отходам класса Б и утилизируются в соответствии с СанПиНом 2.1.7.2790-10 “Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами” (утв. постановлением главного государственного санитарного врача РФ от 9 декабря 2010 г. N 163). Изделия, пришедшие в негодность, в том числе в связи с истечением срока годности, подлежат утилизации.

22 Условные обозначения

| Символ | Значение |
|---|---|
|  | Каталожный номер |
|  | Медицинское изделие для диагностики <i>in vitro</i> |
|  | Не использовать повторно |
|  | Код партии |
|  | Обратитесь к инструкции по применению |
|  | Осторожно |
|  | Производитель |
|  | Место производства |
|  | Содержимого достаточно для проведения <n> анализов |
|  | Контроль |
|  | Срок годности |
|  | Марка CE – Европейское соответствие |
|  | Температурные ограничения |
|  | Биологическая опасность |
|  | Горючие жидкости |
|  | Токсичность для репродуктивных органов |
|  | Предостережение |



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden (Швеция)



Xpert[®] MTB/XDR

REF GXMTB/XDR-10

Инструкция по эксплуатации

IVD CE

Заявления о товарных знаках, патентах и авторском праве

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

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

© 2020–2023 Cepheid.

Cepheid[®], логотип Cepheid, GeneXpert[®] и Xpert[®] являются товарными знаками компании Cepheid, зарегистрированными в США и других странах.
Все другие товарные знаки являются собственностью их соответствующих владельцев.

В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИОБРЕТЕНИЯ ДАННОГО ПРОДУКТА ПОКУПАТЕЛЬ ПОЛУЧАЕТ НЕ ПОДЛЕЖАЩЕЕ ПЕРЕДАЧЕ ПРАВО НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОДУКТА В СООТВЕТСТВИИ С НАСТОЯЩЕЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. НИКАКИЕ ИНЫЕ ПРАВА НЕ ПРЕДОСТАВЛЯЮТСЯ НИ В ЯВНОЙ, НИ В ПОДРАЗУМЕВАЕМОЙ ФОРМЕ ИЛИ В СЛУЧАЕ ЛИШЕНИЯ ПРАВА ВОЗРАЖЕНИЯ. КРОМЕ ТОГО, ДАННЫЙ ПРОДУКТ ПРИОБРЕТАЕТСЯ БЕЗ ПРАВА НА ПЕРЕПРОДАЖУ.

© 2020–2023 Cepheid.

Изменения описаны в разделе История изменений Раздел 25.

Xpert[®] MTB/XDR

Для диагностических тестов *in vitro*

1 Патентованное название

Xpert[®] MTB/XDR

2 Общепринятое или распространенное наименование

Xpert MTB/XDR

3 Назначение

3.1 Назначение

Тест Xpert MTB/XDR, выполняемый на системе приборов GeneXpert, представляет собой качественный диагностический тест *in vitro*, основанный на гнездной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени и применяемый с целью обнаружения ДНК комплекса *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) в образцах необработанной мокроты или концентрированных осадках, приготовленных из мокроты, или в культуре BD[™] Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT[™]). В образцах, в которых обнаружена МБТ, тест Xpert MTB/XDR также может обнаружить мутации, связанные с устойчивостью к изониазиду (INH), в генах *katG* и *fabG1*, интергенной области *oxyR-ahpC* и промоторе *inhA*; устойчивостью к этионамиду (ETH), связанную только с мутациями промотора *inhA*; устойчивостью к фторхинолону (FLQ), связанную с мутациями в областях *gyrA* и *gyrB*, определяющих устойчивость к хинолонам (QRDR); и мутации, связанные с устойчивостью к инъекционным препаратам второй линии в гене *rrs* и промоторном участке *eis*.

Тест Xpert MTB/XDR предназначен для применения в качестве уточняющего теста с образцом (необработанной мокротой, концентрированными осадками мокроты или культурой MGIT), в которых обнаружена МБТ. Тест предназначен для оказания помощи в диагностике туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) в сочетании с клиническими и другими лабораторными данными.

3.2 Целевой пользователь/целевая окружающая среда

Тест Xpert MTB/XDR предназначен для использования в лаборатории обученными специалистами.

4 Краткие сведения и разъяснения

Туберкулез (ТБ) — это заболевание, вызванное *Mycobacterium tuberculosis*, которое остается одним из главных причин смерти от заболеваний в мире. По существующим оценкам, в 2018 году обнаружено 10 миллионов новых случаев ТБ и примерно полмиллиона новых случаев рифампицин-устойчивого ТБ, из которых 78 % имели ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ)¹. МЛУ-ТБ, определяемый по устойчивости к изониазиду и рифампицину (двум наиболее эффективным препаратам первой линии), по-прежнему является угрозой общественному здоровью, и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выпустила новые рекомендации по лечению, подчеркивающие значение быстрых тестов на чувствительность к лекарственным препаратам^{2,3}. Несмотря на это, в 2018 году во всем мире число случаев МЛУ/рифампицин-устойчивого ТБ составило только 39 % оцениваемого количества впервые выявленных случаев, и число получающих лечение пациентов составило 32 %¹. Аналогичным образом, также существует возрастающая озабоченность недиагностированными и нелеченными случаями изониазид-устойчивого рифампицин-чувствительного ТБ. Без легкого доступа к тестам INH-устойчивости

разные страны стремятся выявлять пациентов и применяют рекомендации ВОЗ 2018 года по лечению изониазид-устойчивого рифампацин-чувствительного ТБ (Hr-TB)⁴. Наиболее тяжелые случаи ТБ вызваны штаммами МЛУ-ТБ с приобретенной дополнительной устойчивостью к фторхинолонам и любому одному из инъекционных препаратов второй линии: амикацину (AMK), канамицину (KAN) или капреомицину (CAP). Эти высокоустойчивые штаммы называются штаммами туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ). ШЛУ-ТБ очень трудно лечить, и он может сопровождаться высокой смертностью, обычно при отсутствии диагностики ШЛУ-ТБ и позднем назначении соответствующего лечения⁵.

Исследования лекарственной чувствительности МБТ, связанные с культурами и фенотипом, занимают много времени, трудоемки и представляют серьезные биологический риск для сотрудников лабораторий, в результате чего в странах, эндемичных по МБТ, число аккредитованных лабораторий мало². Даже если исследования чувствительности на основе культур доступны, их выполнение может занять от нескольких недель до месяцев. Возможно также исследование лекарственной чувствительности МБТ с применением быстрых, чувствительных и более безопасных тестов для определения генотипа, в которых устойчивость определяется путем выявления мутаций, несущих устойчивость к препаратам первой и второй линии у большинства клинических штаммов². Подходы к тестам на основе определения генотипа могут быть сведены к нескольким выполняемым вручную этапам и более пригодны к приближенной к пациенту помощи, что может существенно расширить их доступность для групп, недостаточно охваченных медицинской помощью, в условиях низкой и высокой эндемичности⁵.

5 Принципы проведения процедуры

Тест Xpert MTB/XDR является автоматизированным диагностическим тестом *in vitro* для выявления ДНК комплекса ШЛУ-МБТ и связанной с устойчивостью мутаций. Тест проводится на Cepheid, оснащенном 10-цветными модулями GeneXpert.

В объединены и автоматически выполняются следующие процессы: подготовка образцов, амплификация нуклеиновых кислот и выявление целевых последовательностей в образцах с использованием гнездовой ПЦР в реальном времени и обнаружения пиков плавления. состоит из прибора, персонального компьютера, сканера штрихкодов и предустановленного программного обеспечения для управления процессом анализа собранных образцов и просмотра результатов. Эта система требует применения одноразовых картриджей Xpert, которые содержат специфичные для целевой последовательности реагенты полимеразной цепной реакции (ПЦР) и являются местом выполнения процесса ПЦР и обнаружения пика плавления. Поскольку картриджи Xpert представляют собой целостные системы, риск перекрестной контаминации образцов сведен к минимуму. Полное описание системы приводится в .

Картридж теста Xpert MTB/XDR содержит реагенты для определения ШЛУ-МБТ, а также контроль обработки образца (Sample Processing Control, SPC), предназначенный для обеспечения правильной обработки целевых последовательностей бактерий и выявления ингибиторов реакции ПЦР. Контроль зондов (Probe Check Control, PCC) предназначен для проверки регидратации реагентов, заполнения пробирки для ПЦР в картридже, целостности зондов и стабильности красителя.

Картридж теста Xpert MTB/XDR содержит все реагенты, за исключением реагента для образца, для которого требуется, чтобы пользователь добавил его в образец непосредственно перед загрузкой обработанного образца в картридж. Тест предназначен для использования в качестве средства уточнения результата для образцов, в которых была обнаружена МБТ.

Результаты интерпретируются программным обеспечением GeneXpert на основании измерений флуоресцентных сигналов и встроенных алгоритмов расчета, а затем отображаются в окне «Просмотреть результаты» (View Results) в табличном и графическом форматах. Он также сообщает, если анализ недействителен, с ошибкой или без результата. Xpert MTB/XDR обнаруживает ШЛУ-МБТ с устойчивостью к изониазиду (INH), этионамиду (ETH), фторхинолону (FLQ) и инъекционным препаратам второй линии (SLID) непосредственно в образцах необработанной мокроты или концентрированного осадка мокроты менее чем за 90 минут.

6 Комплект поставки

Набор Xpert MTB/XDR содержит реагенты в количестве, достаточном для анализа 10 полученных от пациентов образцов или образцов для контроля качества. В набор входят следующие компоненты:

Xpert MTB/XDR Картриджи со встроенными реакционными пробирками**10 в каждом наборе**

- Гранулы 1, 2, 3, 4 и 5 (лиофилизированные)
- Гранула контроля обработки образца (лиофилизированная)
- Реагент 1
- Реагент 2

по 1 каждого типа в
одном картридже
по 1 каждого типа в
одном картридже
4,0 мл в одном
картридже
4,0 мл в одном
картридже

Одноразовые пипетки для переноса**1 пакет с 12 шт. на набор****Реагент для образцов****10 шт. x 8 мл в одной бутылке****Компакт-диск****1 в каждом наборе**

- Файлы описания теста (assay definition files, ADF)
- Инструкция по импорту файла ADF в программное обеспечение GeneXpert
- Инструкция по применению (вкладыш-инструкция)

Прим. Цвет реагента для образцов может варьироваться от бесцветного до желтого или янтарного. Цвет может становиться более интенсивным со временем, но он не влияет на рабочие характеристики.

Прим. Паспорта безопасности (Safety Data Sheets, SDS) можно найти на www.cepheid.com или www.cepheidinternational.com **на вкладке SUPPORT (ПОДДЕРЖКА)**.

Прим. Для изготовления бычьего сывороточного альбумина (БСА), входящего в состав гранул данного изделия, использовалась только плазма крови животных, выращенных в США. В пищу животных не добавлялись белки, полученные из тканей жвачных животных, а также другие белки животного происхождения; всех животных обследовали до и после забоя. Во время производства не происходило смешивания сырья с другими материалами животного происхождения.

Прим. На пипетки для переноса нанесено одно деление, показывающее минимальный объем обработанного образца, который необходимо перенести в картридж. Пипетки следует применять только с этой целью. Все остальные пипетки должны предоставляться лабораторией.

7 Хранение и обращение

- Храните содержимое набора Xpert MTB/XDR при температуре 2–28 °C до истечения срока годности, указанного на этикетке.
- Не открывайте крышку картриджа до тех пор, пока не будете готовы начать выполнение теста.
- Начните тест не позднее чем через 2,5 часа после добавления к образцу реагента для образцов или не позднее чем после 4 часов хранения при температуре 2–8 °C.
- Не используйте реагенты или картриджи с истекшим сроком годности.
- Не используйте картриджи с признаками утечки.

8 Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

- GeneXpert Dx System: прибор GeneXpert, оборудованный 10-цветными модулями, компьютером, сканером штрихкодов и руководством оператора

- Для GeneXpert Dx System: Программное обеспечение версии 6.2 или выше
- Принтер: если необходим принтер, обратитесь к торговому представителю компании Cepheid, чтобы организовать приобретение рекомендованного принтера.
- Стерильный контейнер для образцов с закручивающейся крышкой
- Одноразовые перчатки
- Этикетки и/или нестираемый маркер
- Стерильные пипетки для обработки образцов

9 Предупреждения и меры предосторожности

9.1 Общие положения

- Для диагностических тестов *in vitro*
- При работе со всеми биологическими образцами, в том числе и с использованными картриджами, следует считать их способными к переносу возбудителей инфекционных заболеваний. Поскольку часто невозможно предугадать, что может переносить инфекцию, обращение со всеми биологическими образцами требует соблюдения стандартных мер предосторожности.
- Методические рекомендации по обращению с образцами предоставляются Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (U.S. Centers for Disease Control and Prevention)³ и Институтом клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute).^{6,7,8}
- Следуйте принятым в учреждении правилам техники безопасности по работе с химическими веществами и обращению с биологическими образцами.
- При работе с образцами и реагентами необходимо надевать одноразовые защитные перчатки, лабораторную одежду и средства индивидуальной защиты глаз. После работы с образцами и реагентами теста необходимо тщательно вымыть руки.
- Биологические образцы, устройства для переноса и использованные картриджи следует считать возможными переносчиками возбудителей инфекционных заболеваний, при обращении с ними необходимо соблюдать стандартные меры предосторожности. Для правильного удаления в отходы использованных картриджей и неиспользованных реагентов следуйте принятым в вашем учреждении правилам защиты окружающей среды при обращении с отходами. Эти материалы могут иметь свойства химически опасных отходов и требовать выполнения особых национальных или региональных процедур удаления в отходы. Если принятые в стране или регионе правила не дают ясных указаний по правильному удалению в отходы, биологические образцы и использованные картриджи следует удалять в отходы с соблюдением правил ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) относительно обращения с медицинскими отходами и их удаления⁹.
- Реактив для образцов содержит натрия гидроксид (pH > 12,5) и изопропанол. Опасен при проглатывании (H302), вызывает тяжелые ожоги кожи и повреждение глаз (H314). Огнеопасная жидкость и пары (H226).
- Функциональные характеристики этого теста установлены только для типа образцов, перечисленных в разделе Назначение. Функциональные характеристики этого теста для других образцов или типов образцов не установлены.
- Следуйте принятым в учреждении процедурам техники безопасности по работе с химическими веществами и обращению с биологическими образцами.

9.2 Образец


- Процедуры взятия и обработки образцов требуют специальной подготовки и инструкций.
- Соблюдайте надлежащие условия хранения при транспортировке образцов, чтобы обеспечить их целостность (см. Раздел 12. Процедура). Не изучалась стабильность образца при транспортировке в условиях, отличных от рекомендованных.
- Отбракуйте образцы, содержащие явно видимые частицы пищи или другие твердые частицы.
- Надлежащее взятие, хранение и транспортировка образцов крайне важны для получения правильных результатов.
- Положительный материал из флакона MGIT можно использовать в неразбавленном виде или разбавленным в 100 раз раствором ФСБ или средой Middlebrook 7H9. Тест также можно выполнять с термoinактивированными культурами. Для термoinактивации рекомендуется сначала развести культуру в 100 раз раствором ФСБ или средой Middlebrook 7H9, а затем нагревать при 100 °C в течение 20 минут.

9.3 Тест/реагент

- Не заменяйте реагенты теста Xpert MTB/XDR другими реагентами.
- Открывайте крышку картриджа теста Xpert MTB/XDR только для внесения образца.
- Не используйте картридж, который падал после извлечения из набора или подвергался сотрясениям после открытия крышки картриджа. Встряхивание или падение картриджа после вскрытия его крышки может привести к получению недостоверных или неопределенных результатов.
- Не размещайте этикетку с идентификационным номером образца на крышке картриджа или на этикетке со штрихкодом.
- Не используйте картридж с поврежденной реакционной пробиркой.
- Каждый одноразовый картридж теста Xpert MTB/XDR используется для выполнения только одного теста. Не используйте уже применявшиеся картриджи повторно.
- Одноразовая пипетка используется для переноса одного образца. Не используйте одноразовые пипетки повторно.
- Не используйте картридж с влажной поверхностью или с предположительно нарушенной герметичностью крышки.
- Во избежание контаминации образцов и реагентов рекомендуется следовать принципам надлежащей лабораторной практики, включая правило смены перчаток перед началом работы с образцом каждого следующего пациента.
- При разливе образцов или контролей наденьте перчатки и впитайте разлитую жидкость бумажными полотенцами. Затем тщательно очистите загрязненную область разбавленным в соотношении 1:10 свежеприготовленным раствором бытового хлорного отбеливателя. Конечная концентрация активного хлора должна составлять 0,5 % независимо от концентрации гипохлорита в бытовом отбеливателе в вашей стране. Продолжительность контакта поверхности с раствором отбеливателя должна составлять не менее двух минут. Высушите рабочую поверхность и затем удалите с нее остатки раствора отбеливателя при помощи 70 % денатурированного этилового спирта. Прежде чем продолжать, дождитесь полного высыхания поверхности. Также можно следовать стандартным процедурам, предусмотренным для случаев контаминации или разлива в вашем учреждении. При загрязнении оборудования следуйте рекомендациям по деkontаминации, предоставленным производителем этого оборудования.
- Тест Xpert MTB/XDR прошел валидацию с использованием программного обеспечения Cepheid версии 6.2 или выше.

10 Опасные химические факторы^{9,10}

Реактив для образцов:

- Содержит изопропиловый спирт
- Содержит гидроксид натрия
- Сигнальное слово: ОПАСНО
- Символы опасности СГС ООН: 
- **Заявления об опасности СГС ООН**
 - Воспламеняющаяся жидкость и пары.
 - Вызывает серьезные ожоги кожи и повреждение глаз.
 - Вызывает серьезное повреждение глаз.
 - Предположительно вызывает генетические дефекты.
 - Предположительно неблагоприятно влияет на способность к деторождению или на развивающийся плод.
 - Может вызвать повреждение органов при длительном или повторном воздействии.
- **Предостерегающие заявления СГС ООН**
- **Профилактика**
 - Перед использованием получить специальные инструкции.
 - Перед использованием ознакомиться с инструкциями по технике безопасности.
 - Беречь от нагревания, искр, открытого огня и/или горячих поверхностей. - Не курить.
 - Хранить в плотно закрытом контейнере.
 - Избегать вдыхания тумана, паров и (или) вещества в распыленном состоянии.

- После использования тщательно вымыть.
- Пользоваться защитными перчатками, защитной одеждой, средствами защиты глаз/лица.
- Использовать соответствующие индивидуальные средства защиты.
- **Реагирование**
 - В случае пожара: Использовать соответствующие средства пожаротушения.
 - ПРИ ВДЫХАНИИ: Переместить пострадавшего на свежий воздух и обеспечить ему полный покой в удобном для дыхания положении.
 - Немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту/терапевту.
 - ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ (или волосы): Немедленно снять всю загрязненную одежду. Промыть кожу водой/принять душ.
 - Выстирать загрязненную одежду перед повторным использованием.
 - Требуется специальное лечение; см. дополнительную информацию о первой помощи.
 - ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: Осторожно промыть водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы ими пользуетесь, и если это легко сделать. Продолжить промывание.
 - ДЕЙСТВИЯ ПРИ ПРОГЛАТЫВАНИИ: Прополоскать рот. НЕ вызывать рвоту.
 - ПРИ воздействии или подозрении на возможность воздействия: Обратиться за медицинской консультацией/помощью.
 - При плохом самочувствии обратиться за помощью/консультацией к врачу.
- **Хранение/удаление в отходы**
 - Удаление в отходы содержимого и (или) тары должно осуществляться в соответствии с местными, региональными, государственными и/или международными нормами.

11 Образцы: взятие, транспортировка и хранение

Образцы можно собрать в соответствии со стандартной процедурой учреждения пользователя.

Правильное взятие, хранение и транспортировка образцов имеют решающее значение для функциональных характеристик этого анализа! Стабильность образцов в условиях транспортировки и хранения, не соответствующих рекомендованным ниже, для теста Xpert MTB/XDR не изучена.

11.1 Транспортировка осадка мокроты

Транспортируйте образцы осадка при 2–8 °C.

11.2 Транспортировка необработанной мокроты

Необработанные образцы мокроты следует транспортировать при температуре 2–35 °C.

11.3 Хранение образца

Необработанные образцы мокроты можно хранить при температуре 2–35 °C в течение 7 дней (включая время доставки)

Деконтаминированный/концентрированный и ресуспендированный осадок мокроты можно хранить в холодильнике при 2–8 °C не более 7 суток до выполнения теста в системе GeneXpert.

Чтобы определить адекватный объем образца необработанной мокроты или деконтаминированного/концентрированного осадка мокроты, ознакомьтесь с Таблица 1 ниже.

Таблица 1. Требуемый объем образца

| Тип образца | Минимальный объем для одного анализа | Максимальный объем образца | Соотношение объемов образца и реагента для образцов |
|------------------------|--------------------------------------|----------------------------|---|
| Осадок мокроты | 0,5 мл | 2,5 мл | 1:3 ^a |
| Необработанная мокрота | 1,0 мл | 4,0 мл | 1:2 |

^a если объем образца составляет 0,7 мл или более, соотношение объемов образца и реагента для образца должно составлять 1:2 для одного теста.

11.4 Оставшиеся образцы, обработанные реагентом для образцов

Тест Xpert MTB/XDR можно использовать для тестирования образца, обработанного реагентом для образцов, оставшегося после теста Xpert MTB/RIF или Xpert MTB/RIF Ultra. В таких случаях объем оставшегося образца, обработанного реагентом для образцов, должен составлять ≥ 2 мл, и смесь следует хранить при температуре 2–8 °C не более 4 часов или при температуре до 35 °C не более 2,5 часов.

11.5 Культуральные изоляты из индикаторной пробирки роста микобактерий (BD Mycobacterial Growth Indicator Tube, MGIT)

Достоверные результаты были получены с помощью теста Xpert MTB/XDR с использованием МБТ-положительных культур из пробирки MGIT. Для анализа изолятов МБТ из флаконов MGIT с положительной культурой используйте не менее 1,0 мл культурального материала.

Прим. С культурами микобактерий из клинических образцов следует обращаться с соблюдением соответствующих мер биологической безопасности.

Перед началом теста следует использовать соотношение 1 объема образца к 2 объемам реагента для образца с последующей 15-минутной инкубацией. Во время инкубации образец следует перемешивать на вихревой мешалке в течение 10 секунд каждые 5 минут или же постоянно встряхивать для предотвращения образования осадка. Запустите цикл теста GeneXpert в течение 30 минут после добавления 2 мл реагента для образца к культуральному материалу.

12 Процедура

12.1 Процедура с использованием необработанной мокроты

Важное замечание Начните тест не позднее чем через 2,5 часа после добавления к образцу реагента для образцов или не позднее чем после 4 часов хранения при температуре 2–8 °C.

Прим. Отбракуйте образцы, содержащие явно видимые частицы пищи или другие твердые частицы.

Требования к объему: требуется ≥ 1 мл необработанной мокроты.

1. Осторожно откройте крышку герметичного контейнера для сбора мокроты. См. Рисунок 1.



Рисунок 1. Открытый контейнер для сбора мокроты

2. Добавьте к мокроте реагент для образцов (SR) в объеме, приблизительно в 2 раза превышающем объем мокроты (разведение SR:мокрота должно составлять 2:1). См. Рисунок 2 и Рисунок 3.



Рисунок 2. Пример разведений 2:1 (8 мл реагента для образцов : 4 мл мокроты)



Рисунок 3. Пример разведения 2:1 (2 мл реагента для образцов : 1 мл мокроты)

Прим. Удалите остатки реагента для образца и флакон в соответствующий контейнер для отходов согласно стандартным правилам вашего учреждения.

3. Плотно закройте контейнер для образцов крышкой.
4. Энергично встряхните пробирку 10—20 раз или поместите ее во встряхиватель не менее чем на 10 секунд.

Прим. Одно встряхивание — это одно движение пробиркой вперед-назад.

5. Инкубируйте в течение 10 минут при комнатной температуре и затем энергично встряхните пробирку 10-20 раз или поместите ее в вихревую мешалку не менее чем на 10 секунд.
6. Инкубируйте образец при комнатной температуре еще 5 минут.

12.2 Процедура с использованием деконтаминированного концентрированного осадка мокроты

Важное замечание Начните тест не позднее чем через 2,5 часа после добавления к образцу реагента для образцов или не позднее чем после 4 часов хранения при температуре 2–8 °С.

Прим. Отбракуйте образцы, содержащие явно видимые частицы пищи или другие твердые частицы.

Требования к объему: образцы мокроты, приготовленные по методу Кента (Kent) и Кубица (Kubica)¹¹ (процедура деконтаминации разложением с применением NALC-NaOH и ресуспендирования в 67 мМ фосфатно/водного буфера), можно анализировать с помощью теста Xpert MTB/XDR. После ресуспендирования зарезервируйте не менее 0,5 мл ресуспендированного осадка для проведения теста Xpert MTB/XDR. Для всех объемов менее 0,7 мл выполните шаги с 1 по 5, чтобы подготовить образцы. Для этого требуется 3 части реагента для образцов и 1 часть осадка, чтобы получить нужный объем образца и обеспечить оптимальные рабочие характеристики теста. Если объем образца составляет 0,7 мл или более, адекватный объем для теста можно получить, добавив 2 части реагента для образцов к 1 части осадка. В данном примере 1,4 мл реагента для образцов добавляется к 0,7 мл осадка. Таким образом 2 части реагента для образцов добавляются к 1 части осадка.

1. Перенесите с помощью пипетки для переноса 0,5 мл полностью ресуспендированного осадка в коническую пробирку с закручивающейся крышкой; пробирка должна иметь этикетку с идентификатором образца и (или) пациента.

Прим. Ресуспендированный осадок, который не будет сразу использоваться для теста, следует хранить при температуре от 2 до 8 °С. Срок хранения не должен превышать 7 дней.

2. Добавьте 1,5 мл реагента для образцов к 0,5 мл ресуспендированного осадка.
3. Энергично встряхните пробирку 10—20 раз или поместите ее во встряхиватель не менее чем на 10 секунд.

Прим. Одно встряхивание — это одно движение пробиркой вперед-назад.

4. Инкубируйте в течение 10 минут при комнатной температуре и затем энергично встряхните пробирку 10-20 раз или поместите ее в вихревую мешалку не менее чем на 10 секунд.
5. Инкубируйте образец при комнатной температуре еще 5 минут.

12.3 Подготовка картриджа

Важное замечание

Убедитесь, что модуль готов принять картридж. Начните тест как можно раньше, но не позже чем через 2,5 часа с момента добавления в картридж образца, обработанного реагентом для образца, или в течение 4 часов, если он хранится при температуре 2–8 °C.

Подготовьте следующие материалы: картридж Xpert, пипетку для переноса (входит в комплект) и надлежащим образом собранный и промаркированный образец.

1. Извлеките картридж из упаковки.
2. Осмотрите картридж на предмет отсутствия повреждений. В случае повреждения не используйте его.
3. Дождитесь согревания картриджа до комнатной температуры. Нанесите на каждый картридж Xpert MTB/XDR идентификационные номера образцов. См. Рисунок 4.



Рисунок 4. Надпишите номер на боковой части картриджа.

Прим. Напишите идентификационный номер на боковой стороне картриджа или прикрепите этикетку с идентификационным номером. Не наклеивайте этикетку на крышку картриджа и не закрывайте этикеткой двухмерный штрихкод, имеющийся на картридже.

4. Откройте крышку картриджа, а потом откройте контейнер с образцом.
5. Возьмите входящую в набор пипетку для переноса и наберите разжиженный образец до отметки на пипетке. Если объем образца недостаточен, не используйте для анализа этот образец. См. Рисунок 5.



Рисунок 5. Аспирация до отметки на пипетке

6. Медленно выливайте образец из пипетки, чтобы свести к минимуму риск образования аэрозоля. См. Рисунок 6.



Рисунок 6. Картридж Xpert MTB/XDR

7. Закройте крышку картриджа.

12.4 Запуск теста

Важное замечание

Прежде чем начинать тест, убедитесь, что файл описания теста (assay definition file, ADF) Xpert® MTB/XDR импортирован в программное обеспечение. В данном разделе перечисляются основные действия при выполнении теста. Подробные инструкции см. в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx*.

Прим.

Выполняемые вами действия могут быть другими, если администратор системы изменил установленную по умолчанию рабочую последовательность системы.

1. Включите прибор GeneXpert:

- При использовании анализатора GeneXpert Dx следует сначала включать сам прибор, а затем компьютер. Программное обеспечение GeneXpert Dx запустится автоматически либо после двойного щелчка по ярлыку программного обеспечения GeneXpert Dx на рабочем столе Windows®.

2. Войдите в программное обеспечение приборной системы GeneXpert, используя свое имя пользователя и пароль.

3. В окне системы GeneXpert Dx щелкните **«Создать анализ» (Create Test)**. Открывается диалоговое окно **«Создать анализ» (Create Test)**.

4. Отсканируйте или введите идентификатор пациента или образца. Если вводится «ID образца» (Sample ID), проследите за тем, чтобы он был введен корректно. «ID образца» (Sample ID) указывается в левой части окна **«Просмотреть результаты» (View Results)** и связывается с результатами анализа.

5. Просканируйте штрихкод на картридже Xpert MTB/XDR. На основе информации, считанной со штрихкода, программным обеспечением автоматически заполняются следующие поля: **«ID партии реагента» (Reagent Lot ID)**, **«С/Н картриджа» (Cartridge SN)** и **«Срок годности» (Expiration Date)**. См. Рисунок 7.

Прим. Если штрихкод картриджа Xpert MTB/XDR не сканируется, повторите тест с новым картриджем.

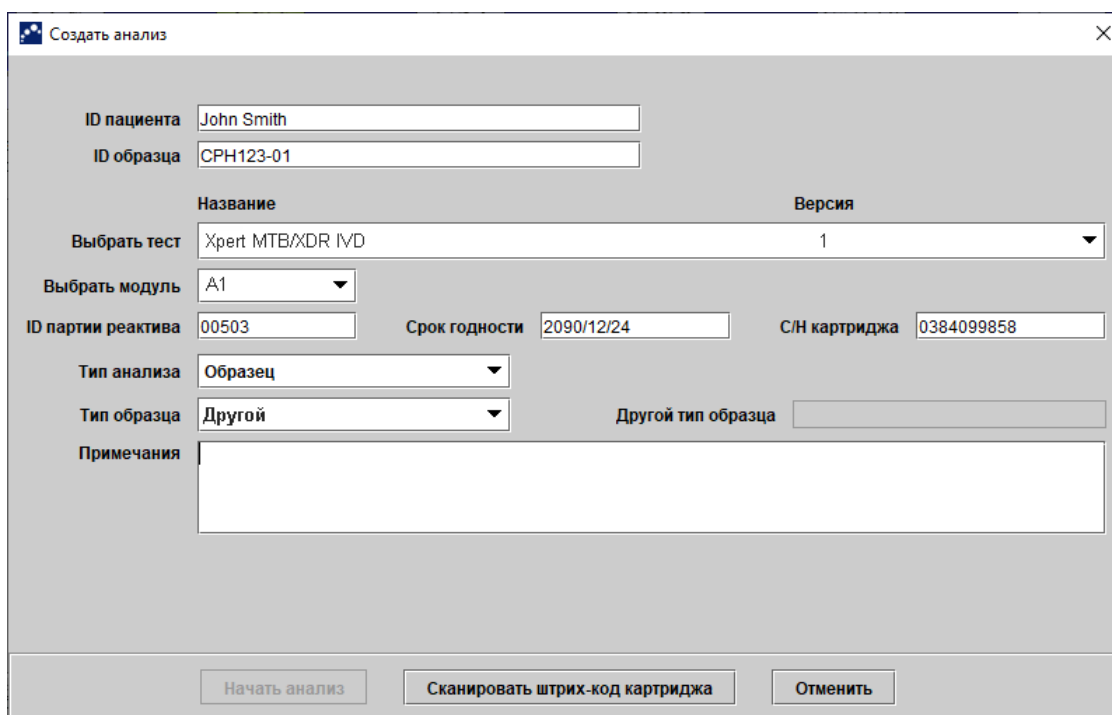


Рисунок 7. Окно «Создать анализ GX Dx» (GX Dx Create Test)

6. Щелкните **«Начать тест» (Start Test)**. В появившемся диалоговом окне введите свой пароль.
7. Для прибора GeneXpert Dx:
 - а) Откройте дверцу модуля прибора с мигающим зеленым индикатором и загрузите картридж.
 - б) Закройте дверцу. После этого начинается тест, и зеленая индикаторная лампа перестает мигать. По завершении процесса теста индикаторная лампа выключается.
 - в) Перед открытием дверцы модуля и извлечением картриджа дождитесь разблокирования системой замка дверцы.
8. Удалите использованные картриджи в подходящий контейнер для сбора отходов образцов согласно стандартной практике, принятой в вашем учреждении.

13 Просмотр и печать результатов

В данном разделе перечислены основные действия по просмотру и печати результатов. Более подробные инструкции по просмотру и печати результатов представлены в *руководстве оператора системы GeneXpert Dx* или *руководстве оператора системы GeneXpert Infinity*, что зависит от используемой модели.

1. Для просмотра результатов выберите ярлык **Просмотреть результаты (View Results)**.
2. По завершении теста нажмите кнопку **Отчет (Report)** в окне Просмотреть результаты (View Results) для просмотра и (или) получения отчета в формате PDF.

14 Встроенные контроли качества

В каждый тест входит контроль обработки образца (Sample Processing Control, SPC) и контроль зондов (Probe Check Control, PCC).

- **Контроль обработки образца (Sample Processing Control, SPC)** — проверяет правильность обработки образца. Кроме того, этот контроль позволяет выявить связанное с образцом ингибирование реакции ПЦР в реальном времени, удостовериться в наличии надлежащих для протекания реакции амплификации условий ПЦР (температура и время) и в действенности реагентов для ПЦР. Результат для SPC должен быть положительным

для отрицательного образца и может быть как положительным, так и отрицательным для положительного образца. SPC считается пройденным, если его результат соответствует заданным критериям приемлемости.

- **Контроль зондов (Probe Check Control, PCC)** — перед началом ПЦР системой GeneXpert измеряется флуоресцентный сигнал от зондов для проверки регидратации гранул, заполнения реакционной пробирки, целостности зондов и стабильности красителя. Контроль PCC считается пройденным, если его результат соответствует заданным критериям приемлемости.
- **Контроль достаточности объема образца (Sample Volume Adequacy control, SVA)** — перед обработкой образца система GeneXpert измеряет наличие достаточного объема образца в камере для образцов. Если проверка достаточности объема образца не пройдена, это означает, что необходимый для анализа объем образца не был добавлен в камеру для образцов.

Внешние контроли — Внешние контроли могут использоваться в порядке, установленном применимыми требованиями местных, региональных и федеральных уполномоченных органов.

15 Интерпретация результатов

Система GeneXpert Instrument Systems генерирует результаты на основе комбинации измеренных флуоресцентных сигналов и значений температуры плавления (T_m). Мутации и дикие последовательности обнаруживаются системой GeneXpert на основании полученных значений T_m . Определение чувствительности или лекарственной устойчивости зависит от того, где значения T_m попадают в пределы окна дикого или мутантного типа для конкретного анализируемого вещества. Положительные результаты для теста Xpert MTB/XDR: **МБТ ОБНАРУЖЕНА (MTB DETECTED)**, все устойчивые целевые последовательности **НЕ ОБНАРУЖЕНЫ (NOT DETECTED)** или **МБТ ОБНАРУЖЕНА (MTB DETECTED)**, одна или более устойчивых целевых последовательностей **ОБНАРУЖЕНЫ (DETECTED)** или **МБТ ОБНАРУЖЕНА (MTB DETECTED)**, и (или) одна или более устойчивых целевых последовательностей **НЕОПРЕДЕЛЕНА (INDETERMINATE)**. См. список возможных результатов для каждой целевой последовательности в Таблица 2.

Таблица 2. Возможные результаты анализа для каждой целевой последовательности в тесте Xpert MTB/XDR

| Класс лекарственного препарата | Результат |
|--------------------------------|--|
| Неприменимо | НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ/ОШИБКА/НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (INVALID/ERROR/NO RESULT) |
| | МБТ ОБНАРУЖЕНА (MTB DETECTED) |
| | МБТ НЕ ОБНАРУЖЕНА (MTB NOT DETECTED) |
| Изониазид | Низкая устойчивость к INH ОБНАРУЖЕНА (Low INH Resistance DETECTED) |
| | Устойчивость к INH ОБНАРУЖЕНА (INH Resistance DETECTED) |
| | Устойчивость к INH НЕ ОБНАРУЖЕНА (INH Resistance NOT DETECTED) |
| | Устойчивость к INH НЕОПРЕДЕЛЕННАЯ (INH Resistance INDETERMINATE) |
| Фторхинолон | Низкая устойчивость к FLQ ОБНАРУЖЕНА (Low FLQ Resistance DETECTED) |
| | Устойчивость к FLQ ОБНАРУЖЕНА (FLQ Resistance DETECTED) |
| | Устойчивость к FLQ НЕ ОБНАРУЖЕНА (FLQ Resistance NOT DETECTED) |
| | Устойчивость к FLQ НЕОПРЕДЕЛЕННАЯ (FLQ Resistance INDETERMINATE) |
| Амикацин | Устойчивость к AMK ОБНАРУЖЕНА (AMK Resistance DETECTED) |
| | Устойчивость к AMK НЕ ОБНАРУЖЕНА (AMK Resistance NOT DETECTED) |
| | Устойчивость к AMK НЕОПРЕДЕЛЕННАЯ (AMK Resistance INDETERMINATE) |
| Канамицин | Устойчивость к KAN ОБНАРУЖЕНА (KAN Resistance DETECTED) |
| | Устойчивость к KAN НЕ ОБНАРУЖЕНА (KAN Resistance NOT DETECTED) |

| Класс лекарственного препарата | Результат |
|--------------------------------|--|
| | Устойчивость к KAN НЕОПРЕДЕЛЕННАЯ (KAN Resistance INDETERMINATE) |
| Капреомицин | Устойчивость к CAP ОБНАРУЖЕНА (CAP Resistance DETECTED) |
| | Устойчивость к CAP НЕ ОБНАРУЖЕНА (CAP Resistance NOT DETECTED) |
| | Устойчивость к CAP НЕОПРЕДЕЛЕННАЯ (CAP Resistance INDETERMINATE) |
| Этионамид ^a | Устойчивость к ETH ОБНАРУЖЕНА (ETH Resistance DETECTED) |
| | Устойчивость к ETH НЕ ОБНАРУЖЕНА (ETH Resistance NOT DETECTED) |

^a Методика теста не предусматривает получения неопределенного результата в отношении этионамида.

Таблица 3 предоставляет сводные данные по генам, которые являются целевыми генами теста Xpert MTB/XDR, областям кодонов и нуклеотидам; данные предоставляются для каждого из генов, исследуемых с целью обнаружения лекарственной устойчивости или предположения ее существования.

Таблица 3. Исследование областей, определяющих лекарственную устойчивость

| Лекарственный препарат | Генная мишень | Регионы кодонов | Нуклеотид |
|----------------------------------|-------------------------------------|--|--|
| Изониазид | промотор <i>inhA</i> | Н/П | От –1 до –32, интергенные |
| | <i>katG</i> | 311–319 | 939–957 |
| | <i>fabG1</i> | 199–210 | 597–630 |
| | интергенный регион <i>oxyR-ahpC</i> | Н/П | От –5 до –50, интергенные (или от –47 до –92) ^{12,13} |
| Этионамид | промотор <i>inhA</i> | Н/П | От –1 до –32, интергенные |
| Фторхинолоны | <i>gyrA</i> | 87–95 | 261–285 |
| | <i>gyrB</i> | 531–544 (или 492-505) ^{12,14} | 1596–1632 |
| Амикацин, Канамицин, Капреомицин | <i>rrs</i> | Н/П | 1396–1417 |
| | промотор <i>eis</i> | Н/П | От –6 до –42, интергенные |

Примеры возможных результатов и соответствующей интерпретации см. в Таблица 4. Рисунок 8–Рисунок 16 являются примерами возможных результатов теста Xpert MTB/XDR.

Таблица 4. Примеры результатов теста Xpert MTB/XDR и их интерпретация

| Результат | Интерпретация |
|-----------|---------------|
|-----------|---------------|

| Результат | Интерпретация |
|---|--|
| МБТ ОБНАРУЖЕНА (MTB DETECTED); Устойчивость к INH НЕ ОБНАРУЖЕНА (INH Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к FLQ НЕ ОБНАРУЖЕНА (FLQ Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к АМК НЕ ОБНАРУЖЕНА (AMK Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к KAN НЕ ОБНАРУЖЕНА (KAN Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к CAP НЕ ОБНАРУЖЕНА (CAP Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к ETH НЕ ОБНАРУЖЕНА (ETH Resistance NOT DETECTED) | <p>В образце присутствует целевая МБТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> Мутации, приводящие к устойчивости к изониазиду, фторхинолону, амикацину, канамицину, капреомицину или этионамиду, не обнаружены. Контроль обработки образца (SPC): Н/П (неприменимо). Сигнал контроля SPC не требуется, поскольку возможна конкуренция амплификации МБТ с данным контролем. Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS) Все проверки в рамках контроля зондов успешно пройдены. |
| МБТ ОБНАРУЖЕНА (MTB DETECTED); Устойчивость к INH ОБНАРУЖЕНА (INH Resistance DETECTED) Устойчивость к FLQ ОБНАРУЖЕНА (FLQ Resistance DETECTED) Устойчивость к АМК ОБНАРУЖЕНА (AMK Resistance DETECTED) Устойчивость к KAN ОБНАРУЖЕНА (KAN Resistance DETECTED) Устойчивость к CAP ОБНАРУЖЕНА (CAP Resistance DETECTED) Устойчивость к ETH ОБНАРУЖЕНА (ETH Resistance DETECTED) | <p>В образце присутствует целевая МБТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> Мутации, способствующие устойчивости к изониазиду, были обнаружены в одном или нескольких из следующих генов: <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, в интергенном регионе <i>oxyR-aphC</i> и промоторе <i>inhA</i> Мутации, способствующие устойчивости к фторхинолонам (FLQ), были обнаружены в одном или нескольких из следующих генов, определяющих устойчивость к хинолонам (QRDR): <i>gyrA</i> и <i>gyrB</i> Мутации, способствующие устойчивости к амикацину, были обнаружены в одном или нескольких из следующих генов: <i>rrs</i> и промоторе <i>eis</i> Мутации, способствующие устойчивости к канамицину, были обнаружены в одном или нескольких из следующих генов: <i>rrs</i> и промоторе <i>eis</i> Мутации, способствующие устойчивости к капреомицину, были обнаружены в следующем гене: <i>rrs</i> Мутации, способствующие устойчивости к этионамиду, были обнаружены в следующем гене: промотор <i>inhA</i> Контроль обработки образца (SPC): Н/П (неприменимо). Сигнал контроля SPC не требуется, поскольку возможна конкуренция амплификации МБТ с данным контролем. Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS) Все проверки в рамках контроля зондов успешно пройдены. |
| МБТ ОБНАРУЖЕНА (MTB DETECTED); Устойчивость к INH ОБНАРУЖЕНА (INH Resistance DETECTED) Устойчивость к FLQ НЕ ОБНАРУЖЕНА (FLQ Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к АМК НЕ ОБНАРУЖЕНА (AMK Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к KAN НЕ ОБНАРУЖЕНА (KAN Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к CAP НЕ ОБНАРУЖЕНА (CAP Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к ETH НЕ ОБНАРУЖЕНА (ETH Resistance NOT DETECTED) | <p>В образце присутствует целевая МБТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> Мутации, приводящие к устойчивости к фторхинолону, амикацину, канамицину, капреомицину и этионамиду, не обнаружены. Мутации, способствующие устойчивости к изониазиду, были обнаружены в одном или нескольких из следующих генов: <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, в интергенном регионе <i>oxyR-aphC</i> Контроль обработки образца (SPC): Н/П (неприменимо). Сигнал контроля SPC не требуется, поскольку возможна конкуренция амплификации МБТ с данным контролем. Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS) Все проверки в рамках контроля зондов успешно пройдены. |

| Результат | Интерпретация |
|---|--|
| МБТ ОБНАРУЖЕНА (MTB DETECTED); Устойчивость к INH ОБНАРУЖЕНА (INH Resistance DETECTED) Устойчивость к FLQ НЕОПРЕДЕЛЕННАЯ (FLQ Resistance INDETERMINATE) Устойчивость к АМК НЕ ОБНАРУЖЕНА (AMK Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к KAN НЕ ОБНАРУЖЕНА (KAN Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к CAP НЕ ОБНАРУЖЕНА (CAP Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к ETH НЕ ОБНАРУЖЕНА (ETH Resistance NOT DETECTED) | <p>В образце присутствует целевая МБТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> Мутации, приводящие к устойчивости к амикацину, канамицину, капреомицину и этионамиду, не обнаружены. Мутации, способствующие устойчивости к изониазиду, были обнаружены в одном или нескольких из следующих генов: <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, в интергенном регионе <i>oxyR-aphC</i> Мутации, способствующие устойчивости к фторхинолону, не могли быть определены из-за обнаружения температуры плавления только немутантного типа одного или нескольких зондов и отсутствия данных о температуре плавления одного или нескольких зондов, нацеленных на один или несколько из следующих генов: <i>gyrA</i> или <i>gyrB</i>. ИЛИ не была определена температура плавления ни от одного из зондов, нацеленных на гены <i>gyrA</i> и <i>gyrB</i>. Контроль обработки образца (SPC): Н/П (неприменимо). Сигнал контроля SPC не требуется, поскольку возможна конкуренция амплификации МБТ с данным контролем. Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS) Все проверки в рамках контроля зондов успешно пройдены. |
| МБТ ОБНАРУЖЕНА (MTB DETECTED); Низкая устойчивость к INH ОБНАРУЖЕНА (Low INH Resistance DETECTED) Устойчивость к FLQ НЕ ОБНАРУЖЕНА (FLQ Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к АМК НЕ ОБНАРУЖЕНА (AMK Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к KAN НЕ ОБНАРУЖЕНА (KAN Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к CAP НЕ ОБНАРУЖЕНА (CAP Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к ETH ОБНАРУЖЕНА (ETH Resistance DETECTED) | <p>В образце присутствует целевая МБТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> Мутации, приводящие к устойчивости к фторхинолонам, амикацину, канамицину и капреомицину, не обнаружены. Мутации, способствующие низкой устойчивости к изониазиду, были обнаружены в промоторной области <i>inhA</i> Мутации, способствующие устойчивости к этионамиду, были обнаружены в промоторной области <i>inhA</i> Контроль обработки образца (SPC): Н/П (неприменимо). Сигнал контроля SPC не требуется, поскольку возможна конкуренция амплификации МБТ с данным контролем. Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS) Все проверки в рамках контроля зондов успешно пройдены. |
| МБТ ОБНАРУЖЕНА (MTB DETECTED); Устойчивость к INH НЕ ОБНАРУЖЕНА (INH Resistance NOT DETECTED) Низкая устойчивость к FLQ ОБНАРУЖЕНА (Low FLQ Resistance DETECTED) Устойчивость к АМК НЕ ОБНАРУЖЕНА (AMK Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к KAN НЕ ОБНАРУЖЕНА (KAN Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к CAP НЕ ОБНАРУЖЕНА (CAP Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к ETH НЕ ОБНАРУЖЕНА (ETH Resistance NOT DETECTED) | <p>Целевая последовательность МБТ присутствует в образце; обнаружена низкая устойчивость к фторхинолону:</p> <ul style="list-style-type: none"> Мутации, приводящие к устойчивости к изониазиду, амикацину, канамицину, капреомицину и этионамиду, не обнаружены. Мутации, способствующие низкой устойчивости к фторхинолонам, были обнаружены в следующем гене: <i>gyrA</i> Контроль обработки образца (SPC): Н/П (неприменимо). Сигнал контроля SPC не требуется, поскольку возможна конкуренция амплификации МБТ с данным контролем. Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS) Все проверки в рамках контроля зондов успешно пройдены. |

| Результат | Интерпретация |
|---|---|
| МБТ ОБНАРУЖЕНА (MTB DETECTED); Устойчивость к INH ОБНАРУЖЕНА (INH Resistance DETECTED) Устойчивость к FLQ НЕ ОБНАРУЖЕНА (FLQ Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к АМК ОБНАРУЖЕНА (AMK Resistance DETECTED) Устойчивость к КАН ОБНАРУЖЕНА (KAN Resistance DETECTED) Устойчивость к САР ОБНАРУЖЕНА (CAP Resistance DETECTED) Устойчивость к ЕТН НЕ ОБНАРУЖЕНА (ETH Resistance NOT DETECTED) | <p>В образце присутствует целевая МБТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> Мутации, приводящие к устойчивости к фторхинолону и этионамиду, не обнаружены. Мутации, способствующие устойчивости к изониазиду (INH), были обнаружены в одном или нескольких из следующих генов: <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, <i>oxyR-ahpC</i> Мутации, способствующие устойчивости к амикацину, были обнаружены в одном или нескольких из следующих генов: <i>rrs</i>; промоторе <i>eis</i> Мутации, способствующие устойчивости к канамицину, были обнаружены в одном или нескольких из следующих генов: <i>rrs</i>; промоторе <i>eis</i> Мутации, способствующие устойчивости к капреомицину, были обнаружены в следующем гене: <i>rrs</i> Контроль обработки образца (SPC): Н/П (неприменимо). Сигнал контроля SPC не требуется, поскольку возможна конкуренция амплификации МБТ с данным контролем. Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS) Все проверки в рамках контроля зондов успешно пройдены. |
| МБТ ОБНАРУЖЕНА (MTB DETECTED); Устойчивость к INH ОБНАРУЖЕНА (INH Resistance DETECTED) Низкая устойчивость к FLQ ОБНАРУЖЕНА (Low FLQ Resistance DETECTED) Устойчивость к АМК НЕ ОБНАРУЖЕНА (AMK Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к КАН ОБНАРУЖЕНА (KAN Resistance DETECTED) Устойчивость к САР НЕ ОБНАРУЖЕНА (CAP Resistance NOT DETECTED) Устойчивость к ЕТН НЕ ОБНАРУЖЕНА (ETH Resistance NOT DETECTED) | <p>В образце присутствует целевая МБТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> Мутации, приводящие к устойчивости к амикацину, капреомицину и этионамиду, не обнаружены. Мутации, способствующие устойчивости к изониазиду, были обнаружены в одном или нескольких из следующих генов: <i>katG</i>, <i>fabG1</i>, в интергенном регионе <i>oxyR-aphC</i> и промоторе <i>inhA</i> Мутации, способствующие низкой устойчивости к фторхинолонам, были обнаружены в следующем гене: <i>gyrA</i> Мутации, способствующие устойчивости к канамицину, были обнаружены в промоторной области <i>ieis</i> Контроль обработки образца (SPC): Н/П (неприменимо). Сигнал контроля SPC не требуется, поскольку возможна конкуренция амплификации МБТ с данным контролем. Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS) Все проверки в рамках контроля зондов успешно пройдены. |
| МБТ НЕ ОБНАРУЖЕНА (MTB NOT DETECTED) | <p>В образце отсутствует целевая последовательность МБТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> Контроль обработки образца (SPC): ПРОЙДЕН (PASS) Результат для SPC соответствует критериям приемлемости. Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS) Все проверки в рамках контроля зондов успешно пройдены. |

| Результат | Интерпретация |
|-----------------------------------|--|
| НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID) | <p>Присутствие или отсутствие МБТ в образце установить невозможно. Результат для SPC не соответствует критериям приемлемости, процесс обработки образца прошел ненадлежащим образом или ПЦР была ингибирована. Повторите анализ. См. раздел Раздел 16.2. Процедура повторного теста этого документа.</p> <ul style="list-style-type: none"> МБТ: НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID). Невозможно установить, присутствует или отсутствует в образце ДНК МБТ. Контроль обработки образца (SPC): FAIL (НЕ ПРОЙДЕНО). Результат анализа на целевую последовательность МБТ отрицательный, при этом порог цикла (Ct) контроля обработки образца не находится в пределах диапазона валидности. Контроль зондов: ПРОЙДЕН (PASS) Все проверки в рамках контроля зондов успешно пройдены. |
| ОШИБКА (ERROR) | <p>Присутствие или отсутствие МБТ в образце установить невозможно. Повторите анализ. См. раздел Раздел 16.2. Процедура повторного теста этого документа.</p> <ul style="list-style-type: none"> МБТ: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) Контроль обработки образца (SPC): НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) Контроль зондов: FAIL (НЕ ПРОЙДЕНО). Все или одна из проверок в рамках контроля зондов не пройдены(-а). <p>Прим. Если контроль зондов пройден, ошибка может быть вызвана сбоем компонента системы, ошибкой оператора или нарушением целостности картриджа.</p> |
| НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) | <p>Присутствие или отсутствие МБТ в образце установить невозможно. Повторите анализ. См. раздел Раздел 16.2. Процедура повторного теста этого документа. Сообщение НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Такое сообщение, например, может появляться, если лаборант прервал текущий процесс анализа.</p> <ul style="list-style-type: none"> МБТ: НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) Контроль обработки образца (SPC): НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT) Контроль зондов: Неприменимо (NA) |

Прим. На следующих рисунках представлены репрезентативные результаты, включая вкладку пиков плавления, которых можно ожидать при выполнении теста Xpert MTB/XDR в представлении для пользователя GeneXpert Dx с расширенными полномочиями. Показаны не все возможные комбинации результатов.

| Результат | Результат по аналиту | Опытный | Пики плавления | Ошибки | История | Поддержка |
|------------------|--|----------|-----------------------|--------|---------|-----------|
| Название теста | MTB-XDR | Версия 3 | | | | |
| Результат | MTB ОБНАРУЖЕН; INH Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН; FLQ Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН; AMK Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН; KAN Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН; CAP Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН; ETH Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН | | | | | |
| Название аналита | Температура Пика Плавления | | Высота Пика Плавления | | | |
| inhA-melt | 76,3 | | 292,5 | | | |
| katG-melt | 73,8 | | 107,0 | | | |
| fabG1-melt | 71,5 | | 242,0 | | | |
| ahpC-melt | 68,7 | | 41,3 | | | |
| gyrA1-melt | 76,2 | | 73,9 | | | |
| gyrA2-melt | 70,4 | | 75,8 | | | |
| gyrA3-melt | 71,0 | | 129,8 | | | |
| gyrB2-melt | 69,5 | | 77,8 | | | |
| rrs-melt | 75,0 | | 188,7 | | | |
| eis-melt | 68,5 | | 145,3 | | | |
| inhA-mut melt | | | | | | |
| katG-mut melt | | | | | | |
| fabG1-mut melt | | | | | | |
| ahpC-mut melt | | | | | | |
| gyrA1-mutA melt | | | | | | |
| gyrA1-mutB melt | | | | | | |
| gyrA1-mutC melt | | | | | | |
| gyrA2-mutA melt | | | | | | |
| gyrA2-mutB melt | | | | | | |
| gyrA3-mutA melt | | | | | | |
| gyrA3-mutB melt | | | | | | |
| gyrA3-mutC melt | | | | | | |
| gyrB2-mut melt | | | | | | |
| rrs-mut melt | | | | | | |
| eis-mutA melt | | | | | | |
| eis-mutB melt | | | | | | |

Рисунок 8. МБТ ОБНАРУЖЕНА; устойчивость к INH, FLQ, AMK, KAN, CAP и ETH НЕ ОБНАРУЖЕНА

| Результат | Результат по аналиту | Опытный | Пики плавления | Ошибки | История | Поддержка |
|------------------|--|-----------------------|----------------|--------|---------|-----------|
| Название теста | MTB-XDR | Версия 3 | | | | |
| Результат | MTB ОБНАРУЖЕН; INH Resistance ОБНАРУЖЕН; FLQ Resistance ОБНАРУЖЕН; AMK Resistance ОБНАРУЖЕН; KAN Resistance ОБНАРУЖЕН; CAP Resistance ОБНАРУЖЕН; ETH Resistance ОБНАРУЖЕН | | | | | |
| Название аналита | Температура Пика Плавления | Высота Пика Плавления | | | | |
| inhA-melt | | | | | | |
| katG-melt | | | | | | |
| fabG1-melt | | | | | | |
| ahpC-melt | | | | | | |
| gyrA1-melt | 76,1 | 90,0 | | | | |
| gyrA2-melt | 69,6 | 39,7 | | | | |
| gyrA3-melt | | | | | | |
| gyrB2-melt | | | | | | |
| rrs-melt | | | | | | |
| eis-melt | | | | | | |
| inhA-mut melt | 70,9 | 259,6 | | | | |
| katG-mut melt | 68,4 | 214,0 | | | | |
| fabG1-mut melt | 75,9 | 181,1 | | | | |
| ahpC-mut melt | 66,2 | 68,2 | | | | |
| gyrA1-mutA melt | | | | | | |
| gyrA1-mutB melt | | | | | | |
| gyrA1-mutC melt | | | | | | |
| gyrA2-mutA melt | | | | | | |
| gyrA2-mutB melt | | | | | | |
| gyrA3-mutA melt | | | | | | |
| gyrA3-mutB melt | 76,0 | 125,0 | | | | |
| gyrA3-mutC melt | | | | | | |
| gyrB2-mut melt | 66,0 | 103,2 | | | | |
| rrs-mut melt | 71,0 | 125,7 | | | | |
| eis-mutA melt | 71,4 | 163,9 | | | | |
| eis-mutB melt | | | | | | |

Рисунок 9. МБТ ОБНАРУЖЕНА; устойчивость к INH, FLQ, AMK, KAN, CAP и ETH ОБНАРУЖЕНА

| Результат | Результат по аналиту | Опытный | Пики плавления | Ошибки | История | Поддержка |
|----------------|--|----------|----------------|--------|---------|-----------|
| Название теста | MTB-XDR | Версия 3 | | | | |
| Результат | MTB ОБНАРУЖЕН; INH Resistance ОБНАРУЖЕН; FLQ Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН; AMK Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН; KAN Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН; CAP Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН; ETH Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН | | | | | |

| Результат | Результат по аналиту | Опытный | Пики плавления | Ошибки | История | Поддержка |
|------------------|----------------------------|-----------------------|----------------|--------|---------|-----------|
| Название аналита | Температура Пика Плавления | Высота Пика Плавления | | | | |
| inhA-melt | 76,6 | 284,9 | | | | |
| katG-melt | 74,0 | 105,2 | | | | |
| fabG1-melt | | | | | | |
| ahpC-melt | 69,0 | 35,4 | | | | |
| gyrA1-melt | 76,6 | 65,2 | | | | |
| gyrA2-melt | 70,4 | 64,9 | | | | |
| gyrA3-melt | 71,4 | 92,2 | | | | |
| gyrB2-melt | 69,7 | 84,7 | | | | |
| rrs-melt | 75,3 | 146,8 | | | | |
| eis-melt | 68,7 | 124,2 | | | | |
| inhA-mut melt | | | | | | |
| katG-mut melt | | | | | | |
| fabG1-mut melt | 75,9 | 178,0 | | | | |
| ahpC-mut melt | | | | | | |
| gyrA1-mutA melt | | | | | | |
| gyrA1-mutB melt | | | | | | |
| gyrA1-mutC melt | | | | | | |
| gyrA2-mutA melt | | | | | | |
| gyrA2-mutB melt | | | | | | |
| gyrA3-mutA melt | | | | | | |
| gyrA3-mutB melt | | | | | | |
| gyrA3-mutC melt | | | | | | |
| gyrB2-mut melt | | | | | | |
| rrs-mut melt | | | | | | |
| eis-mutA melt | | | | | | |
| eis-mutB melt | | | | | | |

Рисунок 10. МБТ ОБНАРУЖЕНА; устойчивость к INH ОБНАРУЖЕНА

| Результат | Результат по аналиту | Опытный | Пики плавления | Ошибки | История | Поддержка |
|----------------|---|----------|----------------|--------|---------|-----------|
| Название теста | MTB-XDR | Версия 4 | | | | |
| Результат | <div>MTB ОБНАРУЖЕН; INH Resistance ОБНАРУЖЕН; FLQ Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН; AMK Resistance НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ; KAN Resistance ОБНАРУЖЕН; CAP Resistance НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ; ETH Resistance ОБНАРУЖЕН</div> | | | | | |
| | | | | | | |

| Результат | Результат по аналиту | Опытный | Пики плавления | Ошибки | История | Поддержка |
|------------------|----------------------|---------|----------------------------|-----------------------|---------|-----------|
| Название аналита | | | Температура Пика Плавления | Высота Пика Плавления | | |
| inhA-melt | | | | | | |
| katG-melt | | | | | | |
| fabG1-melt | | | 71,5 | 254,6 | | |
| ahpC-melt | | | 68,7 | 49,4 | | |
| gyrA1-melt | | | 76,3 | 62,9 | | |
| gyrA2-melt | | | 70,2 | 59,8 | | |
| gyrA3-melt | | | 71,5 | 56,5 | | |
| gyrB2-melt | | | 69,4 | 74,8 | | |
| rrs-melt | | | | | | |
| eis-melt | | | | | | |
| inhA-mut melt | | | 70,9 | 277,7 | | |
| katG-mut melt | | | 68,2 | 157,7 | | |
| fabG1-mut melt | | | | | | |
| ahpC-mut melt | | | | | | |
| gyrA1-mutA melt | | | | | | |
| gyrA1-mutB melt | | | | | | |
| gyrA1-mutC melt | | | | | | |
| gyrA2-mutA melt | | | | | | |
| gyrA2-mutB melt | | | | | | |
| gyrA3-mutA melt | | | | | | |
| gyrA3-mutB melt | | | | | | |
| gyrA3-mutC melt | | | | | | |
| gyrB2-mut melt | | | | | | |
| rrs-mut melt | | | | | | |
| eis-mutA melt | | | | | | |
| eis-mutB melt | | | 62,6 | 46,5 | | |

Рисунок 11. МБТ ОБНАРУЖЕНА; устойчивость к INH и KAN ОБНАРУЖЕНА; устойчивость к AMK и CAP НЕОПРЕДЕЛЕННАЯ

| Результат | Результат по аналиту | Опытный | Пики плавления | Ошибки | История | Поддержка |
|----------------|--|---------|----------------|--------|---------|-----------|
| Название теста | MTB-XDR | | Версия 3 | | | |
| Результат | <div>MTB ОБНАРУЖЕН; INH Resistance ОБНАРУЖЕН; Low FLQ Resistance ОБНАРУЖЕН; AMK Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН; KAN Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН; CAP Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН; ETH Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН</div> | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

| Результат | Результат по аналиту | Опытный | Пики плавления | Ошибки | История | Поддержка |
|-----------|----------------------|---------|----------------------------|--------|-----------------------|-----------|
| | Название аналита | | Температура Пика Плавнения | | Высота Пика Плавнения | |
| | inhA-melt | | 76,5 | | 313,1 | |
| | katG-melt | | | | | |
| | fabG1-melt | | 71,7 | | 211,5 | |
| | ahpC-melt | | 69,0 | | 47,2 | |
| | gyrA1-melt | | | | | |
| | gyrA2-melt | | | | | |
| | gyrA3-melt | | | | | |
| | gyrB2-melt | | 69,6 | | 81,1 | |
| | rrs-melt | | 75,2 | | 248,1 | |
| | eis-melt | | 68,8 | | 158,2 | |
| | inhA-mut melt | | | | | |
| | katG-mut melt | | 68,4 | | 184,6 | |
| | fabG1-mut melt | | | | | |
| | ahpC-mut melt | | | | | |
| | gyrA1-mutA melt | | | | | |
| | gyrA1-mutB melt | | 72,3 | | 125,0 | |
| | gyrA1-mutC melt | | | | | |
| | gyrA2-mutA melt | | 76,0 | | 207,9 | |
| | gyrA2-mutB melt | | | | | |
| | gyrA3-mutA melt | | | | | |
| | gyrA3-mutB melt | | 76,5 | | 128,0 | |
| | gyrA3-mutC melt | | | | | |
| | gyrB2-mut melt | | | | | |
| | rrs-mut melt | | | | | |
| | eis-mutA melt | | | | | |
| | eis-mutB melt | | | | | |

Рисунок 12. МБТ ОБНАРУЖЕНА; устойчивость к INH и низкая устойчивость к FLQ ОБНАРУЖЕНА

| Результат | Результат по аналиту | Опытный | Пики плавления | Ошибки | История | Поддержка |
|------------------|--|-----------------------|----------------|--------|---------|-----------|
| Название теста | MTB-XDR | Версия 3 | | | | |
| Результат | MTB ОБНАРУЖЕН; INH Resistance ОБНАРУЖЕН; FLQ Resistance ОБНАРУЖЕН; AMK Resistance ОБНАРУЖЕН; KAN Resistance ОБНАРУЖЕН; CAP Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН; ETH Resistance НЕ ОБНАРУЖЕН | | | | | |
| Название аналита | Температура Пика Плавления | Высота Пика Плавления | | | | |
| inhA-melt | 76,6 | 278,9 | | | | |
| katG-melt | | | | | | |
| fabG1-melt | 71,7 | 226,6 | | | | |
| ahpC-melt | 69,0 | 42,9 | | | | |
| gyrA1-melt | | | | | | |
| gyrA2-melt | | | | | | |
| gyrA3-melt | | | | | | |
| gyrB2-melt | 69,8 | 68,7 | | | | |
| rrs-melt | 75,3 | 198,7 | | | | |
| eis-melt | | | | | | |
| inhA-mut melt | | | | | | |
| katG-mut melt | 68,5 | 204,1 | | | | |
| fabG1-mut melt | | | | | | |
| ahpC-mut melt | | | | | | |
| gyrA1-mutA melt | | | | | | |
| gyrA1-mutB melt | 72,9 | 88,0 | | | | |
| gyrA1-mutC melt | | | | | | |
| gyrA2-mutA melt | | | | | | |
| gyrA2-mutB melt | | | | | | |
| gyrA3-mutA melt | | | | | | |
| gyrA3-mutB melt | | | | | | |
| gyrA3-mutC melt | 69,1 | 113,4 | | | | |
| gyrB2-mut melt | | | | | | |
| rrs-mut melt | | | | | | |
| eis-mutA melt | 71,6 | 183,4 | | | | |
| eis-mutB melt | | | | | | |

Рисунок 13. МБТ ОБНАРУЖЕНА; устойчивость к INH, FLQ, AMK и KAN ОБНАРУЖЕНА

| Результат | Результат по аналиту | Опытный | Пики плавления | Ошибки | История | Поддержка |
|----------------|----------------------|---------|----------------|--------|---------|-----------|
| Название теста | MTB-XDR | Версия | 3 | | | |
| Результат | МТВ НЕ ОБНАРУЖЕН | | | | | |
| | | | | | | |

| Результат | Результат по аналиту | Опытный | Пики плавления | Ошибки | История | Поддержка |
|------------------|----------------------------|-----------------------|----------------|--------|---------|-----------|
| Название аналита | Температура Пика Плавления | Высота Пика Плавления | | | | |
| inhA-melt | | | | | | |
| katG-melt | | | | | | |
| fabG1-melt | | | | | | |
| ahpC-melt | | | | | | |
| gyrA1-melt | | | | | | |
| gyrA2-melt | | | | | | |
| gyrA3-melt | | | | | | |
| gyrB2-melt | | | | | | |
| rrs-melt | | | | | | |
| eis-melt | | | | | | |
| inhA-mut melt | | | | | | |
| katG-mut melt | | | | | | |
| fabG1-mut melt | | | | | | |
| ahpC-mut melt | | | | | | |
| gyrA1-mutA melt | | | | | | |
| gyrA1-mutB melt | | | | | | |
| gyrA1-mutC melt | | | | | | |
| gyrA2-mutA melt | | | | | | |
| gyrA2-mutB melt | | | | | | |
| gyrA3-mutA melt | | | | | | |
| gyrA3-mutB melt | | | | | | |
| gyrA3-mutC melt | | | | | | |
| gyrB2-mut melt | | | | | | |
| rrs-mut melt | | | | | | |
| eis-mutA melt | | | | | | |
| eis-mutB melt | | | | | | |

Рисунок 14. МБТ НЕ ОБНАРУЖЕНА (MTB NOT DETECTED)

| Результат | Результат по аналиту | Опытный | Пики плавления | Ошибки | История | Поддержка |
|--------------------------------------|----------------------|----------------------------|----------------|-----------------------|---------|-----------|
| Название теста MTB-XDR Версия 3 | | | | | | |
| Результат НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ | | | | | | |
| | | | | | | |
| Результат | Результат по аналиту | Опытный | Пики плавления | Ошибки | История | Поддержка |
| Название аналита | | Температура Пика Плавления | | Высота Пика Плавления | | |
| inhA-melt | | 76,8 | | 102,1 | | |
| katG-melt | | | | | | |
| fabG1-melt | | 71,7 | | 53,1 | | |
| ahpC-melt | | 69,1 | | 34,9 | | |
| gyrA1-melt | | 76,6 | | 71,4 | | |
| gyrA2-melt | | | | | | |
| gyrA3-melt | | 71,5 | | 40,7 | | |
| gyrB2-melt | | 70,2 | | 38,9 | | |
| rrs-melt | | | | | | |
| eis-melt | | 68,6 | | 109,4 | | |
| inhA-mut melt | | | | | | |
| katG-mut melt | | 68,5 | | 49,4 | | |
| fabG1-mut melt | | | | | | |
| ahpC-mut melt | | | | | | |
| gyrA1-mutA melt | | | | | | |
| gyrA1-mutB melt | | | | | | |
| gyrA1-mutC melt | | | | | | |
| gyrA2-mutA melt | | | | | | |
| gyrA2-mutB melt | | | | | | |
| gyrA3-mutA melt | | | | | | |
| gyrA3-mutB melt | | | | | | |
| gyrA3-mutC melt | | | | | | |
| gyrB2-mut melt | | | | | | |
| rrs-mut melt | | | | | | |
| eis-mutA melt | | | | | | |
| eis-mutB melt | | | | | | |

Рисунок 15. НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)

| Результат | Результат по аналиту | Опытный | Пики плавления | Ошибки | История | Поддержка |
|------------------|----------------------------|-----------------------|----------------|--------|---------|-----------|
| Название теста | MTB-XDR | Версия | 3 | | | |
| Результат | ОШИБКА | | | | | |
| | | | | | | |
| Результат | Результат по аналиту | Опытный | Пики плавления | Ошибки | История | Поддержка |
| Название аналита | Температура Пика Плавления | Высота Пика Плавления | | | | |
| inhA-melt | | | | | | |
| katG-melt | | | | | | |
| fabG1-melt | | | | | | |
| ahpC-melt | | | | | | |
| gyrA1-melt | | | | | | |
| gyrA2-melt | | | | | | |
| gyrA3-melt | | | | | | |
| gyrB2-melt | | | | | | |
| rrs-melt | | | | | | |
| eis-melt | | | | | | |
| inhA-mut melt | | | | | | |
| katG-mut melt | | | | | | |
| fabG1-mut melt | | | | | | |
| ahpC-mut melt | | | | | | |
| gyrA1-mutA melt | | | | | | |
| gyrA1-mutB melt | | | | | | |
| gyrA1-mutC melt | | | | | | |
| gyrA2-mutA melt | | | | | | |
| gyrA2-mutB melt | | | | | | |
| gyrA3-mutA melt | | | | | | |
| gyrA3-mutB melt | | | | | | |
| gyrA3-mutC melt | | | | | | |
| gyrB2-mut melt | | | | | | |
| rrs-mut melt | | | | | | |
| eis-mutA melt | | | | | | |
| eis-mutB melt | | | | | | |

Рисунок 16. ОШИБКА (ERROR)

16 Повторное выполнение теста

16.1 Причины повторного выполнения теста

При получении любого из следующих результатов анализа повторите анализ в соответствии с указаниями, изложенными в Раздел 16.2. Процедура повторного теста.

- **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** результат указывает на то, что не пройдены проверки SPC. Процесс обработки образца прошел ненадлежащим образом, ПЦР была ингибирована или не соблюдались правила взятия образца.
- Результат **ОШИБКА (ERROR)** мог быть обусловлен, помимо прочего, непрохождением контроля зондов или превышением пределов максимального давления.
- Сообщение **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)** свидетельствует о том, что собрано недостаточно данных. Например, если оператор прервал выполняющийся процесс анализа или произошел перебой в подаче электроэнергии.
- Результат **НЕОПРЕДЕЛЕННАЯ (INDETERMINATE)** указывает на то, что нельзя сделать окончательный вывод об устойчивости к данному препарату на основе алгоритма теста (подробнее см. Раздел 17. Ограничения). Повторное тестирование с другим образцом может привести или не привести к другому результату.

16.2 Процедура повторного теста

Повторите анализ с новым картриджем (не используйте картридж повторно). При наличии неиспользованной мокроты (не менее 1,0 мл) или восстановленного осадка (не менее 0,5 мл) всегда следует использовать новый реагент для образцов с целью деконтаминации и разжижения мокроты перед проведением теста. Следуйте инструкциям по обработке образцов в соответствии с указаниями Раздел 12.1. Процедура с использованием необработанной мокроты или Раздел 12.2. Процедура с использованием деконтаминированного концентрированного осадка мокроты.

Если имеется достаточное количество неиспользованного образца, обработанного реагентов для образцов, который хранился не более 2,5 часов при температуре до 35 °C или не более 4 часов при 2–8 °C с момента первоначального добавления реагента для образцов, то такой оставшийся образец можно проанализировать с помощью нового картриджа. При повторном тестировании всегда используйте новый картридж и начинайте тест в течение 30 минут после добавления обработанного образца в картридж. См. Раздел 12.3. Подготовка картриджа.

17 Ограничения

- Функциональные характеристики теста Xpert MTB/XDR прошли валидацию только с использованием процедур, описанных в данном вкладыше-инструкции. Изменения процедуры теста XDR следует интерпретировать с учетом других лабораторных и клинических данных, имеющихся у врача.
- Рабочие характеристики теста Xpert MTB/XDR зависят от профессиональных навыков оператора и соблюдения процедур выполнения теста. Ошибки при выполнении теста могут приводить к получению ложноположительных или ложноотрицательных результатов. Все операторы, работающие с устройством, должны пройти надлежащее обучение по работе с устройством и тестом.
- Квалифицированный медицинский работник должен интерпретировать результаты теста, учитывая историю болезни пациента, клинические признаки и симптомы, а также результаты других диагностических тестов.
- Так как возможность обнаружения ДНК комплекса МБТ зависит от количества присутствующих в образце микроорганизмов, достоверность результатов теста зависит от правильности сбора образца, обращения с ним и его хранения. Ошибочные результаты анализа могут быть связаны с неправильным сбором образца, несоблюдением рекомендованной процедуры сбора образцов, инструкций по обращению и хранению, технической ошибкой, перемешиванием образцов или недостаточной концентрацией исходного материала. Чтобы избежать получения ошибочных результатов необходимо тщательно соблюдать инструкции, представленные в данном листке-вкладыше.
- Также на результаты теста может повлиять сопутствующий или предшествующий прием антибиотиков. При помощи этого теста нельзя оценивать успех или неэффективность лечения, так как возможно присутствие ДНК микобактерий в образцах и после завершения противотуберкулезной терапии.
- Положительный результат теста не свидетельствует однозначно о присутствии жизнеспособных микроорганизмов. Однако предполагается наличие ДНК комплекса МБТ, включая мутации, связанные с устойчивостью к изониазиду, фторхинолону, амикацину, канамицину, капреомицину и этионамиду.
- Мутации или полиморфизмы в участках связывания праймера или зонда могут повлиять на возможность обнаружения новых или неизвестных штаммов ШЛУ-МБТ и привести к получению результата о наличии чувствительности к лекарственному препарату.
- Тест Xpert MTB/XDR не подтверждает чувствительность к изониазиду, фторхинолону, амикацину, канамицину, капреомицину и этионамиду, поскольку могут существовать механизмы устойчивости, отличные от тех, которые выявляются с помощью данного теста, и которые могут быть связаны с отсутствием клинического ответа на лечение.

- Возможность использования теста Xpert MTB/XDR для анализа крови, спинномозговой жидкости, желудочного аспирата, кала, тканей, мочи не оценивалась.
- Хотя образцы индуцированной мокроты не были включены в оценку клинической эффективности теста Xpert MTB/XDR, изотонические или гипертонические растворы, бронходилататоры и ингаляционные бронхорасширяющие средства, обычно используемые при сборе индуцированной мокроты, были протестированы и было установлено, что они не влияют на результаты теста. Индукция солевым раствором может привести к недостаточному количеству восстановленных микроорганизмов и может повлиять на обнаружение *M. tuberculosis*.
- Концентрированные осадки мокроты, использованные при оценке эффективности теста Xpert MTB/XDR, были приготовлены с применением NALC-NaOH по методу Кента (Kent) и Кубица (Kubica)¹¹. Использование других методов подготовки осадка может повлиять на результаты теста.
- Отрицательный результат теста не исключает возможности выделения ДНК комплекса МБТ из образца мокроты. Тест Xpert MTB/XDR следует использовать в сочетании с микобактериальной культурой во избежание риска получения ложноотрицательных результатов и для выделения микроорганизмов для их дальнейшего определения и тестирования на чувствительность к лекарственным препаратам.
- Ожидается, что показатели образцов с результатами **«ОБНАРУЖЕНЫ следы МБТ (MTB Trace DETECTED)»** при анализе с помощью теста Xpert MTB/RIF Ultra будут ниже порога обнаружения теста MTB/XDR; их не рекомендуется использовать для анализа с помощью теста Xpert MTB/XDR.
- Методика теста Xpert MTB/XDR не предусматривает выявления различий между видами комплекса МБТ (например, *МБТ*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. microti*, *M. caprae*, *M. pinnipedi*, *M. mungi* и *M. orygis*). Кроме того, необходимо также провести культивирование, чтобы определить, присутствует ли штамм HTM наряду с комплексом МБТ.
- В публикациях сообщается о более низкой чувствительности у пациентов детского возраста из-за диффузного характера инфекции МБТ в легких этой популяции пациентов, а также из-за трудности получения нужных образцов^{16,17}.
- Смешанные инфекции, вызванные МБТ и *M. marinum*, могут привести к получению результата **«НЕОПРЕДЕЛЕННАЯ (INDETERMINATE)»** для фторхинолона при $>10^4$ КОЕ/мл *M. marinum* на фоне МБТ на уровне ≤ 408 КОЕ/мл.
- В редких случаях праймеры и зонды *rrs* могут перекрестно взаимодействовать с микробами окружающей среды или микрофлорой мокроты, что может привести к получению результата **«НЕОПРЕДЕЛЕННАЯ (INDETERMINATE)»** для амикацина, канамицина и капреомицина.
- Тест Xpert MTB/XDR определяет устойчивость к этионамиду, связанную только с мутациями в промоторной области *inhA*. Отсутствие мутаций в промоторной области гена *inhA* не исключает устойчивости к этионамиду (ETH). Было установлено, что мутации, обеспечивающие устойчивость к этионамиду, присутствуют в геномных областях, не охваченных тестом Xpert MTB/XDR.¹⁵
- Связь мутаций в генах *oxyR-ahpC* и *gyrB* с устойчивостью к изониазиду и фторхинолону, соответственно, окончательно не установлена; однако в опубликованных исследованиях сообщается, что эти мутации обнаруживаются в штаммах, устойчивых к изониазиду и фторхинолонам^{18,19}.
- Наличие делеций или редких мутаций в любом из генов-мишеней может привести к получению результата **«НЕОПРЕДЕЛЕННАЯ (INDETERMINATE)»** для конкретного лекарственного препарата.
- В случае образцов со смешанной популяцией как чувствительных, так и устойчивых штаммов, существует вероятность того, что тест Xpert MTB/XDR может не обнаружить мутацию, если устойчивая популяция присутствует на неопределяемых для теста уровнях.
- В образцах с очень низкой бактериальной нагрузкой или в смеси чувствительных и устойчивых штаммов тест Xpert MTB/XDR не может надежно различить низкий и высокий уровень устойчивости к фторхинолону.

18 Клинические функциональные характеристики

Было проведено два клинических исследования. Клиническая эффективность теста Xpert MTB/XDR оценивалась с использованием ретроспективно собранных заархивированных замороженных образцов необработанной мокроты и концентрированного осадка мокроты в Клиническом исследовании 1, а также по проспективным образцам мокроты и культуры MGIT (индикаторная пробирка роста микобактерий) в Клиническом исследовании 2.

18.1 Образцы мокроты

Было проведено слепое клиническое исследование для оценки эффективности теста Xpert MTB/XDR относительно микробиологических и молекулярных эталонных методов, то есть тестирование и секвенирование фенотипической лекарственной чувствительности (фТЛЧ) для выявления лекарственной устойчивости к изониазиду, этионамиду,

фторхинолону и инъекционным препаратам второй линии (амикацину, канамицину и капреомицину). Кроме того, клиническую эффективность теста Xpert MTB/XDR для обнаружения МБТ сравнивали с тестом Xpert MTB/RIF или тестом Xpert MTB/RIF Ultra. В двух исследовательских центрах с известной высокой распространенностью МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ были получены замороженные архивные необработанные образцы мокроты или концентрированного осадка мокроты, о которых известно, что они являются положительными или отрицательными по посеву МБТ

В Таблица 5 представлены данные по чувствительности и специфичности теста Xpert MTB/XDR для определения лекарственной устойчивости относительно фТЛЧ. Чувствительность составляла >90 % для изониазида, фторхинолона и амикацина, >85 % для канамицина и карпреомицина, >64 % для этионамида; показатель специфичности составлял >98 % для всех лекарственных препаратов.

Таблица 5. Xpert MTB/XDR по сравнению с фТЛЧ для определения лекарственной устойчивости (ретроспективные образцы)

| Лекарственные препараты | N | ИП | ЛО | ИО | ЛП | Чувствительность (%) | 95%ДИ | Специфичность (%) | 95 % ДИ |
|-------------------------|-----|-----|----|-----|----|----------------------|-----------|-------------------|------------|
| INH | 478 | 244 | 23 | 209 | 2 | 91,4 | 87,4–94,2 | 99,1 | 96,6–99,7 |
| FLQ | 417 | 148 | 11 | 254 | 4 | 93,1 | 88,0–96,1 | 98,5 | 96,1–99,4 |
| AMK | 405 | 79 | 7 | 317 | 2 | 91,9 | 84,1–96,0 | 99,4 | 97,7–99,8 |
| KAN | 343 | 58 | 8 | 276 | 1 | 87,9 | 77,9–93,7 | 99,6 | 98,0–99,9 |
| CAP | 167 | 21 | 4 | 142 | 0 | 84,0 | 65,3–93,6 | 100,0 | 97,4–100,0 |
| ETH | 230 | 75 | 41 | 112 | 2 | 64,7 ^a | 55,6–72,8 | 98,3 | 93,8–99,5 |

^a Сообщение о резистентности к этионамиду основано только на обнаружении мутаций промотора inhA, что приводит к более низкой чувствительности.

В Таблица 6 представлены данные по чувствительности и специфичности теста Xpert MTB/XDR для определения лекарственной устойчивости относительно секвенирования. Чувствительность составляла >93 % для FLQ (фторхинолон) и более 96 % для INH (изониазид), AMK (амикацин), KAN (канамицин), CAP (капреомицин) и ETH (этионамид); специфичность составляла 100,0 % для всех лекарств, перечисленных в таблице, кроме INH, для этот параметр был равен 98,7 %.

Таблица 6. Xpert MTB/XDR по сравнению с секвенированием для определения лекарственной устойчивости (ретроспективные образцы)

| Лекарственные препараты | N | ИП | ЛО | ИО | ЛП | Чувствительность (%) | 95%ДИ | Специфичность (%) | 95 % ДИ |
|-------------------------|-----|-----|----|-----|----|----------------------|-----------|-------------------|------------|
| INH | 471 | 241 | 3 | 224 | 3 | 98,8 | 96,5–99,6 | 98,7 | 96,2–99,5 |
| FLQ | 469 | 152 | 11 | 306 | 0 | 93,3 | 88,3–96,2 | 100,0 | 98,8–100,0 |
| AMK | 463 | 81 | 3 | 379 | 0 | 96,4 | 90,0–98,8 | 100,0 | 99,0–100,0 |
| KAN | 463 | 88 | 3 | 372 | 0 | 96,7 | 90,8–98,9 | 100,0 | 99,0–100,0 |
| CAP | 463 | 78 | 3 | 382 | 0 | 96,3 | 89,7–98,7 | 100,0 | 99,0–100,0 |
| ETH | 473 | 104 | 3 | 366 | 0 | 97,2 | 92,1–99,0 | 100,0 | 99,0–100,0 |

В Таблица 7 представлены показатели процента совпадения положительных результатов (positive percent agreement, PPA) и процента совпадения отрицательных результатов (negative percent agreement, NPA) теста Xpert MTB/XDR относительно теста Xpert MTB/RIF для обнаружения МБТ, которые составляют 98,9 % и 93,8 % соответственно.

Таблица 7. Xpert MTB/XDR по сравнению с тестом Xpert MTB/RIF для определения МБТ

| | | Xpert MTB/RIF Тест | | |
|---------------|--------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|-------|
| | | МБТ обнаружена (MTB detected) | МБТ не обнаружена (MTB not detected) | Всего |
| Xpert MTB/XDR | МБТ обнаружена (MTB detected) | 273 | 2 ^a | 275 |
| | МБТ не обнаружена (MTB not detected) | 3 ^b | 30 | 33 |
| | Всего | 276 | 32 | 308 |
| PPA | | 98,9 % (95 % ДИ: 96,9–99,6) | | |
| NPA | | 93,8 % (95 % ДИ: 79,9–98,3) | | |

^a На момент сбора образцов пациенты проходили длительную противотуберкулезную терапию.

^b Образцы были ниже порога обнаружения для теста Xpert MTB/XDR.

В Таблица 8 представлены значения PPA и NPA для теста Xpert MTB/XDR относительно теста Xpert MTB/RIF Ultra для обнаружения МБТ, которые составляют 99,5 % и 100,0 % соответственно.

Таблица 8. Xpert MTB/XDR по сравнению с Xpert MTB/RIF Ultra для определения МБТ

| | | Xpert MTB/RIF Ultra | | |
|---------------|--------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|-------|
| | | МБТ обнаружена (MTB detected) | МБТ не обнаружена (MTB not detected) | Всего |
| Xpert MTB/XDR | МБТ обнаружена (MTB detected) | 207 | 0 | 207 |
| | МБТ не обнаружена (MTB not detected) | 1 ^a | 14 | 15 |
| | Всего | 208 | 14 | 222 |
| PPA | | 99,5 % (95 % ДИ: 97,3–99,9) | | |
| NPA | | 100,0 % (95 % ДИ: 78,5–100,0) | | |

^a Полученный Xpert MTB/RIF Ultra результат: **Обнаружены следы МБТ (MTB Trace Detected)**.

В 15 из выполненных 531 циклов теста Xpert MTB/XDR в рамках этого исследования с первой попытки были получены неопределенные результаты (**ОШИБКА (ERROR)**, **НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ (INVALID)** или **НЕТ РЕЗУЛЬТАТА (NO RESULT)**). При повторном тестировании этих 15 образцов один результат остался неопределенным. Показатель неопределенных результатов первичного теста составил 2,8 % (15 из 531), а показатель неопределенных результатов конечного теста составил 0,2 % (1 из 531).

Целью многоцентрового клинического исследования (Клиническое исследование 2) была оценка эффективности теста Xpert MTB/XDR относительно фТЛЧ и секвенирования для выявления в образцах мокроты устойчивости к изониазиду, этионамиду, фторхинолону и инъекционным препаратам второй линии (амикацину, канамицину и капреомицину). В исследование были включены проспективно собранные образцы мокроты из четырех центров с высокой распространенностью МЛУ-ТБ. Необработанные образцы мокроты и образцы изолятов культуры MGIT, которые, как было известно, были МБТ-положительными, были проанализированы на лекарственную устойчивость.

В Таблица 9 представлены данные по чувствительности и специфичности теста Xpert MTB/XDR для любой лекарственной устойчивости относительно фТЛЧ при анализе образцов мокроты. Чувствительность составила >90 % для изониазида, фторхинолона и канамицина, >85 % для амикацина, >70 % для капреомицина и >50 % для этионамида. Специфичность для всех препаратов составила ≥ 92 %.

Таблица 9. Xpert MTB/XDR по сравнению с фТЛЧ для определения лекарственной устойчивости (проспективные образцы)

| Лекарственные препараты | N | ИП | ЛО | ИО | ЛП | Чувствительность (%) | 95 % ДИ | Специфичность (%) | 95 % ДИ |
|-------------------------|-----|-----|-----|-----|----|----------------------|-----------|-------------------|-----------|
| INH | 587 | 452 | 24 | 106 | 5 | 95,0 | 92,6–96,6 | 95,5 | 89,9–98,1 |
| FLQ | 583 | 203 | 13 | 347 | 20 | 94,0 | 90,0–96,4 | 94,6 ^a | 91,7–96,4 |
| AMK | 571 | 54 | 9 | 500 | 8 | 85,7 | 75,0–92,3 | 98,4 | 96,9–99,2 |
| KAN | 573 | 155 | 14 | 372 | 32 | 91,7 | 86,6–95,0 | 92,1 ^b | 89,0–94,3 |
| CAP | 573 | 50 | 17 | 503 | 3 | 74,6 | 63,1–83,5 | 99,4 | 98,3–99,8 |
| ETH | 588 | 169 | 148 | 258 | 13 | 53,3 ^c | 47,8–58,7 | 95,2 | 92,0–97,2 |

- ^a Несколько образцов с мутациями A90V/S91P/D94A в гене *gyrA* были определены с помощью фТЛЧ как чувствительные, но как устойчивые с помощью теста, что привело к снижению специфичности.
- ^b Несколько образцов с мутациями промотора *eis* и геном дикого типа *fts* были определены с помощью фТЛЧ как чувствительные, но как устойчивые с помощью теста, что привело к снижению специфичности.
- ^c Сообщение о резистентности к этионамиду основано только на обнаружении мутаций промотора *inhA*, что приводит к более низкой чувствительности.

В Таблица 10 представлены данные по чувствительности и специфичности теста Xpert MTB/XDR для любой лекарственной устойчивости относительно секвенирования при анализе образцов мокроты. Чувствительность составила >90 % для изониазида, фторхинолона и канамицина (показатель округлен с 89,5 %), >70 % для амикацина, >65 % для капреомицина и >95 % для этионамида. Специфичность для всех лекарственных препаратов составила ≥ 98 %.

Таблица 10. Xpert MTB/XDR по сравнению с секвенированием для определения лекарственной устойчивости (проспективные образцы)

| Лекарственные препараты | N | ИП | ЛО | ИО | ЛП | Чувствительность (%) | 95 % ДИ | Специфичность (%) | 95 % ДИ |
|-------------------------|-----|-----|----|-----|----|----------------------|-----------|-------------------|-----------|
| INH | 515 | 411 | 17 | 85 | 2 | 96,0 | 93,7–97,5 | 97,7 | 92–99,4 |
| FLQ | 513 | 201 | 6 | 303 | 3 | 97,1 | 93,8–98,7 | 99,0 | 97,2–99,7 |
| AMK | 501 | 50 | 18 | 430 | 3 | 73,5 | 62–82,5 | 99,3 | 98–99,8 |
| KAN | 503 | 170 | 20 | 308 | 5 | 89,5 | 84,3–93,1 | 98,4 | 96,3–99,3 |
| CAP | 504 | 45 | 23 | 435 | 1 | 66,2 | 54,3–76,3 | 99,8 | 98,7–100 |
| ETH | 517 | 160 | 6 | 347 | 4 | 96,4 | 92,3–98,3 | 98,9 | 97,1–99,6 |

18.2 Образцы MGIT

Целью многоцентрового клинического исследования (Клиническое исследование 2) была также оценка эффективности теста Xpert MTB/XDR относительно фТЛЧ и секвенирования для выявления в МБТ-положительных образцах устойчивости к изониазиду, этионамиду, фторхинолону и инъекционным препаратам второй линии (амикацину, канамицину и капреомицину). В исследование были включены проспективно собранные образцы мокроты из четырех центров с высокой распространенностью МЛУ-ТБ. Необработанные образцы мокроты и изоляты культур MGIT от каждого субъекта были протестированы с помощью Xpert MTB/XDR. После непосредственного тестирования с применением теста Xpert MTB/XDR обеззараженные и концентрированные образцы мокроты инокулировали в питательную среду MGIT и инкубировали для выявления положительного роста МБТ. Положительные изоляты культуры MGIT анализировали с помощью теста Xpert MTB/XDR. Изоляты культур MGIT перед тестированием хранили при 2–8 °C, и большинство образцов (96,9 %) были протестированы в течение 2 месяцев после получения положительного результата на культуру MGIT.

В Таблица 11 представлены данные по чувствительности и специфичности теста Xpert MTB/XDR для любой лекарственной устойчивости относительно фТЛЧ. Чувствительность составила >90 % для изониазида, фторхинолона и канамицина, >85 % для амикацина, >75 % для капреомицина и 55 % для этионамида. Специфичность для всех препаратов составила ≥ 92 %.

Таблица 11. Xpert MTB/XDR по сравнению с фТЛЧ для определения устойчивости к лекарственным средствам (положительный результат по культуре MGIT)

| Лекарственные препараты | N | ИП | ЛО | ИО | ЛП | Чувствительность (%) | 95 % ДИ | Специфичность (%) | 95 % ДИ |
|-------------------------|-----|-----|-----|-----|----|----------------------|-----------|-------------------|-----------|
| INH | 596 | 459 | 23 | 109 | 5 | 95,2 | 92,9–96,8 | 95,6 | 90,1–98,1 |
| FLQ | 594 | 208 | 12 | 356 | 18 | 94,5 | 90,7–96,9 | 95,2 | 92,5–96,9 |
| AMK | 593 | 57 | 8 | 520 | 8 | 87,7 | 77,5–93,6 | 98,5 | 97,0–99,2 |
| KAN | 594 | 163 | 11 | 388 | 32 | 93,7 | 89,0–96,4 | 92,4 ^a | 89,4–94,6 |
| CAP | 595 | 52 | 17 | 524 | 2 | 75,4 | 64,0–84,0 | 99,6 | 98,6–99,9 |
| ETH | 597 | 177 | 145 | 258 | 17 | 55,0 | 49,5–60,3 | 93,8 | 90,3–96,1 |

^a Несколько образцов с мутациями промотора *eis* и геном дикого типа *rfs* были определены с помощью фТЛЧ как чувствительные, но как устойчивые с помощью теста, что привело к снижению специфичности.

В Таблица 12 представлены данные по чувствительности и специфичности теста Xpert MTB/XDR для определения лекарственной устойчивости относительно секвенирования. Чувствительность составила >96 % для изониазида, фторхинолона и этионамида, >85 % для канамицина, >70 % для амикацина и >62 % для капреомицина. Специфичность для всех препаратов составила ≥ 97 %.

Таблица 12. Xpert MTB/XDR по сравнению с секвенированием для определения устойчивости к лекарственным средствам (положительный результат по культуре MGIT)

| Лекарственные препараты | N | ИП | ЛО | ИО | ЛП | Чувствительность (%) | 95 % ДИ | Специфичность (%) | 95 % ДИ |
|-------------------------|-----|-----|----|-----|----|----------------------|-----------|-------------------|------------|
| INH | 522 | 418 | 15 | 88 | 1 | 96,5 | 94,4–97,9 | 98,9 | 93,9–99,8 |
| FLQ | 521 | 205 | 5 | 309 | 2 | 97,6 | 94,5–99,0 | 99,4 | 97,7–99,8 |
| AMK | 520 | 52 | 20 | 446 | 2 | 72,2 | 61,0–81,2 | 99,6 | 98,4–99,9 |
| KAN | 520 | 177 | 20 | 319 | 4 | 89,8 | 84,8–93,3 | 98,8 | 96,9–99,5 |
| CAP | 522 | 45 | 27 | 450 | 0 | 62,5 | 51,0–72,8 | 100,0 | 99,2–100,0 |
| ETH | 523 | 167 | 4 | 344 | 8 | 97,7 | 94,1–99,1 | 97,7 | 95,6–98,8 |

Из 1211 циклов теста Xpert MTB/XDR, выполненных в этом исследовании (606 на образцах мокроты, 605 на образцах MGIT), 35 продемонстрировали неопределенные результаты в первичном тесте. При повторном тестировании этих 35 образцов два результата остались неопределенными. Показатель неопределенных результатов первичного теста составил 2,9 % (35 из 1211), а показатель неопределенных результатов конечного теста составил 0,2 % (2 из 1211).

19 Аналитические функциональные характеристики

19.1 Аналитическая чувствительность (порог обнаружения)

На протяжении трех дней испытаний были проведены исследования для определения аналитического порога обнаружения с применением теста Xpert MTB/XDR и двух партий реагентов. Результат, положительный в отношении микобактерии туберкулеза (МБТ), основан на обнаружении одной единственной копии целевой последовательности *inhA*. Для верификации выбирали более высокий порог обнаружения, определенный пробит-анализом для штамма и для партии. Проверку утверждения об оцененном LoD выполняли с одной партией

реагентов на протяжении, как минимум, трех дней испытаний. Порог обнаружения был определен с применением репрезентативного образца комплекса МБТ — *Mycobacterium bovis* BCG (коровья туберкулезная палочка, бацилла Кальмета-Герена), добавленного в МБТ-отрицательную необработанную мокроту и в МБТ-отрицательный концентрированный осадок мокроты.

Порог обнаружения — это наименьшая концентрация (регистрируемая в КОЕ/мл), воспроизводимо отличимая от отрицательных образцов с достоверностью $\geq 95\%$. Исследовали не менее 20 повторов при пяти — восьми концентрациях из двух разных партий реагентов на протяжении 3 дней; порог обнаружения определяли с применением пробит-анализа.

Для верификации выбирали более высокий порог обнаружения, определенный пробит-анализом для каждого образца и для партии. Проверку утверждения об оцененном LoD выполняли с одной партией реагентов на протяжении, как минимум, трех дней испытаний, основываясь, как минимум, на 19 из 20 положительных повторов. Точечные оценки порога обнаружения в КОЕ/мл приведены в Таблица 13.

Таблица 13. Аналитическая чувствительность (порог обнаружения)

| Тип образца | Точечная оценка порога обнаружения, КОЕ/мл |
|------------------------|--|
| Необработанная мокрота | 136 |
| Осадок | 86 |

19.2 Аналитическая специфичность (эксклюзивность)

Аналитическая специфичность теста Xpert MTB/XDR оценивалась путем тестирования панели из 57 микроорганизмов, состоящих из 21 бактерии, 1 грибка, 7 вирусов и 28 нетуберкулезных микобактерий (НТМ), представляющих общие респираторные патогены или те, которые потенциально встречаются в дыхательных путях и (или) флоре ротоглотки. Три повтора каждого штамма бактерий и дрожжей были протестированы при концентрациях $\geq 1 \times 10^6$ КОЕ/мл. Все вирусы были протестированы при $\geq 1 \times 10^5$ (инфицирующая доза для тканевой культуры) TCID₅₀/мл. ДНК или РНК были протестированы на 2 бактериальных и 1 грибковом штаммах в концентрациях $\geq 10^6$ копий/мл, поскольку целых микроорганизмов не было в наличии или они не были доступны из-за ограничений биобезопасности. Три повтора каждого вируса были проанализированы при концентрациях $\geq 1 \times 10^5$ TCID₅₀/мл. Аналитическая специфичность составила 100 %. Исследованные микроорганизмы перечислены в Табл. 1, Табл. 2 и Табл. 3. Ни один из протестированных микроорганизмов не продемонстрировал перекрестного взаимодействия с зондом для обнаружения МБТ, генерируя результат «МБТ НЕ ОБНАРУЖЕНА (MTB NOT DETECTED)» для всех микроорганизмов и для всех повторов. В таблицах ниже перечислены микроорганизмы, протестированные с целью анализа аналитической специфичности. *Aspergillus fumigatus* был проанализирован и не продемонстрировал влияния или перекрестного взаимодействия. Перекрестное взаимодействие с любыми другими видами грибка не очевидно при выполнении смоделированного анализа.

Таблица 14. Аналитическая специфичность Xpert MTB/XDR (бактериальный/грибковый)

| Микроорганизм |
|--|
| <i>Acinetobacter baumannii</i> |
| <i>Chlamydomydia pneumoniae</i> ^a |
| <i>Citrobacter freundii</i> |
| <i>Corynebacterium xerosis</i> |
| <i>Enterobacter cloacae</i> |
| <i>Escherichia coli</i> |
| <i>Haemophilus influenzae</i> |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> |
| <i>Neisseria meningitidis</i> |
| <i>Neisseria mucosa</i> |

| Микроорганизм |
|-------------------------------------|
| <i>Acinetobacter baumannii</i> |
| <i>Nocardia asteroides</i> |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| <i>Staphylococcus aureus</i> |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> |
| <i>Streptococcus mitis</i> |
| <i>Streptococcus mutans</i> |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> |
| <i>Aspergillus fumigatus</i> |

а Геномная ДНК

Таблица 15. Аналитическая специфичность Xpert MTB/XDR (вирусов)

| Микроорганизм |
|---|
| Coronavirus 229E |
| Метапневмовирус человека (hMPV) 16 тип A1 |
| Вирус парагриппа тип 1 |
| Вирус парагриппа тип 2 |
| Вирус парагриппа тип 3 |
| Респираторно-синцитиальный вирус |
| Rhinovirus 1A |

Таблица 16. Аналитическая специфичность Xpert MTB/XDR (НТМ)

| Микроорганизм |
|---|
| <i>Mycobacterium asiaticum</i> |
| <i>Mycobacterium avium</i> NJH |
| <i>Mycobacterium celatum</i> |
| <i>Mycobacterium chelonae</i> |
| <i>Mycobacterium flavescens</i> |
| <i>Mycobacterium fortuitum</i> subsp. <i>Fortuitum</i> |
| <i>Mycobacterium gastri</i> |
| <i>Mycobacterium goodii</i> (3 штамма. См. Таблица 20.) |
| <i>Mycobacterium genavense</i> |
| <i>Mycobacterium haemophilum</i> |
| <i>Mycobacterium mageritense</i> |

| Микроорганизм |
|--|
| <i>Mycobacterium marinum</i> |
| <i>Mycobacterium phlei</i> |
| <i>Mycobacterium scrofulaceum</i> |
| <i>Mycobacterium simiae</i> |
| <i>Mycobacterium szulgai</i> |
| <i>Mycobacterium terrae</i> |
| <i>Mycobacterium thermoresistibile</i> |
| <i>Mycobacterium triviale</i> |
| <i>Mycobacterium vaccae</i> |
| <i>Mycobacterium xenopi</i> |
| <i>Mycobacterium avium</i> |
| <i>Mycobacterium intracellulare</i> |
| <i>Mycobacterium abscessus</i> |
| <i>Mycobacterium marinum</i> |
| <i>Mycobacterium kansasii</i> |

19.3 Аналитическая реактивность (инклюзивность)

Аналитическая реактивность (инклюзивность) теста Xpert MTB/XDR оценивалась с использованием филогенетически разнородной панели, состоящей из чувствительных и устойчивых к лекарствам штаммов МБТ с целью определения точности результатов анализа на чувствительность к лекарственным препаратам. Панель из 22 (двадцати двух) штаммов комплекса МБТ включала 8 (восемь) чувствительных к лекарственным препаратам штаммов с генами-мишенями дикого типа (Таблица 17) и 14 (четырнадцать) хорошо охарактеризованных лекарственно-устойчивых штаммов (Таблица 18). Все штаммы тестировали в трех экземплярах при концентрациях, равных или близких к 3-кратному значению порога обнаружения промотора-мишени *inhA*. Число копий, проанализированных для лизатов геномной ДНК, было основано на анализе связывания флуоресцентного красителя, специфичного для двухцепочечной ДНК (дцДНК).

Были протестированы штаммы, чувствительные к лекарственным препаратам; к ним относятся пять штаммов МБТ (AR2, GD139, AH1, HR36, H37Rv) и три вида микобактерий комплекса МБТ (*M. bovis*, *M. canettii* и *M. microti*). Штаммы МБТ были отобраны таким образом, чтобы широко представлять диапазон генетического разнообразия и включать по одному представителю от каждой из основных филогенетических линий на основе групп кластеров однонуклеотидных полиморфизмов²⁰.

Четырнадцать штаммов МБТ с лекарственной устойчивостью были протестированы с использованием лизатов геномной ДНК из хорошо охарактеризованных образцов, которые содержат 16 клинически значимых традиционных мутаций с, по крайней мере, одной из восьми областей, на которые направлен тест. Эти мутации обычно присутствуют по всему миру в штаммах МБТ с множественной или широкой лекарственной устойчивостью, за исключением мутации в гене *gyrB*.

В Таблица 17 представлены итоговые результаты с чувствительными к лекарственным препаратам штаммами. Эти показатели отображают количество правильных результатов для каждого из отдельных анализируемых веществ в тесте. Для всех компонентов панели был получен результат **«МБТ ОБНАРУЖЕНА (MTB DETECTED); УСТОЙЧИВОСТЬ НЕ ОБНАРУЖЕНА (RESISTANCE NOT DETECTED)»**. Тест Xpert MTB/XDR правильно идентифицировал все повторы штаммов, исследуемых близко к порогу обнаружения, с результатами для дикого типа для всех зондов, кроме *oxyR-ahpC*. Поскольку мишень *oxyR-ahpC* имеет более высокий порог обнаружения, чем другие мишени теста, некоторые протестированные повторы не дали результатов по температуре плавления.

Результаты в Таблица 18 показывают, что тест также правильно идентифицировал ожидаемые мутации устойчивости во всех 14 штаммах, устойчивых к изониазиду, с мутациями в промоторе *inhA*, интергенной области *katG* и *oxyR-ahpC*; устойчивость к инъекционным препаратам второй линии с мутациями *rrs* и промоторной области *eis*; и устойчивость к фторхинолону с мутациями в *gyrA*.

**Таблица 17. Аналитическая реактивность (инклюзивность)
для штаммов, чувствительных к лекарственным препаратам**

| Образец | Линия штамма | inhA | katG | fabG1 | oxyR-ahpC ^a | gyrA1 | gyrA2 | gyrA3 | gyrB2 | rrs | eis |
|--------------------------|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| (<i>M. bovis</i> (БЦЖ)) | Не назначен | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | НЕ ПРОЙ-ДЕН (FAIL) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) |
| M.bovis | Не назначен | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | НЕ ПРОЙ-ДЕН (FAIL) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) |
| МБТ (AR2) | 2 | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) |
| МБТ (GD139) | 3 | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) |
| МБТ (AH1) | 4 | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) |
| МБТ (HR36) | 5 | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) |
| МБТ (HR37Rv) | 4 | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | НЕ ПРОЙ-ДЕН (FAIL) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) |
| M.canetti | Не назначен | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | НЕ ПРОЙ-ДЕН (FAIL) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) |
| M.microti | Не назначен | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) |

^a Порог обнаружения для *oxyR-ahpC* выше, чем для *inhA*, используемого для определения положительного результата МБТ. Результат «ПРОЙДЕН (PASS)» указывает, что все протестированные повторы генерировали ожидаемую температуру плавления дикого типа; результат «НЕ ПРОЙДЕН (FAIL)» указывает, что по меньшей мере один или несколько повторов не сгенерировали значений температуры плавления.

Таблица 18. Аналитическая реактивность (инклюзивность) для штаммов, устойчивых к лекарственным препаратам (количество положительных результатов/общее количество проанализированных образцов)

| Идентификатор штамма | Ген | Ожидаемая мутация | МБТ обнаружена (MTB detected) | Обнаружена температура плавления мутантного зонда (количество положительных результатов/ количество проанализированных образцов) | Правильные результаты «УСТОЙЧИВОСТЬ ОБНАРУЖЕНА (RESISTANCE DETECTED)» (# положительных/ протестирован) |
|----------------------|-------|------------------------------------|-------------------------------|--|--|
| Клинический | gyrA | GAC 94 TAC | 3/3 | gyrA1-MutB (3/3); gyrA3-MutC (3/3) | FLQ [3/3] |
| | katG | AGC 315 ACC | | katG Mut (3/3) | INH [3/3] |
| | fabG1 | G609A | | fabG1 Mut (3/3) | INH [3/3] |
| Клинический | gyrA | GGC 88 GCC, GCG 90 GTG, TCG 91 CCG | 3/3 | gyrA1-MutB (2/3), ^a gyrA1-MutC (2/3), gyrA2-MutA (3/3), gyrA3-MutB (1/3) | FLQ [3/3] |
| | katG | AGC 315 ACC | | katG Mut (3/3) | INH [3/3] |
| | rrs | A1401G | | rrs-Mut (3/3) | AMK, CAP, KAN [3/3] |
| Клинический | gyrA | GAC 94 GGC | 3/3 | gyrA3-MutB (3/3) | FLQ [3/3] |
| | katG | AGC 315 ACC | | katG Mut (3/3) | INH [3/3] |
| | rrs | A1401G | | rrs-Mut (3/3) | AMK, CAP, KAN [3/3] |
| 14-14194 | gyrA | GAC 94 GCC | 3/3 | gyrA1-MutA, gyrA2-MutA | FLQ [3/3] |
| | katG | AGC 315 ACC | | katG-Mut (3/3) | INH [3/3] |
| | inhA | C -15 T | | inhA-Mut (3/3) | INH, ETH [3/3] |
| 15-14175 | katG | AGC 315 ACC | 3/3 | katG-Mut (3/3) | INH [3/3] |
| | eis | -10G/A | | eis-Mut (3/3) | KAN [3/3] |
| 15-14191 | katG | AGC 315 ACC | 3/3 | katG-Mut (3/3) | INH [3/3] |
| | eis | -10G/A | | eis-Mut (3/3) | KAN [3/3] |
| 16-05612 | katG | AGC 315 ACC | 3/3 | katG-Mut (3/3) | INH [3/3] |
| | inhA | C -15 T | | inhA-Mut (3/3) | INH, ETH [3/3] |
| | eis | -12C/T | | eis-Mut (3/3) | KAN [3/3] |
| 16-05613 | katG | AGC 315 ACC | 3/3 | katG-Mut (3/3) | INH [3/3] |
| | inhA | C -15 T | | inhA-Mut (3/3) | INH, ETH [3/3] |
| | eis | -12C/T | | eis-Mut (3/3) | KAN [3/3] |
| 14-13764 | katG | AGC 315 ACC | 3/3 | katG-Mut (3/3) | INH [3/3] |
| | ahpC | -48G/A | | ahpC-Mut (3/3) | INH [3/3] |
| 14-13806 | katG | AGC 315 ACC | 3/3 | katG-Mut (3/3) | INH [3/3] |
| | ahpC | -48G/A | | ahpC-Mut (3/3) | INH [3/3] |
| Клинический | gyrA | GCG 90 GTG, GAC 94 GGC | 3/3 | gyrA3-MutB (3/3) | FLQ [3/3] |

| Идентификатор штамма | Ген | Ожидаемая мутация | МБТ обнаружена (MTB detected) | Обнаружена температура плавления мутантного зонда (количество положительных результатов/ количество проанализированных образцов) | Правильные результаты «УСТОЙЧИВОСТЬ ОБНАРУЖЕНА (RESISTANCE DETECTED)» (# положительный/ протестирован) |
|----------------------|-------|-------------------|-------------------------------|--|--|
| | inhA | C -15 T | | inhA-Mut (3/3) | INH [3/3] |
| | ahpC | G-6A | | ahpC (2/3) ^b | INH [3/3] |
| Клинический | katG | AGC 315 ACC | 3/3 | katG Mut (3/3) | INH [3/3] |
| Клинический | gyrB2 | ACC 539 AAC | 3/3 | gyrB2 WT ^c | *Устойчивость не обнаружена [0/3] |
| | rrs | A1401G | | rrs-Mut (3/3) | AMK, CAP, KAN [3/3] |
| | gyrA | GCG 90 GTG | | gyrA1 MuB (3/3), gyrA2 MutA (3/3), gyrA3 MutB (3/3) | FLQ [3/3] |
| | ahpC | g -6 a | | ahpC Mut (3/3) | INH [3/3] |
| | inhA | C -15 T | | inhA Mut (3/3) | INH, ETH [3/3] |
| | | | | | |
| Клинический | gyrA | TCG 91 CCG | 3/3 | gyrA1-MutB (3/3), gyrA2-MutA (3/3), gyrA3-MutC (3/3) | FLQ [3/3] |
| | inhA | C -15 T | | inhA Mut (3/3) | INH, ETH [3/3] |

- ^a В этом образце, содержащем три разные мутации гена *gyrA*, все три зонда *gyrA* не выявляют температуру плавления (Tm), характерную для мутаций, на постоянной основе. Однако, чтобы определение устойчивости считалось успешным, по крайней мере один зонд должен обнаружить температуру плавления, характерную для мутации. Успешным обнаружением для всех повторов считается ситуация, когда при тестировании хотя бы один зонд *gyrA* постоянно выявляет по крайней мере одну мутантную температуру плавления.
- ^b Этот образец является двойным мутантом *katG/ahpC*. Повтор с пропущенной мутантной температурой плавления *ahpC* был назван INH-R («устойчивый к изониазиду») из-за наличия мутации *katG*, которая была обнаружена данным тестом.
- ^c Эта специфическая мутация не обнаружена тестом. Однако существует ограниченное количество клинических доказательств того, что эта мутация может действительно способствовать устойчивости к фторхинолону (мутация с низкой достоверностью для устойчивости к фторхинолону).

19.4 Изучение субстанций, препятствующих проведению анализа

Функциональные характеристики теста Xpert MTB/XDR изучали в присутствии 35 потенциально влияющих на результат веществ, которые могут присутствовать в мокроте. Классы потенциально влияющих на результат веществ включают эндогенные вещества, которые могут присутствовать в образце, и экзогенные вещества, которые могут быть введены в образец. Изотонические или гипертонические растворы, бронхорасширяющие средства и ингаляционные бронхорасширяющие средства, обычно используемые при сборе индуцированной мокроты, были протестированы и было установлено, что они не влияют на результаты теста. Индукция солевым раствором может привести к недостаточному количеству восстановленных микроорганизмов и может повлиять на обнаружение *M. tuberculosis*.

Исследованные вещества с указанием их активных компонентов и концентраций перечислены в Таблица 19. Отрицательные образцы (n = 8) анализировали для каждой субстанции с целью определения влияния на функциональные характеристики контроля обработки образца (Sample Processing Control, SPC). Положительные образцы (n = 8) *Mycobacterium bovis*, *Bacille Calmette-Guerin (BCG)* с повышенным в 3 раза аналитическим порогом обнаружения на туберкулез анализировали для каждого вещества. Все вещества были протестированы на МБТ-отрицательном фоне смешанных образцов мокроты человека, включенной в это исследование. Все положительные и отрицательные повторы были правильно идентифицированы с помощью теста Xpert MTB/XDR, за исключением геля Zisam (50 % вес/объем; результат «МБТ НЕ ОБНАРУЖЕНА (MTB NOT DETECTED)» в 11,1 % протестированных повторов).

Таблица 19. Субстанции в тесте Xpert MTB/XDR, вероятно препятствующие проведению анализа

| Субстанция/класс | Описание/ активный компонент | Концентрация, применявшаяся в анализе |
|---|---|--|
| Кровь (человеческая) | Кровь 5 % (по объему) | 5 % по объему |
| Человеческая ДНК/клетки | Клеточная линия HELA 229 | 10 ⁶ клеток в 1 мл |
| Лейкоциты (человека) | Лейкоциты/материал гноя (30 % лейкоцитарная пленка; 30 % плазма; 40 % ФСБ) [^] | 100 % (по объему) |
| Противогрибковое средство; антибиотик | Нистатин 500KU (100 %) | 20 % по объему |
| Бактерицидное средство для полоскания рта | Хлоргексидина глюконат (0,12 %) для полоскания ротовой полости, Фармакопья США | 20 % по объему |
| Реактивы для обработки образца | Цетилпиридина хлорид, 1 % в 2 % NaCl | 0,5% по объему в 1 % NaCl |
| Реактивы для обработки образца | Цетилпиридина хлорид, 1 % в 2 % NALC | 0,5% по объему в 1 % NALC |
| Реактивы для обработки образца | Цетилпиридина хлорид, 1 % в 2 % NALC и 25 мМ цитрата | 0,5 % (по объему) в 1 % NALC с добавлением 12,5 мМ цитрата |
| Кислота желудочного сока | pH от 3 до 4, раствор в воде, нейтрализованный бикарбонатом натрия | 100 % (по объему) |
| Анестетики (эндотрахеальная интубация) | Лидокаин HCl 4 % | 4 % (по объему) |
| Растворы для распыления | NaCl 5% вес/объем | 5 % масса/объем |
| Муцин | Муцин 5% вес/объем | 5 % масса/объем |
| Антибактериальные средства, системные | Левифлоксацин 25 мг/мл | 5 мг/мл |
| Интраназальные кортикостероиды | Флутиказон 500 мкг/спрей | 5 мкг/мл; |
| Ингаляционные бронхорасширяющие средства | Альбутерола сульфат (2 мг/5 мл) | 100 мкг/мл |
| Анестетики для полости рта | Орагель (20 % бензокаина) | 5 % масса/объем |
| Противовирусные препараты | Ацикловир | 50 мкг/мл |
| Антибиотиковая интраназальная мазь | Неоспорин (400 ед. бацитрацина, 3,5 мг неомицина, 5000 ед. полимиксина В) | 5 % масса/объем |
| Табак | Никогель (40 % экстракт табака) | 0,5 % |
| Противотуберкулезные препараты | Стрептомицин 1 мг/мл | 25 мкг/мл |
| Противотуберкулезные препараты | Этамбутол 1 мг/мл | 50 мкг/мл |
| Противотуберкулезные препараты | Изониазид 50 мг/5мл | 50 мкг/мл |

| Субстанция/класс | Описание/ активный компонент | Концентрация, применявшаяся в анализе |
|--|---|--|
| Отхаркивающие средства для перорального применения | Гуайфенезин (400 мг/таблетка) | 5 мг/мл |
| Противотуберкулезные препараты | Пиразинамид (500 мг/таблетка) | 100 мкг/мл |
| Интраназальный гель (гомеопатический) | Гель Цикам | 50 % вес/объем |
| | | 20 % (вес/объем) |
| Интраназальный спрей | Фенилэфрин, 1 % | 0,5 % (по объему) |
| Противотуберкулезные препараты | Рифампицин (300 мг/таблетка) | 25 мкг/мл |
| Средство для облегчения аллергии (гомеопатическое) | 100 % чистое масло чайного дерева (<5% Cineole, >35 % терпинин-4-ол) | 0,5 % (по объему) |
| Растворы для распыления | Пентамидин изетионат | 300 нг/мл |
| Противотуберкулезные препараты | Амоксициллин | 25 мкг/мл |
| Бронхорасширяющее средство | Адреналин | 1 мг/мл |
| Противотуберкулезные препараты | Амикацин | 70 мкг/мл |
| Противотуберкулезные препараты | Капреомицин | 50 мкг/мл |
| Противотуберкулезные препараты | Канамицин | 50 мкг/мл |
| Противотуберкулезные препараты | Этионамид | 50 мкг/мл |
| Flu Mist Qual Nasal | Вакцина против вируса гриппа живая назальная | 5% |

19.5 Исследование контаминации продуктами предыдущей реакции

Было проведено исследование, чтобы продемонстрировать, что переходящая перекрестная контаминация не происходит при использовании одноразовых автономных картриджей Xpert MTB/XDR. Исследование заключалось в обработке отрицательного образца сразу после обработки *Mycobacterium bovis-Bacille Calmette-Guerin* (BCG) в высокой концентрации 1×10^6 КОЕ/мл в образце мокроты человека в том же модуле Gene Xpert. Схема тестирования повторялась не менее 20 раз на двух модулях GeneXpert, всего было выполнено 41 цикл анализа (20 положительных и 21 отрицательных на 1 модуль).

Все 20 положительных образцов продемонстрировали правильные результаты: **МБТ ОБНАРУЖЕНА (MTB DETECTED)**; **устойчивость к INH НЕ ОБНАРУЖЕНА (INH Resistance NOT DETECTED)**; **устойчивость к FLQ НЕ ОБНАРУЖЕНА (FLQ Resistance NOT DETECTED)**; **устойчивость к AMK НЕ ОБНАРУЖЕНА (AMK Resistance NOT DETECTED)**; **устойчивость к KAN НЕ ОБНАРУЖЕНА (KAN Resistance NOT DETECTED)**; **устойчивость к CAP НЕ ОБНАРУЖЕНА (CAP Resistance NOT DETECTED)**; **устойчивость к ETH НЕ ОБНАРУЖЕНА (ETH Resistance NOT DETECTED)**. Во всех 21 отрицательных образцах получен правильный результат **«МБТ НЕ ОБНАРУЖЕНА (MTB NOT DETECTED)»**. В условиях этого исследования не было никаких доказательств какой-либо переходящей контаминации при тестировании с высокоположительным образцом БЦЖ в концентрации $1,0 \times 10^6$ КОЕ/мл.

19.6 Исследование конкурентной интерференции

Конкурентная интерференция теста, вызванная наличием высоких концентраций нетуберкулезных микобактерий (НТМ), в обнаружение низких уровней МБТ в тесте Xpert MTB/XDR оценивалась путем тестирования репрезентативного образца комплекса МБТ, БЦЖ при концентрации, равной ~ 3-кратному порогу обнаружения (411 КОЕ/мл) в присутствии различных штаммов НТМ при концентрации 1×10^6 КОЕ/мл на фоне буфера отрицательного контроля. Положительный результат МБТ основан на определении действительной высоты пика плавления промотора *inhA* и температуры пика плавления. Определение устойчивости основано на действительной высоте пика плавления мутантного типа и пика температуры плавления мутантного типа для отдельных анализируемых веществ (*inhA*, *katG*, *gyrA1*, *gyrA2*, *gyrA3*, *gyrB2* и *eis*). Анализируемые вещества *oxyR-ahpC* и *fabG1* были исключены из-за более низкой чувствительности, а *rrs* был исключен из-за известного взаимодействия с микрофлорой. Все образцы, содержащие БЦЖ, должны иметь следующие результаты: «МБТ ОБНАРУЖЕНА (MTB DETECTED); устойчивость к INH НЕ ОБНАРУЖЕНА (INH Resistance NOT DETECTED); устойчивость к FLQ НЕ ОБНАРУЖЕНА (FLQ Resistance NOT DETECTED); устойчивость к АМК НЕ ОБНАРУЖЕНА (AMK Resistance NOT DETECTED); устойчивость к KAN НЕ ОБНАРУЖЕНА (KAN Resistance NOT DETECTED); устойчивость к CAP НЕ ОБНАРУЖЕНА (CAP Resistance NOT DETECTED); устойчивость к ETH НЕ ОБНАРУЖЕНА (ETH Resistance NOT DETECTED)».

Были протестированы четыре повтора конкурентной смеси НТМ/БЦЖ для каждого условия теста вместе с положительным контролем; при этом порог обнаружения БЦЖ был только трехкратным. Ни один из протестированных штаммов НТМ не помешал выявлению 411 КОЕ/мл БЦЖ и дал правильный результат, как указано выше. При этом в условиях данного исследования конкурентные ингибирующие эффекты наблюдались в присутствии только одного из двух протестированных штаммов *M. marinum* (ATCC 0927). Взаимодействие с зондами *gyrA2* наблюдалось только при концентрациях контрольного заражения $>10^4$ КОЕ/мл, что приводило к появлению результата «Устойчивость к фторхинолону НЕ ОПРЕДЕЛЕНА (FLQ resistance INDETERMINATE)» при этих высоких концентрациях контрольного заражения. Дополнительную информацию см. в Раздел 17. Ограничения.

Таблица 20. Конкурентная интерференция со стороны НТМ при выявлении МБТ и определении чувствительности к лекарственным препаратам

| Условия тестирования/ идентификатор штамма НТМ | НТМ КОЕ/мл | МБТ обнаружена (MTB detected) | INH | FLQ | АМК | KAN | CAP | ETH |
|---|---------------|--|--------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| MTB + <i>M. avium</i> /(NJH) | 10E+06 | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) |
| MTB + <i>M. gastri</i> / (ATCC 15754) | 10E+06 | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) |
| MTB + <i>M. goodii</i> /(NJH) | 10E+06 | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) |
| MTB + <i>M. goodii</i> / (ATCC 14470) | 10E+06 | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) |
| MTB + <i>M. goodii</i> / (ATCC 35760) | 10E+06 | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) |
| MTB + <i>M. marinum</i> /(NJH) | 10E+06 | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) |
| MTB + <i>M. marinum</i> / (ATCC 0927) | 10E+06 | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | НЕ ПРОЙ-ДЕН (FAIL) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) |

| Условия тестирования/ идентификатор штамма НТМ | НТМ КОЕ/мл | МБТ обнаружена (MTB detected) | INH | FLQ | AMK | KAN | CAP | ETH |
|---|---------------|--|--------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | 10E+05 | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | НЕ ПРОЙ-ДЕН (FAIL) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) |
| | 10E+04 | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) |
| | 10E+03 | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) |
| <i>MTB + M.xenopi/</i> (ATCC 700084) | 10E+06 | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) |
| <i>MTB + M.avium/</i> (ATCC 15769) | 10E+06 | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) |
| <i>MTB + M.intracellulare/</i> (ATCC 35771) | 10E+06 | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) |
| <i>MTB + M.abscessus/</i> (ATCC 19977) | 10E+06 | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) |
| <i>MTB + M.kansasii/</i> (ATCC 12478) | 10E+06 | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) | ПРОЙ-ДЕН (PASS) |
| <p>«ПРОЙДЕН (PASS)» означает, что все протестированные повторы дали ожидаемый результат «УСТОЙЧИВОСТЬ НЕ ОБНАРУЖЕНА (RESISTANCE NOT DETECTED)» для соответствующих лекарственных препаратов;</p> <p>результат «НЕ ПРОЙДЕН (FAIL)» указывает, что по крайней мере один или несколько повторов дали результат «УСТОЙЧИВОСТЬ НЕОПРЕДЕЛЕННАЯ (RESISTANCE INDETERMINATE)» для конкретного лекарственного средства.</p> | | | | | | | | |

19.7 Эквивалентность образцов свежей и замороженной мокроты

Эквивалентность образцов свежей и замороженной мокроты с помощью теста Xpert MTB/XDR оценивали путем анализа клеток *M.bovis* – Bacillus Calmette-Guerin (BCG) на фоне смешанной необработанной МБТ-отрицательной мокроты при двух концентрациях, представляющих трехкратный порог обнаружения (400 КОЕ/мл) и 1000-кратный порог обнаружения ($1,3 \times 10^5$ КОЕ/мл). Повторные образцы в каждой концентрации замораживали и хранили при -80 °C, и по крайней мере 8 повторов размораживали и тестировали после хранения через 1 неделю, 2 недели, 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев и 9 месяцев. Результаты сравнивали с образцами необработанной мокроты с одинаковыми концентрациями, проанализированными в нулевой момент времени перед замораживанием.

На характеристики теста это не повлияло, и правильные результаты были получены для всех повторов, проанализированных при 3-кратном пороге обнаружения после хранения при температуре -80 °C через 2 недели, 3 месяца и 6 месяцев. Единственный повтор на 1-й неделе дал результат **«Неопределенная устойчивость к INH (INH-Resistance Indeterminate)»** из-за исключения зонда *katG*, и единственный повтор через 1 месяц привел к исключению *ahpC*, но для всех повторов через 3 и 6 месяцев наблюдались правильные результаты. Правильные результаты были получены через 9 месяцев при 3-кратном пороге обнаружения в 8 из 9 повторов (89 %). Никакого влияния на результаты теста не наблюдалось при хранении образцов мокроты с 1000-кратным порогом обнаружения при температуре -80 °C в каждый момент времени выполнения анализа в течение 9 месяцев. Результаты этого исследования подтверждают, что срок хранения необработанной мокроты в замороженном виде при -80 °C составляет до 6 месяцев.

19.8 Инактивация микобактерий в образцах мокроты

Дезинфицирующая способность реагента для образцов Xpert MTB определялась с использованием стандартизированного метода выращивания туберкулоцидальной культуры.²¹ В образцы мокроты была внесена высокая концентрация жизнеспособных микроорганизмов *M. bovis*, смешанных с реагентом для образцов в соотношении 2:1 и проинкубированных в течение 15 минут. После инкубации смесь реагента для образцов и мокроты была нейтрализована путем разведения и фильтрации, и затем исследовалась культуральным методом. Жизнеспособность *M. bovis* из подготовленной таким образом мокроты была ниже не менее чем на 6 lg по сравнению с неподготовленным контрольным образцом.

Каждая лаборатория должна самостоятельно определять дезинфекционную эффективность реагента для образцов с применением собственных стандартизованных методов и следовать всем нормативным требованиям по биологической безопасности.

20 Прецизионность и воспроизводимость

Прецизионность и воспроизводимость Xpert MTB/XDR теста были установлены в многоцентровом (три исследовательских центра) слепом исследовании с использованием многофакторной гнездовой выборки. Исследование проводилось на панели с пятью образцами, где каждый образец был подготовлен путем добавления дикого штамма МБТ (WT) и мутантного штамма МБТ (MUT) в искусственную среду мокроты. Дикие (WT) и мутантные (MUT) штаммы были получены из плазмид (инкапсулированных в инактивированных, химически зафиксированных *E. coli*), содержащих либо дикую последовательность МБТ с ШЛУ, либо мутантную последовательность для целевых генов.

Образцы панели были подготовлены с порогом обнаружения ~1 и ~3 при температуре плавления (T_m) целевого промотора *inhA* в тесте Xpert MTB/XDR, который дает результат «МБТ ОБНАРУЖЕНА/МБТ НЕ ОБНАРУЖЕНА (MTB DETECTED/NOT DETECTED)» в зависимости от наличия или отсутствия температуры плавления, специфичной для дикого или мутантного промотора *inhA*. Тестирование проводилось в течение шести дней с использованием трех партий Xpert MTB/XDR картриджей. В каждом из исследовательских центров два оператора (Оп.1 и Оп.2) каждый день выполняли по два теста, каждый с двумя повторами/циклами. Повтор выполнялся с одним картриджем. Данные о проценте совпадения для каждого образца панели представлены в Таблица 21.

Таблица 21. Процент совпадения теста Xpert MTB/XDR для обнаружения МБТ и *inhA*

| Образец | Центр 1 | | | Центр 2 | | | Центр 3 | | | Общее совпадение на образец |
|---------------|-------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-----------------------------|
| | Оп 1 | Оп 2 | Промежуточный-итог | Оп 1 | Оп 2 | Промежуточный-итог | Оп 1 | Оп 2 | Промежуточный-итог | |
| MTB MUT 1xLoD | 100 % (24/24) | 100 % (24/24) | 100 % (48/48) | 100 % (24/24) | 95,8 % (23/24) | 97,9 % (47/48) | 91,7 % (22/24) | 91,7 % (22/24) | 91,7 % (44/48) | 96,5 % (139/144) |
| MTB MUT 3xLoD | 95,8 % (23/24) | 100 % (24/24) | 97,92 % (47/48) | 100 % (24/24) | 100 % (24/24) | 100 % (48/48) | 100 % (24/24) | 100 % (24/24) | 100 % (48/48) | 99,3 % (143/144) |
| MTB WT 1xLoD | 100 % (24/24) | 91,67 % (22/24) | 95,8 % (46/48) | 91,7 % (22/24) | 91,7 % (22/24) | 91,7 % (44/48) | 91,7 % (22/24) | 100 % (24/24) | 95,8 % (46/48) | 94,4 % (136/144) |
| MTB WT 3xLoD | 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) |
| ОТРИЦ | 100 % (24/24) | 100 % (24/24) | 100 % (48/48) | 100 % (24/24) | 100 % (24/24) | 100 % (48/48) | 100 % (24/24) | 95,8 % (23/24) | 97,9 % (47/48) | 99,3 % (143/144) |

Результаты Xpert MTB/XDR теста на образцах немутантных и мутантных штаммов МБТ при низком (~1) и среднем (~3) пороге обнаружения для каждого целевого гена с обнаруженной МБТ представлены в Таблица 22.

Таблица 22. Процент совпадения для теста Хpert МТВ/XDR на образцах мутатных и немутантных МБТ

| Лекарственный препарат | Процент соответствия | | | |
|------------------------|--|--|--|--|
| | МУТ МБТ 1x LoD (95% ДИ) [n совпавших/ всего n] | МУТ МБТ 3x LoD (95% ДИ) [n совпавших/ всего n] | НЕМУТ МБТ 1x LoD (95% ДИ) [n совпавших/ всего n] | НЕМУТ МБТ 3x LoD (95% ДИ) [n совпавших/ всего n] |
| INH | 100,00 % (97,3–100) [139 из 139] | 100,00 % (97,4–100,0) [143 из 143] | 89,1 % (82,6–93,4) [115 из 129] | 99,3 % (96,2–99,9) [143 из 144] |
| FLQ | 87,80 % (81,3–92,2) [122 из 139] | 100,00 % (97,4–100,0) [143 из 143] | 81,4 % (73,8–87,2) [105 из 129] | 95,8 % (91,2–98,1) [138 из 144] |
| ETH | 100,00 % (97,3–100) [139 из 139] | 100,00 % (97,4–100,0) [143 из 143] | 99,2 % (95,7–99,9) [128 из 129] | 100,0 % (97,4–100,0) [144 из 144] |
| AMK | 100,00 % (97,3–100) [139 из 139] | 100,00 % (97,4–100,0) [143 из 143] | 91,5 % (85,4–95,2) [118 из 129] | 98,6 % (95,1–99,6) [142 из 144] |
| CAP | 99,30 % (96,3–99,0) [138 из 139] | 100,00 % (97,4–100,0) [143 из 143] | 98,4 % (94,5–99,6) [127 из 129] | 99,3 % (96,2–99,9) [143 из 144] |
| KAN | 100,00 % (97,3–100) [139 из 139] | 100,00 % (97,4–100,0) [143 из 143] | 91,5 % (85,4–95,2) [118 из 129] | 98,6 % (95,1–99,6) [142 из 144] |

21 Литература

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2019. www.who.int/tb/publications/global_report
2. WHO. 2018, Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis.
3. WHO, 2019, Rapid Communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis
4. Sulis G, Pai M (2020) Isoniazid-resistant tuberculosis: A problem we can no longer ignore. PLoS Med 17(1): e1003023
5. Soumitesh Chakravorty, Sandy S. Roh, et al Department of Medicine, New Jersey Medical School, Newark, New Jersey, USA Detection of Isoniazid-, Fluoroquinolone-, Amikacin-, and Kanamycin-Resistant Tuberculosis in an Automated, Multiplexed 10-Color Assay Suitable for Point-of-Care Use J Clin Microbiol Jan 2017 Volume 55 Issue 1.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Chosewood, LC and Wilson, DE (eds) (2009). HHS Publication number (CDC) 21-1112.
7. Институт клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute) [панее — Национальный комитет по клиническим и лабораторным стандартам (National Committee for Clinical Laboratory Standards)]. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Документ M29 (см. последнюю редакцию).

8. Институт клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute) [ранее — Национальный комитет по клиническим и лабораторным стандартам (National Committee for Clinical Laboratory Standards)]. Laboratory Detection and Identification of Mycobacteria; Документ M48A (см. последнюю редакцию).
9. РЕГЛАМЕНТ (ЕС) № 1272/2008 ЕВРОПЕЙСКОГО ПАРЛАМЕНТА И СОВЕТА от 16 декабря 2008 г. о классификации, маркировке и упаковке веществ и смесей, изменяющий и отменяющий Директивы 67/548/ЕЭС и 1999/45/ЕС, и изменяющий Регламент (ЕС) № 1907/2006.
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
11. Kent PT, Kubica GP 1985. Микобактериология общественного здравоохранения - Руководство для лаборатории уровня III, Центры контроля заболеваний, Атланта, публикация № PB 86-216546
12. Camus JC, et al. 2002. Re-annotation of the genome sequence of Mycobacterium tuberculosis H37Rv. Microbiology 148:2967–73.)
13. Zhang et al. 1996. Molecular basis for the exquisite sensitivity of Mycobacterium tuberculosis to isoniazid. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996;93(23):13212–13216
14. Maruri et al. 2012. A systematic review of gyrase mutations associated with fluoroquinolone-resistant Mycobacterium tuberculosis and a proposed gyrase numbering system. J Antimicrob Chemother.
15. Vadwai V, Ajbani K, Jose M, Vineeth VP, Nikam C, Deshmukh M, Shetty A, Soman R, Rodrigues C. Can inhA mutation predict ethionamide resistance? Int J Tuberc Lung Dis. 2013 Jan;17(1):129-30. doi: 10.5588/ijtld.12.0511. Электронная публикация, 8 ноября 2012 г. PubMed PMID: 23146620
16. Dunn JJ, Starke JR, Revell PA. 2016. Laboratory diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in children. J Clin Microbiol 54:1434 –1441. doi:10.1128/JCM.03043
17. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children, Am J Respir Crit Care Med Vol 161. pp 1376–1395, 2000.
18. Seifert M, Catanzaro D, Catanzaro A, Rodwell TC (2015) Genetic Mutations Associated with Isoniazid Resistance in Mycobacterium tuberculosis: A Systematic Review. PLoS ONE 10(3): e0119628. doi:10.1371/journal.pone.0119628
19. Farhat MR, Jacobson KR, Franke MF, Kaur D, Sloutsky A, Mitnick CD, Murray M. 2016. Gyrase mutations are associated with variable levels of fluoroquinolone resistance in Mycobacterium tuberculosis. J Clin Microbiol 54:727–733. doi:10.1128/JCM.02775-15.
20. Gagneux S, Small PM. Global phylogeography of Mycobacterium tuberculosis and implications for tuberculosis product development. Lancet Infect Dis. 2007 May;7(5):328-37.
21. Banada, P. et.al. Containment of Bioaerosol Infection Risk by the Xpert MTB/RIF Assay and Its Applicability to Point of Care Settings. Journal of Clinical Microbiology. 2010.48:10. 3551-3557.

22 Расположение штаб-квартиры корпорации Cepheid

Головной офис

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Телефон: + 1 408 541 4191
Факс: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Европейский офис

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Телефон: + 33 563 825 300
Факс: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

23 Техническая поддержка

Прежде чем обращаться к нам

Прежде чем обращаться в службу технической поддержки компании Cepheid, подготовьте следующую информацию:

- Название изделия
- Номер партии
- Серийный номер прибора
- Сообщения об ошибках (если имеются)
- Версия программного обеспечения и, при наличии, сервисный номер компьютера

США




















Телефон: + 1 888 838 3222
Электронный адрес: techsupport@cepheid.com

Франция

Телефон: + 33 563 825 319
Электронный адрес: support@cepheideurope.com

Контактная информация всех офисов службы технической поддержки компании Cepheid доступна на нашем веб-сайте: www.cepheid.com/en/support/contact-us

24 Таблица условных обозначений

| Символ | Значение |
|---|---|
|  | Номер по каталогу |
|  | Медицинское изделие для диагностики <i>in vitro</i> |
|  | Маркировка CE – Европейское соответствие |
|  | Не использовать повторно |
|  | Код партии |
|  | См. инструкцию по применению |
|  | Производитель |
|  | Содержит достаточное количество для <i>n</i> тестов |
|  | Контроль |
|  | Срок годности |
|  | Температурные ограничения |
|  | Биологические риски |
|  | Предупреждение |
|  | Легковоспламеняющиеся жидкости |
|  | Разъедающее воздействие на кожу |
|  | Токсичность для репродуктивных и других органов |
|  | Страна производства |
|  | Уполномоченный представитель в Швейцарии |
|  | Импортер |



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna,
Sweden



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



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



25 История изменений

| Раздел | Описание изменения |
|------------------------------|---|
| Таблица условных обозначений | В таблицу условных обозначений добавлены символы «CH REP» (Представитель в Швейцарии) и «Импортер», а также их определения. Добавлен символ «CH REP» (Представитель в Швейцарии) с адресом в Швейцарии. |
| История редакций документа | Обновлена таблица истории изменений. |