

Xpert[®] Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*

REF XP3COV2/FLU/RSV-10

Instrukcja użycia

Do stosowania z systemami GeneXpert[®] Dx lub GeneXpert[®]
Infinity

IVD CE

Oświadczenia o znakach towarowych, patentach i prawach autorskich

Trademark, Patents, and Copyright Statements

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

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

© 2021-2022 Cepheid.

See Section 24, Revision History for a description of changes.

Cepheid[®], logo Cepheid, GeneXpert[®] i Xpert[®] to znaki towarowe firmy Cepheid, zarejestrowane w USA i w innych krajach.

Wszystkie inne znaki towarowe są własnością ich właścicieli.

NABYWCA TEGO PRODUKTU UZYSKUJE NIEZBYWALNE PRAWO DO UŻYWANIA TEGO PRODUKTU ZGODNIE Z NINIEJSZĄ INSTRUKCJĄ UŻYCIA. NABYWCA NIE UZYSKUJE ŻADNYCH INNYCH PRAW W SPOSÓB WYRAŹNY, DOROZUMIANY LUB PRZEZ ESTOPPEL. PONADTO NABYWCA TEGO PRODUKTU NIE UZYSKUJE ŻADNYCH PRAW DO ODSPRZEDAŻY TEGO PRODUKTU.

© 2021–2022 Cepheid.

Opis zmian można znaleźć w części Historia zmianPunkt 24.

Xpert[®] Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

1 Nazwa zastrzeżona

Xpert[®] Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

2 Nazwa powszechna lub zwyczajowa

Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

3 Przeznaczenie

Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus, wykonywany na aparatach GeneXpert, to multiplexowy test real-time RT-PCR przeznaczony do jednoczesnego wykrywania jakościowego i rozróżniania *in vitro* RNA wirusa SARS-CoV-2, wirusa grypy typu A, wirusa grypy typu B i/lub wirusa syncytialnego nabłonka oddechowego (RSV) w próbkach wymazów z jamy nosowo-gardłowej lub wymazów z przedniej części jamy nosowej pobranych od osób z objawami przedmiotowymi i/lub podmiotowymi wirusowego zakażenia układu oddechowego.

Sekwencje docelowe RNA wirusa SARS-CoV-2, wirusa grypy typu A, wirusa grypy typu B i wirusa RSV identyfikowane przez ten test są zazwyczaj możliwe do wykrycia w próbkach z górnych dróg oddechowych w fazie ostrej zakażenia. Wyniki dodatnie wskazują obecność zidentyfikowanego wirusa, ale nie wykluczają infekcji bakteryjnej lub nadkażenia innymi patogenami niewykrywanymi przez ten test.

Do określenia statusu infekcji pacjenta niezbędne jest uwzględnienie korelacji stanu klinicznego z wywiadem medycznym oraz wszystkich innych informacji diagnostycznych. Wykryty czynnik chorobotwórczy może nie stanowić definitywnej przyczyny choroby.

Wynik ujemny nie oznacza wykluczenia infekcji wirusem SARS-CoV-2, wirusem grypy typu A, wirusem grypy typu B i/lub RSV i nie powinien stanowić jedynej podstawy do podejmowania leczenia lub innych decyzji związanych z opieką nad pacjentem. Wynik ujemny należy rozważać w świetle obserwacji stanu klinicznego, wywiadu medycznego pacjenta i/lub informacji epidemiologicznych.

4 Podsumowanie i objaśnienie

Epidemia choroby układu oddechowego o nieznanym etiologii w mieście Wuhan w prowincji Hubei w Chinach została początkowo zgłoszona Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization, WHO) 31 grudnia 2019 r. ¹ Chińskie władze zidentyfikowały nowego koronawirusa (2019-nCoV), który od tego czasu rozprzestrzenił się na całym świecie, powodując pandemię choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19). Choroba COVID-19 wiąże się z różnymi wynikami klinicznymi, w tym z zakażeniem bezobjawowym, łagodnym zakażeniem górnych dróg oddechowych, ciężką chorobą dolnych dróg oddechowych (w tym zapaleniem płuc i niewydolnością oddechową) oraz w niektórych przypadkach zgonem. Międzynarodowy Komitet Taksonomii Wirusów (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV) zmienił nazwę wirusa na SARS-CoV-2.²

Grypa jest zaraźliwym wirusowym zakażeniem dróg oddechowych. Wirus grypy jest przenoszony głównie za pośrednictwem kropelek unoszących się w powietrzu (tj. podczas kaszlu lub kichania); najwięcej zakażeń następuje zwykle w miesiącach zimowych. Do objawów należą najczęściej gorączka, dreszcze, ból głowy, złe samopoczucie, kaszel i niedrożność zatok. Mogą również wystąpić objawy ze strony układu pokarmowego (tj. nudności, wymioty lub biegunka), głównie u dzieci, jednak są one mniej częste. Objawy najczęściej występują w ciągu dwóch dni od kontaktu z zakażoną osobą. Może się rozwinąć zapalenie płuc, będące powikłaniem związanym z zakażeniem wirusem grypy oraz powodujące zwiększoną chorobowość i śmiertelność w populacjach pediatrycznych, u osób starszych i osób z obniżoną odpornością.^{3,4}

Wirusy grypy są podzielone na typy A, B i C, przy czym dwa pierwsze są przyczyną większości zakażeń u ludzi. Wirus grypy typu A jest najczęstszym wirusem grypy występującym u ludzi i jest głównie odpowiedzialny za epidemie grypy sezonowej, a także sporadycznie za pandemię. Wirusy grypy typu A mogą również zarażać zwierzęta takie jak ptaki, świnie i konie. Zakażenia wirusem grypy typu B najczęściej ograniczają się do ludzi i rzadziej powodują epidemie.⁵ Wirusy grypy typu A dzielą się na podtypy na podstawie dwóch białek powierzchniowych: hemaglutyniny (H) i neuraminidazy (N). Grypa sezonowa jest zazwyczaj powodowana wirusem grypy typu A podtypu H1, H2 i H3 oraz N1 i N2.

Wirus syncytium nabłonka oddechowego (RSV) należący do rodziny *Pneumoviridae* (dawniej *Paramyxoviridae*), obejmujący dwa szczepy (typu A i B), również powoduje choroby zakaźne występujące głównie u niemowląt, osób starszych oraz osób z obniżoną odpornością (np. pacjentów z przewlekłą chorobą płuc lub leczonych pod kątem stanów ograniczających działanie ich układu odpornościowego).⁶ Wirus ten może powodować zarówno zakażenia górnych dróg oddechowych, takie jak przeziębienie, jak i zakażenia dolnych dróg oddechowych objawiające się zapaleniem oskrzelików i zapaleniem płuc.⁶ Przed osiągnięciem wieku dwóch lat większość dzieci przebywa już zakażenie wirusem RSV, a ponieważ po takim zakażeniu rozwija się tylko słaba odporność, zarówno dzieci, jak i dorośli mogą ulec ponownemu zakażeniu.⁶ Wirus RSV pozostaje główną przyczyną hospitalizacji niemowląt na całym świecie.⁷ Objawy pojawiają się od czterech do sześciu dni po zakażeniu, są na ogół samoograniczające i u niemowląt trwają od około jednego do dwóch tygodni. U osób dorosłych zakażenie trwa około 5 dni i ma objawy charakterystyczne dla przeziębienia, takie jak katar, zmęczenie, ból głowy i gorączka. Sezon zakażeń wirusem RSV zazwyczaj pokrywa się z sezonem grypy — liczba zakażeń zaczyna wzrastać w okresie jesiennym i utrzymuje się do wczesnej wiosny.^{5,6}

Wirusy SARS-CoV-2, grypy i RSV mogą powodować zakażenia o bardzo podobnych objawach, co bardzo utrudnia ich kliniczne rozróżnianie.⁸ Programy aktywnego nadzoru w połączeniu z epidemiologicznymi środkami ostrożności są ważnymi elementami zapobiegania przenoszeniu wirusów SARS-CoV-2, grypy i RSV. Wykorzystanie testów zapewniających szybkie wyniki, które pozwalają na identyfikowanie pacjentów z tymi wirusami, może być ważnym czynnikiem umożliwiającym skuteczną kontrolę, odpowiedni wybór leczenia i zapobieganie powszechnym epidemiom.

5 Zasada procedury

Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus to zautomatyzowany test do diagnostyki *in vitro* przeznaczony do jednoczesnego wykrywania jakościowego i rozróżniania RNA wirusa SARS-CoV-2, wirusa grypy typu A, wirusa grypy typu B i wirusa RSV z wykorzystaniem techniki PCR z odwrotną transkrypcją (RT-PCR). Test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus jest wykonywany w aparatach GeneXpert Instrument Systems (aparatach Dx i Infinity). Startery i sondy wykorzystywane w teście Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus są przeznaczone do amplifikacji i wykrywania unikalnych sekwencji w następujących genach: w genach kodujących białka nukleokapsydu (N) i otoczki (E) oraz polimerazy RNA zależne od RNA (RdRP) wirusa SARS-CoV-2, białko macierzy wirusa grypy typu A (M), zasadowe białko polimerazowe wirusa grypy typu A (PB2), kwaśne białko wirusa grypy typu A (PA), białko macierzy wirusa grypy typu B (M), niestrukturalne białko wirusa grypy typu B (NS) oraz nukleokapsyd wirusa RSV A i wirusa RSV B.

Analizatory GeneXpert Instrument Systems automatyzują i integrują przygotowanie próbki, ekstrakcję i amplifikację kwasu nukleinowego oraz wykrywanie sekwencji docelowych w próbkach prostych lub złożonych za pomocą testów real-time PCR i RT-PCR. Systemy składają się z aparatu, komputera oraz wstępnie zainstalowanego oprogramowania umożliwiających wykonywanie badań i wyświetlanie wyników. Systemy wymagają stosowania jednorazowych kartridży, które zawierają odczynniki do reakcji PCR/RT-PCR oraz w których ta reakcja się odbywa. Ponieważ kartridże są samowystarczalne, ryzyko zanieczyszczenia krzyżowego między próbkami jest zminimalizowane. Pełny opis systemów można znaleźć w dokumencie *GeneXpert Dx System Operator Manual* lub dokumencie *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus zawiera odczynniki do wykrywania RNA wirusa SARS-CoV-2, wirusa grypy typu A, wirusa grypy typu B i wirusa RSV w próbkach wymazów z jamy nosowo-gardłowej lub wymazów z przedniej części jamy nosowej. Kartridże używane przez aparat GeneXpert zawierają również kontrolę przetwarzania próbki (Sample Processing Control, SPC) oraz kontrolę sondy (Probe Check Control, PCC). Kontrola SPC służy do sprawdzania, czy doszło do odpowiedniego przetworzenia próbki oraz do monitorowania obecności potencjalnych inhibitorów reakcji RT-PCR. Kontrola SPC ponadto pozwala zagwarantować, że warunki reakcji RT-PCR (temperatura i czas) są odpowiednie do reakcji amplifikacji oraz że odczynniki do reakcji RT-PCR działają prawidłowo. Kontrola PCC weryfikuje nawadnianie odczynników, napełnienie próbki reakcji PCR oraz potwierdza, że w kartridżu znajdują się wszystkie odczynniki reakcyjne, w tym używane do monitorowania integralności sondy i stabilności barwnika.

Pobierana jest próbka, a następnie umieszczana w próbówce transportowej zawierającej 3 ml podłoża transportowego do wirusów, 3 ml soli fizjologicznej lub 2 ml podłoża eNAT™. Próbka jest krótko mieszana poprzez szybkie, 5-krotne odwrócenie próbki do pobierania. Przy pomocy dostarczonej pipety transferowej próbka jest przenoszona do komory na próbkę kartridża testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Kartridż GeneXpert jest ładowany na platformę aparatu GeneXpert, który bezobsługowo i automatycznie przetwarza próbkę, a także przeprowadza reakcję real-time RT-PCR w celu wykrycia wirusowego RNA.

6 Odczynniki i aparaty

6.1 Materiały dostarczone

Zestaw testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus zawiera odczynniki w ilości wystarczającej do przetworzenia 10 próbek lub próbek kontroli jakości. Zestaw zawiera następujące elementy:

Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus Kartridże testu ze zintegrowanymi komorami reakcyjnymi	10
<ul style="list-style-type: none"> Kulki typu 1, kulki typu 2 i kulki typu 3 (liofilizowane) Odczynnik do lizy Odczynnik wiążący Odczynnik do elucji Odczynnik do przemywania 	<ul style="list-style-type: none"> Po 1 na kartridż 1,0 ml na kartridż 1,0 ml na kartridż 3,0 ml na kartridż 0,4 ml na kartridż
Jednorazowe pipety do przenoszenia	10–12 na zestaw
Ulotka	1 na zestaw
<ul style="list-style-type: none"> Instrukcje dotyczące odnajdywania (i importowania) pliku ADF i dokumentacji, takiej jak ulotka informacyjna, na stronie www.cephheid.com. 	
Skrócona instrukcja użycia	2 na zestaw
(Do użytku wyłącznie z systemem GeneXpert Xpress)	

Uwaga Karty charakterystyki substancji niebezpiecznej (SDS) są dostępne na stronie internetowej www.cephheid.com lub www.cephheidinternational.com w karcie **WSPARCIE (SUPPORT)**.

Uwaga Albumina surowicy bydłowej (BSA) zawarta w kulkach w tym produkcie została uzyskana i wytworzona wyłącznie z osocza wołowego pochodzącego z USA. Zwierząt nie karmiono białkiem pochodzącym od przeżuwaczy ani od innych zwierząt; zwierzęta przebadano zarówno przed ubojem, jak i po nim. Podczas przetwarzania nie nastąpiło wymieszanie materiału z innymi materiałami pochodzenia zwierzęcego.

7 Przechowywanie i obsługa

- Kartridże testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus należy przechowywać w temperaturze 2–28 °C.
- Wieczko kartridża można otworzyć dopiero wtedy, gdy użytkownik będzie gotowy do wykonania badania.
- Nie używać mokrego lub nieszczelnego kartridża.

8 Materiały wymagane, ale nie dostarczone

- Nylonowa wymazówka (nr kat. firmy Copan 502CS01, 503CS01) lub odpowiednik
- Podłoże transportowe do wirusów, 3 ml (nr kat. firmy Copan 330C) lub odpowiednik
- Sól fizjologiczna 0,85–0,9% (wag./obj.), 3 ml
- Zestaw Nasopharyngeal Sample Collection Kit for Viruses (nr katalogowy firmy Cepheid SWAB/B-100, nr katalogowy firmy Copan 305C) lub odpowiednik
- Zestaw Nasal Sample Collection Kit for Viruses (nr katalogowy firmy Cepheid SWAB/F-100, nr katalogowy firmy Copan 346C) lub odpowiednik

- Aparat GeneXpert Dx lub GeneXpert Infinity (numer katalogowy zależy od konfiguracji): aparat GeneXpert, komputer, skaner kodów kreskowych, instrukcja obsługi.
- W przypadku aparatu GeneXpert Dx System: oprogramowanie GeneXpert Dx w wersji 4.7b lub nowszej
- W przypadku aparatów GeneXpert Infinity-80 i Infinity-48s: oprogramowanie Xpertise w wersji 6.4b lub nowszej

9 Materiały dostępne, ale niedostarczone

Kontrole zewnętrzne w postaci inaktywowanych wirusów są dostępne od firmy ZeptoMetrix (Buffalo, NY).

- Zewnętrzna kontrola dodatnia: nr kat. NATFRC-6C (NATrol Flu/RSV/SARS-CoV-2)
- Zewnętrzna kontrola ujemna: nr kat. NATCV9-6C (NATrol Coxsackievirus A9)

Podłoże molekularne eNAT do pobierania i konserwacji firmy Copan Italy S.p.A. (Brescia, IT):

- Podłoże molekularne eNAT do pobierania i konserwacji, nr kat. firmy Copan 6U073S01
- Podłoże molekularne eNAT do pobierania i konserwacji, nr kat. firmy Copan 6U074S01

10 Ostrzeżenia i środki ostrożności

10.1 Ogólne

- Do diagnostyki *in vitro*
- Wyniki dodatnie wskazują na obecność RNA wirusa grypy typu A, wirusa grypy typu B, wirusa RSV lub wirusa SARS-CoV-2.
- Wszystkie preparaty biologiczne, w tym zużyte kartridże, należy traktować jako potencjalnie zakaźne. Ponieważ często niemożliwe jest określenie, która z próbek biologicznych może być zakaźna, wszystkie należy obsługiwać z zachowaniem standardowych środków ostrożności. Wytyczne dotyczące obsługi próbek można uzyskać w amerykańskiej agencji Centers for Disease Control and Prevention⁹ oraz w instytucie Clinical and Laboratory Standards Institute.¹⁰
- Należy przestrzegać procedur bezpieczeństwa obowiązujących w instytucji w zakresie pracy z substancjami chemicznymi i próbkami biologicznymi.
- Informacje na temat bezpieczeństwa i obsługi można znaleźć w ulotce informacyjnej dołączonej do opakowania podłoża Copan eNAT®.
- Należy unikać bezpośredniego kontaktu między tiocyjanianem guanidyny a podchlorynem sodu (wybielaczem) lub innymi bardzo reaktywnymi odczynnikami takimi jak kwasy i zasady. Takie mieszaniny mogą uwalniać trujący gaz.
- Preparaty biologiczne, produkty służące do przenoszenia materiału i zużyte kartridże należy traktować jako materiały potencjalnie zakaźne i wymagające zachowania standardowych środków ostrożności. Należy przestrzegać obowiązujących w instytucji procedur dotyczących odpadów środowiskowych w zakresie odpowiedniego usuwania zużytych kartridży i niewykorzystanych odczynników. Te materiały mogą stanowić niebezpieczne odpady chemiczne, których usuwanie musi się odbywać w odpowiedni sposób. Jeśli krajowe lub regionalne przepisy nie zawierają bezpośrednich wytycznych dotyczących prawidłowej utylizacji, próbki biologiczne i zużyte kartridże należy utylizować zgodnie z wytycznymi WHO (Światowa Organizacja Zdrowia) dotyczącymi postępowania z odpadami medycznymi oraz ich utylizowania.

10.2 Próbkki

- Podczas transportu próbki należy utrzymywać odpowiednie warunki przechowywania, aby zapewnić jej stabilność (patrz Punkt 12, Pobieranie, transportowanie i przechowywanie próbek). Nie oceniano stabilności próbki w innych, niż zalecane, warunkach transportu.

10.3 Test/odczynnik

- Nie wolno otwierać wieczka kartridża testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus w celu innym niż dodanie próbki.
- Nie używać kartridża, który upadł po wyjęciu z opakowania.
- Nie wolno potrząsać kartridżem. Potrząsanie kartridżem lub jego upuszczenie po otwarciu wieczka może prowadzić do uzyskania nieokreślonych wyników.
- Nie umieszczać etykiety z identyfikatorem próbki na wieczku kartridża ani na etykiecie z kodem kreskowym.

- Nie używać kartridża z uszkodzoną etykietą z kodem kreskowym.
- Nie wolno używać kartridża, jeśli jego komora reakcyjna jest uszkodzona.
- Nie używać odczytników po upływie daty ważności.
- Każdy jednorazowy kartridż testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus służy do wykonania jednego badania. Nie używać ponownie przetworzonych kartridży.
- Każda jednorazowa pipeta służy do przeniesienia jednej próbki. Nie używać ponownie jednorazowych pipet.
- Nie używać kartridża, jeśli wydaje się wilgotny lub jeśli uszczelka wieczka wygląda na uszkodzoną.
- Stosować czyste fartuchy laboratoryjne i rękawiczki. Zmieniać rękawiczki między obsługą każdej próbki.
- W przypadku rozlania próbek lub kontroli należy założyć rękawice i usunąć rozlaną substancję za pomocą papierowych ręczników. Następnie należy dokładnie wyczyścić zanieczyszczony obszar za pomocą świeżo przygotowanego 10% roztworu domowego wybielacza chlorowego. Czas kontaktu powinien wynosić co najmniej dwie minuty. Upewnić się, że obszar roboczy jest suchy, a następnie usunąć pozostałości wybielacza za pomocą 70% roztworu denaturowanego etanolu. Przed kontynuowaniem pracy należy poczekać, aż powierzchnia całkowicie wyschnie. Ewentualnie można postępować zgodnie z obowiązującymi w instytucji standardowymi procedurami dotyczącymi zanieczyszczenia lub rozlania substancji. W przypadku sprzętu należy postępować zgodnie z zaleceniami producenta dotyczącymi dekontaminacji sprzętu.

11 Zagrożenia chemiczne^{11, 12}

- **Hasło ostrzegawcze: Uwaga**
- **Zwroty GHS ONZ wskazujące rodzaj zagrożenia**
 - Działa szkodliwie po połknięciu
 - Może działać szkodliwie w kontakcie ze skórą
 - Działa drażniąco na oczy
- **Zwroty GHS ONZ wskazujące środki ostrożności**
 - **Zapobieganie**
 - Dokładnie umyć ręce po użyciu.
 - **Reagowanie**
 - W przypadku złego samopoczucia skontaktować się z OŚRODKIEM ZATRUĆ lub z lekarzem.
 - W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.
 - W PRZYPADKU DOSTANIA SIĘ DO OCZU: Ostrożnie płukać wodą przez kilka minut. Wyjąć soczewki kontaktowe, jeżeli są i można je łatwo usunąć. Kontynuować płukanie.
 - W przypadku utrzymywania się działania drażniącego na oczy: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza.

12 Pobieranie, transportowanie i przechowywanie próbek

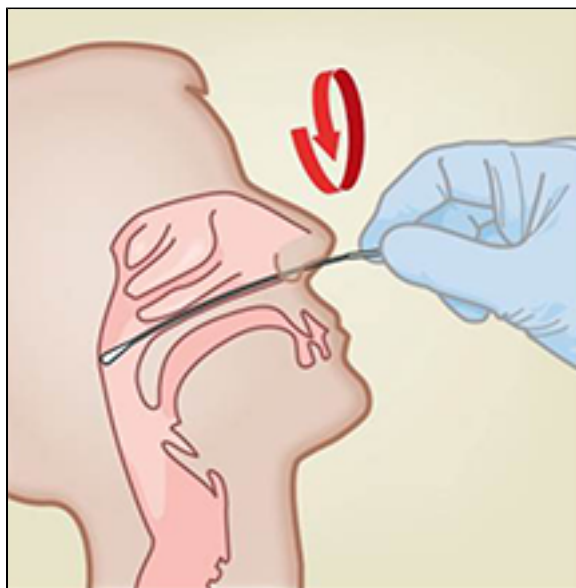
Właściwe pobieranie, przechowywanie i transportowanie próbek ma krytyczne znaczenie dla skuteczności tego testu. Nieodpowiednie pobieranie próbek, niewłaściwe postępowanie z próbką i/lub niewłaściwy sposób transportu może spowodować uzyskanie fałszywych wyników. Punkt 12.1 zawiera opis procedury pobierania próbki wymazu z jamy nosowo-gardłowej, a Punkt 12.2 — opis procedury pobierania próbki wymazu z przedniej części jamy nosowej. Próbki wymazów z jamy nosowo-gardłowej i wymazów z przedniej części jamy nosowej można przechowywać w temperaturze pokojowej (15–30 °C) przez maksymalnie 48 godzin w podłożu transportowym do wirusów, soli fizjologicznej lub podłożu eNAT przed wykonaniem badania w aparacie GeneXpert Instrument Systems. Ewentualnie próbki wymazów z jamy nosowo-gardłowej i wymazów z przedniej części jamy nosowej można przechowywać w lodówce (2–8 °C) przez maksymalnie siedem dni w podłożu transportowym do wirusów lub soli fizjologicznej oraz przez maksymalnie sześć dni w podłożu eNAT przed wykonaniem badania w aparacie GeneXpert Instrument Systems.

Próbek pobranych do soli fizjologicznej nie należy zamrażać. Należy zapoznać się z wydanymi przez WHO wytycznymi dotyczącymi bezpieczeństwa biologicznego w laboratorium w związku z chorobą wywoływaną przez koronawirusa 2019 (COVID-19).

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

12.1 Procedura pobierania wymazu z jamy nosowo-gardłowej

1. Wprowadzić wymazówkę do jednego nozdrza, przesuując ją aż do tylnej ściany części nosowej gardła (patrz Ilustracja 1).



Ilustracja 1. Pobieranie wymazu z jamy nosowo-gardłowej

2. Kilukrotnie obrócić wymazówkę, silnie dociskając do ściany części nosowej gardła.
3. Wyjąć wymazówkę i umieścić w probówce z 3 ml podłoża transportowego do wirusów, 3 ml soli fizjologicznej lub 2 ml podłoża eNAT.
4. Złamać wymazówkę na poziomie oznaczonym linią i szczelnie zamknąć zakrętką probówkę do pobierania próbek.

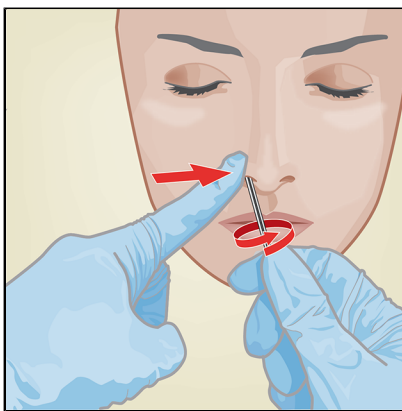
12.2 Procedura pobierania wymazu z nosa

1. Wprowadzić wymazówkę nosową w nozdrze, na głębokość od 1 do 1,5 cm. Obracać wymazówkę przez 3 sekundy, dociskając ją do wnętrza nozdrza, a jednocześnie palcem dociskając wymazówkę od zewnętrznej strony nozdrza (patrz Ilustracja 2).



Ilustracja 2. Pobieranie wymazu z nosa dla pierwszego nozdrza

2. Używając tej samej wymazówki, powtórzyć procedurę dla drugiego nozdrza. Również zastosować nacisk zewnętrzny drugiego nozdrza (patrz Ilustracja 3). Aby uniknąć kontaminacji próbki, nie wolno dotykać końcówką wymazówki niczego poza wnętrzem nozdrza.



Ilustracja 3. Pobieranie wymazu z nosa dla drugiego nozdrza

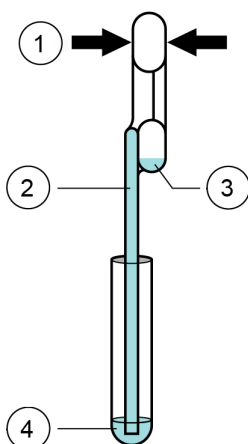
- Wyjąć wymazówkę i umieścić w probówce z 3 ml podłoża transportowego do wirusów, 3 ml soli fizjologicznej lub 2 ml podłoża eNAT. Złamać wymazówkę na poziomie oznaczonym linią i szczelnie zamknąć zakrętką probówkę do pobierania próbek.

13 Procedura

13.1 Przygotowywanie kartridża

Ważne Rozpocząć badanie w ciągu 30 minut od momentu dodania próbki do kartridża.

- Wyjąć kartridż z opakowania.
- Sprawdzić, czy probówka transportowa z próbką jest zamknięta.
- Wymieszać próbkę, 5 razy szybko odwracając probówkę transportową z próbką. Odkręcić zakrętkę probówki transportowej z próbką.
- Otworzyć wieczko kartridża.
- Wyjąć pipetę transferową z opakowania.
- Ścisnąć górny zbiorniczek pipety transferowej **całkowicie, tak aby był całkiem płaski**. Trzymając całkiem płaski zbiorniczek, umieścić końcówkę pipety w probówce transportowej z próbką (patrz Ilustracja 4).



Numer	Opis
1	Tu ścisnąć
2	Pipeta
3	Zbiorniczek nadmiarowy
4	Próbka

Ilustracja 4. Pipeta transferowa

- Utrzymując pipetę poniżej powierzchni płynu, powoli zwolnić górny zbiorniczek pipety, aby napelnić pipetę próbką, a następnie wyjąć pipetę z probówki. Płyn może się dostać do zbiorniczka nadmiarowego (patrz Ilustracja 4). Sprawdzić, czy w pipecie nie ma pęcherzyków.

8. W celu przeniesienia próbki do kartridża należy ponownie całkowicie ścisnąć górny zbiorniczek pipety, tak aby był całkiem płaski, aby przenieść zawartość pipety (300 µl) do dużego otworu (komory na próbkę) kartridża, co przedstawia Ilustracja 5. Niewielka ilość płynu może pozostać w zbiorniczku nadmiarowym. Zużyta pipetę usunąć.



Ilustracja 5. Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus Kartridż testu (widok z góry)

Uwaga Należy uważać, aby przelać do komory na próbkę cały płyn. Jeśli do kartridża zostanie dodana niewystarczająca objętość próbki, może dojść do uzyskania wyników fałszywie ujemnych.

9. Zamknij wieczko kartridża.

13.2 Kontrole zewnętrzne

Kontrole zewnętrzne opisane w Punkcie 9 są dostępne, ale nie są dostarczone. Powinny być one używane zgodnie ze stosownymi wymaganiami lokalnych, regionalnych i krajowych organizacji akredytacyjnych.

Aby wykonać badanie kontroli przy pomocy testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus, należy wykonać następujące kroki:

1. Wymieszać kontrolę, 5 razy szybko odwracając probówkę z kontrolą zewnętrzną. Odkręcić zakrętkę probówki z kontrolą zewnętrzną.
2. Otworzyć wieczko kartridża.
3. Za pomocą czystej pipety transferowej przenieść jedno zaciągnięcie próbki kontroli zewnętrznej (300 µl) do dużego otworu (komory na próbkę) kartridża (patrz Ilustracja 5).
4. Zamknij wieczko kartridża.

13.3 Rozpoczęcie badania

Uwaga Przed rozpoczęciem badania należy się upewnić, że system jest wyposażony w moduły z oprogramowaniem GeneXpert Dx w wersji 4.7b lub nowszej albo oprogramowaniem Infinity Xpertise w wersji 6.4b lub nowszej oraz że plik definicji testu (ADF) Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus został zaimportowany do oprogramowania.

Niniejszy punkt zawiera opis standardowej obsługi aparatu GeneXpert. Szczegółowe instrukcje można znaleźć w dokumencie *GeneXpert Dx System Operator Manual* lub dokumencie *GeneXpert Infinity System Operator Manual*, w zależności od używanego modelu.

Uwaga Wykonywane czynności mogą być inne, jeśli administrator systemu zmienił domyślny cykl pracy.

1. Włączyć aparat GeneXpert:

- **GeneXpert Dx:**

W przypadku używania aparatu GeneXpert Dx najpierw włączyć aparat, a następnie włączyć komputer. Zalogować się do systemu operacyjnego Windows. Oprogramowanie GeneXpert może zostać automatycznie uruchomione lub może wymagać dwukrotnego kliknięcia ikony skrótu oprogramowania GeneXpert Dx na pulpicie systemu Windows®.

lub

- **GeneXpert Infinity System:**

W przypadku używania aparatu GeneXpert Infinity należy go włączyć, obracając przełącznik zasilania w prawo, do pozycji **ON (Wł.)**. Na pulpicie systemu Windows dwukrotnie kliknąć ikonę skrótu oprogramowania Xpertise, aby je uruchomić.

2. Załogować się do oprogramowania. Pojawi się ekran logowania. Wprowadzić nazwę użytkownika i hasło.
3. W oknie systemu GeneXpert kliknąć polecenie **Nowe badanie (Create Test)** (aparat GeneXpert Dx) lub **Zlecenia (Orders) i Zleć badanie (Order Test)** (aparat Infinity).
4. Zeskanować lub wpisać Identyfikator pacjenta (Patient ID) (opcjonalnie). W wypadku wpisywania Identyfikatora pacjenta (Patient ID) należy upewnić się, że Identyfikator pacjenta (Patient ID) jest wpisany poprawnie. Identyfikator pacjenta (Patient ID) jest powiązany z wynikiem badania i jest wyświetlany po lewej stronie okna Wyświetlanie wyników (View Results).
5. Zeskanować lub wpisać Identyfikator próbki (Sample ID). W wypadku wpisywania Identyfikatora próbki (Sample ID) upewnić się, że Identyfikator próbki (Sample ID) jest wpisany poprawnie. Identyfikator próbki (Sample ID) jest powiązany z wynikiem badania i jest wyświetlany po lewej stronie okna Wyświetlanie wyników (View Results).
6. Zeskanować kod kreskowy na kartridżu testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Na podstawie informacji zawartych w kodzie kreskowym, oprogramowanie automatycznie wypełni następujące pola: Identyfikator serii odczynników (Reagent Lot ID), Numer seryjny kartridża (Cartridge SN), Data ważności (Expiration Date) i Wybrany test (Selected Assay).

Uwaga

Jeśli nie można zeskanować kodu kreskowego na kartridżu testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus, wówczas należy powtórzyć badanie z użyciem nowego kartridża.

7. Kliknąć polecenie **Rozpocznij badanie (Start Test)** (aparat GeneXpert Dx) lub **Prześlij (Submit)** (aparat Infinity), jeśli nie włączono funkcji Automatyczne przesyłanie (Auto-Submit). W razie potrzeby wpisać hasło w wyświetlonym oknie dialogowym.

W przypadku aparatu GeneXpert Dx:

- a. Zlokalizować drzwiczki modułu aparatu z migającą zieloną kontrolką, otworzyć je i załadować kartridż.
- b. Zamknąć drzwiczki. Badanie zostanie rozpoczęte, a zielona lampka przestanie migać. Po zakończeniu badania kontrolka zgaśnie i nastąpi odblokowanie drzwiczek. Wyjąć kartridż.
- c. Zużyte kartridże należy wyrzucać do odpowiedniego pojemnika na odpady związane z próbkami, zgodnie ze standardową praktyką obowiązującą w danej instytucji.

lub

W przypadku aparatu GeneXpert Infinity System:

- a. Po kliknięciu przycisku **Prześlij (Submit)** pojawi się prośba o umieszczenie kartridża na pasie przenośnika. Po umieszczeniu kartridża kliknij przycisk OK, aby kontynuować. Kartridż zostanie załadowany automatycznie, rozpocznie się badanie, a zużyty kartridż zostanie umieszczony w pojemniku na odpady przeznaczone do utylizacji.
- b. Po załadowaniu wszystkich próbek kliknij ikonę **Zakończ zlecenie testu (End Order Test)**.

Uwaga

Nie wolno wyłączać ani odłączać aparatów w trakcie wykonywania badania. Wyłączenie lub odłączenie aparatu GeneXpert lub komputera spowoduje przerwanie badania.

14 Wyświetlanie i drukowanie wyników

Szczegółowe instrukcje dotyczące wyświetlania i drukowania wyników można znaleźć w dokumencie *GeneXpert Dx System Operator Manual* lub dokumencie *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

15 Kontrola jakości

15.1 Kontrole wewnętrzne

Każdy kartridż zawiera kontrolę przetwarzania próbki (SPC) oraz kontrolę sondy (PCC).

Kontrola przetwarzania próbki (SPC) — gwarantuje prawidłowe przetworzenie próbki. Kontrola SPC weryfikuje, czy odpowiednio przetworzono próbkę. Ponadto ta kontrola wykrywa związane z próbką hamowanie testu PCR wykonywanego w czasie rzeczywistym, a także pozwala zagwarantować, że warunki reakcji RT-PCR (temperatura i czas) są odpowiednie do reakcji amplifikacji oraz że odczynniki do reakcji PCR działają poprawnie. Wynik kontroli SPC powinien być dodatni w próbce ujemnej i może być ujemny lub dodatni w próbce dodatniej. Kontrola SPC zakończy się powodzeniem, jeśli spełni zatwierdzone kryteria akceptacji.

Kontrola sondy (PCC) — przed rozpoczęciem reakcji PCR aparat GeneXpert mierzy sygnał fluorescencji z sond w celu monitorowania nawadniania kulek, napełnienia komory reakcyjnej, integralności sondy i stabilności barwnika. Kontrola PCC zakończy się powodzeniem, jeśli spełni zatwierdzone kryteria akceptacji.

15.2 Kontrole zewnętrzne

Kontrole zewnętrzne należy stosować zgodnie z lokalnymi, stanowymi lub federalnymi organizacjami akredytującymi, w zależności od okoliczności.

16 Interpretacja wyników

Wyniki są interpretowane automatycznie przez aparat GeneXpert, a następnie czytelnie wyświetlane w oknie **Wyświetlanie wyników (View Results)**. Wyniki testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus bazują na wykrywaniu dwóch docelowych genów zgodnie z algorytmami.

Format przedstawionych wyników testu zależy od wybranej przez użytkownika opcji — Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus, Xpress SARS-CoV-2_Flu plus lub Xpress SARS-CoV-2 plus.

Tabela 1 przedstawia możliwe wyniki testu w przypadku wybrania opcji Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus.

Tabela 1. Możliwe wyniki testu w przypadku opcji Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus i ich interpretacja

Wynik	Interpretacja
WYNIK DODATNI DLA WIRUSA SARS-COV-2 (SARS-CoV-2 POSITIVE)	<p>Wykryto sekwencję docelową RNA wirusa SARS-CoV-2.</p> <ul style="list-style-type: none"> Wartość Ct sygnału wirusa SARS-CoV-2 mieści się w prawidłowym zakresie, a punkt końcowy znajduje się powyżej wartości minimalnej SPC: NIE DOTYCZY (NA); kontrola SPC jest ignorowana, ponieważ nastąpiła amplifikacja sekwencji docelowej wirusa SARS-CoV-2 Kontrola sondy: POWODZENIE (PASS); wszystkie wyniki kontroli sondy są poprawne
WYNIK DODATNI DLA WIRUSA GRYPY TYPU A (Flu A POSITIVE)	<p>Wykryto sekwencję docelową RNA wirusa grypy typu A.</p> <ul style="list-style-type: none"> Wartości Ct sygnału wirusa grypy typu A dla sekwencji docelowej RNA wirusa grypy typu A1 lub sekwencji docelowej RNA wirusa grypy typu A2 lub sygnałów dla obu sekwencji docelowych RNA mieszczą się w prawidłowym zakresie, a punkt końcowy znajduje się powyżej wartości progowej SPC: Powodzenie (Pass); wartość Ct kontroli SPC mieści się w prawidłowym zakresie, a punkt końcowy znajduje się powyżej wartości minimalnej Kontrola sondy: POWODZENIE (PASS); wszystkie wyniki kontroli sondy są poprawne
WYNIK DODATNI POD KĄTEM WIRUSA GRYPY TYPU B (Flu B POSITIVE)	<p>Wykryto sekwencję docelową RNA wirusa grypy typu B.</p> <ul style="list-style-type: none"> Wartość Ct sygnału wirusa grypy typu B mieści się w prawidłowym zakresie, a punkt końcowy znajduje się powyżej wartości minimalnej SPC: Powodzenie (Pass); wartość Ct kontroli SPC mieści się w prawidłowym zakresie, a punkt końcowy znajduje się powyżej wartości minimalnej Kontrola sondy: POWODZENIE (PASS); wszystkie wyniki kontroli sondy są poprawne

Wynik	Interpretacja
WYNIK DODATNI DLA WIRUSA RSV (RSV POSITIVE)	<p>Wykryto sekwencję docelową RNA wirusa RSV.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wartość Ct sygnału wirusa RSV mieści się w prawidłowym zakresie, a punkt końcowy znajduje się powyżej wartości minimalnej • SPC: Powodzenie (Pass); wartość Ct kontroli SPC mieści się w prawidłowym zakresie, a punkt końcowy znajduje się powyżej wartości minimalnej • Kontrola sondy: POWODZENIE (PASS); wszystkie wyniki kontroli sondy są poprawne
WYNIK UJEMNY DLA WIRUSA SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 NEGATIVE); WYNIK UJEMNY DLA WIRUSA GRYPY TYPU A (Flu A NEGATIVE); WYNIK UJEMNY DLA WIRUSA GRYPY TYPU B (Flu B NEGATIVE); WYNIK UJEMNY DLA WIRUSA RSV (RSV NEGATIVE)	<p>Sekwencja docelowa RNA wirusa SARS-CoV-2 nie została wykryta; sekwencja docelowa RNA wirusa grypy typu A nie została wykryta; sekwencja docelowa RNA wirusa grypy typu B nie została wykryta; sekwencja docelowa RNA wirusa RSV nie została wykryta.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sekwencje docelowe RNA wirusa SARS-CoV-2, wirusa grypy typu A, wirusa grypy typu B i wirusa RSV nie zostały wykryte • SPC: POWODZENIE (PASS); wartość Ct kontroli SPC mieści się w prawidłowym zakresie, a punkt końcowy znajduje się powyżej wartości minimalnej • Kontrola sondy: POWODZENIE (PASS); wszystkie wyniki kontroli sondy są poprawne
WYNIK NIEWAŻNY (INVALID)	<p>Kontrola SPC nie spełnia kryteriów akceptacji i wirus SARS-CoV-2 nie został wykryty. Konieczne jest ponowne wykonanie badania zgodnie z procedurą powtórzenia badania opisaną w instrukcji użycia (Punkt 17.2).</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: NIEPOWODZENIE (FAIL); wartości Ct kontroli SPC i sygnału wirusa SARS-CoV-2 nie mieszczą się w prawidłowym zakresie, a punkt końcowy znajduje się poniżej wartości minimalnej • Kontrola sondy: POWODZENIE (PASS); wszystkie wyniki kontroli sondy są poprawne
BŁĄD (ERROR)	<p>Nie można określić obecności ani nieobecności RNA wirusa SARS-CoV-2, wirusa grypy typu A, wirusa grypy typu B i wirusa RSV. Konieczne jest ponowne wykonanie badania zgodnie z procedurą powtórzenia badania opisaną w instrukcji użycia (Punkt 17.2).</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: BRAK WYNIKU (NO RESULT) • Wirus grypy typu A: BRAK WYNIKU (NO RESULT) • Wirus grypy typu B: BRAK WYNIKU (NO RESULT) • Wirus RSV: BRAK WYNIKU (NO RESULT) • SPC: BRAK WYNIKU (NO RESULT) • Kontrola sondy: Niepowodzenie (FAIL)¹: wszystkie wyniki lub jeden wynik kontroli sondy był nieprawidłowy. <p>¹ Jeśli kontrola sondy zakończyła się powodzeniem, błąd został spowodowany wartością graniczną ciśnienia maksymalnego będącą poza dopuszczalnym zakresem, niedodaniem próbki lub awarią elementu systemu.</p>

Wynik	Interpretacja
BRAK WYNIKU (NO RESULT)	<p>Nie można określić obecności ani nieobecności RNA wirusa SARS-CoV-2, wirusa grypy typu A, wirusa grypy typu B i wirusa RSV. Konieczne jest ponowne wykonanie badania zgodnie z procedurą powtórzenia badania opisaną w instrukcji użycia (Punkt 17.2). Komunikat BRAK WYNIKU (NO RESULT) oznacza, że zgromadzono niewystarczające dane. Taka sytuacja może wystąpić na przykład wtedy, gdy operator zatrzymał badanie będące w toku.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: BRAK WYNIKU (NO RESULT) • Wirus grypy typu A: BRAK WYNIKU (NO RESULT) • Wirus grypy typu B: BRAK WYNIKU (NO RESULT) • Wirus RSV: BRAK WYNIKU (NO RESULT) • SPC: BRAK WYNIKU (NO RESULT) • Kontrola sondy: ND.

Jeżeli uzyskano wynik dodatni dla tylko jednej wirusowej sekwencji docelowej, ale podejrzewa się współzakażenie wieloma sekwencjami docelowymi, próbkę należy ponownie przetestować za pomocą innego testu dopuszczonego do stosowania przez FDA, jeżeli rzeczone współzakażenie może spowodować zmianę postępowania klinicznego.

Tabela 2 przedstawia możliwe wyniki testu w przypadku wybrania opcji Xpress SARS-CoV-2_Flu plus.

Tabela 2. Możliwe wyniki testu w przypadku opcji Xpress SARS-CoV-2_Flu plus i ich interpretacja

Wynik	Interpretacja
WYNIK DODATNI DLA WIRUSA SARS-COV-2 (SARS-CoV-2 POSITIVE)	<p>Wykryto sekwencję docelową RNA wirusa SARS-CoV-2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wartość Ct sygnału wirusa SARS-CoV-2 mieści się w prawidłowym zakresie, a punkt końcowy znajduje się powyżej wartości minimalnej • SPC: NIE DOTYCZY (NA); kontrola SPC jest ignorowana, ponieważ nastąpiła amplifikacja sekwencji docelowej wirusa SARS-CoV-2 • Kontrola sondy: POWODZENIE (PASS); wszystkie wyniki kontroli sondy są poprawne
WYNIK DODATNI DLA WIRUSA GRYPY TYPU A (Flu A POSITIVE)	<p>Wykryto sekwencję docelową RNA wirusa grypy typu A.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wartości Ct sygnału wirusa grypy typu A dla sekwencji docelowej RNA wirusa grypy typu A1 lub sekwencji docelowej RNA wirusa grypy typu A2 lub sygnałów dla obu sekwencji docelowych RNA mieszczą się w prawidłowym zakresie, a punkt końcowy znajduje się powyżej wartości progowej • SPC: Powodzenie (Pass); wartość Ct kontroli SPC mieści się w prawidłowym zakresie, a punkt końcowy znajduje się powyżej wartości minimalnej • Kontrola sondy: POWODZENIE (PASS); wszystkie wyniki kontroli sondy są poprawne
WYNIK DODATNI POD KĄTEM WIRUSA GRYPY TYPU B (Flu B POSITIVE)	<p>Wykryto sekwencję docelową RNA wirusa grypy typu B.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wartość Ct sygnału wirusa grypy typu B mieści się w prawidłowym zakresie, a punkt końcowy znajduje się powyżej wartości minimalnej • SPC: Powodzenie (Pass); wartość Ct kontroli SPC mieści się w prawidłowym zakresie, a punkt końcowy znajduje się powyżej wartości minimalnej • Kontrola sondy: POWODZENIE (PASS); wszystkie wyniki kontroli sondy są poprawne

Wynik	Interpretacja
WYNIK UJEMNY DLA WIRUSA SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 NEGATIVE); WYNIK UJEMNY DLA WIRUSA GRYPY TYPU A (Flu A NEGATIVE); WYNIK UJEMNY DLA WIRUSA GRYPY TYPU B (Flu B NEGATIVE)	<p>Sekwencja docelowa RNA wirusa SARS-CoV-2 nie została wykryta; sekwencja docelowa RNA wirusa grypy typu A nie została wykryta; sekwencja docelowa RNA wirusa grypy typu B nie została wykryta.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sekwencje docelowe RNA wirusa SARS-CoV-2, wirusa grypy typu A i wirusa grypy typu B nie zostały wykryte • SPC: POWODZENIE (PASS); wartość Ct kontroli SPC mieści się w prawidłowym zakresie, a punkt końcowy znajduje się powyżej wartości minimalnej • Kontrola sondy: POWODZENIE (PASS); wszystkie wyniki kontroli sondy są poprawne
WYNIK NIEWAŻNY (INVALID)	<p>Kontrola SPC nie spełnia kryteriów akceptacji i wirus SARS-CoV-2 nie został wykryty. Konieczne jest ponowne wykonanie badania zgodnie z procedurą powtórzenia badania opisaną w instrukcji użycia (Punkt 17.2).</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: NIEPOWODZENIE (FAIL); wartości Ct kontroli SPC i sygnału wirusa SARS-CoV-2 nie mieszczą się w prawidłowym zakresie, a punkt końcowy znajduje się poniżej wartości minimalnej. • Kontrola sondy: POWODZENIE (PASS); wszystkie wyniki kontroli sondy są poprawne
BŁĄD (ERROR)	<p>Nie można określić obecności ani nieobecności RNA wirusa SARS-CoV-2, wirusa grypy typu A i wirusa grypy typu B. Konieczne jest ponowne wykonanie badania zgodnie z procedurą powtórzenia badania opisaną w instrukcji użycia (Punkt 17.2).</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: BRAK WYNIKU (NO RESULT) • Wirus grypy typu A: BRAK WYNIKU (NO RESULT) • Wirus grypy typu B: BRAK WYNIKU (NO RESULT) • SPC: BRAK WYNIKU (NO RESULT) • Kontrola sondy: Niepowodzenie (FAIL)¹: wszystkie wyniki lub jeden wynik kontroli sondy był nieprawidłowy. <p>¹ Jeśli kontrola sondy zakończyła się powodzeniem, błąd został spowodowany wartością graniczną ciśnienia maksymalnego będącą poza dopuszczalnym zakresem, niedodaniem próbki lub awarią elementu systemu.</p>
BRAK WYNIKU (NO RESULT)	<p>Nie można określić obecności ani nieobecności RNA wirusa SARS-CoV-2, wirusa grypy typu A i wirusa grypy typu B. Konieczne jest ponowne wykonanie badania zgodnie z procedurą powtórzenia badania opisaną w instrukcji użycia (Punkt 17.2). Komunikat BRAK WYNIKU (NO RESULT) oznacza, że zgromadzono niewystarczające dane. Taka sytuacja może wystąpić na przykład wtedy, gdy operator zatrzymał badanie będące w toku.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: BRAK WYNIKU (NO RESULT) • Wirus grypy typu A: BRAK WYNIKU (NO RESULT) • Wirus grypy typu B: BRAK WYNIKU (NO RESULT) • SPC: BRAK WYNIKU (NO RESULT) • Kontrola sondy: ND.

Jeżeli uzyskano wynik dodatni dla tylko jednej wirusowej sekwencji docelowej, ale podejrzewa się współzakażenie wieloma sekwencjami docelowymi, próbkę należy ponownie przetestować za pomocą innego testu dopuszczalnego do stosowania przez FDA, jeżeli rzeczone współzakażenie może spowodować zmianę postępowania klinicznego.

Tabela 3 przedstawia możliwe wyniki testu w przypadku wybrania opcji Xpress SARS-CoV-2 plus.

Tabela 3. Możliwe wyniki testu w przypadku opcji Xpress SARS-CoV-2 plus i ich interpretacja

Wynik	Interpretacja
WYNIK DODATNI DLA WIRUSA SARS-COV-2 (SARS-CoV-2 POSITIVE)	<p>Wykryto sekwencję docelową RNA wirusa SARS-CoV-2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wartość Ct sygnału wirusa SARS-CoV-2 mieści się w prawidłowym zakresie, a punkt końcowy znajduje się powyżej wartości minimalnej • SPC: NIE DOTYCZY (NA); kontrola SPC jest ignorowana, ponieważ nastąpiła amplifikacja sekwencji docelowej wirusa SARS-CoV-2 • Kontrola sondy: POWODZENIE (PASS); wszystkie wyniki kontroli sondy są poprawne
WYNIK UJEMNY DLA WIRUSA SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 NEGATIVE)	<p>Sekwencja docelowa RNA wirusa SARS-CoV-2 nie została wykryta.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sekwencja docelowa RNA wirusa SARS-CoV-2 nie została wykryta • SPC: POWODZENIE (PASS); wartość Ct kontroli SPC mieści się w prawidłowym zakresie, a punkt końcowy znajduje się powyżej wartości minimalnej • Kontrola sondy: POWODZENIE (PASS); wszystkie wyniki kontroli sondy są poprawne
WYNIK NIEWAŻNY (INVALID)	<p>Kontrola SPC nie spełnia kryteriów akceptacji i wirus SARS-CoV-2 nie został wykryty. Konieczne jest ponowne wykonanie badania zgodnie z procedurą powtórzenia badania opisaną w instrukcji użycia (Punkt 17.2).</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: NIEPOWODZENIE (FAIL); wartości Ct kontroli SPC i sygnału wirusa SARS-CoV-2 nie mieszczą się w prawidłowym zakresie, a punkt końcowy znajduje się poniżej wartości minimalnej • Kontrola sondy: POWODZENIE (PASS); wszystkie wyniki kontroli sondy są poprawne
BŁĄD (ERROR)	<p>Nie można określić obecności ani nieobecności RNA wirusa SARS-CoV-2. Konieczne jest ponowne wykonanie badania zgodnie z procedurą powtórzenia badania opisaną w instrukcji użycia (Punkt 17.2).</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: BRAK WYNIKU (NO RESULT) • Kontrola sondy: Niepowodzenie (FAIL)¹: wszystkie wyniki lub jeden wynik kontroli sondy był nieprawidłowy. <p>¹ Jeśli kontrola sondy zakończyła się powodzeniem, błąd został spowodowany wartością graniczną ciśnienia maksymalnego będącą poza dopuszczalnym zakresem, niedodaniem próbki lub awarią elementu systemu.</p>
BRAK WYNIKU (NO RESULT)	<p>Nie można określić obecności ani nieobecności RNA wirusa SARS-CoV-2. Konieczne jest ponowne wykonanie badania zgodnie z procedurą powtórzenia badania opisaną w instrukcji użycia (Punkt 17.2). Komunikat BRAK WYNIKU (NO RESULT) oznacza, że zgromadzono niewystarczające dane. Taka sytuacja może wystąpić na przykład wtedy, gdy operator zatrzymał badanie będące w toku.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: BRAK WYNIKU (NO RESULT) • SPC: BRAK WYNIKU (NO RESULT) • Kontrola sondy: ND.

Test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus można wykonać w celu wykrycia wirusa SARS-CoV-2, wirusa grypy i wirusa RSV poprzez wybranie opcji Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus z menu Wybierz test (Select Test); tylko wirusa SARS-CoV-2 i wirusa grypy poprzez wybranie opcji Xpress SARS-CoV-2_Flu plus; lub tylko wirusa SARS-CoV-2 poprzez wybranie opcji Xpress SARS-CoV-2 plus. Tryb testu Xpress SARS-CoV-2 plus zawiera funkcję wcześniejszego zakończenia testu (Early Assay Termination, EAT), która umożliwia skrócenie czasu uzyskania wyniku w przypadku próbek o wyższym mianie wirusa, jeśli sygnał sekwencji docelowej wirusa SARS-CoV-2 osiągnie wstępnie określoną wartość progową przed wykonaniem wszystkich 45 cykli reakcji PCR. Kiedy miano wirusa SARS-CoV-2 jest wystarczająco wysokie do aktywowania funkcji EAT, krzywa wzrostu kontroli SPC może nie być widoczna i jej wyniki mogą nie być zgłaszane.

17 Powtarzanie badań

17.1 Sytuacje, w których należy powtórzyć badanie

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych wyników badań należy jeden raz powtórzyć badanie zgodnie z instrukcjami, które zawiera Punkt 17.2 „Procedura powtórzenia badania”.

- Wynik **NIEWAŻNY (INVALID)** oznacza, że kontrola SPC się nie powiodła. Próbka nie została poprawnie przetworzona, nastąpiło zahamowanie reakcji PCR lub próbka nie została poprawnie pobrana.
- Wynik **BŁĄD (ERROR)** może być spowodowany między innymi niepowodzeniem kontroli sondy, przekroczeniem wartości granicznej ciśnienia maksymalnego, niedodaniem próbki lub awarią elementu systemu.
- Komunikat **BRAK WYNIKU (NO RESULT)** oznacza, że zgromadzono niewystarczające dane. Taka sytuacja może wystąpić na przykład, gdy operator zatrzymał badanie będące w toku, kartridż nie przeszedł pomyślnie testu integralności lub gdy nastąpiła awaria zasilania.

Jeżeli badanie kontroli zewnętrznej daje wynik inny od oczekiwanego, należy powtórzyć badanie kontroli zewnętrznej i/lub skontaktować się z Centrum wsparcia klienta firmy Cepheid w celu uzyskania pomocy.

17.2 Procedura powtórzenia badania

Aby powtórzyć badanie w przypadku wyniku nieokreślonego (**NIEWAŻNY (INVALID)**, **BRAK WYNIKU (NO RESULT)** lub **BŁĄD (ERROR)**), należy użyć nowego kartridża.

Należy użyć próbki pozostającej z oryginalnej probówki transportowej z próbką albo nowej probówki kontroli zewnętrznej.

1. Założyć czyste rękawiczki. Użyć nowego kartridża testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus oraz nowej pipety transferowej.
2. Sprawdzić, czy probówka transportowa z próbką lub probówka kontroli zewnętrznej jest zamknięta.
3. Wymieszać próbkę, 5 razy szybko odwracając probówkę transportową z próbką lub probówkę z kontrolą zewnętrzną. Odkręcić zakrętkę probówki z kontrolą zewnętrzną lub probówki transportowej z próbką.
4. Otworzyć wieczko kartridża.
5. Używając czystej pipety transferowej (dostarczonej) przenieść próbkę (jedno zaciągnięcie) do komory na próbkę (duży otwór) kartridża.
6. Zamknij wieczko kartridża.

18 Ograniczenia

- Skuteczność testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus określono wyłącznie z próbkami wymazów z jamy nosowo-gardłowej i wymazów z przedniej części jamy nosowej. Nie oceniono stosowania testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus z innymi typami próbek i w takich przypadkach jego charakterystyka robocza jest nieznana.
- Skuteczność tego testu określono na podstawie oceny ograniczonej liczby próbek klinicznych. Nie określono skuteczności klinicznej w odniesieniu do wszystkich występujących wariantów, ale oczekuje się, że będzie ona odzwierciedlać skuteczność kliniczną w odniesieniu do wariantów występujących najczęściej w momencie i w miejscu przeprowadzenia oceny klinicznej. Skuteczność w momencie wykonywania badania może zależeć od występujących wariantów, w tym występowania nowych szczepów wirusa SARS-CoV-2 i ich prewalencji, co może się zmieniać w czasie.
- Skuteczność tego wyrobu nie została oceniona w populacji zaszczepionej przeciwko COVID-19.
- Podobnie jak w przypadku każdego oznaczenia molekularnego mutacje w regionach docelowych testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus mogą wpływać na wiązanie starterów i/lub sond, co może powodować niewykrywanie obecności wirusa lub mniej przewidywalne wykrywanie wirusa.
- Test ten nie umożliwia wykluczenia chorób spowodowanych innymi patogenami bakteryjnymi lub wirusowymi.
- Skuteczność tego testu poddano walidacji wyłącznie przy pomocy procedur opisanych w niniejszej ulotce informacyjnej. Modyfikacja tych procedur może wpłynąć na skuteczność testu.
- Błędne wyniki badania mogą być spowodowane niewłaściwym pobraniem, obsługą lub przechowywaniem próbek, nieprzestrzeganiem zalecanej procedury pobierania próbek, błędem technicznym lub pomieszaniem próbek. Uważne przestrzeganie instrukcji zawartych w niniejszej ulotce informacyjnej pozwoli uniknąć uzyskania błędnych wyników.
- Uzyskanie wyników fałszywie ujemnych jest możliwe w wypadku poziomu wiremii poniżej analitycznej granicy wykrywalności.
- Wynik ujemny nie oznacza wykluczenia zakażenia wirusem SARS-CoV-2, wirusem grypy lub wirusem RSV i nie powinien stanowić jedynej podstawy do podejmowania leczenia lub innych decyzji związanych z opieką nad pacjentem.
- Wyniki testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus należy skorelować z historią kliniczną, danymi epidemiologicznymi oraz innymi danymi dostępnymi dla klinicysty oceniającego stan zdrowia pacjenta.
- Wirusowy kwas nukleinowy może być obecny *in vivo*, niezależnie od zakaźności wirusa. Wykrycie sekwencji docelowych nie oznacza, że odpowiadające im wirusy są zakaźne, ani że są one czynnikami powodującymi objawy kliniczne.
- Test ten został oceniony pod kątem użycia wyłącznie z próbkami pochodzenia ludzkiego.
- Test ten jest testem jakościowym i nie umożliwia uzyskania wyników ilościowych dotyczących wykrytego drobnoustroju.
- Test ten nie został oceniony pod kątem użycia u pacjentów bez objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia dróg oddechowych.
- Test ten nie został oceniony pod kątem monitorowania leczenia zakażenia.
- Test ten nie został oceniony pod kątem wykonywania badań przesiewowych krwi lub produktów krwiopochodnych na obecność wirusa SARS-CoV-2, wirusa grypy lub wirusa RSV.
- Działanie substancji interferujących oceniono wyłącznie względem substancji wymienionych w dokumentacji. Zakłócenia powodowane przez substancje inne niż wymienione mogą prowadzić do uzyskania błędnych wyników.
- Wyniki badań analitycznych z użyciem próbek stworzonych na potrzeby testu ze współzakażeniami wykazały możliwość występowania interferencji konkurencyjnej w przypadku wirusa grypy typu B lub wirusa RSV A w niskim mianie (ok. $3 \times$ wartość granicy wykrywalności), kiedy miano wirusa grypy typu A wynosi odpowiednio $> 1,7e5$ kopii RNA/ml lub $1,7e6$ kopii RNA/ml. Ponadto istnieje możliwość występowania interferencji konkurencyjnej wirusa grypy typu B w niskim mianie (ok. $3 \times$ wartość granicy wykrywalności), kiedy miano wirusa SARS-CoV-2 wynosi $> 1e5$ kopii RNA/ml.
- Reakcje krzyżowe z drobnoustrojami dróg oddechowych innymi niż wymienione w niniejszym dokumencie mogą prowadzić do uzyskania błędnych wyników.
- Niedawna ekspozycja pacjenta na szczepionkę FluMist® lub inne szczepionki zawierające żywe, atenuowane wirusy grypy może prowadzić do uzyskania nietrafnych wyników dodatnich.
- Żel Zicam w stężeniu 15% (wag./obj.) może powodować interferencje w wykrywaniu w przypadku niskiego miana wirusa grypy typu B i wirusa RSV A.

- Ponieważ test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus nie umożliwia rozróżniania między sekwencjami docelowymi genów N2, RdRP i E, obecność innych koronawirusów linii B, rodzaju Betacoronavirus, w tym SARS-CoV, może spowodować uzyskanie wyniku fałszywie dodatniego. Żaden z tych innych koronawirusów aktualnie nie krąży w populacji ludzkiej.
- Test ten nie jest przeznaczony do rozróżniania podtypów wirusa RSV, podtypów wirusa grypy typu A ani linii wirusa grypy typu B. W celu rozróżnienia konkretnych podtypów i szczepów wirusa RSV lub grypy należy wykonać dodatkowe badania zgodnie z ustaleniami krajowego lub lokalnego oddziału organu zdrowia publicznego.
- Nie określono skuteczności w przypadku podłoży zawierających tiocyjanian guanidyny (GTC) innych niż podłoże eNAT.

19 Charakterystyka robocza

19.1 Ocena kliniczna

Skuteczność testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus oceniono z użyciem archiwalnych klinicznych próbek wymazów z jamy nosowo-gardłowej (NP) i wymazów z jamy nosowej (NS) w podłożu transportowym do wirusów lub uniwersalnym podłożu transportowym. Próbkę archiwalną wybrano kolejno wg daty i znanego wcześniej wyniku dla analitu. Łącznie 279 próbek wymazów NP i 239 próbek wymazów NS przebadano przy pomocy testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus oraz jednocześnie przy pomocy testu RT-PCR z oznaczeniem CE na obecność wirusa SARS-CoV-2 i testu RT-PCR z oznaczeniem CE na obecność wirusa grypy/RSV w sposób randomizowany i zaślepiiony.

Zgodność procentową wyników dodatnich (PPA), zgodność procentową wyników ujemnych (NPA) i odsetek wyników nieokreślonych określono, porównując wyniki uzyskane przy pomocy testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus z wynikami uzyskanymi odpowiednio przy pomocy testu RT-PCR z oznaczeniem CE na obecność wirusa SARS-CoV-2 dla sekwencji docelowej wirusa SARS-CoV-2 oraz przy pomocy testu RT-PCR z oznaczeniem CE dla sekwencji docelowych wirusa grypy typu A, wirusa grypy typu B i wirusa RSV.

W przypadku próbek wymazów NP test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus wykazał zgodność PPA i zgodność NPA na poziomie odpowiednio 100,0% i 100,0% pod kątem wirusa SARS-CoV-2; odpowiednio 100,0% i 100,0% pod kątem wirusa grypy typu A; odpowiednio 100,0% i 100,0% pod kątem wirusa grypy typu B; odpowiednio 100,0% i 100,0% pod kątem wirusa RSV (Tabela 4). Wstępny odsetek wyników nieokreślonych dla testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus wyniósł 1,4% (4/279). Po powtórzeniu badania dla wszystkich czterech (4) próbek uzyskano prawidłowe wyniki. Końcowy odsetek wyników nieokreślonych dla testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus wyniósł 0,0% (0/279).

Tabela 4. Wyniki dotyczące skuteczności testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus przy stosowaniu próbek wymazów NP

Sekwencja docelowa	Liczba próbek	TP	FP	TN	FN	PPA (95% CI)	NPA (95% CI)
Wirus SARS-CoV-2	279	66	0	213	0	100,0% (94,5%–100,0%)	100,0% (98,2%–100,0%)
Wirus grypy typu A	264	51	0	213	0	100,0% (93,0%–100,0%)	100,0% (98,2%–100,0%)
Wirus grypy typu B	264	46	0	218	0	100,0% (92,3%–100,0%)	100,0% (98,3%–100,0%)
Wirus RSV	264	47	0	217	0	100,0% (92,4%–100,0%)	100,0% (98,3%–100,0%)

TP: wynik prawdziwie dodatni; FP: wynik fałszywie dodatni; TN: wynik prawdziwie ujemny; FN: wynik fałszywie ujemny; CI: przedział ufności

W przypadku próbek wymazów NS test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus wykazał zgodność PPA i zgodność NPA na poziomie odpowiednio 100,0% i 100,0% pod kątem wirusa SARS-CoV-2; odpowiednio 100,0% i 99,5% pod kątem wirusa grypy typu A; odpowiednio 100,0% i 100,0% pod kątem wirusa grypy typu B; odpowiednio 100,0% i 100,0% pod kątem wirusa RSV (Tabela 5). Wstępny odsetek wyników nieokreślonych dla testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus wyniósł 2,1% (5/240). Po powtórzeniu badania dla czterech (4) z pięciu (5) próbek uzyskano prawidłowe wyniki. W przypadku jednej próbki nie powtórzono badania z uwagi na niewystarczającą objętość. Końcowy odsetek wyników nieokreślonych dla testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus wyniósł 0,4% (1/240).

Tabela 5. Wyniki dotyczące skuteczności testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus przy stosowaniu próbek wymazów NS

Sekwencja docelowa	Liczba próbek	TP	FP	TN	FN	PPA (95% CI)	NPA (95% CI)
Wirus SARS-CoV-2	239	47	0	192	0	100,0% (92,4%–100,0%)	100,0% (98,0%–100,0%)
Wirus grypy typu A	239	48	1	191	0	100,0% (92,6%–100,0%)	99,5% (97,1%–99,9%)
Wirus grypy typu B	239	48	0	191	0	100,0% (92,6%–100,0%)	100,0% (98,0%–100,0%)
Wirus RSV	239	47	0	192	0	100,0% (92,4%–100,0%)	100,0% (98,0%–100,0%)

TP: wynik prawdziwie dodatni; FP: wynik fałszywie dodatni; TN: wynik prawdziwie ujemny; FN: wynik fałszywie ujemny; CI: przedział ufności

19.2 Czulość analityczna (granica wykrywalności)

Czulość analityczną testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus najpierw oszacowano z użyciem dwóch serii odczynników i metody ograniczonych rozcieńczeń, badając siedem wirusów dróg oddechowych (wirusa NATrol SARS-CoV-2, wirusa grypy typu A podtypu H1, wirusa grypy typu A podtypu H3, wirusa grypy typu B linii Victoria, wirusa grypy typu B linii Yamagata, wirusa RSV A i wirusa RSV B) dodanych do pulowanej ujemnej matrycy klinicznych próbek wymazów NP zgodnie z wytycznymi zawartymi w dokumencie EP17-A2 instytutu Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Szacunkowe wartości granicy wykrywalności określone na podstawie analizy regresji probitowej zweryfikowano z użyciem dwóch serii odczynników testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Podsumowanie zweryfikowanych wartości granicy wykrywalności dla badanych wirusów zawiera Tabela 6.

Tabela 6. Granica wykrywalności Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

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

19.3 Reaktywność analityczna (inkluzywność)

Inkluzywność testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus oceniono 27 września 2021 r. przy pomocy analizy *in silico* ampikonów testu w odniesieniu do 2 685 478 sekwencji wirusa SARS-CoV-2 dostępnych w bazie danych genów GISAID dla trzech sekwencji docelowych, E, N2 i RdRP.

Na potrzeby analizy sekwencji docelowej E wykluczono 3818 sekwencji z uwagi na nukleotydy niejednoznaczne, co spowodowało ograniczenie łącznej liczby sekwencji do 2 681 660. Spośród 2 681 660 sekwencji w bazie danych GISAID 2 667 594 (99,48%) sekwencji stanowiło dokładne dopasowanie do ampikonu sekwencji docelowej E wirusa SARS-CoV-2 wygenerowanego w teście Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Pojedyncze niedopasowania nukleotydów zaobserwowano dla 13 990 sekwencji, a co najmniej dwa niedopasowania zaobserwowano dla 76 sekwencji. Spośród 76 sekwencji z co najmniej dwoma niedopasowaniami 43 sekwencje zawierały 2 lub 3 niedopasowania w regionie startera przedniego; jedna

sekwencja zawierała 3 niedopasowania w regionie startera wstecznego; jedna sekwencja zawierała 2 niedopasowania w regionie startera przedniego i 2 niedopasowania w regionie startera wstecznego. Te podwójne i potrójne niedopasowania mogły mieć negatywny wpływ na skuteczność testu.

Na potrzeby analizy sekwencji docelowej N2 wykluczono 4110 sekwencji z uwagi na nukleotydy niejednoznaczne, co spowodowało ograniczenie łącznej liczby sekwencji użytych w ocenie do 2 681 368. Spośród 2 681 368 sekwencji w bazie danych GISAID 2 608 487 (97,3%) sekwencji stanowiło dokładne dopasowanie do ampliconu sekwencji docelowej N2 wirusa SARS-CoV-2 wygenerowanego w teście Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Pojedyncze niedopasowania nukleotydów zaobserwowano dla 70 212 sekwencji. Dwa lub trzy niedopasowania zaobserwowano dla 2669 sekwencji. Spośród 31 sekwencji z trzema wariantami pozycji 5 sekwencji miało dwa z niedopasowanych nukleotydów w regionie startera wstecznego, a 5 sekwencji miało dwa z niedopasowanych nukleotydów w regionie startera przedniego lub sondy. Te podwójne niedopasowania mogły mieć wpływ na wiązanie sondy lub startera wstecznego. Przewiduje się, że żadne z innych niedopasowań nie będzie miało negatywnego wpływu na skuteczność testu.

Sekwencja docelowa RdRP jest amplifikowana z użyciem zestawu starterów typu semi-nested/sond; tylko amplicon wewnętrzny jest używany w analizie *in silico*. Na potrzeby analizy sekwencji docelowej RdRP wykluczono 1374 sekwencji z uwagi na nukleotydy niejednoznaczne, co spowodowało ograniczenie łącznej liczby sekwencji do 2 684 104. Spośród 2 684 104 sekwencji w bazie danych GISAID 2 657 136 (99,0%) sekwencji stanowiło dokładne dopasowanie do ampliconu sekwencji docelowej RdRP wirusa SARS-CoV-2 wygenerowanego w teście Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Pojedyncze niedopasowania nukleotydów zaobserwowano dla 26 864 sekwencji, a co najmniej dwa niedopasowania zaobserwowano dla 77 sekwencji. Dwie sekwencje miały 5 niedopasowań, trzy zlokalizowane w regionie sondy i dwie w regionie startera wstecznego; 20 sekwencji miało dwa niedopasowania nukleotydów w regionie startera przedniego lub sondy. Te niedopasowania mogły mieć wpływ na wiązanie sondy lub startera wstecznego. Przewiduje się, że żadne z innych niedopasowań nie będzie miało negatywnego wpływu na skuteczność testu.

Oprócz analizy *in silico* starterów i sond wirusa SARS-CoV-2 pod kątem inkluzyjności inkluzyjność testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus oceniono w badaniach laboratoryjnych z użyciem wielu szczepów wirusa SARS-CoV-2, wirusa grypy typu A podtypu H1N1 (sezonowego sprzed roku 2009), wirusa grypy typu A podtypu H1N1 (pandemicznego z roku 2009), wirusa grypy typu A podtypu H3N2 (sezonowego), ptasięgo wirusa grypy typu A (podtypów H5N1, H5N2, H6N2, H7N2, H7N3, H2N2, H7N9 i H9N2), wirusa grypy typu B (reprezentującego szczepy z linii Victoria i Yamagata) i wirusa syncytialnego nabłonka oddechowego typu A i B (RSV A i RSV B) w mianach zbliżonych do analitycznej granicy wykrywalności. W tym badaniu przy pomocy testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus przebadano łącznie 84 szczepy, w tym 5 szczepów wirusa SARS-CoV-2, 4 transkrypty *in vitro* RNA wirusa SARS-CoV-2 reprezentujące szczepy z wariantami, 69 szczepów wirusa grypy (48 szczepów wirusa grypy typu A i 21 szczepów wirusa grypy typu B) oraz 6 szczepów wirusa RSV (4 szczepy wirusa RSV A i 2 szczepy wirusa RSV B). Dla każdego szczepu badanie wykonano w trzech powtórzeniach. Wszystkie badane szczepy wirusa SARS-CoV-2, wirusa grypy i wirusa RSV uzyskały wyniki dodatnie we wszystkich trzech powtórzeniach. Wyniki przedstawia Tabela 7.

Tabela 7. Reaktywność analityczna (inkluzyjność) testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

Wirus	Szczep	Badane miano	SARS-CoV-2	Wirus grypy typu A	Wirus grypy typu B	RSV
SARS-CoV-2	NATrol SARS-CoV-2 USA-WA1/2020	412 kopii/ml	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	SARS-CoV-2/Hong Kong/VM20001061/2020	0,5 TCID ₅₀ /ml	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	SARS-CoV-2/Italy-INMI1	4 TCID ₅₀ /ml	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	SARS-CoV-2/South_Africa/KRISP-K005325/2020	0,2 TCID ₅₀ /ml	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	SARS-CoV-2/England/204820464/2020	0,5 TCID ₅₀ /ml	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)

Wirus	Szczep	Badane miano	SARS-CoV-2	Wirus grypy typu A	Wirus grypy typu B	RSV
	SARS-CoV-2 RNA USA/WA2/2020(C09) ^a	100 kopii/ml	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	SARS-CoV-2RNA/England/205041766/2020(C14) ^a	100 kopii/ml	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	SARS-CoV-2 RNA /England/ MILK-9E05B3/2020 (C15) ^a	200 kopii/ml	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	SARS-CoV-2 RNA /Japan (Brazil)/IC-0564/2021 (C17) ^a	100 kopii/ml	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
Wirus grypy typu A podtypu H1N1 (sprzed roku 2009)	A/swine/Iowa/15/30	30 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/WS/33	5,0 CEID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/PR/8/34	20 CEID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/Mal/302/54	0,156 CEID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/Denver/1/57	10 CEID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/New Jersey/8/76	5,0 CEID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/New Caledonia/20/1999	0,10 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/New York/55/2004	30 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/Solomon Island/3/2006	0,0159 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/Taiwan/42/06	0,0159 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/Brisbane/59/2007	0,060 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/Swine/NY/02/2009	20 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)

Wirus	Szczep	Badane miano	SARS-CoV-2	Wirus grypy typu A	Wirus grypy typu B	RSV
Wirus grypy typu A podtypu H1N1 (pandemiczny z roku 2009)	A/Colorado/14/2012	0,13 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/Michigan/45/2015	100 CEID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/Iowa/53/2015	100 CEID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/Michigan/272/2017	1,0 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/Idaho/07/2018	0,0159 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/Wisconsin/505/2018	0,25 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/Hawaii/66/2019	100 CEID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/Indiana/02/2020	ND. ^b	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
Wirus grypy typu A podtypu H3N2 (sezonowy)	A/Aichi/2/68	2,0 CEID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/Hong Kong/8/68	2,0 CEID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/Port Chalmers/1/73	100 CEID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/Hawaii/15/2001	100 CEID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/Wisconsin/67/05 ^c	0,22 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/Brisbane/10/2007	0,025 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/Minnesota/11/2010	30 CEID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/Indiana/08/2011	0,25 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)

Wirus	Szczep	Badane miano	SARS-CoV-2	Wirus grypy typu A	Wirus grypy typu B	RSV
	A/Texas/50/2012	0,050 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/Alaska/232/2015	20 CEID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016	20 CEID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/Texas/71/2017	1,0 FFU/ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/Kansas/14/2017	1,0 FFU/ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/Wisconsin/04/2018	1,0 FFU/ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/Arizona/45/2018	2,0 FFU/ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/Hong Kong/45/2019	2,0 FFU/ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
Ptasi wirus grypy typu A ^d	A/Mallard/NY/6750/78 (H2N2)	< 1 pg/μl	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/duck/Hunan/795/2002 (H5N1)	< 1 pg/μl	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	< 1 pg/μl	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/Anhui/01/2005 (H5N1)	< 1 pg/μl	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/Japanese white eye/Hong Kong/1038/2006 (H5N1)	< 1 pg/μl	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/mallard/WI/34/75 (H5N2)	< 1 pg/μl	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/chicken/CA431/00 (H6N2)	< 1 pg/μl	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/duck/LTC-10-82743 (H7N2)	< 1 pg/μl	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)

Wirus	Szczep	Badane miano	SARS-CoV-2	Wirus grypy typu A	Wirus grypy typu B	RSV
	A/chicken/New Jersey/15086/3 (H7N3)	< 1 pg/μl	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/Anhui/1/2013 (H7N9)	0,612 ng/μl	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/Shanghai/1/2013 (H7N9)	ND. ^e	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	A/chicken/Korea/38349-p96323/1996 (H9N2)	< 1 pg/μl	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
Wirus grypy typu B	B/Lee/40	1,0 PFU/ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	B/Allen/45	0,25 CEID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	B/GL/1739/54	0,50 CEID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	B/Maryland/1/59	1,0 CEID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	B/Taiwan/2/62	1,0 CEID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	B/Hong Kong/5/72	1,0 CEID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)
Wirus grypy typu B, linia Victoria	B/Panama/45/90	1,0 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	B/Malaysia/2506/04	0,025 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	B/Florida/02/06	0,025 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	B/Brisbane/60/2008	0,05 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	B/Maryland/15/2016	0,25 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	B/Colorado/6/2017	0,25 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)

Wirus	Szczep	Badane miano	SARS-CoV-2	Wirus grypy typu A	Wirus grypy typu B	RSV
	B/Hawaii/01/2018	8,0 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	B/Missouri/12/2018(NA D197E)	10 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	B/Washington/02/2019	60 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)
Wirus grypy typu B, linia Yamagata	B/Florida/07/2004	0,50 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	B/Florida/04/06	0,25 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	B/Wisconsin/01/2010	0,50 CEID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	B/Wisconsin/10/2016	20 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	B/Indiana/17/2017	10 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)
	B/Oklahoma/10/2018	10 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK UJEMNY (NEG)
RSV A	RSV-A/NY	0,386 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)
	RSV-A/WI-629.8.2/2007	0,50 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)
	RSV-A/WI/629-11-1_2008	0,50 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)
	RSV-A, Strain: 4/2015 Isolate #1	0,25 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)
RSV B	RSV-B/WV14617/85	0,10 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)
	RSV-B-CH93(18)-18-01	0,10 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS)

a Transkrypty *in vitro* RNA

b Wirus A/Indiana/02/2020 nie miał miana i do badania został rozcieńczony 100 000-krotnie w symulowanej matrycy tła.

- c Dla jednego z trzech powtórzeń uzyskano wynik BŁĄD (ERROR). Badanie pomyślnie powtórzono i uzyskano trzy prawidłowe powtórzenia.
- d Z uwagi na przepisy dotyczące bezpieczeństwa biologicznego dla ptasich wirusów grypy typu A użyto oczyszczonego wirusowego RNA w symulowanej matrycy tła.
- e Z uwagi na przepisy dotyczące bezpieczeństwa biologicznego inaktywowany ptasi wirus grypy typu A podtypu H7N9 bez miana wirusa został rozcieńczony 100 000-krotnie w symulowanej matrycy tła i poddany badaniom.

19.4 Swoistość analityczna (wyłącznie)

Przeprowadzono analizę *in silico* możliwych reakcji krzyżowych ze wszystkimi drobnoustrojami, których listę zawiera Tabela 8, poprzez indywidualne zmapowanie starterów i sond wirusa SARS-CoV-2 testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus do sekwencji pobranych z bazy danych GISAID. Startery i sondy sekwencji E nie są swoiste względem wirusa SARS-CoV-2 i nie wykrywają koronawirusa SARS występującego u ludzi i nietoperzy. W odniesieniu do mikroorganizmów, których listę zawiera Tabela 8, na podstawie analizy *in silico* oczekuje się, że nie występują żadne potencjalne niezamierzone reakcje krzyżowe.

Tabela 8. Drobnoustroje badane w analizie *in silico* pod kątem sekwencji docelowej wirusa SARS-CoV-2

Mikroorganizmy pochodzące z tej samej rodziny genetycznej	Mikroorganizmy o wysokim priorytecie
Koronawirus 229E człowieka	Adenowirus (np. C1 Ad. 71)
Koronawirus OC43 człowieka	Ludzki metapneumowirus (hMPV)
Ludzki koronawirus HKU1	Wirusy paragrypy typu 1–4
Ludzki koronawirus NL63	Wirus grypy typu A
Koronawirus SARS	Wirus grypy typu B
Koronawirus MERS	Wirus grypy typu C
Koronawirus występujący u nietoperzy	Enterowirus (np. EV68)
	Wirus syncytialny nabłonka oddechowego
	Rinowirus
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
	<i>Haemophilus influenzae</i>
	<i>Legionella pneumophila</i>
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	<i>Streptococcus pyogenes</i>
	<i>Bordetella pertussis</i>
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)
	<i>Parechovirus</i>
	<i>Candida albicans</i>
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
	<i>Legionella</i> inne niż <i>pneumophila</i>
	<i>Bacillus anthracis</i> (wąglik)
	<i>Moraxella catarrhalis</i>
	<i>Neisseria elongata</i> i <i>N. meningitidis</i>

Mikroorganizmy pochodzące z tej samej rodziny genetycznej	Mikroorganizmy o wysokim priorytecie
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	<i>Streptococcus salivarius</i>
	<i>Leptospira</i>
	<i>Chlamydia psittaci</i>
	<i>Coxiella burnetii</i> (Gorączka Q)
	<i>Staphylococcus aureus</i>

Oprócz analizy *in silico* starterów i sond wirusa SARS-CoV-2 pod kątem reakcji krzyżowych swoistość analityczną testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus oceniono w badaniach laboratoryjnych z użyciem panelu 48 drobnoustrojów obejmujących 4 ludzkie koronawirusy, 1 koronawirus MERS i 43 patogeny najczęściej występujące w drogach oddechowych lub mogące potencjalnie wystąpić w części nosowej gardła. Panel badano w różnych pulach drobnoustrojów; jeśli pula dała wynik dodatni, wówczas każdy element puli badano indywidualnie. Dla każdej puli badanie wykonano w trzech powtórzeniach. Próbkę uznawano za ujemną, jeśli wszystkie trzy powtórzenia były ujemne. Szczepy bakterii i drożdży badano w stężeniach $\geq 1 \times 10^6$ CFU/ml z wyjątkiem szczepu *Chlamydia pneumoniae*, który badano w stężeniu $1,2 \times 10^6$ IFU/ml oraz szczepu *Lactobacillus reuteri*, który badano w stężeniu 5×10^7 kopii DNA genomowego/ml. Wirusy badano w mianie $\geq 1 \times 10^5$ TCID₅₀/ml. Swoistość analityczna wyniosła 100%. Wyniki przedstawia Tabela 9.

Tabela 9. Badane drobnoustroje występujące w drogach oddechowych i ludzkie koronawirusy, stężenia i wyniki testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

Szczep	Badane stężenie	SARS-CoV-2	Wirus grypy typu A	Wirus grypy typu B	RSV
Kontrola ujemna	ND.	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
Kontrola dodatnia	ND.	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK DODATNI (POS)
Ludzki koronawirus NL63	1,17e5 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
Koronawirus MERS	1,17e5 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
Koronawirus 229E człowieka	1,21e5 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
Koronawirus OC43 człowieka	1,02e5 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
Ludzki koronawirus HKU1	1,23e6 kopii/ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
Adenowirus typu 1	4,07e5 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)

Szczep	Badane stężenie	SARS-CoV-2	Wirus grypy typu A	Wirus grypy typu B	RSV
Adenowirus typu 7	1,14e5 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
Cytomegalowirus	1,0e5 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
Echowirus	1,14e5 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
Enterowirus	2,80e5 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
Wirus Epsteina-Barr	5,60e6 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
HSV	1,97e5 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
Ludzki metapneumowirus	4,07e5 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
Wirus paragrypy typu 1 człowieka	1,0e5 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
Wirus paragrypy typu 2 człowieka	1,2e5 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
Wirus paragrypy typu 3 człowieka	1,2e5 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
Wirus paragrypy typu 4 człowieka	1,19e6 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
Wirus odry	1,2e5 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
Wirus świnki	1,2e5 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
Rinowirus typu 1A	1,0e5 TCID ₅₀ /ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1,30e7 CFU/ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
<i>Bordetella pertussis</i>	6,40e7 CFU/ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)

Szczep	Badane stężenie	SARS-CoV-2	Wirus grypy typu A	Wirus grypy typu B	RSV
<i>Burkholderia cepacia</i>	1,90e8 CFU/ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
<i>Candida albicans</i>	6,30e6 CFU/ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
<i>Candida parapsilosis</i>	1,45e6 CFU/ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
<i>Citrobacter freundii</i>	1,73e8 CFU/ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
<i>Corynebacterium sp.</i>	1,27e7 CFU/ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
<i>Enterococcus faecalis</i>	5,87e7 CFU/ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
<i>Escherichia coli</i>	1,55e8 CFU/ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
<i>Haemophilus influenzae</i>	6,62e6 CFU/ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
<i>Lactobacillus reuteri</i>	5,0e7 kopii/ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
<i>Legionella spp.</i>	1,42e8 CFU/ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2,46e6 CFU/ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2,7e6 CFU/ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
<i>Neisseria meningitidis</i>	4,2e6 CFU/ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
<i>Neisseria mucosa</i>	1,0e8 CFU/ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
<i>Propionibacterium acnes</i>	8,25e7 CFU/ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,05e7 CFU/ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)

Szczep	Badane stężenie	SARS-CoV-2	Wirus grypy typu A	Wirus grypy typu B	RSV
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2,66e6 CFU/ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
<i>Staphylococcus aureus</i>	5,87e7 CFU/ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2,47e7 CFU/ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,75e7 CFU/ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2,26e7 CFU/ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	9,0e6 CFU/ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
<i>Streptococcus salivarius</i>	4,19e6 CFU/ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
<i>Streptococcus sanguinis</i>	8,67e6 CFU/ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1,20e6 CFU/ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (szczep awirulentny)	1,20e6 CFU/ml	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)

19.5 Interferencje powodowane przez drobnoustroje

Powodowane przez drobnoustroje interferencje w działaniu testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus wynikające z obecności szczepów bakterii lub wirusów, które mogą występować w próbkach pobranych z górnych dróg oddechowych człowieka, oceniono, badając panel 10 drobnoustrojów komensalnych obejmujących 7 szczepów wirusów i 3 szczepy bakterii. Próbkę stworzone na potrzeby testu obejmowały wirusa SARS-CoV-2, wirusa grypy typu A, wirusa grypy typu B, wirusa RSV A lub wirusa RSV B dodanego w mianie $3 \times$ wartość granicy wykrywalności (LoD) do symulowanej matrycy wymazów z jamy nosowo-gardłowej (NPS)/wymazów z jamy nosowej (NS) w obecności adenowirusa typu 1C, ludzkiego koronawirusa OC43, rinowirusa typu 1A, ludzkiego metapneumowirusa, ludzkiego wirusa paragrypy typów 1, 2 i 3 (każdy dodany w mianie 1×10^5 jednostek/ml), szczepu *Hemophilus influenzae* (dodany w stężeniu 1×10^6 CFU/ml), szczepu *Staphylococcus aureus* lub *Staphylococcus epidermidis* (każdy dodany w stężeniu 1×10^7 CFU/ml).

Badano 8 powtórzeń próbek dodatnich dla każdej kombinacji wirusa docelowego (wirusa SARS-CoV-2, wirusa grypy typu A, wirusa grypy typu B, wirusa RSV A lub wirusa RSV B) i każdego szczepu drobnoustroju potencjalnie powodującego interferencje. Dla każdej sekwencji docelowej wszystkie 8 z 8 powtórzeń próbek zostały poprawnie zidentyfikowane przez test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Nie zgłoszono żadnych interferencji powodowanych przez komensalne szczepy wirusów lub bakterii.

19.6 Interferencja konkurencyjna

Interferencję konkurencyjną testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus spowodowaną współzakażeniami oceniano, badając próbki stworzone na potrzeby testu zawierające poszczególne szczepy wirusa SARS-CoV-2, wirusa grypy typu A, wirusa grypy typu B lub wirusa RSV w mianie $3 \times$ wartość granicy wykrywalności w obecności różnych szczepów docelowych w wyższym mianie w symulowanej matrycy tła. Miano $3 \times$ wartość granicy wykrywalności wynosiło 414 kopii/ml dla wirusa SARS-CoV-2 (inaktywowanego wirusa USA-WA1/2020); 0,021 TCID₅₀/ml dla wirusa Flu A/Idaho/072018; 38,7 CEID₅₀/ml dla wirusa Flu B/Washington/2/2019; 0,99 TCID₅₀/ml dla wirusa RSV A/2/Australia/61 i 1,11 TCID₅₀/ml dla wirusa RSV B/9320/MA/77. Szczepy konkurencyjne oceniono w mianie 10⁴ lub wyższym danej jednostki (kopii/ml, TCID₅₀/ml, CEID₅₀/ml lub PFU/ml). Odpowiadające stężenie RNA (kopie/ml) dla szczepów wirusów grypy i RSV określono metodą Droplet Digital PCR (ddPCR). Przebadano 3 powtórzenia dla każdej kombinacji szczepu docelowego i szczepu konkurencyjnego. Wirus o wysokim mianie nie wykazuje żadnego konkurencyjnego działania hamującego, jeśli 3 z 3 powtórzeń dla szczepu docelowego uzyskały wyniki dodatnie. Jeśli w wynikach uzyskano mniej niż 3 z 3 powtórzeń dodatnich, miano wirusa konkurencyjnego stopniowo zmniejszono 10-krotnie do momentu zaobserwowania braku interferencji. Poniżej znajduje się podsumowanie wyników:

Tabela 10. Podsumowanie badania interferencji konkurencyjnej z wysokim mianem wirusa grypy typu A

Badany wirus w mianie $3 \times$ LoD	Wirus interferujący	Prawidłowe wyniki (n/3)			
		przy 1,7e8 kopii RNA/ml	przy 1,7e7 kopii RNA/ml	przy 1,7e6 kopii RNA/ml	przy 1,7e5 kopii RNA/ml
Wirus grypy typu B	Wirus grypy typu A	0/3	0/3	2/3	3/3
RSV A		0/3	0/3	3/3	Nie badano
RSV B		3/3	Nie badano	Nie badano	Nie badano
SARS-CoV-2		3/3	Nie badano	Nie badano	Nie badano

Tabela 11. Podsumowanie badania interferencji konkurencyjnej z wysokim mianem wirusa grypy typu B

Badany wirus w mianie $3 \times$ LoD	Wirus interferujący	Prawidłowe wyniki (n/3) przy 1,4e5 kopii RNA/ml
Wirus grypy typu A	Wirus grypy typu B	3/3
RSV A		3/3
RSV B		3/3
SARS-CoV-2		3/3

Tabela 12. Podsumowanie badania interferencji konkurencyjnej z wysokim mianem wirusa RSV A

Badany wirus w mianie $3 \times$ LoD	Wirus interferujący	Prawidłowe wyniki (n/3) przy 4,6e6 kopii RNA/ml
Wirus grypy typu A	RSV A	3/3
Wirus grypy typu B		3/3
SARS-CoV-2		3/3

Tabela 13. Podsumowanie badania interferencji konkurencyjnej z wysokim mianem wirusa RSV B

Badany wirus w mianie 3 × LoD	Wirus interferujący	Prawidłowe wyniki (n/3) przy 1,9e5 kopii RNA/ml
Wirus grypy typu A	RSV B	3/3
Wirus grypy typu B		3/3
SARS-CoV-2		3/3

Tabela 14. Podsumowanie badania interferencji konkurencyjnej z wysokim mianem wirusa SARS-CoV-2

Badany wirus w mianie 3 × LoD	Wirus interferujący	Prawidłowe wyniki (n/3)	
		przy 1e6 kopii RNA/ml	przy 1e5 kopii RNA/ml
Wirus grypy typu A	SARS-CoV-2	3/3	Nie badano
Wirus grypy typu B		1/3	3/3
RSV A		3/3	Nie badano
RSV B		3/3	Nie badano

Badanie wykazało, że wirus Flu A/Idaho/07/2018 w mianie powyżej 1,7e5 kopii RNA/ml hamował wykrywanie wirusa grypy typu B w mianie 3 × wartość granicy wykrywalności, a w mianie powyżej 1,7e6 kopii RNA/ml hamował wykrywanie wirusa RSV A w mianie 3 × wartość granicy wykrywalności (Tabela 10). Ponadto wirus SARS-CoV-2 w mianie powyżej 1e5 kopii RNA/ml hamował wykrywanie wirusa grypy typu B w mianie 3 × wartość granicy wykrywalności (Tabela 14). Nie zaobserwowano żadnej innej interferencji konkurencyjnej pod kątem potencjalnych współzależności w badanych mianach.

19.7 Potencjalnie interferujące substancje

Substancje mogące występować w części nosowej gardła (lub zostać przeniesione podczas pobierania i obsługi próbek) i potencjalnie powodować interferencje w dokładnym wykrywaniu wirusa SARS-CoV-2, wirusa grypy typu A, wirusa grypy typu B i wirusa RSV oceniono przy pomocy badania bezpośredniego z użyciem testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus.

Potencjalnie interferujące substancje obecne w obrębie części nosowej gardła mogą obejmować między innymi, krew, wydzielinę nosową lub śluz oraz leki do nosa lub na gardło służące do łagodzenia wrażenia niedrożności, suchości nosa, podrażnień lub objawów astmy i alergii, a także antybiotyki i leki przeciwwirusowe. Próbki dodatnie i ujemne przygotowano w symulowanej matrycy wymazów z jamy nosowo-gardłowej (NPS)/ wymazów z jamy nosowej (NS). Próbki ujemne (N = 8) badano w obecności każdej substancji w celu określenia wpływu na skuteczność kontroli przetwarzania próbki (SPC). Próbki dodatnie (N = 8) badano na każdą substancję z wirusami dodanymi w mianie 3 × wartość granicy wykrywalności określonej dla każdego szczepu. Próbki dodatnie badane z użyciem testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus obejmowały jeden szczep wirusa SARS-CoV-2, jeden szczep wirusa grypy typu A podtypu H1N1, jeden szczep wirusa grypy typu A podtypu H3N2, jeden szczep wirusa grypy typu B i dwa szczepy wirusa RSV (RSV A i RSV B). Kontrolami były próbki z wirusami dodanymi w mianie 3 × wartość granicy wykrywalności do symulowanej matrycy wymazów NPS/NS niezawierającej żadnych potencjalnie interferujących substancji. Listę ocenianych substancji ze składnikami aktywnymi przedstawia Tabela 15.

Tabela 15. Badane potencjalnie interferujące substancje

ID substancji	Substancja/klasa	Substancja/składnik aktywny
Siarczan albuterolu	Beta-adrenergiczny lek rozszerzający oskrzela	Siarczan albuterolu (5 mg/ml)
Anefrin	Sprej do nosa	Oksymetazolina, 0,05%
Uniwersalne podłoże transportowe BD	Podłoże transportowe	Uniwersalne podłoże transportowe BD

ID substancji	Substancja/klasa	Substancja/składnik aktywny
Copan 3U045N.PH (wymazówka Cepheid/M)	Podłoże transportowe	Copan 3U045N.PH (wymazówka Cepheid/M)
Krew	Krew	Krew (człowieka)
Sprej do nosa zawierający propionian flutikazonu	Kortykosteroid donosowy	Propionian flutikazonu
Mentol	Pastyłki na gardło, doustny środek znieczulający i przeciwbólowy	Benzokaina, mentol
Mucyna	Mucyna	Oczyszczone białkowy komponent mucyny (wołowa lub wieprzowa ślinianka podżuchwowa)
Mupirocyna	Antybiotyk, maść do nosa	Mupirocyna (20 mg/g = 2%)
PHNY	Krople do nosa	Fenylefryna, 1%
Sól fizjologiczna	Aeorozol do nosa z fizjologicznym roztworem soli	Chlorek sodu (0,65%)
Remel M4RT	Podłoże transportowe	Remel M4RT
Remel M5	Podłoże transportowe	Remel M5
Tamiflu	Leki przeciwwirusowe	Zanamiwir
Tobramycyna	Lek przeciwbakteryjny, układowy	Tobramycyna
Zicam	Żel do nosa	Luffa operculata, Galphimia glauca, Histaminum hydrochloricum, siarka (0,05%)
Cynk	Suplement diety z cynkiem	Glukonian cynku

Wyniki badania (Tabela 16) wykazały, że w większości przypadków dla 8 z 8 powtórzeń uzyskano wyniki dodatnie dla każdej kombinacji wirusa i badanej substancji oraz nie zaobserwowano żadnych interferencji. Kiedy żel Zicam początkowo badano w stężeniu 15% wag./obj., zaobserwowano interferencje w wykrywaniu wirusa grypy typu B i wirusa RSV A. Jednak kiedy żel Zicam badano w stężeniu 7,5% wag./obj., nie zaobserwowano żadnych interferencji.

Tabela 16. Średnie wartości Ct dla sekwencji docelowych testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus badanych w obecności potencjalnie interferujących substancji

Substancja	Badane stężenie	Liczba prawidłowych wyników / liczba badań					
		SARS-CoV-2/ USA-WA-1	Influenza A/Idaho/07/2018	H3N2 Flu A/ Hong Kong/ 45/2019	Flu B/ Washington /02/2019	RSV A/2/ Australia/61	RSV B/9320/ MA/77
Kontrolna symulowana matryca wymazów NPS/ NS (bez substancji)	100% (obj./obj.)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Anefrin	15% (obj./obj.)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Siarczan albuterolu	0,83 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8

Substancja	Badane stężenie	Liczba prawidłowych wyników / liczba badań					
		SARS-CoV-2/ USA-WA-1	Influenza A/Idaho/07/2018	H3N2 Flu A/ Hong Kong/ 45/2019	Flu B/ Washington /02/2019	RSV A/2/ Australia/61	RSV B/9320/ MA/77
Uniwersalne podłoże transportowe BD	ND	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Krew	2% (obj./obj.)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Wymazówka Copan M	ND	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Sprej do nosa zawierający propionian flutyzazonu	5 µg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Mentol	1,7 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Mucyna	0,1% (wag./obj.)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Mupirocyna	10 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
PHNY	15% (obj./obj.)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M4RT	ND	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M5	ND	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Sól fizjologiczna	15% (obj./obj.)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Tamiflu	7,5 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Tobramycyna	4 µg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Zicam	15% (wag./obj.)	8/8	8/8	8/8	5/8 ^a	7/8 ^b	8/8
Cynk	0,1 µg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8

- ^a W przypadku żelu Zicam w stężeniu 15% (wag./obj.) zaobserwowano statystycznie istotną różnicę między średnią wartością Ct kontroli a średnią wartością Ct testu. Po powtórzeniu badania z użyciem żelu Zicam w stężeniu 7,5% (wag./obj.) nie zaobserwowano żadnej klinicznie istotnej różnicy między średnią wartością Ct kontroli dla wirusa grypy typu B a średnią wartością Ct testu dla wirusa grypy typu B.
- ^b W przypadku żelu Zicam w stężeniu 15% (wag./obj.) zaobserwowano statystycznie istotną różnicę między średnią wartością Ct kontroli a średnią wartością Ct testu. Po powtórzeniu badania z użyciem żelu Zicam w stężeniu 7,5% (wag./obj.) nie zaobserwowano żadnej statystycznie istotnej różnicy między średnią wartością Ct kontroli dla wirusa RSV A a średnią wartością Ct testu dla wirusa RSV A.

19.8 Przenoszenie zanieczyszczeń

Przeprowadzono badanie mające na celu ocenę, czy jednorazowy, samowystarczalny kartridż testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus zapobiega przeniesieniu próbki i amplikonu, badając próbkę ujemną bezpośrednio po badaniu próbki bardzo wysoko dodatniej w tym samym module aparatu GeneXpert. Próbka ujemna użyta w tym badaniu zawierała symulowaną matrycę próbek wymazów NPS/NS, a próbka dodatnia zawierała wysokie miano wirusa grypy typu B i wysokie miano wirusa SARS-CoV-2 (wirus Flu B/Wisconsin/10/2016 w mianie $1,0e6$ TCID₅₀/ml i inaktywowany wirus SARS-CoV-2 USA-WA1/2020 w mianie $1e4$ kopii/ml) dodanych do ujemnej matrycy próbek wymazów NPS/NS. Próbkę ujemną badano w module aparatu GeneXpert na początku badania. Po wstępnym badaniu próbki ujemnej próbkę wysoko dodatnią przetwarzano w tym samym module aparatu GeneXpert, a następnie bezpośrednio po niej badano kolejną próbkę ujemną. Tę procedurę powtórzono 20 razy w tym samym module, co dało 20 próbek dodatnich i 21 próbek ujemnych dla tego modułu. Badanie powtórzono z użyciem drugiego modułu aparatu GeneXpert, co dało łącznie 40 próbek dodatnich i 42 próbki ujemne. Wszystkie z 40 próbek dodatnich zostały poprawnie zgłoszone z wynikiem **WYNIK DODATNI DLA WIRUSA SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 POSITIVE); WYNIK UJEMNY DLA WIRUSA GRYPY TYPU A (Flu A NEGATIVE); WYNIK UJEMNY DLA WIRUSA GRYPY TYPU B (Flu B POSITIVE); WYNIK UJEMNY DLA WIRUSA RSV (RSV NEGATIVE)**. Wszystkie z 42 próbek ujemnych zostały poprawnie zgłoszone z wynikiem **WYNIK UJEMNY DLA WIRUSA SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 NEGATIVE); WYNIK UJEMNY DLA WIRUSA GRYPY TYPU A (Flu A NEGATIVE); WYNIK UJEMNY DLA WIRUSA GRYPY TYPU B (Flu B NEGATIVE); WYNIK UJEMNY DLA WIRUSA RSV (RSV NEGATIVE)** przy użyciu testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. W tym badaniu nie zaobserwowano żadnego zanieczyszczenia spowodowanego przeniesieniem próbki lub amplikonu.

19.9 Odtwarzalność

Odtwarzalność testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus określono w trzech ośrodkach z użyciem panelu zawierającego 9 elementów, w tym jedną próbkę ujemną, cztery próbki nisko dodatnie (ok. $1,5 \times$ wartość granicy wykrywalności) i cztery próbki średnio dodatnie (ok. $3 \times$ wartość granicy wykrywalności). Próbka ujemna składała się z symulowanej macierzy bez docelowego mikroorganizmu ani docelowej sekwencji RNA. Próbkami dodatnimi były próbki stworzone na potrzeby testu w symulowanej matrycy z użyciem inaktywowanego wirusa NATrol SARS-CoV-2 (ZeptoMetrix), hodowlanych wirusów Influenza A/Idaho/07/2018 i Influenza B/Wisconsin/10/2016 oraz wirusa RSV B/Wash/18537/62.

Badania przeprowadzono w toku sześciu (6) dni przy użyciu trzech (3) serii kartridży testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus w trzech (3) biorących udział ośrodkach przez dwóch (2) operatorów, co dało łącznie 144 obserwacje na element panelu ($3 \text{ ośrodki} \times 2 \text{ operatorów} \times 3 \text{ serie} \times 2 \text{ dni/serię} \times 2 \text{ badania} \times 2 \text{ powtórzenia} = 144 \text{ obserwacje/element panelu}$). Tabela 17 zawiera podsumowanie wyników badania.

Tabela 17. Podsumowanie wyników odtwarzalności — % zgodność

Próbka	Ośrodek 1			Ośrodek 2			Ośrodek 3			% całkowitej zgodności [95% CI]
	Operator 1	Operator 2	Ośrodek	Operator 1	Operator 2	Ośrodek	Operator 1	Operator 2	Ośrodek	
Wynik ujemny	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% (144/144) [97,4–100,0]
SARS-CoV-2 nis. dod.	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% (144/144) [97,4–100,0]
SARS-CoV-2 śr. dod.	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% (144/144) [97,4–100,0]
Wirus grypy typu A nis. dod.	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% (144/144) [97,4–100,0]
Wirus grypy typu A śr. dod.	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% (144/144) [97,4–100,0]
Grypa typu B nis. dod.	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	95,8% 23/24	95,8% 23/24	95,8% 46/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	98,6% (142/144) [95,1–99,6]
Grypa typu B śr. dod.	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 23/23	95,8% 23/24	97,9% 46/47	99,3% (142/143) [96,1–99,9]
RSV nis. dod.	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	95,8% 23/24	100% 24/24	97,9% 47/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	99,3% (143/144) [96,2–99,9]
RSV śr. dod.	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% (144/144) [97,4–100,0]

20 Piśmiennictwo

1. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. Dostęp 9 lutego 2020 r.
2. bioRxiv. (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>) Dostęp 3 marca 2020 r.
3. Petric M, Comanor L, Petti CA. Role of the laboratory in diagnosis of influenza during seasonal epidemics and potential pandemics. *J Infect Dis.* 2006;194:S98-110.
4. Schweiger B, Zadow I, Heckler R, et al. Application of a fluorogenic PCR assay for typing and subtyping of influenza viruses in respiratory samples. *J Clin Micro.* 2000;38:1552-1558.
5. <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>. Dostęp 19 maja 2016 r.
6. <http://www.cdc.gov/RSV/index.html>. Dostęp 14 marca 2013 r.
7. Acero-Bedoya, S., Wozniak, P. S., Sánchez, P. J., Ramilo, O., & Mejias, A. (2019). Recent trends in RSV immunoprophylaxis: clinical implications for the infant. *American journal of perinatology*, 36(S 02), S63-S67.
8. Solomon, D. A., Sherman, A. C., & Kanjilal, S. (2020). Influenza in the COVID-19 Era. *Jama*, 324(13), 1342-1343.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (refer to latest edition). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Dokument M29 (patrz najnowsze wydanie).
11. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006
12. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (26 marca 2012 r.) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

21 Lokalizacja siedziby głównej firmy Cepheid

Siedziba główna firmy

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefon: + 1 408 541 4191
Faks: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Siedziba główna w Europie

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telefon: + 33 563 825 300
Faks: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

22 Wsparcie techniczne

Przed skontaktowaniem się z Centrum wsparcia klienta firmy Cepheid, należy przygotować następujące informacje:

- Nazwa produktu
- Numer serii
- Numer seryjny aparatu
- Komunikaty o błędach (jeśli występują)
- Wersja oprogramowania i numer znacznika serwisowego komputera (w odpowiednim przypadku)

Stany Zjednoczone
















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

Francja

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

Dane kontaktowe wszystkich centrów wsparcia klienta firmy Cepheid są dostępne na naszej stronie internetowej:
www.cepheid.com/en_US/support/contact-us.

23 Tabela symboli

Symbol	Znaczenie
	Numer katalogowy
	Oznaczenie CE — zgodność z normami europejskimi
	Wyrób medyczny diagnostyki <i>in vitro</i>
	Nie używać ponownie
	Kod partii
	Zapoznać się z instrukcją użycia
	Przeostoga
	Producent
	Kraj produkcji
	Zawiera ilość wystarczającą do <i>n</i> testów
	Kontrola
	Data ważności
	Ograniczenie temperatury
	Zagrożenia biologiczne
	Wyłącznie do stosowania z przepisu lekarza



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA
Telefon: + 1 408 541 4191
Faks: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Francja
Telefon + 33 563 825 300
Faks: + 33 563 825 301



24 Historia zmian

Opis zmian: 302-7085, wer. B do wer. C

Przeznaczenie: Aktualizacje instrukcji użycia

Punkt	Opis zmiany
10.1	Dodano instrukcje dotyczące konieczności zapoznania się z ulotką informacyjną podłoża Copan eNAT w celu uzyskania informacji na temat bezpieczeństwa i obsługi, a także konieczności unikania bezpośredniego kontaktu między tiocyjanianem guanidyny a podchlorynem sodu.
16	Poprawiono interpretacje wyników w celu dopasowania do algorytmu ADF opartego na wynikach.
19	Określono wstępny odsetek wyników nieokreślonych i dodano końcowy odsetek wyników nieokreślonych.
24	Zaktualizowano tabelę historii zmian.