

cobas[®] SARS-CoV-2 & Influenza A/B

**Test kwasu nukleinowego do użytku
z systemem cobas[®] Liat[®]**

Do stosowania w diagnostyce in vitro

cobas[®] SARS-CoV-2 & Influenza A/B

P/N: 09211101190

cobas[®] SARS-CoV-2 & Influenza A/B Quality Control Kit

P/N: 09211128190

Spis treści

Przeznaczenie	4
Podsumowanie oraz objaśnienie testu	4
Odczynniki i materiały	6
Odczynniki i kontrole do testu cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B	6
Przechowywanie i użytkowanie odczynników	9
Wymagane materiały dodatkowe.....	10
Wymagane urządzenia i oprogramowanie	10
Wymagania dotyczące środków ostrożności i użytkowania.....	11
Ostrzeżenia i środki ostrożności	11
Pobieranie, transport i przechowywanie próbek	12
Pobieranie próbek	12
Transport i przechowywanie.....	12
Instrukcja użytkowania.....	12
Uwagi proceduralne.....	13
Wykonywanie testu cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B.....	13
Procedura testu	14
Walidacja serii próbek testu cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B	15
Materiały wymagane do procedury „Walidacja serii”	15
Przygotuj i oznacz próbkę kontroli ujemnej.....	15
Przebieg pracy „Walidacja serii” próbek testu.....	16
Przygotuj próbkę kontroli dodatniej cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B i wykonaj walidację serii	18
Przeprowadzanie dodatkowych przebiegów kontroli	21
Wyniki	23
Kontrola jakości oraz interpretacja wyników.....	23
Ograniczenia metody.....	25

Niekliniczna ocena skuteczności – SARS-CoV-2	26
Kluczowe parametry wiarygodności testu	26
Czułość analityczna	26
Rekatywność/reprezentatywność	27
Reaktywność krzyżowa	28
Reaktywność krzyżowa z SARS-CoV-1	28
Współzakażenie (inhibicja kompetycyjna)	29
Ocena skuteczności klinicznej – SARS-CoV-2	29
Skuteczność niekliniczna – wirus grypy A/B	32
Czułość analityczna	32
Odtwarzalność	32
Rekatywność/reprezentatywność	34
Reaktywność krzyżowa	35
Drobnoustroje zakłócające	36
Substancje wpływające na wynik testu	37
Badania kliniczne – wirus grypy A/B	39
Kody odrzucenia	40
Dodatkowe informacje	42
Najważniejsze cechy testu	42
Oznaczenia	43
Pomoc techniczna	45
Wytwórca i dystrybutorzy	45
Znaki towarowe i patenty	45
Copyright	45
Piśmiennictwo	46
Wersja dokumentu	47

Przeznaczenie

Test kwasu nukleinowego **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B** do stosowania w systemie **cobas® Liat® (cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B)** to zautomatyzowany, jakościowy test typu multipleks RT-PCR w czasie rzeczywistym przeznaczony do szybkiego równoczesnego wykrywania i różnicowania *in vitro* RNA wirusa SARS-CoV-2, wirusa grypy typu A oraz wirusa grypy typu B w pobranych przez pracowników służby zdrowia wymazach z nosa i próbkach wymazu z nosogardła oraz w wymazach z nosa pobranych samodzielnie (pobranych w ośrodku na podstawie instrukcji pracownika służby zdrowia) od osób podejrzewanych przez ich dostawcę opieki zdrowotnej o wirusowe zakażenie dróg oddechowych zgodne z COVID-19. Kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe w wyniku zakażenia wirusem grypy i SARS-CoV-2 mogą być zbliżone.

Test **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B** jest przeznaczony do stosowania w wykrywaniu i różnicowaniu wirusów SARS-CoV-2, wirusa grypy typu A oraz wirusa grypy typu B w próbkach klinicznych i nie jest przeznaczony do wykrywania wirusa grypy typu C. RNA wirusów SARS-CoV-2, grypy typu A i grypy typu B podczas zakażenia generalnie można wykryć w próbkach z górnych dróg oddechowych. Wyniki dodatnie wskazują na aktywne zakażenie, ale nie wykluczają zakażenia bakteryjnego lub współzakażenia innymi patogenami niewykrywanymi przez test. Do określenia statusu zakażenia pacjenta konieczna jest korelacja kliniczna z wywiadem pacjenta oraz innymi informacjami diagnostycznymi. Wykrywany czynnik może nie być definitywną przyczyną choroby.

Wyniki ujemne nie wykluczają zakażenia wirusami SARS-CoV-2, grypy typu A lub grypy typu B i nie powinny być stosowane jako jedyna podstawa rozpoznania, leczenia lub innych decyzji dotyczących postępowania z pacjentem. Wyniki ujemne należy porównać z obserwacjami klinicznymi, wywiadem pacjenta i/lub informacjami epidemiologicznymi.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas interpretacji wyników ujemnych uzyskanych od osób, które nie wykazują klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych związanych z wirusowym zakażeniem dróg oddechowych w chwili pobrania próbki. Wyniki ujemne od osób bezobjawowych nie mogą stanowić definitywnego dowodu na to, że dana osoba nie miała kontaktu z wirusami SARS-CoV-2 lub grypy, i że nie została zakażona żadnym z tych wirusów.

Test **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B** jest przeznaczony do stosowania przez pracowników służby zdrowia lub przeszkolonych operatorów zaznajomionych z obsługą systemu **cobas® Liat®** w miejscu opieki nad pacjentem (ang. *Point of Care*, POC) lub w laboratorium klinicznym.

Podsumowanie oraz objaśnienie testu

Informacje podstawowe

Choroba wywoływana koronawirusem 2019 (COVID-19) to schorzenie dróg oddechowych wywołane przez nowo poznanego koronawirusa ludzkiego, nazwane przez Światową Organizację Zdrowia (WH) SARS-CoV-2 (zespół ostrej niewydolności oddechowej spowodowanej koronawirusem 2)¹⁻³. Choroba COVID-19 została uznana za sytuację wyjątkową dotyczącą zdrowia publicznego o zasięgu międzynarodowym i jest pierwszą pandemią wywołaną przez koronawirusa^{4, 5}. Wśród ogólnoświatowych obaw związanych z COVID-19, nieustannie rozprzestrzeniają się wirusy grypy typu A i B, również wywołujące ostrą niewydolność dróg oddechowych. COVID-19 i grypa to choroby potencjalnie śmiertelne prowadzące do znacznej zachorowalności i śmiertelności na całym świecie⁶.

U osób podejrzewanych o zakażenie dróg oddechowych ważne jest szybkie i dokładne rozpoznanie oraz rozróżnienie pomiędzy zakażeniem SARS-CoV-2 a grypą. Sezonowość COVID-19 i grypy nakłada się, a objawy kliniczne obu chorób mogą być podobne, od bezobjawowego lub łagodnego przebiegu „typu grypowego” (objawy takie jak gorączka, kaszel, duszność lub mięśnioból) u większości osób do zagrażającego życiu⁷⁻⁹. Powszechne obecnie wprowadzanie szybkich, wykonywanych w miejscach opieki zdrowotnej testów wykrywających grypę podkreśla konieczność szybkiego i dokładnego wykrywania¹⁰. Szybkie i wiarygodne wykrywanie zarówno SARS-CoV-2, jak i grypy, może być pomocne w podejmowaniu szybkich decyzji medycznych, ułatwić działania mające na celu kontrolę zakażeń, promować skuteczne wykorzystanie

zasobów, optymalizować stosowanie terapii celowanych i kontroli zakażeń oraz ograniczyć przeprowadzanie dodatkowych testów lub procedur^{11, 12}.

Objaśnienie testu

Oznaczenie **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B wykorzystuje reakcję łańcuchową polimerazy odwrotnej transkryptazy (ang. *Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) w czasie rzeczywistym do szybkiego (ok. 20 minut) wykrywania i rozróżniania między wirusami SARS-CoV-2, wirusem grypy typu A oraz wirusem grypy typu B w wymazach z nosogardła i nosa. Automatyzacja, małe wymiary i prosty w użyciu interfejs systemu **cobas**® Liat® umożliwiają wykonywanie tego testu w POC lub laboratoriach klinicznych.

Zasady procedury

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B test jest przeprowadzany na **cobas**® Liat® analizatorze, który automatyzuje i integruje oczyszczanie próbki, amplifikację kwasu nukleinowego i wykrywanie sekwencji docelowej w próbkach biologicznych przy użyciu testów PCR w czasie rzeczywistym. Sekwencjami docelowymi są niestrukturalny region ORF1 a/b oraz geny białka nukleokapsydu unikalne dla SARS-CoV-2, silnie zakonserwowany ewolucyjnie region genu macierzy wirusa grypy typu A oraz gen białka niestrukturalnego wirusa grypy typu B. Dołączona jest również wewnętrzna kontrola procesu (ang. *Internal Process Control*, IPC). IPC jest obecna w celu kontroli odpowiedniego przetwarzania wirusa docelowego podczas kroków oczyszczania próbki i amplifikacji kwasu nukleinowego oraz do monitorowania obecności inhibitorów w procesach RT-PCR.

Odczynniki i materiały

Materiały dostarczone dla testu cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B patrz Tabela 1 oraz Tabela 2. Informacje dotyczące obchodzenia się z odczynnikami i ich przechowywanie, patrz Tabela 3. Materiały wymagane, ale niedostarczone patrz Tabela 4 i Tabela 5.

Informacje dotyczące zagrożeń związanych z produktem zawierają rozdziały **Odczynniki i materiały** oraz **Wymagania dotyczące środków ostrożności i użytkowania**.

Odczynniki i kontrole do testu cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B

Wszystkie nieotwarte próbki oznaczenia i kontrole należy przechowywać zgodnie z zaleceniami, patrz Tabela 1 do Tabela 3.

Tabela 1: cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Przechowywać w temperaturze 2–8°C 20 testów (P/N 09211101190) 20 pipet do przenoszenia 1 karta kodu kreskowego ulotki dołączonej do opakowania		
Odczynniki w próbce testu cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B	Skład odczynników	Symbol bezpieczeństwa i ostrzeżenie ^a
Wewnętrzna kontrola procesu cobas® Liat®	Bufor TRIS buffer, tween-80, glikol polietylenowy, EDTA, < 0,001% wyjściowego bakteriofaga MS2 (inaktywowany), 0,002% nośnika RNA, 0,01% substancji konserwującej ProClin® 300 ^b	EUH210 Karta charakterystyki dostępna na żądanie. EUH208 Zawiera masę reakcyjną: 5-chloro-2-metylo-4-izotiazolin-3-onu [WE nr 247-500-7] i 2-metylo-2H-izotiazol-3-onu [WE nr 220-239-6] (3:1) Może powodować wystąpienie reakcji alergicznej.
Proteinaza K	100% proteinaza K	Nie dotyczy
Szklane cząstki magnetyczne cobas® Liat®	Szklane cząstki o właściwościach magnetycznych	Nie dotyczy

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B

Przechowywać w temperaturze 2–8°C

20 testów (P/N 09211101190)

20 pipet do przenoszenia

1 karta kodu kreskowego ulotki dołączonej do opakowania

Odczynniki w próbce testu cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B	Skład odczynników	Symbol bezpieczeństwa i ostrzeżenie ^a
Bufor do lizy cobas® Liat®	Kwas cytrynowy, fosforan sodu, 42,6% izotiocyanianu guanidyny ^b , 5% eteru monododecyłowego glikolu dekaetylenowego ^b , ditiotritol	NIEBEZPIECZEŃSTWO H302 + H332 Działa szkodliwie po połknięciu i w następstwie wdychania. H314 Powoduje poważne oparzenia skóry oraz uszkodzenia oczu. H412 Działa szkodliwie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki. EUH032 W kontakcie z kwasami uwalnia bardzo toksyczne gazy. P261 Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy. P273 Unikać uwolnienia do środowiska. P280 Stosować rękawice ochronne/odzież ochronną/ochronę oczu/ochronę twarzy. P303 + P361 + P353: W PRZYPADKU KONTAKTU ZE SKÓRĄ (lub z włosami): natychmiast zdjąć całą skażoną odzież. Spłukać skórę pod strumieniem wody. P304 + P340 + P310 W PRZYPADKU DOSTANIA SIĘ DO DRÓG ODDECHOWYCH: wyprowadzić lub wynieść poszkodowanego na świeże powietrze i zapewnić mu warunki do swobodnego oddychania. Natychmiast skontaktować się z OŚRODKIEM ZATRUĆ/lekarzem. P305 + P351 + P338 + P310 W PRZYPADKU DOSTANIA SIĘ DO OCZU: ostrożnie płukać wodą przez kilka minut. Wyjąć soczewki kontaktowe, jeżeli są i można je łatwo usunąć. Nadal płukać. Natychmiast skontaktować się z OŚRODKIEM ZATRUĆ/lekarzem. 593-84-0 Tiocyjanian guanidyny 9002-92-0 Brij 35
Bufor płuczący cobas® Liat®	Glicyna, fluorek potasu, 0,01% substancji konserwującej ProClin® 300	Nie dotyczy

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Przechowywać w temperaturze 2–8°C 20 testów (P/N 09211101190) 20 pipet do przenoszenia 1 karta kodu kreskowego ulotki dołączonej do opakowania		
Odczynniki w próbówce testu cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B	Skład odczynników	Symbol bezpieczeństwa i ostrzeżenie ^a
Bufor do elucji cobas® Liat®	Terhaloza, bufor TRIS, siarczan magnezu, albumina surowicy wołowej, 0,01% konserwant ProClin® 300 ^b	EUH210 Karta charakterystyki dostępna na żądanie. EUH208 Zawiera masę reakcyjną: 5-chloro-2-metylo-4-izotiazolin-3-onu [WE nr 247-500-7] i 2-metylo-2H-izotiazol-3-onu [WE nr 220-239-6] (3:1) Może powodować wystąpienie reakcji alergicznej.
Odczynnik Master Mix-1 cobas® Liat® SARS-CoV-2 & Influenza A/B	Tween-80, bufor TRIS, trehaloza, chlorek potasu, albumina surowicy wołowej, dATP, dCTP, dGTP, dUTP, 0,01% konserwant ProClin® 300 ^b , < 0,001% startery wiodące wirusa SARS-CoV-2, wirusa grypy A, wirusa grypy B oraz wewnętrznej kontroli procesu	EUH210 Karta charakterystyki dostępna na żądanie. EUH208 Zawiera masę reakcyjną: 5-chloro-2-metylo-4-izotiazolin-3-onu [WE nr 247-500-7] i 2-metylo-2H-izotiazol-3-onu [WE nr 220-239-6] (3:1) Może powodować wystąpienie reakcji alergicznej.
Odczynnik Master Mix-2 cobas® Liat® SARS-CoV-2 & Influenza A/B	Tween-80, tween-20, bufor TRIS, glicerol, chlorek potasu, EDTA, ditiotreititol, < 0,01% polimerazy Z05 z aptamerem, 0,23% odwrotnej transkryptazy MMLV	Nie dotyczy
Odczynnik Master Mix-3 cobas® Liat® SARS-CoV-2 & Influenza A/B	Tween-80, bufor TRIS, EDTA, trehaloza, chlorek potasu, albumina surowicy wołowej, < 0,001% startery wiodące SARS-CoV-2, wirusa grypy A, wirusa grypy B oraz wewnętrznej kontroli procesu, < 0,01% znakowanych barwnikami fluorescencyjnymi sond wirusa SARS-CoV-2, wirusa grypy A, wirusa grypy B oraz wewnętrznej kontroli procesu, 0,004% polimerazy DNA Taq DSC 2.0, 0,01% środka konserwującego ProClin® 300 ^b	EUH210 Karta charakterystyki dostępna na żądanie. EUH208 Zawiera masę reakcyjną: 5-chloro-2-metylo-4-izotiazolin-3-onu [WE nr 247-500-7] i 2-metylo-2H-izotiazol-3-onu [WE nr 220-239-6] (3:1) Może powodować wystąpienie reakcji alergicznej.

^a Oznakowanie bezpieczeństwa produktu jest zgodne przede wszystkim z wytycznymi GHS UE.

^b Substancja lub mieszanina niebezpieczna.

Tabela 2: cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Quality Control Kit

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Quality Control Kit Przechowywać w temperaturze 2–8°C (P/N 09211128190) 11 pipet do przenoszenia 1 karta kodu kreskowego zestawu kontroli			
Elementy zestawu	Skład odczynników	Ilość na zestaw	Symbol bezpieczeństwa i ostrzeżenie ^a
Kontrola dodatnia cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B SARS-CoV-2 (+) C (P/N 09212078001)	Bufor TRIS, EDTA, < 0,003% Poly rA (syntetycznego), < 0,01% niezakaźnego DNA plazmidowego (bakteryjnego) zawierającego sekwencję SARS-CoV-2, < 0,05% azydek sodu	3 × 0,25 ml	Nie dotyczy
Kontrola dodatnia cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B FLU A/B (+) C (P/N 07758448001)	Chlorek magnezu, glikol polietylenowy, albumina z surowicy wołowej, sól fizjologiczna w buforze fosforanowym, < 0,01% Poly rA, (syntetycznego), 5% niezakaźny wyjściowy wirusa grypy AH1, 1% niezakaźny wyjściowy wirus grypy B (drobnoustrój oczyszczony i dezaktywowany chemicznie), < 0,01% konserwant ProClin® 300 ^b , czerwień fenolowa	3 × 10 µl	 EUH210 Karta charakterystyki dostępna na żądanie. EUH208 Zawiera masę reakcyjną: 5-chloro-2-metylo-4-izotiazolin-3-onu [WE nr 247-500-7] i 2-metylo-2H-izotiazol-3-onu [WE nr 220-239-6] (3:1) Może powodować wystąpienie reakcji alergicznej.
cobas® Dilution UTM Dilution UTM (-) C (P/N 08053669001)	Nie dotyczy	3 × 0,3 ml	Nie dotyczy

^a Oznakowanie bezpieczeństwa produktu jest zgodne przede wszystkim z wytycznymi GHS UE.

^b Substancja lub mieszanina niebezpieczna.

Przechowywanie i użytkowanie odczynników

Odczynniki należy przechowywać i użytkować zgodnie z informacjami, które prezentuje Tabela 3.

Nie zamrażać materiałów wymienionych poniżej. Nie należy otwierać opakowania indywidualnej probówki testu, dopóki operator nie będzie gotowy do przeprowadzenia testu.

Tabela 3: Przechowywanie i użytkowanie odczynników

Odczynnik	Temperatura przechowywania	Czas przechowywania
cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B	2–8°C	Zachowuje trwałość do momentu upływu wskazanej daty ważności.
cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Quality Control Kit	2–8°C	Zachowuje trwałość do momentu upływu wskazanej daty ważności.

Wymagane materiały dodatkowe

Tabela 4: Materiały wymagane, ale niedostarczone

Zestaw do pobierania próbek	P/N
Zestawy do pobierania wymazu z nosogardła: Wymazówka z elastyczną minikońcówką FLOQSwab™ z podłożem Universal Transport Media™ (UTM-RT®) firmy Copan Diagnostics. LUB Zestaw BD™ Universal Viral Transport (UVT) 3-mL z elastyczną końcówką z wymazówką.	305C 220531
Zestawy do pobierania wymazu z nosa: Wymazówka ze standardową końcówką FLOQSwab™ z podłożem Universal Transport Media™ (UTM-RT®) firmy Copan Diagnostics. LUB Zestaw do pobierania uniwersalnego systemu transportowego próbek wirusowych BD™ (UVT) o pojemności 3 ml ze standardową końcówką kłaczkową.	306C 220528
Thermo Fisher™ Scientific Remel™ M4RT Thermo Fisher™ Scientific Remel™ M4 Thermo Fisher™ Scientific Remel™ M5 Thermo Fisher™ Scientific Remel™ M6	R12565, R12566, R12567 R12550 R12555 R12563, R12568, R12569

Wymagane urządzenia i oprogramowanie

W aparatach zainstalowano oprogramowanie systemowe **cobas® Liat®**.

Tabela 5: Wyposażenie i oprogramowanie wymagane, lecz niedostarczane

Wyposażenie i oprogramowanie
Analizator cobas® Liat® (P/N 07341920190) W tym oprogramowanie systemowe cobas® Liat® (podstawowe) wersja 3.2 lub wyższa
cobas® SARS CoV-2 & Influenza A/B Assay Script w wersji 1.0 lub nowszej

Uwaga: dodatkowe informacje dotyczące analizatora **cobas® Liat®** patrz instrukcja obsługi systemu **cobas® Liat®** (w przypadku oprogramowania w wersji 3.2, patrz podręcznik użytkownika).

Wymagania dotyczące środków ostrożności i użytkowania

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- Do stosowania w diagnostyce *in vitro*.
- Przed użyciem testu **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B operator powinien uważnie przeczytać instrukcję użytkowania oraz instrukcji użytkowania systemu **cobas**® Liat® (w przypadku oprogramowania w wersji 3.2, patrz podręcznik użytkownika).
- Wszystkie próbki biologiczne, w tym użyte próbówki i pipety do przenoszenia testu **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B, należy traktować jako mogące przenosić czynniki zakaźne. Często nie wiadomo, które próbki mogą być zakaźne i z tego powodu wszystkie próbki biologiczne należy traktować stosując uniwersalne środki ostrożności. Wytyczne postępowania z próbkami są dostępne w Ośrodkach Zwalczenia i Zapobiegania Chorobom w USA (ang. *U.S. Centers for Disease Control Prevention*) oraz w Instytucie Norm Klinicznych i Laboratoryjnych (ang. *Clinical and Laboratory Standards Institute*) oraz Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*)^{13–17}.
- Należy przestrzegać procedur bezpieczeństwa danej instytucji dotyczących pracy ze środkami chemicznymi i postępowania z próbkami biologicznymi.
- Jeżeli zakażenie nowym wirusem grypy typu A jest podejrzewane na podstawie aktualnych klinicznych i epidemiologicznych kryteriów wynikających z badań populacji, zalecanych przez organy zdrowia publicznego, próbki powinny zostać pobrane z zastosowaniem środków ostrożności właściwych dla kontroli zakażenia nowymi zjadliwymi wirusami grypy i wysłane do lokalnych wydziałów zdrowia w celu ich zbadania. W takich przypadkach nie należy podejmować prób hodowli wirusów, o ile nie jest dostępne laboratorium BSL-3 do przyjęcia i hodowli próbek.
- Nie należy używać uszkodzonej próbówki testu **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B.
- Nie należy używać próbówki testu **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B, która upadła po wyjęciu jej z torebki foliowej.
- Nie otwierać korka próbówki testu **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B w trakcie lub po oznaczaniu w analizatorze **cobas**® Liat.
- W celu zapoznania się z dodatkowymi ostrzeżeniami, środkami ostrożności i procedurami mającymi na celu zmniejszenie ryzyka kontaminacji analizatora **cobas**® Liat®, należy skonsultować się z aktualną instrukcją obsługi systemu **cobas**® Liat® (w przypadku oprogramowania w wersji 3.2 zapoznać się z podręcznikiem użytkownika).
- Zutylizować zużytą próbówkę testu **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B, pipetę i próbówkę z próbką zgodnie z wytycznymi bezpieczeństwa danej instytucji dotyczącymi materiałów niebezpiecznych.
- Karty charakterystyki są dostępne na żądanie w miejscowym przedstawicielstwie firmy Roche.
- Ze względu na wysoką czułość testu w analizatorze **cobas**® Liat®, zanieczyszczenie obszaru roboczego analizatora poprzednimi próbkami dodatnimi może spowodować uzyskanie wyników fałszywie dodatnich. Z próbkami należy pracować, przestrzegając standardowych procedur laboratoryjnych. Należy wyczyścić urządzenia i sąsiadujące powierzchnie zgodnie z instrukcjami podanymi w części dotyczącej czyszczenia w instrukcji obsługi systemu **cobas**® Liat® (w przypadku oprogramowania w wersji 3.2 zapoznać się z podręcznikiem użytkownika). Jeśli na powierzchni analizatora **cobas**® Liat® dojdzie do rozlania płynu, należy postępować zgodnie z odpowiednimi instrukcjami zamieszczonymi w instrukcji obsługi systemu **cobas**® Liat® w celu przeprowadzenia czyszczenia (w przypadku oprogramowania w wersji 3.2 zapoznać się z podręcznikiem użytkownika).
- Pobranie próbek należy wykonać z użyciem wymaganych wymazówek, patrz Tabela 4. Nieodpowiednie lub niewłaściwe pobieranie, przechowywanie i transport próbki może spowodować uzyskanie nieprawidłowych lub nieważnych wyników testu.
- Stosować wyłącznie pipety do przenoszenia znajdujące się w zestawie testu **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B oraz w zestawie do kontroli jakości **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B. Stosowanie innych pipet do przenoszenia może prowadzić do uzyskania nieważnych wyników.

- Konieczne jest stosowanie dobrej praktyki laboratoryjnej i dokładne przestrzeganie procedur wyszczególnionych w niniejszej instrukcji użytkowania. Podczas pracy z próbkami i odczynnikami należy nosić rękawiczki laboratoryjne, fartuch oraz osłonę oczu. Aby uniknąć zanieczyszczenia, rękawiczki należy zmieniać za każdym razem pomiędzy pracą z próbkami, probówką testu **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B** oraz zestawem do kontroli jakości **cobas® SARS-CoV-2 Quality Control Kit**.
- Po pracy z próbkami i zestawami odczynników należy zdjąć rękawiczki i dokładnie umyć ręce.

Pobieranie, transport i przechowywanie próbek

Uwaga: ze wszystkimi próbkami należy obchodzić się jak z materiałem potencjalnie zakaźnym. Nie należy używać wymazówek wykonanych z bawełny lub alginianu wapnia ani wymazówek z drewnianymi uchwytami.

Pobieranie próbki

- Materiał należy pobrać, używając jałowej wymazówki flokowanej z końcówką syntetyczną (np. Dacron, nylon lub rayon), zgodnie z instrukcjami producenta i/lub standardową techniką pobierania z wykorzystaniem 3 ml podłoża transportowego do wirusów.

Transport i przechowywanie

Transport pobranych próbek musi odbywać się zgodnie ze wszystkimi stosownymi przepisami dotyczącymi transportu czynników zakaźnych. Probki należy przetransportować i zbadać tak szybko, jak to tylko możliwe po ich pobraniu.

- Jeśli wymagany jest transport, próbki muszą zostać zapakowane, wysłane i transportowane zgodnie z bieżącym dodatkiem do przepisów dotyczących transportu towarów niebezpiecznych Międzynarodowego Stowarzyszenia Transportu Lotniczego (IATA). Przy wysyłaniu próbek potencjalnie zawierających wirusy SARS-CoV-2 lub grypy należy przestrzegać przepisów transportowych dla substancji biologicznych UN 3373, kategoria B. Probki przechowywać w temperaturze 2–8°C i transportować w nocy na lodzie. Jeśli próbka jest zamrożona w temperaturze $\leq -70^{\circ}\text{C}$, transportować w nocy na suchym lodzie.
- Probki przeniesione do probówki oznaczenia **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B** powinny zostać oznaczone w analizatorze najszybciej, jak to możliwe. Po dodaniu próbki do probówki oznaczenia **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B** probówkę można przechowywać w temperaturze pokojowej do 4 godzin.
- Probki pobrane do podłoża transportowego (UTM-RT® lub UVT, M4, M4RT, M5 i M6) można przechowywać do 4 godzin w temperaturze pokojowej a następnie do 72 godziny w temperaturze 2–8°C, jeśli nie jest możliwe natychmiastowe wykonanie testu. Zamrażanie w temperaturze -70°C lub niższej (i transportowanie w suchym lodzie) jest wymagane w przypadku przechowywania próbek lub transportowania przez ponad 72 godzin przed ich dodaniem do probówki testu w celu przeprowadzenia badania.

Instrukcja użytkowania

Uwagi proceduralne

- Nie stosować probówki testu **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B oraz zestawu do kontroli jakości **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B po upływie ich daty ważności.
- Nie używać powtórnie probówek testu i pipet do przenoszenia. Są one przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku.
- Szczegółowe informacje dotyczące obsługi i rutynowego czyszczenia aparatów, patrz instrukcja obsługi systemu **cobas**® Liat® (w przypadku wersji oprogramowania 3.2, patrz podręcznik użytkownika).

Wykonywanie testu **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B

Użyć pipety do przenoszenia do wprowadzenia około 0,2 ml próbki do probówki testu **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B. Analizator **cobas**® Liat® dostosuje objętość próbki w razie wprowadzenia jej większej objętości.

Zawsze zachować ostrożność podczas przenoszenia próbek z probówki do pobierania do probówki testu.

Do transferu próbek używać pipet do przenoszenia dołączonych do zestawu.

Zawsze użyć nowej pipety do przenoszenia do każdej próbki.

Procedurę wykonywania testu opisano szczegółowo w instrukcji obsługi systemu **cobas**® Liat® (w przypadku wersji oprogramowania 3.2, patrz podręcznik użytkownika). Rysunek 1 podsumowuje tę procedurę.

Procedura testu

Rysunek 1: Procedura testu cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B

Przebieg „Walidacja serii”

1	Uruchom system i zaloguj się
2	Zaopatrzyć się w probówki kontroli i testu
3	W Menu oznaczeń, wybierz „Nowa partia”
4	Zeskanuj kod kreskowy na karcie kodu kreskowego ID ulotki dołączonej do opakowania
5	Zeskanuj i oznacz kontrolę ujemną
6	Zeskanuj i oznacz kontrolę dodatnią

Przebieg testu cobas® SARS CoV-2 & Influenza A/B

1	Uruchom system i zaloguj się
2	Zaopatrzyć się w probówki próbek i testu
3	W menu głównym wybierz „Uruchom oznaczenie”
4	Zeskanuj kod kreskowy probówki testu cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B
5	Zeskanuj lub wprowadź ID próbki
6	Używając pipety do przenoszenia dodaj próbkę do probówki testu cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B i zamknij ponownie probówkę
7	Zeskanuj ponownie kod kreskowy probówki testu cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B
8	Rozpocznij przebieg
9	Przejrzyj wyniki*
10	Wyładuj i zutylizuj zużytą probówkę testu cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B

* Szczegółowe informacje dotyczące przesyłania danych do systemu LIS, patrz instrukcja obsługi systemu cobas® Liat® (w przypadku wersji oprogramowania 3.2, patrz podręcznik użytkownika).

Walidacja serii próbowki testu cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B

Przed użyciem nowej serii próbek testu **cobas®** SARS-CoV-2 & Influenza A/B, w analizatorze **cobas®** Liat® musi zostać wykonana procedura „Walidacja serii” w celu walidacji serii próbowki testu **cobas®** SARS-CoV-2 & Influenza A/B w danym ośrodku. Procedura obejmuje oznaczanie próbek kontroli ujemnej i kontroli dodatniej.

Uwaga: szczegółowe informacje dotyczące obsługi, patrz instrukcja obsługi systemu **cobas®** Liat® (w przypadku wersji oprogramowania 3.2, patrz podręcznik użytkownika).

Materiały wymagane do procedury „Walidacja serii”

Z zestawu próbowki testu **cobas®** SARS-CoV-2 & Influenza A/B:

- Karta kodu kreskowego ulotki dołączonej do opakowania: zawarta w opakowaniu zestawu próbowki testu **cobas®** SARS-CoV-2 & Influenza A/B. Ten kod kreskowy jest swoisty dla serii; porównaj numer serii znajdujący się obok kodu kreskowego na karcie z numerem serii na próbkach testu **cobas®** SARS-CoV-2 & Influenza A/B.
- 2 próbki testu **cobas®** SARS-CoV-2 & Influenza A/B
- 2 pipety do przenoszenia.

Z zestawu do kontroli jakości **cobas®** SARS-CoV-2 & Influenza A/B:

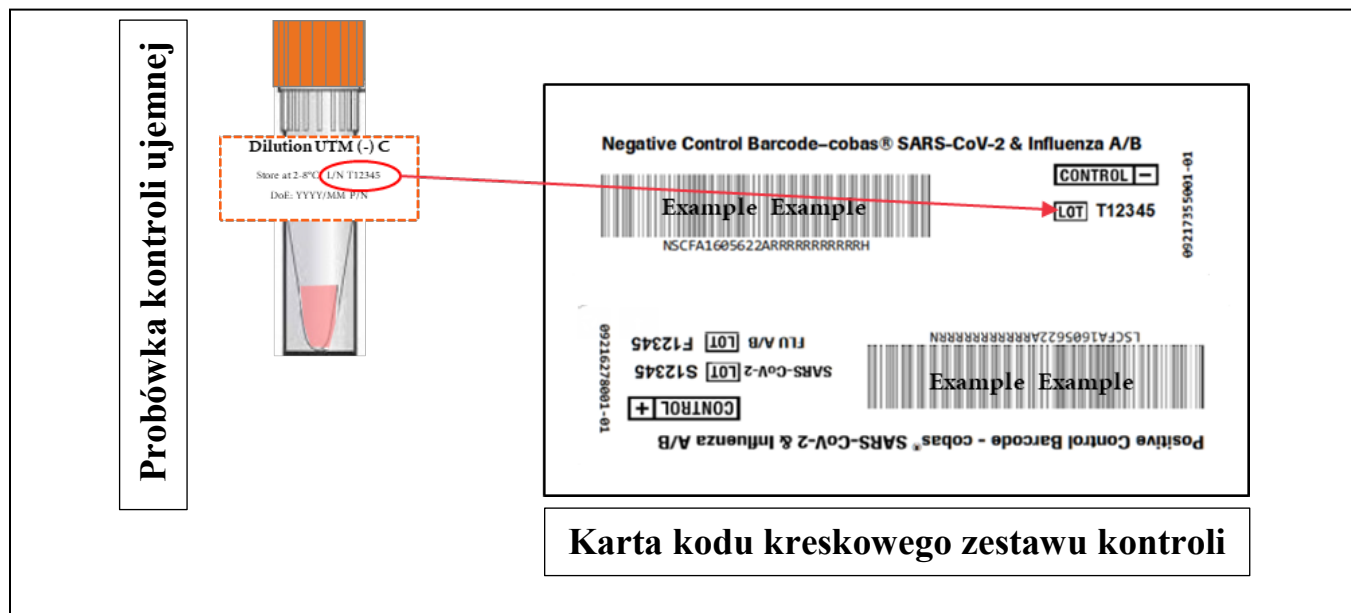
- Kontrola ujemna: Kod kreskowy kontroli ujemnej (patrz karta kodu kreskowego zestawu kontroli), 1 próbka Dilution UTM-RT® (stosowana jako próbka kontroli ujemnej)
- Kontrola dodatnia: Kod kreskowy kontroli dodatniej (patrz karta kodu kreskowego zestawu kontroli), 1 próbka kontroli dodatniej **cobas®** SARS-CoV-2 Positive Control, 1 próbka kontroli dodatniej **cobas®** Influenza A/B Positive Control.
- 1 pipeta do przenoszenia

Przygotuj i oznacz próbkę kontroli ujemnej

Wymagane materiały:

- Kod kreskowy ulotki dołączonej do opakowania na karcie kodu kreskowego ulotki dołączonej do opakowania znajdującej się w opakowaniu próbowki testu **cobas®** SARS-CoV-2 & Influenza A/B
- Kod kreskowy kontroli ujemnej na karcie kodu kreskowego zestawu kontroli
- 1 próbka Dilution UTM-RT®
- 1 próbka testu **cobas®** SARS-CoV-2 & Influenza A/B z tej serii
- 1 pipeta do przenoszenia

Uwaga: kierując się informacjami, które zawiera Rysunek 2, dopasuj numer serii (L/N) etykiety próbki Dilution UTM-RT® do numeru serii (L01) etykiety kodu kreskowego kontroli ujemnej umieszczonego na karcie kodu kreskowego zestawu kontroli, a następnie użyj kodu kreskowego kontroli ujemnej (na karcie kodu kreskowego zestawu kontroli) jako ID próbki podczas przeprowadzania przebiegu kontroli ujemnej.

Rysunek 2: Schemat prezentujący etykietę z kodem kreskowym próbówki kontroli ujemnej i zestawu kontroli

Przebieg pracy „Walidacja serii” próbówki testu

1. Naciśnij przycisk wł./wył. zasilania, aby uruchomić analizator **cobas® Liat®**.
2. Na ekranie analizatora **cobas® Liat®** wybierz **Zaloguj**.
3. Po wyświetleniu komunikatu wprowadź nazwę użytkownika i wybierz **OK**.
4. Po wyświetleniu komunikatu wprowadź hasło i wybierz **OK**.

Uwaga: może zostać wyświetlona prośba o potwierdzenie przeczytania podręcznika użytkownika (tj. instrukcja obsługi lub podręcznik użytkownika systemu **cobas® Liat®**).

5. Wybierz **Menu oznaczeń** w menu głównym analizatora **cobas® Liat®**.
6. Wybierz **Nowa partia** na dole listy.
7. Po wyświetleniu komunikatu **Zeskanuj ID wkładki** wybierz **Skanuj** i zeskanuj kartę kodu kreskowego ID ulotki dołączonej do opakowania testu **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B**. Upewnij się, że czerwone światło skanera znajduje się na całym kodzie kreskowym.

Uwaga: może zostać wyświetlony komunikat z prośbą o potwierdzenie instrukcji obsługi.

8. Po wyświetleniu komunikatu **Zeskanuj ID kon. ujemnej** wybierz **Skanuj** i zeskanuj kartę kodu kreskowego kontroli ujemnej dołączoną do zestawu kontroli. Upewnij się, że czerwone światło skanera znajduje się na całym kodzie kreskowym. Następnie analizator **cobas® Liat®** wyświetli komunikat **Dodaj kontrolę uj. i zeskanuj ID próbówki**.
9. Trzymaj pionowo probówkę kontroli ujemnej i lekko stuknij na płaską powierzchnię, aby zebrać ciecz na dnie próbówki. Sprawdź wzrokowo, czy na dnie próbówki Dilution UTM-RT® zgromadziła się ciecz.
10. Otwórz torebkę foliową próbówki testu **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B** (z partii do dodania) i wyjmij zawartość.

11. Użyj dołączonej w torebce pipety do przenoszenia, aby dodać kontrolę ujemną do próbówki testu **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube**. Mocno ściśnij bańkę pipety, aż bańka będzie całkowicie płaska, następnie włóż końcówkę pipety do płynu i pobierz próbkę powoli zwalniając bańkę.

Uwaga: do przenoszenia kontroli i próbek do próbówki testu cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B używaj wyłącznie pipety do przenoszenia dołączonej w torebce próbówki testu cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B.

12. Ostrożnie zdejmij korek próbówki testu **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B** i włóż pipetę do otworu. Umieść końcówkę pipety blisko dna otwartego segmentu.
13. Powoli ściśnij bańkę, aby opróżnić zawartość pipety do próbówki testu **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B**. Unikaj tworzenia pęcherzyków w próbce. Nie zwalnij bańki pipety, gdy pipeta nadal znajduje się w próbówce testu **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B**.

Uwaga: uważaj, aby nie przebić dna próbówki testu cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B lub uszczelnienia na dnie próbki. Jeżeli jedno z nich zostanie uszkodzone, należy wyrzucić zarówno próbówkę testu cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B, jak i pipetę do przenoszenia i ponownie rozpocząć procedurę testu z nową pipetą i próbówką testu cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B.

14. Zakręć z powrotem korek na próbówce testu **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B**. Wyrzuć pipetę do przenoszenia jako materiał stwarzający zagrożenie biologiczne.
15. Wybierz **Skanuj** i umieść próbówkę testu **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B** poziomo na stole pod czytnikiem kodu kreskowego tak aby czerwone światło skanera było na całym kodzie kreskowym. Drzwiczki do wprowadzania próbówki u góry analizatora **cobas® Liat®** zostaną otwarte automatycznie po odczytaniu kodu kreskowego.
16. Wyjmij próbówkę testu **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B** i natychmiast włóż próbówkę testu **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B** do analizatora **cobas® Liat®**, aż rozlegnie się kliknięcie świadczące że próbówka znalazła się na swoim miejscu.

Uwaga: próbówka testu cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B pasuje tylko w jeden sposób – strona z wyłobieniem próbówki testu cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B musi być po lewej stronie, gdy korek jest u góry.

17. Jeżeli próbówka nie jest włożona w momencie zamknięcia drzwiczek, ponownie zeskanuj kod kreskowy próbówki testu **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B** i ponownie włóż próbówkę testu **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B**. Gdy próbówka testu **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B** jest prawidłowo włożona, analizator **cobas® Liat®** automatycznie zamknie drzwiczki i rozpocznie test.
18. W trakcie testu **cobas® Liat®** analizator wyświetla status przebiegu i szacowany pozostały czas. Po zakończeniu testu analizator **cobas® Liat®** wyświetla komunikat „*Powoli i ostrożnie wyjmij próbówkę oznaczenia.*” i automatycznie otwiera drzwiczki do wprowadzania próbówki testu. Powoli wyjmij próbówkę testu **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B** z analizatora **cobas® Liat®**. Zutylizuj użytą próbówkę testu **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B** jako niebezpieczny materiał biologiczny.
19. Jeżeli na końcu przebiegu pojawi się komunikat **Zaakceptowano wynik kontroli ujemnej.**, należy wybrać polecenie **Potwierdź** (w przypadku oprogramowania w wersji 3.2 należy wybrać opcję **OK**). Jeżeli wynik jest odrzucony, powtórz oznaczanie kontroli ujemnej (etapy 8–19). Jeżeli kolejne oznaczane kontrole nie dają oczekiwanych wyników, należy skontaktować się z lokalnym przedstawicielem firmy Roche.
20. Wybierz **Potwierdź** (w przypadku oprogramowania w wersji 3.2 wybierz **Wstecz**), aby kontynuować z kontrolą dodatnią **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B** na tym samym aparacie.
21. Przygotuj próbkę kontroli dodatniej zgodnie z opisem poniżej.

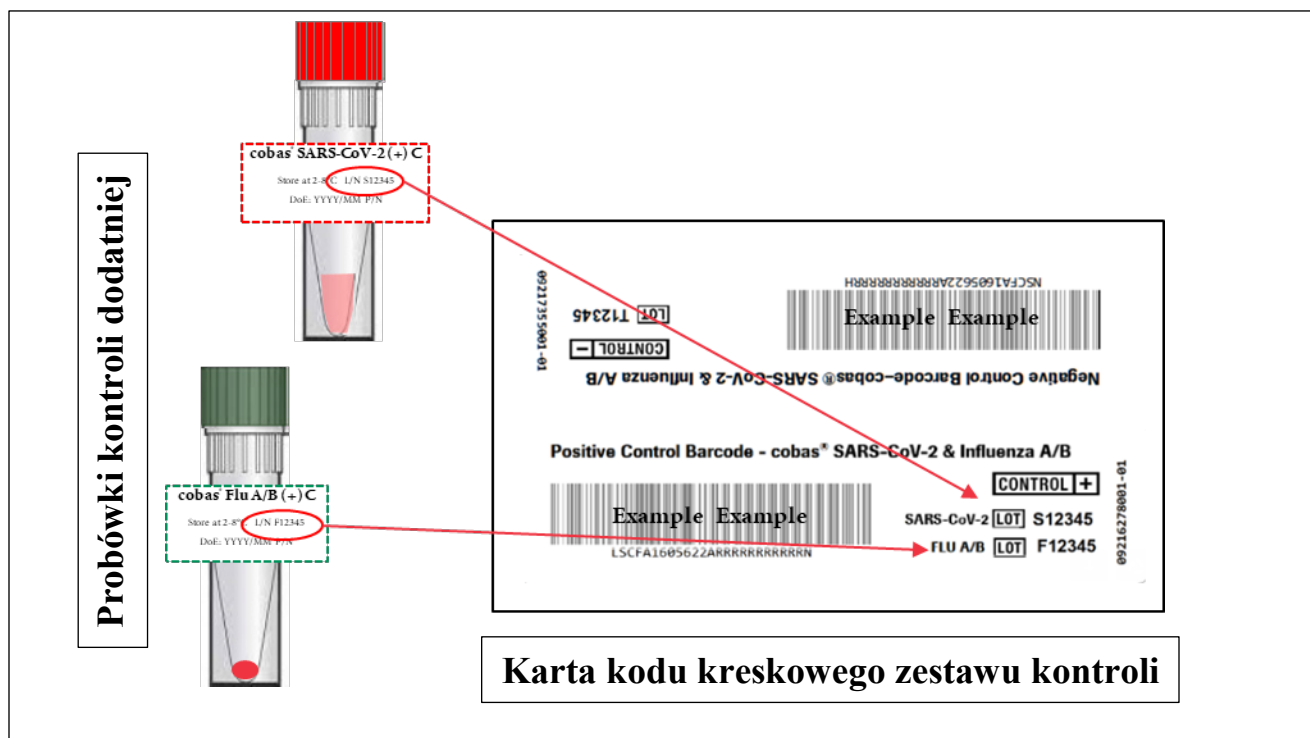
Przygotuj próbkę kontroli dodatniej cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B i wykonaj walidację serii

Wymagane materiały:

- 1 pipeta do przenoszenia (stosuj wyłącznie pipety do przenoszenia znajdujące się w zestawie do kontroli jakości cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B)
- 1 kontrola dodatnia cobas® SARS-CoV-2
- 1 kontrola dodatnia cobas® Influenza A/B Positive Control (peletka zawierająca suszony materiał do kontroli dodatniej na dnie próbówki)

Uwaga: przed ponownym rozpuszczeniem kontroli dodatniej porównaj numery serii (L/N) etykiety próbówki kontroli dodatniej dla cobas® SARS-CoV-2 i cobas® Influenza A/B do numeru serii (LOT) etykiety kodu kreskowego kontroli dodatniej na karcie kodu kreskowego zestawu kontroli, jak pokazuje Rysunek 3. Podczas wykonywania przebiegu kontroli dodatniej użyj kodu kreskowego kontroli dodatniej (na karcie kodu kreskowego ulotki dołączonej do opakowania) jako ID próbki.

Rysunek 3: Schemat prezentujący etykietę z kodem kreskowym próbówki kontroli dodatniej i zestawu kontroli cobas® SARS-CoV-2 & cobas® Influenza A/B



1. Po otwarciu torebki z kontrolą dodatnią cobas® Influenza A/B wyrzucić torebkę ze środkiem zapobiegającym zawiłgoceniu.
2. Po otwarciu torebki z kontrolą dodatnią cobas® SARS-CoV-2 trzymaj pionowo próbówkę i lekko stuknij o płaską powierzchnię, aby na dnie próbówki zebrał się płyn. Sprawdź wzrokowo, czy na dnie próbówki nie zgromadził się płyn.

3. Użyj dostarczonej pipety do przenoszenia w celu przeniesienia około 0,2 ml płynu z kontroli dodatniej **cobas® SARS-CoV-2** do próbki kontroli dodatniej **cobas® Influenza A/B**.
 - a) Przed dodaniem płynu kontroli dodatniej **cobas® SARS-CoV-2** sprawdź, czy na dnie próbki znajduje się peletka kontroli dodatniej **cobas® Influenza A/B**. Nie należy używać **cobas® Influenza A/B** kontroli dodatniej, jeżeli peletka nie jest widoczna przed rozpuszczeniem.
 - b) Ściśnij bańkę pipety, aż bańka będzie całkowicie płaska. Trzymając całkowicie płaską bańkę, włóż końcówkę pipety do próbki tuż pod powierzchnię płynu próbki kontroli dodatniej **cobas® SARS-CoV-2**.
 - c) Powoli całkowicie zwolnij bańkę jednocześnie trzymając końcówkę pipety pod powierzchnią płynu. Będzie widoczne podnoszenie się płynu do pipety. Po całkowitym zwolnieniu bańki wycofaj pipetę z próbki kontroli dodatniej **cobas® SARS-CoV-2**. Po całkowitym zwolnieniu bańki w próbce może pozostać niewielka objętość płynu.
 - d) Włóż pipetę do próbki **cobas® Influenza A/B** kontroli dodatniej, aż końcówka znajdzie się na dnie próbki.
 - e) Powoli ściśnij bańkę, aby opróżnić zawartość pipety. Unikaj tworzenia pęcherzyków w próbce. Nie zwalnij bańki pipety.
 - f) Nadal ściskając bańkę pipety, wyjmij pipetę z próbki. Zutylij pipetę do przenoszenia i próbkę kontroli dodatniej **cobas® SARS-CoV-2** zgodnie z wytycznymi instytucji dotyczącymi bezpiecznej utylizacji materiału niebezpiecznego. Nie używaj ponownie pipet do przenoszenia.
 - g) Zamknij korkiem próbkę kontroli dodatniej **cobas® Influenza A/B**. Trzymaj próbkę **cobas® Influenza A/B** kontroli dodatniej za jej korek i strząśnij w dół ciecz w próbce stosując szybki, gwałtowny, ruch nadgarstkiem w dół.
4. Odstaw próbkę **cobas® Influenza A/B** kontroli dodatniej na 5 minut, aby rozpocząć rozpuszczanie liofilizowanego materiału.
5. Po odstawieniu próbki kontroli dodatniej na 5 minut, użyj drugiej pipety do przenoszenia z opakowania zestawu kontroli jakości **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Quality Control** w celu powolnego pipetowania próbki do góry i w dół 10 razy, aby rozpuścić i wymieszać kontrolę dodatnią. Unikaj tworzenia pęcherzyków powietrza. Ponownie zatkać próbkę kontroli dodatniej **cobas® Influenza A/B Positive Control** i usuń pipetę do przenoszenia jako materiał stwarzający zagrożenie biologiczne.
6. Podobnie, wykonaj etapy od **8** do **19** przebiegu pracy **Walidacja serii** z ponownie rozpuszczoną kontrolą dodatnią **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B** zamiast kontroli ujemnej.
7. Jeżeli na koniec przebiegu wyświetlany jest komunikat **Zaakceptowano wynik kontroli dodatniej.**, wybierz przycisk **Potwierdź** (w oprogramowaniu w wersji 3.2 przycisk **OK**), a następnie przycisk **Wstecz**, aby wrócić do menu głównego. Jeżeli wynik zostanie odrzucony, powtórz kontrolę dodatnią **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B**. Jeżeli kolejne oznaczane kontrole nie dają oczekiwanych wyników, należy skontaktować się z lokalnym przedstawicielem firmy Roche.
8. Wybierz **Menu oznaczeń**, aby zweryfikować dodanie nowych partii.

Przenoszenie informacji o serii próbek testu

Po zakończeniu procedury Walidacja serii na jednym analizatorze, użyj opcji „Zaawansowane narzędzia” (w przypadku oprogramowania w wersji 3.2, Advanced Tools Key (Przycisk narzędzi zaawansowanych)), aby przenieść informacje o serii do innych analizatorów w ośrodku. Pozwoli to innym analizatorom wykorzystywać tę serię próbek testu **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B** bez wykonywania procedury „Walidacja serii” na każdym analizatorze. Szczegółowe informacje dotyczące obsługi opisano w poradniku dotyczącym narzędzia Advanced Tools dla konkretnego oprogramowania.

Oznaczanie próbek klinicznych z użyciem testu cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B

Materiał wymagany do przeprowadzenia testu cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B

- Torebka foliowa testu cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B, która mieści probówkę testu cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B
- 1 pipeta do przenoszenia
- 1 próbka z podłożem do pobierania

Procedura

1. Upewnij się, że analizator cobas® Liat® jest włączony.
2. Na ekranie analizatora cobas® Liat® wybierz **Zaloguj**.
3. Po wyświetleniu komunikatu wprowadź nazwę użytkownika i wybierz **OK**.
4. Po wyświetleniu komunikatu wprowadź hasło i wybierz **OK**.

Uwaga: może zostać wyświetlony komunikat z prośbą o potwierdzenie przeczytania podręcznika użytkownika (tj. instrukcja obsługi lub podręcznik użytkownika systemu cobas® Liat®).

5. Z menu głównego wybierz **Uruchom oznaczenie**.
6. Otwórz torebkę probówki testu cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B i wyjmij probówkę testu. Po wyświetleniu komunikatu **Zeskanuj ID probówki Liat** wybierz **Skanuj** i umieść probówkę testu SARS-CoV-2 & Influenza A/B poziomo na stole pod czytnikiem kodu kreskowego, aby czerwone światło skanera było na całym kodzie kreskowym.
7. Po wyświetleniu komunikatu **Zeskanuj ID próbki** wybierz **Skanuj**, aby zeskanować kod kreskowy próbki. W przypadku gdy próbka nie może zostać zeskanowana, wybierz **Enter**, aby ręcznie wprowadzić ID próbki.
 - a. **Uwaga:** jeżeli włączono funkcję weryfikacji pacjenta, na ekranie analizatora pojawi się status weryfikacji.
 - i. Jeżeli pomyślnie zweryfikowano pacjenta, przed przejściem do wykonywania testu na ekranie analizatora może pojawić się komunikat o potwierdzenie wprowadzonych informacji.
 - ii. Jeżeli weryfikacja pacjenta się nie powiodła, na ekranie analizatora może zostać wyświetlone powiadomienie o niepowodzeniu weryfikacji.
 1. Przed przejściem do wykonywania testu może być konieczne potwierdzenie tego powiadomienia,
 2. bez którego nie będzie można kontynuować wykonywania testu – w takim wypadku należy skontaktować się z administratorem laboratorium.
8. Po wyświetleniu komunikatu o dodanie próbki użyj dołączonej w torebce probówki testu pipety do przenoszenia, aby przenieść próbkę. Mocno ściśnij bańkę pipety, aż bańka będzie całkowicie płaska, następnie włoż końcówkę pipety do płynu i pobierz próbkę powoli zwalniając bańkę.
9. Ostrożnie zdejmij korek probówki testu cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B i włoż pipetę do otworu. Umieść końcówkę pipety blisko dna otwartego segmentu.

10. Powoli ściśnij bańkę, aby opróżnić zawartość pipety do probówki testu **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B**. Nie zwalnij bańki pipety, gdy pipeta nadal znajduje się w probówce testu **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B**.

Uwaga: uważaj, aby nie przebić dna probówki testu cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B lub uszczelnienia na dnie próbki. Jeżeli jedno z nich zostanie uszkodzone, należy wyrzucić zarówno probówkę testu cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B, jak i pipetę do przenoszenia i ponownie rozpocząć procedurę testu z nową pipetą i probówką testu cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B.

11. Ponownie zamknij probówkę testu **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B** i zutylizuj pipetę do przenoszenia jako materiał stwarzający zagrożenie biologiczne.

Uwaga: zapobiegaj zakażeniu rękawiczek, wyposażenia i powierzchni pracy pozostałą zawartością pipety.

12. Wybierz **Skanuj** i ponownie zeskanuj ten sam kod kreskowy probówki testu **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B**. Drzwiczki do wprowadzania probówki u góry analizatora **cobas® Liat®** zostaną otwarte automatycznie.
13. Wyjmij probówkę testu **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B** i natychmiast włóż probówkę testu **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B** do analizatora **cobas® Liat®**, aż rozlegnie się kliknięcie świadczące że probówka znalazła się na swoim miejscu.

Uwaga: probówka testu SARS-CoV-2 & Influenza A/B pasuje tylko w jeden sposób – strona z wyżłobieniem probówki testu cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B musi być po lewej stronie, gdy korek jest u góry.

14. Jeżeli probówka testu nie zostanie włożona w momencie zamknięcia drzwiczek, ponownie zeskanuj kod kreskowy probówki testu **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B** i ponownie włóż probówkę testu **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B**. Gdy probówka testu **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B** jest prawidłowo włożona, analizator **cobas® Liat®** automatycznie zamknie drzwiczki i rozpocznie test.
15. W trakcie testu **cobas® Liat®** analizator wyświetla status przebiegu i szacowany pozostały czas. Po zakończeniu testu analizator **cobas® Liat®** wyświetla komunikat „Powoli i ostrożnie wyjmij probówkę oznaczenia.” i automatycznie otwiera drzwiczki do wprowadzania probówki testu. Powoli wyjmij probówkę testu **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B** z analizatora **cobas® Liat®**. Zutylizuj użytą probówkę testu **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B** jako niebezpieczny materiał biologiczny.
16. Wybierz **Raport**, aby zobaczyć raport wyniku. Jeżeli dotyczy, wybierz **Drukuj**, aby wydrukować raport.
17. Wybierz **Wstecz**, a następnie **Główne**, aby wrócić do menu głównego w celu wykonania kolejnego testu.

Przeprowadzanie dodatkowych przebiegów kontroli

Zgodnie z wymogami lokalnymi, stanowymi, unijnymi i/lub wymogami organizacji akredytacyjnych, dodatkowe przebiegi kontroli mogą być przeprowadzone z partią probówek testu **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B**, która już została dodana przy użyciu procedury „Walidacja serii”. Do przeprowadzenia tych przebiegów użyj zestawu kontroli dodatniej **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B** i kontroli ujemnej do stosowania w systemie **cobas® Liat®**.

Materiały potrzebne do dodatkowych przebiegów kontroli

- Probówki testu **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B**
- 1 pipeta do przenoszenia
- Kontrole dodatnie i/lub kontrola ujemna **cobas® Liat® SARS-CoV-2 & Influenza A/B**
- Właściwe kody kreskowe kontroli dodatnich i/lub kontroli ujemnej **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B**

Procedura

Do wykonania dodatkowych przebiegów kontroli użyj procedury opisanej w części „Testowanie próbek klinicznych z użyciem testu **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B”. Na etapie 7 dopilnuj, by jako kodu kreskowego ID próbki zeskanowane zostały kody kreskowe kontroli dołączone do zestawu kontroli **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B. Interpretację wyników testu **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B podczas oznaczania dodatkowej kontroli dodatnich lub kontroli ujemnych **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B opisano w części „Interpretacja wyników” (od Tabela 6 do Tabela 8). Używanie kodów kreskowych innych niż kody kreskowe kontroli może prowadzić do uzyskania nieprawidłowych wyników kontroli.

Wyniki

Kontrola jakości oraz interpretacja wyników

Tabela 6: Interpretacja wyników testu cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B podczas wykonywania procedury „Walidacja serii”

Wyświetlacz analizatora cobas® Liat®	Interpretacja
Kon. ujemna ważna	Kon. ujemna ważna Kontrola jest ujemna pod względem obecności RNA wirusa SARS-CoV-2, grypy typu A oraz grypy typu B.
Kon. ujem. nieważ. Powtórz	Kon. ujem. nieważna Wynik testu jest nieważny. W celu otrzymania ważnego wyniku kontrola ujemna powinna zostać oznaczona ponownie. Powtórz przebieg.
Kontrola dod. ważna	Kontrola dod. ważna Kontrola jest dodatnia pod względem obecności RNA wirusa SARS-CoV-2, grypy typu A oraz grypy typu B.
Kon. dod. nieważ. Powtórz	Kon. dod. nieważna Wynik testu jest nieważny. W celu otrzymania ważnego wyniku kontrola dodatnia powinna zostać oznaczona ponownie. Powtórz przebieg.

Uwaga: jeśli powtórny przebieg jest wciąż nieważny, skontaktuj się z lokalnym przedstawicielem firmy Roche.

Tabela 7: Interpretacja wyników testu cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B podczas badania próbki

Raport wyników		Interpretacja
SARS-CoV-2	SARS-CoV-2 Niewykryte	Test ujemny pod względem wirusa SARS-CoV-2 (nie wykryto RNA SARS-CoV-2)
	SARS-CoV-2 Wykryte	Test dodatni pod względem wirusa SARS-CoV-2 (występuje RNA wirusa SARS-CoV-2)
	SARS-CoV-2 Nieprawidłowe	Nie można określić obecności lub braku wirusa SARS-CoV-2. Jeśli jest to wskazane klinicznie, powtórzyć oznaczenie z użyciem tej samej próbki lub – jeśli to możliwe – pobrać nową próbkę do badania.
Wirus grypy A	Influenza A Niewykryte	Test ujemny pod względem wirusa grypy typu A (nie wykryto RNA wirusa grypy typu A)
	Influenza A Wykryte	Test dodatni pod względem wirusa grypy typu A (wykryto RNA wirusa grypy typu A)
	Influenza A Nieprawidłowe	Nie można określić obecności lub braku wirusa grypy typu A. Jeśli jest to wskazane klinicznie, powtórzyć oznaczenie z użyciem tej samej próbki lub – jeśli to możliwe – pobrać nową próbkę do badania.
Wirus grypy B	Influenza B Niewykryte	Test ujemny pod względem wirusa grypy typu B (nie wykryto RNA wirusa grypy typu B)
	Influenza B Wykryte	Test dodatni pod względem wirusa grypy typu B (wykryto RNA wirusa grypy typu B)
	Influenza B Nieprawidłowe	Nie można określić obecności lub braku wirusa grypy typu B. Jeśli jest to wskazane klinicznie, powtórzyć oznaczenie z użyciem tej samej próbki lub – jeśli to możliwe – pobrać nową próbkę do badania.
Oznaczenie nieważne		Nie można określić obecności lub braku wirusa SARS-CoV-2, grypy typu A oraz grypy typu B. Powtórzyć oznaczenie z użyciem tej samej próbki lub – jeśli to możliwe – pobrać nową próbkę do badania.
[Błąd]. Oznaczenie przerwane		Nie można określić obecności lub braku wirusa SARS-CoV-2, grypy typu A oraz grypy typu B. Powtórzyć oznaczenie z użyciem tej samej próbki lub – jeśli to możliwe – pobrać nową próbkę do badania.

Tabela 8: Interpretacja wyników podczas badania dodatkowych kontroli po wykonaniu procedury „Walidacja serii”

Kontrola dodatnia

Wyświetlacz analizatora cobas® Liat®	Interpretacja
Kontrola dod. ważna	Kontrola dod. ważna Kontrola jest dodatnia pod względem obecności RNA wirusa SARS-CoV-2, wirusa grypy typu A oraz wirusa grypy typu B.
Kon. dod. nieważna	Kon. dod. nieważna Wynik testu jest nieważny. W celu otrzymania ważnego wyniku kontrola dodatnia powinna zostać oznaczona ponownie. Powtórz przebieg.

Uwaga: jeśli powtórny przebieg jest wciąż nieważny, skontaktuj się z lokalnym przedstawicielem firmy Roche.

Kontrola ujemna

Wyświetlacz analizatora cobas® Liat®	Interpretacja
Kon. ujemna ważna	Kon. ujemna ważna Kontrola jest ujemna pod względem obecności RNA wirusa SARS-CoV-2, wirusa grypy typu A oraz wirusa grypy typu B.
Kon. ujem. nieważna	Kon. ujem. nieważna Wynik testu jest nieważny. W celu otrzymania ważnego wyniku kontrola ujemna powinna zostać oznaczona ponownie. Powtórz przebieg.

Uwaga: jeśli powtórny przebieg jest wciąż nieważny, skontaktuj się z lokalnym przedstawicielem firmy Roche.

Ograniczenia metody

- Test **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B** został oceniony wyłącznie w połączeniu z zestawem do kontroli jakości **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B** oraz niniejszym dokumentem instrukcji użytkowania. Modyfikacje tych procedur mogą spowodować zmianę charakterystyki testu.
- Z uwagi na różnice pomiędzy metodami zaleca się, aby przed zmianą użytkownik przeprowadził w laboratorium badania korelacji stosowanych metod w celu określenia występujących pomiędzy nimi różnic jakościowych. Ze względu na wspomniane wyżej różnice w metodach nie należy oczekiwać stuprocentowej zgodności między wynikami. Użytkownicy powinni postępować zgodnie z własnymi określonymi zasadami/procedurami.
- Test przeznaczony jest do wykrywania RNA wirusa SARS-CoV-2, wirusa grypy typu A oraz wirusa grypy typu B w próbkach wymazów z nosa i nosogardła pobranych do systemu UTM-RT firmy Copan (UTM-RT®), BD™ Universal Viral Transport System (UVT) lub podłoża Thermo Fisher™ Scientific Remel™. Badanie innych rodzajów próbek może prowadzić do niedokładnych wyników.
- Podobnie jak w przypadku innych testów, wyniki ujemne nie wykluczają zakażenia wirusami SARS-CoV-2, grypy typu A lub grypy typu B i nie powinny być stosowane jako jedyna podstawa do leczenia lub innych decyzji dotyczących postępowania z pacjentem.
- Wyniki fałszywie ujemne mogą występować, jeśli próbka została nieprawidłowo pobrana, transportowana lub przetworzona, jeśli występuje w niej za mało RNA wirusa do wykrycia lub jeżeli jeden lub więcej wirusów docelowych hamuje amplifikację innych.
- Nieważne wyniki mogą zostać uzyskane w przypadku niedostatecznej objętości próbki lub jeśli próbka zawiera substancje hamujące, które uniemożliwiają izolację docelowego kwasu nukleinowego i/lub amplifikację oraz detekcję.
- Mutacje w obrębie regionów docelowych testu **cobas® SARS-CoV-2**, wirusa grypy typu A i typu B mogą wpływać na wiązanie startera i/lub sondy, prowadząc do niewykrycia wirusa.

- Wyniki fałszywie ujemne lub nieważne mogą wynikać z wpływu różnych substancji. Do testu **cobas®** SARS-CoV-2 & Influenza A/B dołączona jest kontrola wewnętrzna, aby pomóc w identyfikacji próbek zawierających substancje mogące interferować z izolacją kwasu nukleinowego i amplifikacją w trakcie reakcji PCR.
- Wyniki badań analitycznych wskazują na potencjalną inhibicję kompetycyjną niższych mian wirusa grypy w próbkach, w których obecne jest także wyższe miano SARS-CoV-2. Należy rozważyć dalsze zbadanie ujemnego wyniku testu dla wirusa grypy, jeśli podejrzewa się współzakażenie, a wykrycie wirusa grypy zmieniłoby postępowanie kliniczne.

Niekliniczna ocena skuteczności – SARS-CoV-2

Kluczowe parametry wiarygodności testu

Oznaczenie **cobas®** SARS-CoV-2 & Influenza A/B stworzono zasadniczo przez zastąpienie starterów i sond wirusa RSV w istniejącym oznaczeniu **cobas®** Influenza A/B & RSV takimi, które wymagane są do wykrywania sekwencji docelowych SARS-CoV-2. Oryginalne badania oznaczenia **cobas®** Influenza A/B & RSV pozostają w mocy dla skuteczności sekwencji docelowych wirusów grypy A i B w teście **cobas®** SARS-CoV-2 & Influenza A/B.

Czułość analityczna

Badania granicy wykrywalności (LoD) określają najniższe wykrywane stężenie wirusa SARS-CoV-2, przy którym przynajmniej 95% wszystkich (prawdziwie dodatnich) powtórzeń z wynikiem dodatnim.

W celu określenia wartości LoD dla wirusa SARS-CoV-2, dezaktywowany termicznie, pochodzący z hodowli izolatu, patent USA (USA-WA1/2020, numer serii 324047, 3,16E+06 TCID₅₀/ml, ZeptoMetrix, NY, USA) rozcieńczono seryjnie w symulowanym materiale klinicznym. Zbadano pięć poziomów stężeń z 20 powtórzeniami, za wyjątkiem poziomu najwyższego stężenia, który zbadano z użyciem 10 powtórzeń. W badaniu użyto trzech serii próbek testu (w przybliżeniu równa liczba powtórzeń na każdą serię) oraz dwóch niezależnych serii rozcieńczeń (równa liczba powtórzeń na serię rozcieńczeń).

Jak prezentuje Tabela 9, poziomy stężenia z obserwowanym wskaźnikiem trafności wynoszącym przynajmniej 95% dla SARS-CoV-2 wynosiły 0,012 TCID₅₀/ml (12 kopii/ml). Jak prezentuje Tabela 10, wskaźnik trafności 95% dla SARS-CoV-2 przewidziany na podstawie analizy Probit wynosił 0,010 TCID₅₀/ml.

Tabela 9: Określenie LoD z użyciem szczepu USA-WA1/2020

Szczep	Stężenie [TCID ₅₀ /ml]	Stężenie [kopie/ml]	Wyniki ważne łącznie	Odsetek trafień [%]	Średnia wartość Ct*
USA-WA1/2020 (stężenie wyjściowe 3,16E+06 TCID ₅₀ /ml)	0,048	49	10	100	32,6
	0,024	24	20	100	33,5
	0,012	12	20	100	35,2
	0,006	6	20	70	35,9
	0,003	3	20	25	36,7

* Obliczenia uwzględniają tylko wyniki dodatnie.

Tabela 10: Przewidywana metodą Probit 95% trafność dla szczepu USA-WA1/2020

Szczep	Przewidywana metodą Probit 95% trafność [TCID ₅₀ /ml]
USA-WA1/2020 (stężenie wyjściowe 3,16E+06 TCID ₅₀ /ml)	0,010 (95% CI: 0,007–0,018)

Rekatywność/reprezentatywność

Analizy *in silico* doprowadziły do wniosku, że test cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B wykryje wszystkie analizowane sekwencje SARS-CoV-2 w bazach danych NCBI oraz GISAID dzięki użyciu dwóch sekwencji docelowych (Tabela 11). Poniżej 1,44% analizowanych sekwencji miało nieistotne niedopasowania w genie RdRp, z których 100% wykazało pełne dopasowanie w genie N. Z drugiej strony, poniżej 0,69% analizowanych sekwencji miało nieistotne niedopasowania w genie N, a 100% z nich wykazało pełne dopasowanie w genie RdRp. Zidentyfikowano jedną sekwencję wykazującą trzy niedopasowania blisko końca 5' sondy wiążącej rejon zestawu wykrywania genu N. Sekwencja miała 100% zgodność z zestawem wykrywania RdRp, a w związku z tym nie oczekuje się wplywu na skuteczność.

Tabela 11: Prowadzona *in silico* analiza reprezentatywności dla SARS-CoV-2

Docel. typ	Gen RdRp (ORF1ab)				Gen N			
Baza danych	NCBI		GISAID		NCBI		GISAID	
Liczba sekwencji	3552	100%	27350	100%	3342	100%	27175	100%
Sekwencje z mutacją	51	1,44%	119	0,44%	23	0,69%	142	0,52%
Przewidywany brak wykrycia	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	1	0,004%

Reaktywność krzyżowa

Analizy *in silico* pod kątem możliwych reakcji krzyżowych ze wszystkimi drobnoustrojami, które wymienia Tabela 12, przeprowadzono przez zmapowanie regionów wiążących starterów i sond w teście cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B do sekwencji dostępnych w bazach danych NCBI oraz GISAID. Procentową homologię sekwencji częściowo zgodnych we fragmentach docelowych dla SARS-CoV-2 N i RdRp zamieszczono w tabeli poniżej. Jeśli dowolne dwa startery zostały zmapowane do sekwencji na przeciwnych niciach w niewielkiej odległości od siebie, oznaczano potencjalną amplifikację. Na podstawie tej analizy *in silico* nie oczekuje się potencjalnej niezamierzonej reaktywności krzyżowej, za wyjątkiem SARS-CoV-1, którą przetestowano dodatkowo, co prezentuje Tabela 12.

Tabela 12: Drobnoustroje z homologią do primerów i sond SARS-CoV-2 N i RdRp

Szczep	Procentowa homologia z N			Procentowa homologia z RdRp		
	Primer (w kierunku podstawowym)	Sonda	Primer (w kierunku przeciwnym)	Primer (w kierunku podstawowym)	Sonda	Primer (w kierunku przeciwnym)
Ludzki koronawirus HKU1	-	-	-	-	-	81,50%
Koronawirus SARS (SARS-CoV-1)	100,00%	81,48%	94,74%	95,80%	87,50%	96,30%
Koronawirus MERS	80,00%	-	-	-	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	95,00%	-	-	-	-	-
<i>Legionella pneumophila</i>	80,00%	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus pyogenes</i>	80,00%	-	-	-	-	-
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-	-	-	83,30%	-	-
<i>Candida albicans</i>	90,00%	-	-	83,30%	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	85,00%	-	-	-	-	-
<i>Staphylococcus salivarius</i>	-	-	89,47%	-	-	-
Ludzki koronawirus 229E/OC43/NL63	Nie stwierdzono zgodności*			Nie stwierdzono zgodności*		
Adenowirus (np. C1 Ad. 71)	Nie stwierdzono zgodności*			Nie stwierdzono zgodności*		
Ludzki metapneumowirus (hMPV)	Nie stwierdzono zgodności*			Nie stwierdzono zgodności*		
Wirus grypy A (wszystkie dostępne sekwencje)	Nie stwierdzono zgodności*			Nie stwierdzono zgodności*		
Wirus grypy B (wszystkie dostępne sekwencje)	Nie stwierdzono zgodności*			Nie stwierdzono zgodności*		
Enterowirus (np. EV68)	Nie stwierdzono zgodności*			Nie stwierdzono zgodności*		
Wirus syncytium nabłonka oddechowego (RSV)	Nie stwierdzono zgodności*			Nie stwierdzono zgodności*		
Rinowirus	Nie stwierdzono zgodności*			Nie stwierdzono zgodności*		
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Nie stwierdzono zgodności*			Nie stwierdzono zgodności*		
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Nie stwierdzono zgodności*			Nie stwierdzono zgodności*		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Nie stwierdzono zgodności*			Nie stwierdzono zgodności*		
<i>Bordetella pertussis</i>	Nie stwierdzono zgodności*			Nie stwierdzono zgodności*		
<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)	Nie stwierdzono zgodności*			Nie stwierdzono zgodności*		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Nie stwierdzono zgodności*			Nie stwierdzono zgodności*		

* Sekwencje ampikonu były porównywane względem wszystkich swoistych sekwencji z bardzo niską wartością odcięcia (długość mapowania ≥ 60 pz; tożsamość $\geq 50\%$; wartość oczekiwana (E) ≤ 1). Nie znaleziono żadnego dopasowania powyżej wartości odcięcia, a tym samym nie oczekuje się reaktywności krzyżowej.

Reaktywność krzyżowa z SARS-CoV-1

Reaktywność krzyżową z SARS-CoV-1 oceniono przez przetestowanie całego dezaktywowanego wirusa SARS-CoV-1. Naświetlone promieniowaniem gamma hodowane wirusy SARS-CoV-1 (szczep Urbani, numer serii 58542036, BEI Resources, VA, USA) rozcieńczono w puli ujemnych wymazów z nosogardła w UTM-RT® do stężenia 1,0E+05 PFU/ml. Jak wskazuje Tabela 13, wirus SARS-CoV-1 nie wpływał na skuteczność testu cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B.

Tabela 13: Reaktywność krzyżowa SARS-CoV-2 z SARS-CoV-1

Test stężenia SARS-CoV-1	cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B			
	SARS-CoV-2	Wirus grypy A	Wirus grypy B	IPC
	Wynik	Wynik	Wynik	Ct
1,00E+05 PFU/ml	Niewykryte	Niewykryte	Niewykryte	31,6

Współzakazanie (inhibicja kompetycyjna)

Inhibicję kompetycyjną dla oznaczenia cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B oceniono wykonując serię rozcieńczeń współzakazanych próbek z jednym panelem docelowym o wysokim stężeniu i przynajmniej jedną sekwencją docelową o niskim stężeniu. Celem tych eksperymentów była identyfikacja stężeń, przy których obecność wysokiego stężenia sekwencji docelowej zahamuje wykrywanie sekwencji docelowych o niskim stężeniu na skutek kompetycji. Niskie stężenia zdefiniowano jako $\sim 3 \times \text{LoD}$. Sekwencje o wysokim stężeniu zdefiniowano jako wysokie (Ct 20–24) lub bardzo wysokie (Ct 12–16) miana. Próbkę testowano w serii rozcieńczeń, aż niskie stężenia sekwencji docelowych były wykrywane ze 100% wskaźnikiem trafności.

Dezaktywowane wirusy SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020), hodowane wirusy grypy typu A (Brisbane/59/07) i hodowane wirusy grypy typu B (Florida/04/06 oraz Colorado/06/2017) przygotowano w puli ujemnych wymazów z nosogardła w materiałach pobranych na UTM-RT®. Dla każdego stanu testowano trzy powtórzenia. Stężenia zbadane w eksperymentach rozcieńczania dla których nie obserwowano już inhibicji kompetycyjnej podano zarówno w ID₅₀/ml, jak i kopiach/ml.

Ponieważ test cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B wykrywa kwasy nukleinowe, miana wirusa podano również w kopiach/ml. Stężenie każdego roztworu wyjściowego wirusa w kopiach/ml zmierzono ilościowo za pomocą RT-ddPCR (cyfrowa PCR z odwrotną transkryptazą z kropli) w oznaczeniu typu singleplex z jedną sekwencją docelową, ze starterami PCR swoistymi dla sekwencji docelowej i zestawami sond zaprojektowanymi do niezależnej amplifikacji wirusów grypy typu A, grypy typu B lub SARS-CoV-2 z użyciem zestawu One-Step RT-ddPCR Advanced Kit for Probes (Bio Rad, nr kat. 1864021).

Zestawienie wyników testów zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 14). Poniżej podano wartości dla każdego wysokiego stężenia, przy których osiągnięto 100% wskaźnik trafień z niskim stężeniem sekwencji docelowych przy $3 \times \text{LoD}$.

Tabela 14: Inhibicja kompetycyjna – badanie symulowanego współzakażenia sekwencjami docelowymi wirusa grypy A, wirusa grypy B i wirusa SARS-CoV-2

Szczep wirusa użyty do testu wysokiego stężenia	Testowane wysokie stężenie sekwencji docelowej			Niskie stężenie sekwencji docelowej (3 × LoD) wykryte w obecności wysokiego stężenia sekwencji docelowej					
				Wirus grypy A		Wirus grypy B		SARS-CoV-2	
	ID ₅₀ /ml	kopii/ml	Średnia wartość Ct	ID ₅₀ /ml	kopii/ml	ID ₅₀ /ml	kopii/ml	ID ₅₀ /ml	kopii/ml
A/Brisbane/59/07	1,40E+04	8,34E+08	12	NT	NT	1,20E-02	4,85E+02	3,60E-02	3,60E+01
B/Florida/04/06	2,00E+01	8,09E+05	21	3,00E-03	1,79E+02	NT	NT	3,60E-02	3,60E+01
B/Colorado/06/2017	7,00E+03	8,54E+05	20	NT	NT	NT	NT	3,60E-02	3,60E+01
SARS-CoV-2 USA-WA1/2020	3,60E+01	3,65E+04	24	3,00E-03	1,79E+02	1,20E-02	4,85E+02	NT	NT

NT = nie testowano

Przeprowadzono dodatkowe testy inhibicji kompetycyjnej przez ustawienie wysokich stężeń sekwencji docelowych na poziomach obserwowanych w > 95% dodatnich próbek klinicznych dla sekwencji docelowych wirusa grypy typu B i SARS-CoV-2. W obecności tych bardzo wysokich stężeń sekwencji docelowych wykrywanie dodatkowych sekwencji docelowych w próbkach osiągnięto dla SARS-CoV-2 przy 4,50E-01 ID₅₀/ml, dla wirusa grypy typu A przy 8,00E-01 ID₅₀/ml i dla wirusa grypy typu B przy 3,20E+00 ID₅₀/ml (Tabela 15).

Tabela 15: Inhibicja kompetycyjna przy bardzo wysokich stężeniach sekwencji docelowych – badanie symulowanego współzakażenia sekwencjami docelowymi wirusa grypy A, wirusa grypy B i wirusa SARS-CoV-2

Szczep wirusa użyty do testu bardzo wysokiego stężenia	Testowane bardzo wysokie stężenie sekwencji docelowej			Stężenie sekwencji docelowej wykryte w obecności bardzo wysokiego stężenia sekwencji docelowej					
				Wirus grypy A		Wirus grypy B		SARS-CoV-2	
	ID ₅₀ /ml	kopii/ml	Średnia wartość Ct	ID ₅₀ /ml	kopii/ml	ID ₅₀ /ml	kopii/ml	ID ₅₀ /ml	kopii/ml
B/Florida/04/06	1,00E+03	4,04E+07	15	NT	NT	NT	NT	4,50E-01	4,56E+02
B/Colorado/06/2017	3,20E+05	3,94E+07	15	NT	NT	NT	NT	4,50E-01	4,56E+02
SARS-CoV-2 USA-WA1/2020	5,00E+03	5,07E+06	16	8,00E-01	4,77E+04	3,20E+00	1,29E+05	NT	NT

NT = nie testowano

Ocena skuteczności klinicznej – SARS-CoV-2

Skuteczność kliniczną testu **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B w zakresie wykrywania wirusa SARS-CoV-2 oceniono z użyciem 56 znanych dodatnich dla SARS-CoV-2 próbek klinicznych pobranych z nosogardła oraz 231 ujemnych próbek klinicznych (obejmujących próbki wymazów z nosogardła i z nosa) pobranych w UtM-RT® od pacjentów z podejrzeniem zakażenia dróg oddechowych. Badania próbek klinicznych wykonano za pomocą testu **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B oraz zatwierdzonego przez FDA testu EUA, **cobas**® SARS-CoV-2 do stosowania w systemach **cobas**® 6800/8800.

Jak wskazuje Tabela 16, wszystkie 56 próbek dodatnich dla SARS-CoV-2 dało wynik dodatni zarówno w teście **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B test w systemie **cobas**® Liat, jak i w teście **cobas**® SARS-CoV-2 w systemie **cobas**® 6800/8800.

Jak wskazuje Tabela 16, 229 ważnych próbek ujemnych dało wynik ujemny dla SARS-CoV-2 zarówno w teście **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B test w systemie **cobas**® Liat, jak i w teście **cobas**® SARS-CoV-2 w systemie **cobas**® 6800/8800. Pięć z 231 ujemnych próbek klinicznych wygenerowało początkowo nieważny wynik testu **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B test: 3 próbki, które wygenerowały ważny wynik w powtórным badaniu zostały uwzględnione w analizie, a 2 próbki, które wygenerowały ponowne wyniki nieważne zostały wykluczone z analizy, prowadząc do 229 ważnych próbek. Jedna próbka ujemna dała wynik dodatni dla wirusa grypy A w teście **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B; ten wynik został potwierdzony za pomocą testu **cobas**® Influenza A/B & RSV w systemie **cobas**® Liat® (dane niezaprezentowane).

Wyniki oceny skuteczności klinicznej wykazały 100-procentową zgodność wyników dodatnich oraz 100-procentową zgodność wyników ujemnych w porównaniu z testem **cobas**® SARS-CoV-2 w systemie **cobas**® 6800/8800.

Tabela 16: Porównanie skuteczności klinicznej z testem **cobas**® SARS-CoV-2 w systemie **cobas**® 6800/8800

		cobas ® SARS-CoV-2 w systemie cobas ® 6800/8800	
		Dodatni	Ujemny
cobas ® SARS-CoV-2 & Influenza A/B w systemie cobas ® Liat®	Dodatni	56	0
	Ujemny	0	229*

* W analizie nie uwzględniono 2 próbek powtarzalnie nieważnych

PPA	100% (95% CI: 93,6–100%)
NPA	100% (95% CI: 98,4–100%)

Skuteczność niekliniczna – wirus grypy A/B

Czułość analityczna

Granica wykrywalności (LoD) została oceniona z użyciem 3 szczepów wirusa grypy A oraz 2 szczepów wirusa grypy B. Wartość LoD została określona za pomocą badań szeregu rozcieńczeń przy użyciu miana wirusów. Wirusy dodano do ujemnej próbki wymazu z nosogardła (NPS) w podłożu UTM-RT®. Wartość LoD została określona na wynosiła 2×10^{-3} – 2×10^{-2} TCID₅₀/ml w przypadku szczepów wirusa grypy typu A oraz 2×10^{-3} – 4×10^{-3} TCID₅₀/ml w przypadku szczepów wirusa grypy typu B (Tabela 17).

Tabela 17: Wyznaczanie wartości LoD dla szczepów wirusa grypy typu A i typu B

Szczep wirusa	LoD (TCID ₅₀ /ml)
A/Brisbane/10/07	$2,0 \times 10^{-2}$
A/Brisbane/59/07	$2,0 \times 10^{-3}$
A/NY/01/2009	$2,0 \times 10^{-2}$
B/Florida/04/06	$2,0 \times 10^{-3}$
B/Malaysia/2506/04	$4,0 \times 10^{-3}$

Uwaga: Oceniono czułość analityczną testu **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B** i wykazano, że jest równoważna czułości testu **cobas® Influenza A/B & RSV** dla hodowanych szczepów A/Brisbane/59/07 i B/Florida/04/06 (dane nie pokazane).

Odtwarzalność

Badanie odtwarzalności oceniało całkowitą zmienność testu w zakresie wykrywania wirusów grypy typu A/B między użytkownikami, ośrodkami badania, dniami badania, analizatorami i seriami probówek testu. Odtwarzalność oceniano w 3 ośrodkach. Dwóch operatorów w każdym z 3 ośrodków badało 10-elementowy panel odtwarzalności w trzech powtórzeniach przez 5 różnych dni, wykonując łącznie 900 przebiegów (10 elementów panelu × 3 powtórzenia × 2 operatorów × 5 dni × 3 ośrodki). Zastosowano 9 analizatorów i 3 serie probówek testu. Panel odtwarzalności, oprócz próbki ujemnej, zawiera próbkę silnie ujemną, słabo dodatnią i umiarkowanie dodatnią dla każdego z wirusów grypy typu A i grypy typu B. Dla danego wirusa wynik oczekiwany dla prawdziwie ujemnego i silnie ujemnego elementu panelu to „Niewykryte”, natomiast wynik oczekiwany dla słabo dodatniego i umiarkowanie dodatniego elementu panelu to „Wykryte”. Odsetek zgodności z wynikiem oczekiwanym, średnia Ct i Ct %CV dla każdego ośrodka przedstawia Tabela 18 i Tabela 19.

Tabela 18: Odtwarzalność testu dla wirusa grypy typu A

Próbka	Ośrodek 1			Ośrodek 2			Ośrodek 3			Ogółem	
	Zgodność z wynikiem oczekiwanym	Średn. Ct	%CV Ct	Zgodność z wynikiem oczekiwanym	Średn. Ct	%CV Ct	Zgodność z wynikiem oczekiwanym	Średn. Ct	%CV Ct	Zgodność z wynikiem oczekiwanym	95% CI
Ujemny	30/30	-	-	31/31	-	-	30/30	-	-	91/91 (100,0%)	96,0–100,0%
Silnie ujemna próbka dla wirusa grypy typu A*	29/30	37,0	-	30/30	-	-	29/30	35,7	-	88/90 (97,8%)	92,3–99,4%
Słabo dodatnia próbka dla wirusa grypy typu A*	30/30	32,7	2,9%	30/30	32,1	1,6%	30/30	32,3	1,6%	90/90 (100,0%)	95,9–100,0%
Umiarkowanie dodatnia próbka dla wirusa grypy typu A*	30/30	30,4	1,0%	30/30	30,0	1,2%	30/30	30,1	0,9%	90/90 (100,0%)	95,9–100,0%
Silnie ujemna próbka dla wirusa grypy typu B*	30/30	-	-	31/31	-	-	30/30	-	-	91/91 (100,0%)	96,0–100,0%
Słabo dodatnia próbka dla wirusa grypy typu B*	30/30	-	-	30/30	-	-	29/29†	-	-	89/89 (100,0%)	95,9–100,0%
Umiarkowanie dodatnia próbka dla wirusa grypy typu B*	30/30	-	-	30/30	-	-	30/30	-	-	90/90 (100,0%)	95,9–100,0%
Zgodność całkowita	209/210 (99,5%)			212/212 (100,0%)			208/209 (99,5%)			629/631 (99,7%)	98,9–100,0%

† Jedno z powtórzeń 30 słabo dodatnich próbek dla wirusa grypy typu B dało wynik „Oznaczenie nieważne. Powtórz” i nie było powtórzone.

* Guidance for Industry and FDA Staff Establishing the Performance Characteristics of In Vitro Diagnostic Devices for the Detection or Detection and Differentiation of Influenza Viruses. Dokument opublikowano dnia: 15 lipca 2011 r.

Tabela 19: Odtwarzalność testu dla wirusa grypy typu B

Próbka	Ośrodek 1			Ośrodek 2			Ośrodek 3			Ogółem	
	Zgodność z wynikiem oczekiwanym	Średn. Ct	%CV Ct	Zgodność z wynikiem oczekiwanym	Średn. Ct	%CV Ct	Zgodność z wynikiem oczekiwanym	Średn. Ct	%CV Ct	Zgodność z wynikiem oczekiwanym	95% CI
Ujemny	30/30	-	-	31/31	-	-	30/30	-	-	91/91 (100,0%)	96,0–100,0%
Silnie ujemna próbka dla wirusa grypy typu A*	30/30	-	-	30/30	-	-	30/30	-	-	90/90 (100,0%)	95,9–100,0%
Słabo dodatnia próbka dla wirusa grypy typu A*	30/30	-	-	30/30	-	-	30/30	-	-	90/90 (100,0%)	95,9–100,0%
Umiarkowanie dodatnia próbka dla wirusa grypy typu A*	30/30	-	-	30/30	-	-	30/30	-	-	90/90 (100,0%)	95,9–100,0%
Silnie ujemna próbka dla wirusa grypy typu B*	29/30	35,1	-	31/31	-	-	30/30	-	-	90/91 (98,9%)	94,0–99,8%
Słabo dodatnia próbka dla wirusa grypy typu B*	30/30	31,9	1,8%	30/30	31,6	1,4%	29/29†	31,6	1,5%	89/89 (100,0%)	95,9–100,0%
Umiarkowanie dodatnia próbka dla wirusa grypy typu B*	30/30	30,8	1,3%	30/30	30,4	1,4%	30/30	30,5	1,3%	90/90 (100,0%)	95,9–100,0%
Zgodność całkowita	209/210 (99,5%)			212/212 (100,0%)			208/209 (99,5%)			629/631 (99,7%)	98,9–100,0%

† Jedno z powtórzeń 30 słabo dodatnich próbek dla wirusa grypy typu B dało wynik „Oznaczenie nieważne. Powtórz” i nie było powtórzone.

* Guidance for Industry and FDA Staff Establishing the Performance Characteristics of In Vitro Diagnostic Devices for the Detection or Detection and Differentiation of Influenza Viruses. Dokument opublikowano dnia: 15 lipca 2011 r.

Rekatywność/reprezentatywność

Badanie reaktywności ocenia zdolność do wykrywania szczepów wirusa grypy reprezentujących różnorodność okresową i geograficzną. Rekatywność/reprezentatywność oceniano z 28 szczepami wirusa grypy typu A i 15 szczepami wirusa grypy typu B. Szczepy wirusa grypy typu A pokrywały 14 szczepów grypy typu A/H1 (w tym 3 szczepy H1N1 pdm09), 12 szczepów grypy typu A/H3 (w tym 1 szczep H3N2v), 1 szczep A/H7N9 i 1 szczep reasortanta A/H5N1. Szczepy wirusa grypy typu B obejmowały te z linii Victoria i linii Yamagata. Wszystkie szczepy zostały wykryte w testowanych stężeniach (Tabela 20).

Tabela 20: Wyniki badania dla szczepów wirusa grypy typu A i typu B

Szczep wirusa	Typ/podtyp	Stężenie testowe	Wynik grypy typu A	Wynik grypy typu B
A/Aichi/2/68	Wirus grypy typu A/H3N2	$1,0 \times 10^2$ CEID ₅₀ /ml	+	–
A/Alice	Wirus grypy typu A/H3N2	$5,0 \times 10^1$ CEID ₅₀ /ml	+	–
A/Anhui/1/2013	Wirus grypy typu A/H7N9 (linia euroazjatycka)	$1,0 \times 10^3$ TCID ₅₀ /ml	+	–
A/Brisbane/10/07	Wirus grypy typu A/H3N2	$2,0 \times 10^{-2}$ TCID ₅₀ /ml	+	–
A/Brisbane/59/07	Wirus grypy typu A/H1N1	$2,0 \times 10^{-3}$ TCID ₅₀ /ml	+	–
A/Cambodia/X0810301/2013(H5N1)-PR8-IDCDC-RG34B	Reasortant wirusa grypy typu A/H5N1	$2,5 \times 10^1$ CEID ₅₀ /ml	+	–
A/Denver/1/57	Wirus grypy typu A/H1N1	$1,0 \times 10^2$ CEID ₅₀ /ml	+	–
A/FM/1/47	Wirus grypy typu A/H1N1	$1,0 \times 10^2$ CEID ₅₀ /ml	+	–
A/H3/Perth/16/09	Wirus grypy typu A/H3N2	$2,5 \times 10^{-1}$ TCID ₅₀ /ml	+	–
A/Hong Kong/8/68	Wirus grypy typu A/H3N2	$1,0 \times 10^2$ TCID ₅₀ /ml	+	–
A/Indiana/8/2011	Wirus grypy typu A/H3N2v	$5,0 \times 10^{-1}$ TCID ₅₀ /ml	+	–
A/Mal/302/54	Wirus grypy typu A/H1N1	$4,0 \times 10^2$ CEID ₅₀ /ml	+	–
A/MRC2	Wirus grypy typu A/H3	$1,0 \times 10^2$ CEID ₅₀ /ml	+	–
A/New Caledonia/20/99	Wirus grypy typu A/H1N1	$1,0 \times 10^2$ TCID ₅₀ /ml	+	–
A/New Jersey/8/76	Wirus grypy typu A/H1N1	$1,0 \times 10^1$ CEID ₅₀ /ml	+	–
A/NY/01/2009	Wirus grypy typu A/H1N1 pdm09	$2,0 \times 10^{-2}$ TCID ₅₀ /ml	+	–
A/NY/02/2009	Wirus grypy typu A/H1N1 pdm09	$2,5 \times 10^{-2}$ TCID ₅₀ /ml	+	–
A/NY/03/2009	Wirus grypy typu A/H1N1 pdm09	$2,0 \times 10^{-1}$ TCID ₅₀ /ml	+	–
A/Port Chalmers/1/73	Wirus grypy typu A/H3N2	$1,0 \times 10^2$ CEID ₅₀ /ml	+	–
A/PR/8/34	Wirus grypy typu A/H1N1	$5,0 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	+	–
A/Solomon Island/3/2006	Wirus grypy typu A/H1N1	$5,0 \times 10^{-2}$ TCID ₅₀ /ml	+	–
A/Swine/1976/31	Wirus grypy typu A/H1N1	$1,0 \times 10^1$ CEID ₅₀ /ml	+	–
A/Swine/Iowa/15/30	Wirus grypy typu A/H1N1	$1,0 \times 10^2$ CEID ₅₀ /ml	+	–
A/Texas/50/2012	Wirus grypy typu A/H3N2	$1,0 \times 10^{-1}$ TCID ₅₀ /ml	+	–
A/Victoria/3/75	Wirus grypy typu A/H3N2	$1,0 \times 10^2$ CEID ₅₀ /ml	+	–
A/Victoria/361/2011	Wirus grypy typu A/H3N2	$2,0 \times 10^{-2}$ TCID ₅₀ /ml	+	–
A/Weiss/43	Wirus grypy typu A/H1N1	$1,0 \times 10^3$ TCID ₅₀ /ml	+	–
A/Wisconsin/67/05	Wirus grypy typu A/H3N2	$5,0 \times 10^{-1}$ TCID ₅₀ /ml	+	–
B/Allen/45	Wirus grypy B	$5,0 \times 10^{-1}$ TCID ₅₀ /ml	–	+
B/Brisbane/60/2008	Wirus grypy typu B (linia Victoria)	$1,0 \times 10^{-2}$ TCID ₅₀ /ml	–	+
B/Florida/04/06	Wirus grypy typu B (linia Yamagata)	$2,0 \times 10^{-3}$ TCID ₅₀ /ml	–	+
B/Florida/07/04	Wirus grypy typu B (linia Yamagata)	$5,0 \times 10^{-2}$ TCID ₅₀ /ml	–	+
B/GL/1739/54	Wirus grypy B	$2,0 \times 10^0$ TCID ₅₀ /ml	–	+
B/HongKong/5/72	Wirus grypy B	$2,5 \times 10^{-1}$ TCID ₅₀ /ml	–	+
B/Lee/40	Wirus grypy B	$2,5 \times 10^{-1}$ TCID ₅₀ /ml	–	+
B/Malaysia/2506/04	Wirus grypy typu B (linia Victoria)	$4,0 \times 10^{-3}$ TCID ₅₀ /ml	–	+
B/Maryland/1/59	Wirus grypy B	$2,0 \times 10^{-2}$ TCID ₅₀ /ml	–	+
B/Mass/3/66	Wirus grypy B	$1,0 \times 10^1$ TCID ₅₀ /ml	–	+
B/Massachusetts/2/2012	Wirus grypy typu B (linia Yamagata)	$5,0 \times 10^{-3}$ TCID ₅₀ /ml	–	+
B/Nevada/03/2011	Wirus grypy typu B (linia Victoria)	$2,5 \times 10^{-1}$ CEID ₅₀ /ml	–	+
B/Taiwan/2/62	Wirus grypy B	$2,0 \times 10^{-1}$ TCID ₅₀ /ml	–	+
B/Texas/6/2011	Wirus grypy typu B (linia Yamagata)	$1,0 \times 10^{-1}$ TCID ₅₀ /ml	–	+
B/Wisconsin/1/2010	Wirus grypy typu B (linia Yamagata)	$5,0 \times 10^{-1}$ TCID ₅₀ /ml	–	+

Reaktywność krzyżowa

Badanie reaktywności krzyżowej ocenia potencjalną reaktywność krzyżową z drobnoustrojami innymi niż wirus grypy, które mogą występować w próbkach wymazu z nosogardła. Reaktywność krzyżową oceniano wobec panelu zawierającego ludzki DNA genomowy i 35 drobnoustrojów. Bakterie i *Candida albicans* badano przy stężeniu $\geq 10^6$ CFU/ml. Wirusy badano przy $\geq 10^5$ TCID₅₀/ml lub najwyższym dostępnym stężeniu. Nie zaobserwowano reaktywności krzyżowej w przypadku ludzkiego DNA genomowego lub drobnoustrojów w badanych stężeniach (Tabela 21).

Tabela 21: Testy reaktywności krzyżowej wirusów grypy typu A/B

Drobnoustrój	Stężenie testowe	Wynik grypy typu A	Wynik grypy typu B
Adenowirus typu 1	9,0×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	–	–
Adenowirus typu 7	1,4×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	–	–
Wirus cytomegalii	4,5×10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	–	–
Wirus Epsteina-Barra	2,5×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	–	–
Wirus opryszczki	1,4×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	–	–
Ludzki koronawirus 229E	8,0×10 ³ TCID ₅₀ /ml	–	–
Ludzki koronawirus OC43	8,0×10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	–	–
Ludzki enterowirus 68	1,0×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	–	–
Ludzki metapneumowirus	7,0×10 ³ TCID ₅₀ /ml	–	–
Ludzki wirus grypy rzekomej typu 1	3,7×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	–	–
Ludzki wirus grypy rzekomej typu 2	7,5×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	–	–
Ludzki wirus grypy rzekomej typu 3	4,5×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	–	–
Ludzki rinowirus typu 1A	8,0×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	–	–
Odra	8,0×10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	–	–
Wirus świnki	8,0×10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	–	–
Wirus ospy wietrznej	4,4×10 ³ TCID ₅₀ /ml	–	–
<i>Bordetella pertussis</i>	2,2×10 ⁶ CFU/ml	–	–
<i>Candida albicans</i>	4,2×10 ⁶ CFU/ml	–	–
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	8,0×10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	–	–
<i>Corynebacterium sp</i>	3,6×10 ⁶ CFU/ml	–	–
<i>Escherichia coli</i>	1,9×10 ⁶ CFU/ml	–	–
<i>Haemophilus influenzae</i>	2,3×10 ⁶ CFU/ml	–	–
<i>Lactobacillus sp</i>	1,9×10 ⁶ CFU/ml	–	–
<i>Legionella pneumophila</i>	6,7×10 ⁶ CFU/ml	–	–
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2,5×10 ⁶ CFU/ml	–	–
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	2,8×10 ⁶ kopii/ml†	–	–
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2,9×10 ⁶ kopii/ml†	–	–
<i>Neisseria elongate</i>	2,0×10 ⁶ CFU/ml	–	–
<i>Neisseria meningitidis</i>	2,2×10 ⁶ CFU/ml	–	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,3×10 ⁶ CFU/ml	–	–
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,4×10 ⁶ CFU/ml	–	–
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,9×10 ⁶ CFU/ml	–	–
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,8×10 ⁶ CFU/ml	–	–
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2,5×10 ⁶ CFU/ml	–	–
<i>Streptococcus salivarius</i>	4,3×10 ⁶ CFU/ml	–	–
Ludzki DNA genomowy	1,0×10 ⁴ kopii/ml	–	–

† Badanie przeprowadzono z DNA genomowym ze względu na trudności z rozmnażaniem tych bakterii.

Drobnoustroje zakłócające

Badanie drobnoustrojów zakłócających ocenia, czy drobnoustroje inne niż grypa, które mogą występować w próbkach wymazu z nosogardła mogą zakłócać wykrywanie wirusa grypy typu A lub wirusa grypy typu B. Panel zawiera ludzki DNA genomowy i 35 drobnoustrojów badanych w badaniu reaktywności krzyżowej pod kątem potencjalnej interferencji. Bakterie i *Candida albicans* badano przy $\geq 10^6$ CFU/ml, a wirusy przy $\geq 10^5$ TCID₅₀/ml lub najwyższym dostępnym stężeniu, w obecności 1 szczepu grypy typu A i 1 szczepu grypy typu B przy stężeniu $\sim 3 \times \text{LoD}$ w ujemnym NPS w macierzy UTM-RT®. Wyniki pokazują, że obecność ludzkiego DNA genomowego lub drobnoustrojów w badanych stężeniach nie zakłóca wykrywania wirusów grypy typu A ani wirusów grypy typu B (Tabela 22).

Tabela 22: Wyniki badania drobnoustrojów zakłócających wykrywanie wirusów grypy typu A/B

Drobnoustrój	Stężenie testowe	1 szczep wirusa grypy typu A i 1 wirusa grypy typu B przy $\sim 3 \times \text{LoD}$	
		Wynik grypy typu A	Wynik grypy typu B
Adenowirus typu 1	9,0×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	+	+
Adenowirus typu 7	1,4×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	+	+
Wirus cytomegalii	4,5×10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	+	+
Wirus Epsteina-Barra	2,5×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	+	+
Wirus opryszczki	1,4×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	+	+
Ludzki koronawirus 229E	8,0×10 ³ TCID ₅₀ /ml	+	+
Ludzki koronawirus OC43	8,0×10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	+	+
Ludzki enterowirus 68	1,0×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	+	+
Ludzki metapneumowirus	7,0×10 ³ TCID ₅₀ /ml	+	+
Ludzki wirus grypy rzekomej typu 1	3,7×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	+	+
Ludzki wirus grypy rzekomej typu 2	7,5×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	+	+
Ludzki wirus grypy rzekomej typu 3	4,5×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	+	+
Ludzki rinowirus typu 1A	8,0×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	+	+
Odra	8,0×10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	+	+
Wirus świnki	8,0×10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	+	+
Wirus ospy wietrznej	4,4×10 ³ TCID ₅₀ /ml	+	+
<i>Bordetella pertussis</i>	2,2×10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Candida albicans</i>	4,2×10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	8,0×10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	+	+
<i>Corynebacterium sp</i>	3,6×10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Escherichia coli</i>	1,9×10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Haemophilus influenzae</i>	2,3×10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Lactobacillus sp</i>	1,9×10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Legionella pneumophila</i>	6,7×10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2,5×10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	2,8×10 ⁶ kopii/ml†	+	+
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2,9×10 ⁶ kopii/ml†	+	+
<i>Neisseria elongata</i>	2,0×10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Neisseria meningitidis</i>	2,2×10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,3×10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,4×10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,9×10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,8×10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2,5×10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Streptococcus salivarius</i>	4,3×10 ⁶ CFU/ml	+	+
Ludzki DNA genomowy	1,0×10 ⁴ kopii/ml	+	+

† Badanie przeprowadzono z DNA genomowym ze względu na trudności z rozmnażaniem tych bakterii.

Substancje wpływające na wynik testu

Oceniono substancje potencjalnie wpływające na wynik testu, które mogą występować w próbkach z układu oddechowego. Istotne z medycznego i/lub fizjologicznego punktu widzenia substancje zakłócające badano z 2 szczepami wirusa grypy typu A i 2 szczepami wirusa grypy typu B przy $\sim 3 \times \text{LoD}$. Zgodnie z wynikami, które prezentuje Tabela 23, substancje w badanych stężeniach nie zakłócały wykrywania wirusów grypy typu A i grypy typu B.

Tabela 23: Wyniki badania substancji zakłócających wykrywanie wirusów grypy typu A/B

Substancja potencjalnie zakłócająca	Substancja czynna	Stężenie
Mucyna: bydlęca ślinianka podżuchwowa, typ I–S	Oczyszczone białko mucyny	5 mg/ml
Krew	-	5% (udział objętościowy)
Aerozol do nosa – Afrin	Oksymetazolina	5% (udział objętościowy)
Kortykosteroidy donosowe – Veramyst	Flutykazon	5% (udział objętościowy)
Żel do nosa – Zicam	Galphimia glauca, wodorochlorek histaminy, Luffa operculata, siarka	5% (udział objętościowy)
Cukierki do gardła, doustny środek znieczulający i przeciwbólowy – Cepacol	Benzokaina, mentol	5 mg/ml
Antybiotyk, maść do nosa – Bactroban	Mupirocyna	5 mg/ml
Lek przeciwwirusowy – Relenza	Zanamiwir	5 mg/ml
Lek przeciwwirusowy – Tamiflu	Oseltamiwir	7,5 mg/ml
Przeciwdrobnoustrojowe, układowe	Tobramycyna	4 µg/ml

Badania kliniczne – wirus grypy A/B

Wiarygodność kliniczną testu oceniono w 12 niepodlegających kontroli CLIA ośrodkach opieki zdrowotnej. Prospektywne próbki wymazu z nosogardła (ang. *Nasopharyngeal Swab*, NPS) pobierano od pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi zakażenia dróg oddechowych w USA w sezonach grypy 2013–2014 i 2014–2015 i badano prospektywnie w ośrodkach docelowych. Dodatkowo, retrospektywne próbki NPS uzyskano z 2 laboratoriów referencyjnych oraz rozprawdano i badano w 3 spośród 12 ośrodków. Próbkę retrospektywnie opracowano w ramach codziennej pracy w tych ośrodkach.

Próbka od każdego pacjenta była oznaczana pod kątem obecności wirusa grypy typu A/B oraz dopuszczonym przez FDA laboratoryjnym, multipleksowym testem z użyciem reakcji PCR odwrotnej transkryptazy w czasie rzeczywistym (RT-PCR) (test porównawczy). Wyniki testu Influenza A/B porównano z wynikami testu porównawczego. Do analizy wiarygodności włączono łącznie 1350 prospektywnych próbek NPS i 292 retrospektywne próbki NPS.

W przypadku próbek prospektywnych do badania włączono łącznie 1421 uczestników. Spośród nich 41 próbek nie spełniło kryteriów kwalifikacyjnych. Dodatkowo, odpowiednio 17 i 13 próbek wykluczono z powodu nieważnych wyników z analizatora i testów porównawczych. W związku z tym do analizy wiarygodności włączono łącznie 1350 prospektywnych próbek wymazu z nosogardła (NPS) (Tabela 24 i Tabela 25). W porównaniu do testu porównawczego test wykazywał zgodność wyników dodatnich odpowiednio 98,3% i 95,2% w przypadku wirusów grypy typu A oraz B i zgodność wyników ujemnych odpowiednio 96,0% i 99,4% w przypadku wirusów grypy typu A oraz B.

Tabela 24: Wiarygodność kliniczna z prospektywnymi próbkami NPS – wirus grypy typu A

		Test porównawczy		
		Dodatni	Ujemny	Ogółem
Liat	Dodatni	172	47 ^a	219
	Ujemny	3	1128	1131
	Ogółem	175	1175	1350

	%	95% CI
Zgodność wyników dodatnich	98,3%	(95,1–99,4%)
Zgodność wyników ujemnych	96,0%	(94,7–97,0%)

^a Czterdzieści jeden wyników dodatnich testu cobas® Influenza A/B, ujemnych w laboratoryjnym teście RT-PCR zbadano za pomocą PCR/sekwencjonowania. Spośród nich 18 było dodatnich, a 23 ujemne w badaniu PCR/sekwencjonowaniu.

Tabela 25: Wiarygodność kliniczna z prospektywnymi próbkami NPS – wirus grypy typu B

		Test porównawczy		
		Dodatni	Ujemny	Ogółem
Liat	Dodatni	40	8 ^a	48
	Ujemny	2	1300	1302
	Ogółem	42	1308	1350

	%	95% CI
Zgodność wyników dodatnich	95,2%	(84,2–98,7%)
Zgodność wyników ujemnych	99,4%	(98,8–99,7%)

^a Sześć wyników dodatnich testu cobas® Influenza A/B, ujemnych w laboratoryjnym teście RT-PCR zbadano za pomocą PCR/sekwencjonowania. Spośród nich 5 było dodatnich, a 1 ujemny w badaniu PCR/sekwencjonowaniu.

W przypadku próbek retrospektywnych w ośrodkach klinicznych zbadano łącznie 300 próbek. Spośród nich odpowiednio 5 i 3 próbki wykluczono z powodu nieważnych wyników z analizatora i testów porównawczych. W związku z tym do analizy wiarygodności włączono łącznie 292 retrospektywnych próbek wymazu z nosogardła (NPS) (Tabela 26 i Tabela 27). W porównaniu do testu porównawczego test wykazywał zgodność wyników dodatnich odpowiednio 98,7% i 99,0% w przypadku wirusów grypy typu A i B oraz zgodność wyników ujemnych odpowiednio 99,1% i 99,5% w przypadku wirusów grypy typu A i B.

Tabela 26: Skuteczność kliniczna z retrospektywnymi próbkami NPS – wirus grypy typu A

		Test porównawczy		Ogółem		%	95% CI
		Dodatni	Ujemny				
Liat	Dodatni	76	2 ^a	78	Zgodność wyników dodatnich	98,7%	(93,0–99,8%)
	Ujemny	1	213	214	Zgodność wyników ujemnych	99,1%	(96,7–99,7%)
	Ogółem	77	215	292			

^a Jeden wynik dodatni w teście cobas® Influenza A/B, ujemny w laboratoryjnym teście RT-PCR zbadano za pomocą PCR/sekwencjonowania. Próbką była ujemna w badaniu PCR/sekwencjonowaniu.

Tabela 27: Skuteczność kliniczna z retrospektywnymi próbkami NPS – wirus grypy typu B

		Test porównawczy		Ogółem		%	95% CI
		Dodatni	Ujemny				
Liat	Dodatni	97	1	98	Zgodność wyników dodatnich	99,0%	(94,4–99,8%)
	Ujemny	1	193	194	Zgodność wyników ujemnych	99,5%	(97,1–99,9%)
	Ogółem	98	194	292			

W trakcie badania klinicznego próbek prospektywnych i retrospektywnych początkowy odsetek wyników nieważnych testu wynosił 1,8% (29/1656 próbek, 95% CI: 1,2–2,5%). Spośród 29 próbek z początkowymi wynikami nieważnymi 5 próbek miało 2 przebiegi nieważne lub przerwane, 16 próbek miało 1 przebieg nieważny i nie było powtarzane z powodu niedostępności próbek resztkowych, a 8 próbek miało początkowy przebieg nieważny i powtórzenie testu zgodnie z instrukcją użytkowania dało wynik ważny.

Po dodaniu sekwencji docelowych oznaczenia SARS-CoV-2 przeprowadzono badanie z użyciem pochodzących z banku retrospektywnych próbek klinicznych w celu wykazania, że nie wpłynęły one na swoistość i reprezentatywność istniejących sekwencji docelowych wirusów grypy typu A i B. W badaniu tym 11 próbek wymazów z nosogardła od pacjentów z potwierdzonym zakażeniem wirusem grypy typu A (n = 5) lub typu B (n = 6) zbadano równolegle testami cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B i cobas® Influenza A/B & RSV. W badaniu tym przetestowano też panel ludzkich wirusów grypy CDC 2019 Human Influenza Virus Panel, obejmujący dwa dodatkowe szczepy wirusa grypy typu A (szczep H1N1 Brisbane/02/2018 i szczep H3N2 Perth/16/2009), oraz dwa typu B (linia Victoria Colorado/06/2017 i linia Yamagata Phuket/3073/2013). Zakresy Ct próbek uwzględnionych w badaniu wynosiły od 17,3 do 36,0. Zgodność obu testów z wynikami oczekiwanymi wynosiła 100% (15/15).

Kody odrzucenia

Raport wyników może zawierać kody odrzucenia, których opis zawiera Tabela 28, w zależności od potencjalnych niepowodzeń przebiegu. W razie jakichkolwiek pytań prosimy o kontakt z przedstawicielem firmy Roche.

Tabela 28: Kody odrzucenia i definicje

Podsumowanie kodu odrzucenia			
Kody odrzucenia	Próbka	Kontrola ujemna	Kontrola dodatnia
g0*	IPC poza zakresem. Powtórz przebieg.	IPC poza zakresem. Powtórz przebieg.	IPC poza zakresem. Powtórz przebieg.
g1			
g2			
g3			
g4			
x4	Co najmniej jedna sekwencja docelowa poza zakresem. Powtórz przebieg.	Nie dotyczy	Nie dotyczy
FP	Nie dotyczy	Co najmniej jedna sekwencja docelowa poza zakresem. Powtórz przebieg.	Nie dotyczy
b1	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Sekwencja docelowa poza zakresem. Powtórz przebieg.
b2			
b4			
a1	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Sekwencja docelowa poza zakresem. Powtórz przebieg.
a2			
a4			
r1	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Sekwencja docelowa poza zakresem. Powtórz przebieg.
r2			
r3			
r4			

Uwaga: * Kod odrzucenia g0 nie występuje dla kontroli dodatniej.

Dodatkowe informacje

Najważniejsze cechy testu

Rodzaj próbki	Próbki wymazów z nosogardła i z nosa pobrano do systemu UTM-RT® firmy Copan, do systemu BD™ UVT lub Thermo Fischer™ Remel (M4®, M4RT®, M5®, M6®).
Wymagana ilość próbki	Okolo 0,2 ml
Czas trwania testu	Wyniki są dostępne w ciągu około 20 minut od umieszczenia próbki w aparacie.

Oznaczenia

Na etykietach produktów diagnostycznych Roche PCR stosuje się następujące oznaczenia.

Tabela 29: Oznaczenia stosowane na etykietach produktów diagnostycznych Roche PCR

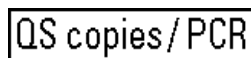
	Wiek lub data urodzenia		Data produkcji
	Oprogramowanie pomocnicze		Dystrybucja
	Przypisany zakres (kopie/ml)		Nie używać повторно
	Przypisany zakres (IU/ml)		Kobieta
	Autoryzowany Przedstawiciel we Wspólnocie Europejskiej		Wyłącznie do oceny działania w badaniach IVD
	Arkusze kodów kreskowych		Numer globalny jednostki handlowej
	Kod partii		Wyrób do diagnostyki <i>in vitro</i>
	Zagrożenie biologiczne		Dolna granica przypisanego zakresu
	Numer katalogowy		Mężczyzna
	Data pobrania		Wytwórca
	Sprawdź w instrukcji użytkowania		Kontrola ujemna
	Zawartość wystarczająca na <n> testów		Wyrób niejałowy
	Zawartość zestawu		Numer pacjenta
	Próba kontrolna		Nazwisko pacjenta



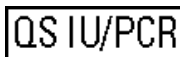
Rozerwać tutaj



Kontrola dodatnia



Kopie QS na reakcję PCR, użyć kopii QS na reakcję PCR w obliczeniach wyników.



IU QS na reakcję PCR, użyć jednostek międzynarodowych (IU) QS na reakcję PCR w obliczeniach wyników.



Numer seryjny



Ośrodek



Procedura standardowa



Produkt sterylizowany tlenkiem etylenu



Przechowywać z dala od światła



Przestrzegać zakresu temperatury



Plik definicji testów



Oznaczenie zgodności CE – wyrób ten jest zgodny z obowiązującymi wymogami dotyczącymi oznaczenia CE dla wyrobu medycznego do diagnostyki *in vitro*



Tą stroną do góry



Niepowtarzalny kod identyfikacyjny wyrobu



Procedura ultraczuła



Górna granica przypisanego zakresu



Linia napełniania moczem

Rx Only

Tylko Stany Zjednoczone: prawo federalne zezwala na sprzedaż tego wyrobu wyłącznie lekarzowi lub na zamówienie takiego lekarza.



Termin przydatności



Wyrób do testów przy pacjencie



Wyrób nieprzeznaczony do testów przy pacjencie



Wyrób do samodzielnego testowania



Wyrób nieprzeznaczony do samodzielnego testowania

Pomoc techniczna

W celu uzyskania wsparcia (pomocy) technicznego należy skontaktować się z lokalnym przedstawicielem
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Wytwórca i dystrybutorzy

Tabela 30: Wytwórca i dystrybutorzy



Roche Molecular Systems, Inc.
1080 US Highway 202 South
Branchburg, NJ 08876 USA
www.roche.com



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Roche Diagnostics
9115 Hague Road
Indianapolis, IN 46250-0457 USA
(For Technical Assistance call the
Roche Response Center
toll-free: 1-800-800-5973)

Znaki towarowe i patenty

Patrz <http://www.roche-diagnostics.us/patents>

Copyright

©2020 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Písmiennictwo

1. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020. PMID: 32235945.
2. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507-13. PMID: 32007143.
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-33. PMID: 31978945.
4. World Health Organization. WHO Director General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March, 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Summary. Updated April 19, 2020. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/summary.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fsummary.html.
6. Faust JS, Del Rio C. Assessment of Deaths From COVID-19 and From Seasonal Influenza. *JAMA Intern Med*. 2020. PMID: 32407441.
7. Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E. A Novel Coronavirus Emerging in China - Key Questions for Impact Assessment. *N Engl J Med*. 2020;382:692-4. PMID: 31978293.
8. Ding Q, Lu P, Fan Y, Xia Y, Liu M. The clinical characteristics of pneumonia patients coinfecting with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020. PMID: 32196707.
9. Liang WH, Guan WJ, Li CC, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalised patients with COVID-19 treated in Hubei (epicenter) and outside Hubei (non-epicenter): A Nationwide Analysis of China. *Eur Respir J*. 2020. PMID: 32269086.
10. Basile K, Kok J, Dwyer DE. Point-of-care diagnostics for respiratory viral infections. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018;18:75-83. PMID: 29251007.
11. Uyeki TM. Influenza. *Ann Intern Med*. 2017;167:ITC33-ITC48. PMID: 28869984.
12. Caliendo AM, Gilbert DN, Ginocchio CC, et al. Better tests, better care: improved diagnostics for infectious diseases. *Clin Infect Dis*. 2013;57 Suppl 3:S139-70. PMID: 24200831.
13. Center for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health HHS Publication No. (CDC) 21-1112, revised December 2009.
14. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. CLSI Document M29-A4:Wayne, PA;CLSI, 2014.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Updated May 5, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Laboratory Biosafety Guidelines for Handling and Processing Specimens Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Updated on May 11, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/lab-biosafety-guidelines.html>.
17. World Health Organization. Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease (COVID-19): Interim Guidance. May 13, 2020. [https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-(covid-19)).

Wersja dokumentu

Informacje dotyczące wersji dokumentu	
Doc Rev. 1.0 09/2020	Pierwsza publikacja.