



# COVID-19, Flu A, Flu B, RSV OSR for BD MAX™

**REF** 400-060-G-MAX

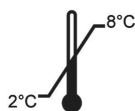


24 Реакции

## Инструкции за употреба

*In Vitro* Диагностична употреба

За използване със система BD MAX™



BioGX BV  
Science Park 408, 1098 XH, Amsterdam,  
Нидерландия  
Телефон: +31.20.893.4261  
Факс: +31.20.240.9149



Straker Translations  
Level 2, 49 Parkway drive, Rosedale  
Auckland, 0632  
Нова Зеландия  
Телефон: +64 9 801 0648

## СОБСТВЕНО ИМЕ

COVID-19, Flu A, Flu B, RSV - RT-PCR for BD MAX™

## ПРЕДНАЗНАЧЕНИЕ

BioGX COVID-19, Flu A, Flu B, RSV - RT-PCR for BD MAX™ е анализ за обратна транскриптаза, полимеразна верижна реакция (PCR) в реално време за използване на платформа BD MAX™ за качествено откриване на наличието на РНК от SARS-CoV-2 (N1; нуклеокапсиден фосфопротеинов ген<sup>1,2,3</sup>), Грип А (матричен ген<sup>4</sup>), Грип В (неструктурен ген<sup>4</sup>), RSV A/RSV В (нуклеопротеинов ген<sup>4</sup>) от следните екземпляри:

- **Събиране на назофагиални тампони**

Универсален транспортен носител Sorap (UTM® )  
BD™ Универсален вирусен транспорт (UVT)  
-Физиологичен разтвор (0,85% NaCl)

- **Вземане на орофарингеални тампони**

Универсален транспортен носител Sorap (UTM® )  
BD™ Универсален вирусен транспорт (UVT)  
-Физиологичен разтвор (0,85% NaCl)

Анализът може да се извърши само с уред BD MAX™ за автоматично извличане на нуклеинова киселина и PCR в реално време с помощта на лентата за извличане на ДНК-1 на BD MAX™ ExK™ TNA-3 и придружаващия BioGX UDP файл.

Екстракционният реагент BD MAX™ съдържа ДНК за контрол на обработката на пробата (SPC), чието присъствие също се открива от мултиплексния анализ BioGX. Тази SPC служи като контрола за извличане на нуклеинови киселини от пробата и като вътрешна контрола за усилването. Не се изисква външно добавяне на SPC от потребителя.

Мултиплексният PCR анализ се предоставя в собствен BioGX Sample-Ready™ лиофилизиран формат, запечатан в епруетка BD MAX™. Всяка епруетка съдържа всички PCR компоненти като праймери, сонди, ензими, dNTPs, необходими за PCR базирано тестване в реално време на една проба.

## ОБОБЩЕНИЕ И ОБЯСНЕНИЕ

Инфлуенцата, известна още като грип, е заразно респираторно заболяване, причинено от грипния вирус. Грипът може да причини леко до тежко заболяване, включително, но не само, треска, кашлица, болки в гърлото, мускулни болки и умора. Двата основни вида грипни вируси, типове А и В, заразяват предимно хората. Грипът се среща в световен мащаб с годишен процент на атака, оценен на 5%–10% при възрастни и 20%–30% при деца<sup>5</sup>. Болестите могат да доведат до хоспитализация и смърт главно сред високорисковите групи (много млади, възрастни или хронично болни). Смята се, че в световен мащаб тези годишни епидемии водят до около 3 до 5 милиона случая на тежко заболяване и около 250 000 до 500 000 смъртни случая.

Респираторно-синцитиалният вирус (RSV) е най-честата причина за инфекции на долните дихателни пътища сред малки деца в Съединените щати и е водещата причина за смърт от респираторни заболявания при пациенти на 65-годишна възраст и по-възрастни. Смята се, че RSV е втората водеща причина за смърт от инфекции на долните дихателни пътища в световен мащаб, което води до 76 612 смъртни случая през 2016 г.<sup>6</sup>. Симптомите на RSV са подобни на други респираторни инфекции, включително грип. Не съществува специфично лечение за RSV и изследователите работят за разработване на ваксини и други антивирусни средства за лечение<sup>7</sup>. Двата основни антигенни подтипа, RSV А и RSV В, циркулират съвместно по време на сезонни пикове на инфекция. Поради противоречиви проучвания, връзката на тежестта на заболяването от двата подтипа е област на продължаващо изследване<sup>8</sup>.

Тежък остър респираторен синдром 2 (SARS-CoV-2) е нов бетакоронавирус, който причинява респираторното заболяване COVID-19, което се предава сред заразените хора чрез респираторни капчици. Симптомите на COVID-19 варират от леко заболяване (суха кашлица, умора, треска и задух) до тежко заболяване и смърт<sup>9</sup>. Откакто първите случаи на COVID-19 бяха идентифицирани през декември 2019 г. в Ухан, Китай, болестта се разпространи бързо по света. Към 28 август 2020 г. СЗО е потвърдила 24 257 989 инфекции и 827 246 смъртни случая, свързани с COVID-19, в световен мащаб<sup>10</sup>. Подобно както при инфлуенцата и RSV, имунокомпрометираните и тези със сърдечно-съдови заболявания, диабет и хронични респираторни заболявания са изложени на по-висок риск от тежко заболяване. Преди глобалните усилия за ваксиниране, тестването на пациенти и мерките за социално дистанциране, наложени от световните правителства, се оказаха единственият начин за спиране на скоростта на предаване<sup>11,12</sup>.

Скорошни проучвания на клинични случаи съобщават за коинфекция между SARS-CoV-2, грип и RSV и честотата на коинфекция със SARS-CoV-2 и грип А или SARS-CoV-

2 и RSV може да бъде съответно до 65% и 10%, в зависимост от географското местоположение и обстоятелствата на огнището<sup>13,14</sup>. SARS-CoV-2, грип и RSV имат общи пътища на предаване от човек на човек, сезонна поява и припокриващи се клинични характеристики. За ранна етиологична класификация и навременна идентификация на възможни съпътстващи инфекции е от решаващо значение включването на няколко респираторни патогена в диагностичния алгоритъм. Особено през зимните месеци посещаемостта в болницата и процентът на прием за респираторни заболявания се увеличават, което оказва влияние върху управлението на пациентите и леглата и води до разходи за изолиране на съмнителни случаи. Разграничаването между често срещани респираторни вируси като грип, RSV и SARS-CoV-2 позволява предприемането на ефективни мерки за превенция и контрол на инфекциите и помага на клиничните специалисти да прилагат подходящи лечебни агенти, за да контролират успешно разпространението сред населението<sup>15</sup>.

### ПРИНЦИПИ НА ПРОЦЕДУРАТА

BioGX COVID-19, Flu A, Flu B, RSV RT-PCR за BD MAX™ трябва да се използва с отворената система BD MAX™ за автоматизирана обработка на проби от пациенти и молекулярен анализ. Системата BD MAX™ използва комбинация от литични и екстракционни реагенти за извършване на клетъчен лизис и екстракция на нуклеинова киселина. След ензимен клетъчен лизис при повишена температура, освободените нуклеинови киселини се улавят от зърна с магнитен афинитет. За контрол на ефективността на екстракцията във всяка екстракционна епруветка за ДНК на BD MAX™ е включен контрол за обработка на ДНК проба. Зърната със свързани нуклеинови киселини се промиват и нуклеиновите киселини се промиват чрез нагриване в промиващ буфер. Промитата нуклеинова киселина след това се смесва с BioGX Rehydration Buffer, който след това се прехвърля в профилизирана епруветка за главно смесване BioGX Sample-Ready™, за да се рехидрати профилизираната главна смес Sample-Ready™. След това рехидратираната смес от усиляващ реагент и нуклеинова киселина се разпределят в BD MAX™. PCR Cartridge. Микроклапаните в BD MAX™ PCR Cartridge се запечатват от системата преди започване на PCR, за да се предотврати изпаряване и замърсяване с ампликони.

Екстрахираната матрична РНК се транскрибира обратно в cДНК и целевите последователности се усилят чрез PCR. Усилените ДНК цели се откриват с помощта на хидролизни сонди, белязани в единия край с флуоресцентно отчетно багрило (флуорофор), а в другия край с гасителна част. Проби, маркирани с различни флуорофори, се използват за откриване на специфични ампликони, произхождащи от SARS CoV-2, Инфлуенца А, Инфлуенца В, RSV А и В и контролната РНК за обработка на пробата в присвоените оптични канали, изброени по-долу:

- SARS-CoV-2 (N1) 475/520 канал
- Грип А 530/565 канал
- RSV A/B 585/630 канал
- Грип Б 630/665 канал
- Контрол на обработката на проби 680/715 канал

Когато сондите са в естественото си състояние, флуоресценцията на флуорофора се потушава поради близостта му до гасителя. Въпреки това, в присъствието на тяхната специфична целева сДНК, пробите се хибридизират с техните комплементарни последователности и се хидролизират от 5'-3' екзонуклеазната активност на ДНК полимеразата, докато тя синтезира зараждащата се верига по протежение на ДНК матрицата. В резултат на това флуорофорите се отделят от техните гасителни молекули и се излъчва флуоресценция. Количеството флуоресценция, открита в петте оптични канала, използвани за BioGX SARS-CoV-2 HMP - N1, N2 и RNase P Multiplex е право пропорционална на количеството на съответната проба, която е хидролизирана, и следователно пропорционална на количеството на синтезираната цел. Системата BD MAX™ измерва тези сигнали в края на всеки цикъл на усилване в реално време и интерпретира данните, за да осигури количествен резултат за всяка от посочените по-горе цели. Положителен резултат за откриване на целевата РНК се показва от наличието на PCR крива на растеж в реално време и свързана стойност Ct (Праг на цикъла).

#### РЕАГЕНТИ

Кол	РЕФ	Съдържание	Тестове
1	400-060-MAX	<b>BioGX COVID-19, Flu A, Flu B, RSV - RT-PCR for BD MAX™</b> Sample-Ready™ лиофилизиран PCR Master Mix, съдържащ полимераза, обратна транскриптаза, нуклеотиди, специфични молекулни праймери и сонди и PCR буфери.	24 туби в торбичка
1	800-033-G	<b>BioGX рехидратиращ буфер G</b> Епруветка с реагент, съдържаща буфер за рехидратиране BioGX за използване при рехидратация на лиофилизирана PCR главна смес.	24 туби в торбичка

**ЗАБЕЛЕЖКА:** Информационните листове за безопасност (SDS) са достъпни на [www.biogx.com](http://www.biogx.com) или по заявка.

### НЕОБХОДИМО ОБОРУДВАНЕ И МАТЕРИАЛИ, КОИТО НЕ СЕ ПРЕДОСТАВЯТ

- BD MAX™ автоматизирана екстракция на нуклеинова киселина и PCR инструмент в реално време
- BD MAX™ ExK™ TNA-3 (BD каталожен номер 442828).  
Комплектите за екстракция включват епруветки с буфер за проби (SBT), преградни капачки, епруветки за екстракция и унифицирани реактивни ленти, достатъчни за 24 теста.
- BD MAX™ PCR касети (BD каталожен номер 437519).
- BioGX лиофилизирани РНК контролни шаблонни топчета ( $1 \times 10^5$  копия/топче).
  - SARS-CoV-2 Nucleocapsid phosphoprotein gene (N1) (BioGX каталожен номер 720-0206)
  - Flu A (BioGX каталожен номер 720-0002)
  - Flu B (BioGX каталожен номер 720-0003)
  - RSV A (BioGX каталожен номер 720-0181)
  - RSV B (BioGX каталожен номер 720-0182)
- Устройство за стерилно събиране на тампони, подходящо за вземане на назофарингеални/орофарингеални тампони и съхранение в универсална транспортна среда Соран (UTM®), BD™ универсален вирусен транспорт (UVT) или физиологичен разтвор (0,85%).
- Vortex Genie 2 Vortexer (VWR каталожен номер 58815-234) или еквивалент.
- Еднократни нитрилови ръкавици.

### ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ



- BioGX COVID-19, Flu A, Flu B, RSV – OSR за BD MAX™ може да се изпълнява само на PRC инструмента за автоматично извличане на нуклеинова киселина в реално време BD MAX™ при използване на лентата за извличане на TNA-3 BD MAX™ ExK™ и придружаващия BioGX UDP файл.
- Третирайте всички биологични проби, включително използваните комплекти за екстракция и PCR касети така, сякаш могат да предават инфекциозни агенти в съответствие с процедурите за безопасност на лабораторията, описани в документа CLSI M29<sup>16</sup> и в Биобезопасност в микробиологични и биомедицински лаборатории<sup>17</sup>.

- Характеристики на ефективността на този тест са установени само с типове образци, изброени в раздела "Предвидена употреба". Ефективността на този анализ с други типове образци или проби не е оценена.
- Не използвайте реагентите, ако защитните торбички са отворени или скъсани при получаването.
- Затваряйте незабавно защитните торбички с реагентите с ципа след всяка употреба. Отстранете излишния въздух в торбичките преди запечатване и съхранявайте при 2-8°C.
- Не отстранявайте подсушителя от торбичките с PCR Master Mix .
- Не използвайте Master Mix, ако десикантът не присъства или е счупен вътре в торбичките Master Mix.
- Не използвайте епруветки с реагенти, ако уплътнението на фолиото е отворено или повредено.
- Не смесвайте реагенти от различни торбички и/или комплекти и/или партиди.
- Не използвайте реагенти и/или материали с изтекъл срок на годност.



- Всяка епруетка с Master Mix and BioGX Rehydration Buffer се използва за обработка на една проба. Не използвайте повторно епруетки с Master Mix или BioGX Rehydration Bufferи



- Вижте инструкциите на комплекта за екстрактиране на TNA-3 на BD MAX™ ExK™ за информация относно правилното боравене, предпазни мерки и изхвърляне.
- Не смесвайте преградните капачки между буферните епруетки за проби и не ги използвайте повторно, тъй като може да възникне замърсяване и компрометиране на резултатите от теста.

- Проверете използваните ленти с реагент BD за правилно пълнене с течност (уверете се, че течностите са на дъното на епруветките).
- Не използвайте устата си като пипета.
- Не пушете, не пийте и не яжте в зони, където се обработват проби или комплекти.
- Изхвърлете неизползваните реагенти и отпадъци в съответствие с държавните, федералните, провинциалните, щатските и местните разпоредби.
- Използвайте чисти ръкавици, когато боравите с компонентите на комплекта за екстракция и PCR реагентите и буферните епруветки.

#### СЪХРАНЕНИЕ И СТАБИЛНОСТ



- BioGX препоръчва дългосрочно съхранение на неотворените торбички при температура 2-8°C. Вижте етикета на опаковката на продукта за срока на годност.



- Реагентите са стабилни в температурен диапазон от 2-30°C по време на транспортиране в продължение на 5 дни.
- Реагентите са тествани и показват оптимална ефективност, когато се съхраняват правилно и се консумират до изтичане на срока на годност. Проучванията за дългосрочна стабилност продължават и датата на изтичане ще бъде променена при наличие на допълнителни данни.



- Избягвайте излагането на реагентите (лиофилизирани или рехидратирани) на пряка слънчева светлина или дългосрочно околно осветяване.
- Затворете плътно торбичката с неизползвани реакции и незабавно я съхранете на сухо място след отварянето.



- Избягвайте излагане на влага и използвайте цялото съдържание на отворената торбичка в рамките на 2 месеца, когато се съхранява при 2-8°C.



## **ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА**

### **BD MAX™**

**(Операционен софтуер BD MAX™ за Windows V4.70A или по-нова версия)**

Инсталирайте BioGX Electronic User Defined Protocol на BD MAX™. Ще бъде необходимо да импортирате електронен потребителски протокол (eUDP) на BD MAX™. Най-актуалният eUDP е достъпен за изтегляне на адрес [www.biogx.com](http://www.biogx.com) като използвате падащото меню в горния десен ъгъл на началната страница. Изберете „Education Center“, след което изберете „Int. Product Documents“. Изберете съответния номер на продукта под „Instructions for Use Manual & Product Inserts“ и изтеглете eUDP. Вижте BD MAX™, Ръководство за употреба<sup>20</sup> за инструкции за качване.

### **Подготовка на образеца**

**Соран UTM®, BD™ UVT и физиологичен разтвор (0,85% NaCl), устройства за събиране и транспортиране (3 mL обем за събиране)**

#### **BD MAX™**

Пипетирайте 500 µL от пробата в епруветката с буфер за проби (SBT), асептично поставете преградна капачка на всеки BD™ SBT. Приложете импулсен вортекс за SBT за 1-3 секунди и заредете SBT в таблата за екстракция.

**Соран UTM®, BD™ UVT и физиологичен разтвор (0,85% NaCl) Устройства за събиране и транспортиране (1 mL обем за събиране)**

#### **BD MAX™**

Пипетирайте 500 µL от пробата в епруветката с буфер за проби (SBT), асептично поставете преградна капачка на всеки BD™ SBT. Приложете импулсен вортекс за SBT за 1-3 секунди и заредете SBT в таблата за екстракция. Забележка: За инхибиторни проби, съдържащи прекомерно количество слюз, тествайте отново чрез пипетиране на 150 µL проба и 350 µL вода с молекулярен клас в епруветка с буфер за проби (SBT) и асептично поставете BD™ преградна капачка на SBT.

### Други типове проби



Този анализ е оптимизиран за използване с типовете и обемите на пробите, описани по-горе. Използването на какъвто и да е друг вид проба, метод за събиране или обеми на пробата може да потисне PCR или да наруши екстракцията без подходящо настройка на инструмента Guardrail и регулиране на обема на обработка. BioGX не предявява претенции за методи на обработка или видове проби, различни от описаните в тази продуктова листовка.

### Настройване на Unitized Reagent Strip на BD MAX™

1. Носете нитрилови ръкавици, когато работите със Sample-Ready™ лиофилизирани реагенти за намаляване на генерирането на статични заряди. НЕ използвайте латексови ръкавици.



2. Използвайте само BD MAX™ ExK™ Комплекти за извличане на TNA-3 с продукта BioGX COVID-19, Flu A, Flu B, RSV RT-PCR for BD MAX™
3. Заредете по една екстракционна касета в екстракционната табла за всяка тестова проба.
4. Поставете по една екстракционна епруветка BD MAX™ на позиция 1 (Snap-1) на всяка от Unitized Reagent Strip (Фигура 1).
5. Поставете една епруветка BioGX Sample-Ready™ с лиофилизиран PCR реагент Master Mix на позиция 2 (Snap-2) на всяка Unitized Reagent Strip. Проверете дали лиофилизираната утайка на Sample-Ready™ е на дъното на епруветката преди да я поставите в Unitized Reagent Strip. Фуниеобразната бухнала утайка може да бъде във всякаква ориентация (v, >, ^, <) във долната част на епруветката.
6. Поставете една епруветка с BioGX Rehydration Buffer в позиция 3 (Snap-3) на всяка лентата с отчитане на мерни единици за реагент. Проверете дали буферът е на дъното на епруветката, преди да я поставите в лентата с мерни единици за реагент.

7. Повдигнете таблата и прегледайте за кратко дъното на всяка Unitized Reagent Strip , за да се уверите, че всички реагенти са на дъното на всяка от епруветките.
8. Продължете с генерирането на работен списък и зареждането на проби според работната инструкция на BD MAX™. Изберете подходящия потребителски дефиниран протокол (eUDP), предоставен от BioGX.
9. Заредете таблата за екстракция и, ако е необходимо, нова PCR карта в инструмента, затворете вратичката и щракнете върху „ Start Run”.

**ЗАБЕЛЕЖКА:** Винаги първо поставяйте всички епруветки Snap-1, след това всички епруветки Snap-2, след това всички епруветки Snap-3 в лентата с мерни единици за реагенти. Snap-4 позиция ще остане празна.



**Фигура 1 .** Диаграма на BD MAX™ ExK™ TNA-3 Unitized Reagent Strip с 4 гнезда.

## КОНТРОЛ НА КАЧЕСТВОТО

**CONTROL 1** Калибриране на BioGX COVID-19, Flu A, Flu B, RSV – OSR за BD MAX™ не е задължително. Всеки BioGX COVID-19, Flu A, Flu B, RSV RT-PCR for BD MAX™ включва молекулярни праймери и сонди, специфични за откриване на контрола за обработка на екзогенни проби (SPC). Не е необходимо външно добавяне на SPC. SPC служи както за контрол за екстракцията на пробата, така и за PCR вътрешен контрол на усилването (IAC).

Лабораториите трябва да установят броя, вида и честотата на тестване на контролните материали в съответствие с насоките или изискванията на местните, провинциалните, щатските и федералните и/или национални разпоредби или организации за акредитация, за да наблюдават ефективността на целия процес на анализа. За общи насоки за контрол на качеството, потребителят може да види CLSI, MM3 и EP12<sup>17,18</sup>. Външните контроли, налични от BioGX, се третират така, сякаш са проби от пациенти (вижте Таблица 1 в раздела „Тълкуване на резултатите“ за тълкуването на резултатите от анализа на външната контрола).

Препоръчва се една (1) външна положителна контрола и една (1) външна отрицателна контрола да се провеждат поне веднъж на ден, докато се постигне адекватно валидиране на процеса на системата BD MAX™ Система всяка лабораторна среда. Намалената честота на контролните тестове трябва да бъде в съответствие с приложимите разпоредби.

Външната отрицателна контрола е предназначена за откриване на реактив или замърсяване от околната среда (или пренасяне) от целевите нуклеинови киселини. Препоръчват се различни видове външни контроли, включително предварително характеризирана проба, за която е известно, че е отрицателна, или контрол без шаблон (NTC), за да позволи на потребителя да избере най-подходящия за своята лабораторна програма за контрол на качеството. BioGX препоръчва NTC да се състои от вода с молекулярно качество, която да се добави към SBT. Трябва да се използва същото количество вода с молекулен клас като обема на пробата, която се обработва. BioGX препоръчва също така външната отрицателна контрола да се подготви преди външната положителна контрола, за да се намали потенциалът за кръстосано замърсяване по време на подготовката на контролата.

Външната положителна контрола е предназначена за наблюдение за значителна повреда на реагента. Може да се използва наличен в търговската мрежа контролен материал от BioGX или други упълномощени източници. За суспензиите за външна контрола BioGX се препоръчва ДНК суспензиите да се приготвят според съответните

им IFU и след това да се добавят към епруветката с буфер за проби (SBT). Вижте инструкциите за употреба на BioGX, достъпни за изтегляне от [www.biogx.com](http://www.biogx.com) като щракнете върху „ Int. Product Documents" под "Education Center" и изберете подфодящия продукт под "Template Controls".

Всички външни контроли трябва да дават очакваните резултати, посочени в таблица 1. Накратко, положителни резултати за външни положителни контроли и отрицателни за външни отрицателни контроли. Външна отрицателна контрола, която дава положителен резултат, е показателна за кръстосано замърсяване на околната среда и/или на пробата. Външна положителна контрола, която дава отрицателен резултат, е показателна за проблем с обработката на пробата или подготовката на реагента.

Външна контрола, който дава неразрешен, неопределен или непълен резултат от теста, е показателен за неуспешна работа на реагента или системата BD MAX™. Проверявайте системния монитор на BD MAX™ за всякакви съобщения за грешка. Вижте раздела „Обобщение на системните грешки“ на „BD MAX™ Ръководство за потребителя на системата“<sup>20</sup> за тълкуване на кодове за предупреждение и грешка. Ако проблемът не бъде отстранен, използвайте реагенти от неотворена торбичка или нов комплект за анализ.

## **ИНТЕРПРЕТАЦИЯ НА РЕЗУЛТАТИТЕ**

Резултатите се показват в раздела *Results* на прозореца *Results* на системния монитор на BD MAX™. Системният софтуер на BD MAX™ автоматично интерпретира резултата от теста, когато се използва BioGX eUDP. Наличието на една или повече от целите е възможно и ще доведе до едновременен положителен резултат за няколко проби. Вижте раздела "Отстраняване на неизправности" в Ръководството за потребителя на BD MAX™<sup>20</sup> за интерпретация на кодовете за предупреждение и грешка.

### **Външни отрицателни и положителни контроли**

Ако положителната или отрицателната контрола не покаже очакваното поведение, както е описано в Таблица 1, анализът е възможно да не е настроен/или изпълнен неправилно или да е възникнала неизправност в реагента или оборудването. В този случай анулирайте цикъла и тествайте отново всички проби в този цикъл.

Контролът за обработка на проби служи като контрол за извличане на проби и контрол за вътрешно усилване. В случай, че целевите резултати са отрицателни, резултатът от SPC трябва да бъде положителен, за да бъде идентифициран резултатът от целевия вирус като валиден отрицателен резултат.

За допълнителна справки вижте листовката на продукта за лиофилизирани контролни шаблонни перли (BioGX продуктов номер серия 720-XXXX), която е достъпна за изтегляне от [www.biogx.com](http://www.biogx.com) като използвате падащото меню в горния десен ъгъл на началната страница. Изберете „ Education Center “, след което изберете „Int. Product Documents“. Изберете съответния номер на продукта под „ Template Controls“.

**Таблица 1. Интерпретация на външни контроли на BioGX.**

Тип контрол	Приложимост за мониторинг	Очаквани резултати				
		Грип А	Грип В	RSV A/B	SARS CoV-2 (N1)	SPC
Отрицателна контрола - добавяне на вода от молекулярен клас*	Реагент и/или замърсяване на околната среда	NEG	NEG	NEG	NEG	POS
Отрицателна контрола - известна отрицателна проба		NEG	NEG	NEG	NEG	POS
SARS CoV-2 N1 Положителна контрола	Значителна повреда на реагента, включително целостта на праймера и сондата	NEG	NEG	NEG	POS	POS
Грип А Положителна контрола	Значителна повреда на реагента, включително целостта на праймера и сондата	POS	NEG	NEG	NEG	POS
Грип В Положителна контрола	Значителна повреда на реагента, включително целостта на праймера и сондата	NEG	POS	NEG	NEG	POS
Грип А Положителна контрола	Значителна повреда на реагента, включително целостта на праймера и сондата	NEG	NEG	POS	NEG	POS
Грип В Положителна контрола	Значителна повреда на реагента, включително целостта на праймера и сондата	NEG	NEG	POS	NEG	POS

BioGX препоръчва NTC да се състои от вода с молекулярно качество, която да се добави към SBT. Трябва да се използва същото количество вода с молекулен клас като обема на пробата, която се обработва.

### Изследване и тълкуване на резултатите от проби от пациенти

Оценката на резултатите от теста на клиничните проби трябва да се извърши, след като външните положителни и отрицателни контроли са били изследвани и определени като валидни и приемливи. Ако контролите не са валидни, резултатите от пациента не могат да бъдат интерпретирани. Списъкът с очакваните резултати е посочен в Таблица 2. Ако се получат резултати, които не отговарят на тези указания, извечете повторно и тествайте отново пробата. Ако повторното изследване даде подобни резултати, вземете нова проба от пациента за изследване.

**Таблица 2. Интерпретация на резултатите от проби от пациенти<sup>21</sup>.**

SARS CoV-2 (N1)	Грип А	Грип В	RSV A/B	SPC	Тълкуване на резултата
POS	NEG	NEG	NEG	POS/NEG	SARS CoV-2 ПОЛОЖИТЕЛЕН
NEG	POS	NEG	NEG	POS/NEG	Грип А ПОЛОЖИТЕЛЕН
NEG	NEG	POS	NEG	POS/NEG	Грип В ПОЛОЖИТЕЛЕН
NEG	NEG	NEG	POS	POS/NEG	RSV A/B ПОЛОЖИТЕЛЕН
NEG	NEG	NEG	NEG	POS	ОТРИЦАТЕЛЕН
NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	НЕРЕШЕН (UNR) <sup>a</sup>
Не се открива	Не се открива	Не се открива	Не се открива	Не се открива	НЕОПРЕДЕЛЕН (IND) <sup>b</sup>
Не се открива	Не се открива	Не се открива	Не се открива	Не се открива	НЕПЪЛЕН (INC.) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Повторете, като подгответе нова екстракция и PCR от останалата проба от пациента, за да потвърдите резултата.

<sup>b</sup> Неопределен поради системен срив на BD MAX™. <sup>b</sup> Вижте раздела „Обобщение на системните грешки“ на BD MAX™, Ръководство за потребителя на системата<sup>20</sup> за тълкуване на кодове за предупреждение и грешка.

<sup>c</sup> Непълно изпълнение поради системен срив на BD MAX™. <sup>b</sup> Вижте раздела „Обобщение на системните грешки“ на BD MAX™, Ръководство за потребителя на системата<sup>20</sup> за тълкуване на кодове за предупреждение и грешка.

**ЗАБЕЛЕЖКА:** При наличие на положителен резултат с висока концентрация за която и да е цел, SPC може да бъде повлиян неблагоприятно (без усилване или закъснение).

### ПОВТОРЕТЕ ТЕСТОВАТА ПРОЦЕДУРА

В случай на повреда на инструмента, може да се извърши повторно тестване, като се създаде нов цикъл и се използва оригиналната проба/образец и нов SBT, както е описано по-горе в раздела „Подготовка на образца“.

### ОГРАНИЧЕНИЯ НА ПРОЦЕДУРАТА

- Това устройство не е проектирано като единствено средство за диагностика на инфекциозни заболявания. Поради присъщия характер на технологията, използвана за извличане и откриване на нуклеинова киселина, нуклеиновата киселина може да бъде открита от мъртви организми. Предвидената употреба е ограничена до откриване на наличието на сигнатура на нуклеинова киселина на организъм, а не до диагностика на заболяване или болестно състояние.
- Този продукт е предназначен за използване с проби, събрани с помощта на устройствата за събиране и транспортиране на проби, изброени в раздела „Необходими, но непредоставени оборудване и материали“.
- Този продукт трябва да се използва само с отворени системни реагенти за система BD MAX™ на система BD MAX™.
- Неправилни резултати от теста могат да възникнат поради неправилно събиране, боравене или съхранение на проба, техническа грешка, объркване на пробата или защото броят на организмите в пробата е под аналитичната чувствителност на теста. Внимателно спазване на инструкциите на опаковката и наръчниците за потребителя за системата BD MAX™ необходимо, за да се избегнат грешни резултати.
- Добрата лабораторна техника е от съществено значение за правилното изпълнение на анализа. Поради високата аналитична чувствителност на този тест, трябва да се внимава изключително много, за да се запази чистотата на всички материали и реагенти.
- Положителен резултат от теста не означава непременно наличието на жизнеспособни инфекциозни организми. Положителният резултат е показателен за наличието на целева нуклеинова киселина. Отрицателният резултат от теста не изключва наличието на инфекциозни организми и не трябва да се използва като единствена основа за лечение или други решения за насочване на пациента.



- Както при всички базирани на PCR *in vitro* диагностични тестове, могат да бъдат открити изключително ниски нива на целевия организъм под границата на откриване на анализа, но резултатите може да не са възпроизводими.
- Фалшиви отрицателни резултати могат да възникнат поради загуба на нуклеинова киселина от неадекватно събиране, транспортиране или съхранение на проби или поради неадекватно лизиране и/или екстракция на клетки. Контролът за обработка на проби е добавен към теста, за да помогне при идентифицирането на проби, които съдържат инхибитори на PCR усилавенето и като контрола за целостта на реагента и на системата за анализ като цяло.
- Резултатите от BioGX COVID-19, Flu A, Flu B, RSV RT-PCR for BD MAX™ понякога могат да бъдат неразрешени поради невалидна контрола за обработка на пробата или неопределени или непълни поради повреда на инструмента и да изискват повторно тестване, което може да доведе до забавяне на получаването на крайните резултати.
- Мутации или полиморфизми в участъците за свързване на праймер или сонда могат да повлияят на откриването на нови или неизвестни варианти на SARS-CoV-2, грип А, грип В, RSV А и RSV В, което води до фалшив отрицателен резултат с BioGX COVID-19, Flu A, Flu B, RSV RT-PCR for BD MAX™.
- BioGX COVID-19, Flu A, Flu B, RSV RT-PCR за BD MAX™ изисква използването на пет (5) оптични канала на системата BD MAX™ ..

### **ХАРАКТЕРИСТИКИ НА РАБОТАТА**

#### **Аналитична и диагностична специфичност**

Специфичността се определя чрез анализиране на матрица на отрицателна проба (Coran UTM® назофарингеални проби), обогатена с шаблони за положителна контрола. BioGX COVID-19, Flu A, Flu B, RSV RT-PCR за BD MAX™ дава положителен резултат за всички съответни цели.

BioGX COVID-19, Flu A, Flu B, RSV RT-PCR за BD MAX™ е изпълнен с с ATCC MSA-1002 (20 равномерен геномен материал от 20 щама), който не съдържа геномна РНК за SARS-CoV-2, грип А, грип В, RSV А или RSV В. Резултатите са отрицателни за SARS-CoV-2 , грип А, грип В, RSV А и RSV В.

### Аналитична и диагностична чувствителност

Аналитичната чувствителност за BioGX COVID-19, Flu A, Flu B, RSV RT-PCR за BD MAX™ беше определен с фиктивни проби (n=20), генерирани чрез индивидуално добавяне на количествено определена геномна вирусна РНК от: SARS-CoV-2 (Vircell номер на частта MBC137-R), грип А H1N1 (Vircell номер на частта. MBC028-R), Flu A H3N2 (Vircell номер на частта MBC029-R), Flu B (Vircell номер на частта MBC030-R), RSV A (Vircell номер на частта MBC041-R), RSV B (Vircell номер на частта MBC083-R) в отрицателен Соран UTM® и отрицателни назофарингеални натривки с физиологичен разтвор. Titered SARS-CoV-2 virus (Zeptomatrix номер на частта Аналитичната чувствителност (Граница на откриване, LoD) се определя като най-ниската концентрация, при която 95% от всички повторения са дали положителен резултат от теста (Таблица 3).

**Таблица 3.** Стойности на LoD за фиктивен Соран UTM®, и солеви проби.

Цел	Соран UTM® LoD (копия на ml)	Очакван праг на цикъла (Ct)	Физиологичен разтвор LoD (копия в mL) <sup>d</sup>	Очакван праг на цикъла (Ct)
SARS-CoV-2 <sup>e</sup>	120	33-39	120	33-39
SARS-CoV-2 <sup>f</sup>	120	33-36	120	33-37
Грип А (H1N1) <sup>f</sup>	960	32-39	320	34-39
Грип А (H3N2) <sup>f</sup>	160	32-36	160	30-33
Грип В <sup>f</sup>	80	30-33	80	32-34
RSV А <sup>f</sup>	80	29-32	80	29
RSV В <sup>f</sup>	2000	32-34	1200	33-37

<sup>a</sup> Колекции от инхибиторни проби, съдържащи прекомерно количество слуз, трябва да се тестват отново, както е описано в раздела „Подготовка на проби“ на IFU.

<sup>A</sup> Zeptomatrix титриран вирус.

<sup>f</sup> Vircell количествено определя геномна РНК.

### Приобщаване (SARS-CoV-2 *in silico* )

Праймерите и сондите BioGX SARS-CoV-2 N1 и N2 са идентични по последователност с тези, докладвани в диагностичния панел CDC 2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV) real-time RT-PCR Diagnostic Panel. CDC докладва за анализ *in silico* на последователности от праймер и сонда с техните IFU (CDC-006-0019, ред. 02)<sup>3</sup>. Беше извършено подравняване с последователностите на олигонуклеотидния праймер и пробата на диагностичния панел CDC 2019 nCoV real-time RT-PCR с всички публично достъпни последователности на нуклеинова киселина за 2019-nCoV в GenBank към 1 февруари 2020 г., за да се демонстрира прогнозираната включеност на диагностичния панел в реално време CDC 2019 nCoV RT-PCR. Всички подравнявания показват >99% идентичност на CDC панела с наличните последователности на 2019-nCoV с изключение на една последователност с честота на несъответствие от >1% в сондата N1, всички други оценени последователности имат честоти на несъответствие <1%. От честотите на несъответствие с <1%, се наблюдава, че две отделни депозирани последователности имат две несъответствия в N1 сондата и N1 обратния праймер.

### Кръстосана реактивност (SARS-CoV-2 *in silico* )

Последователностите на сондата за N1 и N2, използвани в анализа на BioGX SARS-CoV-2, показват висока хомология на последователността с коронавирус SARS и геном на коронавирус, подобен на SARS при прилепи. Обаче правите и обратните праймери не показват хомология на последователността с коронавируса на SARS и генома на коронавирус, подобен на SARS при прилепи. Комбинирайки праймери и сонди няма значителни хомологии с човешки геном, други коронавируси или човешка микрофлора, които биха предсказали потенциални фалшиво положителни rRT-PCR резултати.

### Възпроизводимост

Проучването за възпроизводимост открива синтетични РНК шаблони, анализирани независимо от трима различни техники, използващи два BD MAX™ инструменти в два отделни дни. Всички потребители са получили еквивалентни резултати и на двата инструмента и на двата дни.

### Производствена възпроизводимост

Бяха произведени две независими партии и беше установено, че са еквивалентни въз основа на вътрешно установени процедури за приемане на QC.


## ЛИТЕРАТУРА

1. Американски центрове за контрол и превенция на заболяванията. 2020 г. 2019-Нов коронавирус (2019-nCoV) rRT-PCR панели праймери и сонди в реално време. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/rt-pcr-panel-primer-probes.pdf>
2. Американски центрове за контрол и превенция на заболяванията. 2020 г. Ревизия на инструкциите за тестване CDC 2019 нов коронавирус (nCoV) с диагностичен панел в реално време RT-PCR (EUA200001). <https://www.afpl.org/Materials/Signed CDC Letter to PHLs-N3 Removal Instructions 26Feb2020.pdf>
3. Американски центрове за контрол и превенция на заболяванията. 2020 г. 2019-Нов коронавирус (2019-nCoV) rRT-PCR панели праймери и сонди в реално време. CDC-006-00019, редакция: 02. <https://www.fda.gov/media/134922/download>
4. Chen, Yu, et al. "Simultaneous detection of influenza A, influenza B, and respiratory syncytial viruses and subtyping of influenza A H3N2 virus and H1N1 (2009) virus by multiplex real-time PCR." *Journal of clinical microbiology* 48.8 (2010): 2715-2723.
5. Световна здравна организация. Influenza Seasonal Fact Sheet No. 211, March 2014
6. Troeger, Christopher, et al. "Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016." *The Lancet Infectious Diseases* 18.11 (2018): 1191-1210.
7. Центрове за контрол и превенция на заболяванията Respiratory Syncytial Virus (RSV). <http://www.cdc.gov>. Достъп на 31 август 2020 г.
8. Borchers, Andrea T. и др. "Респираторен синцитиален вирус - цялостен преглед." *Clinical reviews in allergy & immunology* 45.3 (2013): 331-379.
9. Coronavirus disease 2019: COVID-19 Background. 2020 г. Достъп: April 11, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/summary.html>
10. Coronavirus disease 2019 pandemic: Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19). 2020 г. Достъп на 31 август 2020 г. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
11. Coronavirus disease 2019: COVID-19 Background. 2020 г. Достъп: April 11, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/summary.html>
12. Coronavirus disease 2019 pandemic: Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19). 2020 г. Достъп на 31 август 2020 г. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
13. Lepore, Luciana, et al. "Acute respiratory distress syndrome due to SARS-CoV-2 and Influenza A co-infection in an Italian patient: Mini-review of the literature." *International Journal of Infectious Diseases* (2020).
14. Hashemi, Seyed Ahmad, et al. "High prevalence of SARS-CoV-2 and influenza A virus (H1N1) co-infection in dead patients in Northeastern Iran." *Journal of medical virology* (2020).
15. Ozaras, Resat и др. „Коинфекция от грип и COVID-19: доклад за 6 случая и преглед на литературата.“ *Журнал за медицинска вирусология* (2020).
16. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Одобрени напътствия Документ М29 (Вижте последното издание).
17. Центрове за контрол и превенция на заболяванията и Национални здравни институти. Биобезопасност в микробиологични и биомедицински лаборатории. Choosewood L.C. and Wilson D.E. (eds) (2009). Публикация на HHS № (CDC) 21-1112.
18. Clinical and Laboratory Standards Institute. Методи за молекулярна диагностика при инфекциозни заболявания, 3 издание. Nolte F. S. (2015). Документ М29 (Вижте последното издание).
19. Clinical and Laboratory Standards Institute. User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance, 2nd Edition. Garrett PE (2008). Документ М29 (Вижте последното издание).
20. BD MAX™, Ръководство за потребителя на системата (вижте последната редакция) BD Life Sciences, Sparks, Maryland 21152, САЩ.
21. Администрацията по храните и лекарствата на САЩ актуализира ръководство за употреба на единична вирусна цел като приемлива за откриване на SARS-CoV-2. Често задавани въпроси относно тестването за SARS-CoV-2. (2020 г.). Достъп: 25 юни 2020 г. <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/faqs-testing-sars-cov-2>

**ХРОНОЛОГИЯ НА РЕДАКЦИИТЕ**

Редакция	Дата	Описание на промяната
03	25 септември 2023	Изясняване на условията за дългосрочно съхранение и уточняване на съхранение в отворена торбичка при 2-8°C на реагентите.
02	07 април 2023	Корекция на техническа грешка за обработка на проби в 1mL и 3mL транспортна среда или физиологичен разтвор. Ред.01 на инструкциите за употреба посочват да се прехвърлят 100 µl във флакона SBT, правилният обем е 500 µl, който е коригиран в Ред.02.
01	02 декември 2022	Първоначално издание.

## СИМВОЛИ

Символ	Значение	Символ	Значение
	Каталожен номер		Съдържа достатъчно за <n> теста
	СЕ маркировка за съответствие		<i>In Vitro</i> диагностично медицинско устройство
	Не използвайте повторно		Ограничение на температурата
	Код на партидата		Да се пази сухо
	Внимание		Пазете от слънчева светлина
	Вижте инструкциите за употреба		Срок на годност
	Производител		Биологични рискове
	Контрол		Превод



BioGX

Science Park 408, 1098 XH, Amsterdam, Нидерландия  
Телефон: +31.20.893.4261 Факс: +31.20.240.9149