

cobas[®] Respiratory flex

Kvalitativ nukleinsyretest for bruk på cobas[®] 5800/6800/8800 Systems

For bruk til *in vitro*-diagnostikk

cobas[®] Respiratory flex

P/N: 09623701190

For bruk på cobas[®] 5800 System

cobas[®] Respiratory flex Control Kit

P/N: 09623728190

cobas[®] Buffer Negative Control Kit

P/N: 09051953190

For bruk på cobas[®] 6800/8800 Systems

cobas[®] Respiratory flex Control Kit

P/N: 09623728190

cobas[®] Buffer Negative Control Kit

P/N: 09051953190 eller

P/N: 07002238190

Innholdsfortegnelse

Tiltenkt bruk	4
Oppsummering og forklaring av testen	4
Reagenser og materialer	8
cobas® Respiratory flex reagenser og kontroller.....	8
cobas® omni-reagenser for prøvepreparering	10
Oppbevaringskrav for reagens.....	11
Krav til håndtering av reagenser for cobas® 5800 System	11
Krav til håndtering av reagenser for cobas® 6800/8800 Systems.....	12
Ytterligere materiell som kreves for cobas® 5800 System	13
Ytterligere materiell som kreves for cobas® 6800/8800 Systems	14
Instrumentering og programvare som kreves	14
Krav til oppbevaring og håndtering	15
Advarsler og forholdsregler	15
Håndtering av reagenser	15
God laboratoriepraksis	16
Prøvetaking, transport og oppbevaring	16
Prøvetaking	16
Transport og oppbevaring.....	16
Bruksanvisning	17
Merknader til prosedyren.....	17
Behandling av nasofaryngeale prøver.....	17
Kjøre cobas® Respiratory flex.....	17
Kjøre cobas® Respiratory flex på cobas® 5800 System	18
Kjøre cobas® Respiratory flex på cobas® 6800/8800 Systems	19

Resultater	20
Kvalitetskontroll og gyldighet av resultater på cobas® 5800 System.....	20
Tolkning av resultater på cobas® 5800 System.....	20
Kvalitetskontroll og gyldighet av resultater fra cobas® 6800/8800 Systems.....	21
Tolkning av resultater på cobas® 6800/8800 Systems	21
Tolkning av resultater	22
Testens begrensninger	23
Evaluerings av analytisk ytelse	24
Viktige ytelsesegenskaper.....	24
Analytisk sensitivitet (deteksjonsgrense).....	24
Presisjon innen laboratoriet	25
Inklusivitet	27
Matriseekvivalens	31
Analytisk spesifisitet (kryssreaktivitet og mikrobiell interferens).....	31
Analytisk spesifisitet – interfererende substanser	33
Koinfeksjon (kompetitiv interferens)	34
Systemfeil	35
Krysskontaminering.....	35
Evaluerings av klinisk ytelse.....	36
Tilleggsinformasjon	39
Viktige analysefunksjoner	39
Symboler	40
Teknisk støtte.....	41
Produsent og importør	41
Varemerker og patenter.....	41
Opphavsrett.....	41
Referanser.....	42
Dokumentrevisjon	44

Tiltenkt bruk

cobas® Respiratory flex for bruk på **cobas® 5800/6800/8800 Systems (cobas® Respiratory flex)** er en automatisert, multi-plekset nukleinsyretest som benytter polymerasekjedereaksjon (PCR) i sanntid for samtidig *in vitro*-kvalitativ påvisning og differensiering av adenovirus (art B, C og E), vanlige humane koronavirus (229E, HKU1, NL63, OC43), humant metapneumovirus, humant rhinovirus/enterovirus, influensa A-virus, influensa B-virus, parainfluenzavirus 1, 2, 3 og 4, respiratorisk syncytialvirus (RSV) og SARS-CoV-2 i nasofaryngeale penselprøver fra personer med tegn og symptomer på luftveisinfeksjoner sammen med kliniske og epidemiologiske risikofaktorer.

Påvisning og identifisering av spesifikke virale nukleinsyrer fra personer som viser tegn og symptomer på luftveisinfeksjon, bidrar til å stille diagnosen luftveisinfeksjon hvis den brukes sammen med annen klinisk og epidemiologisk informasjon. Negative resultater utelukker ikke luftveisinfeksjon og må ikke brukes som det eneste grunnlaget for beslutninger knyttet til behandling eller annen pasientoppfølging. Positive resultater utelukker ikke koinfeksjon med andre organismer, og agenset som detekteres er ikke nødvendigvis årsak til sykdommen.

På grunn av den genetiske likheten mellom humant rhinovirus og enterovirus kan ikke **cobas® Respiratory flex**-testen skille disse fra hverandre på en pålitelig måte.

Oppsummering og forklaring av testen

Bakgrunn

Akutte luftveisinfeksjoner er signifikante årsaker til verdensomfattende morbiditet og mortalitet.¹⁵ Akutte øvre luftveisinfeksjoner er mindre alvorlige enn nedre luftveisinfeksjoner, men de er mer vanlige og en viktig årsak til legebesøk og sykefravær.⁶ Øvre luftveisinfeksjoner manifesterer seg oftest som “vanlig forkjølelse”, en selvbegrensende infeksjon som kjennetegnes av vanlige symptomer som rennende nese, tett nese, nysing, hoste, tretthet, sår hals eller feber. Forkjølelse er sjelden bakteriell, og de fleste forkjølelser er forårsaket av virus som rhinovirus, metapneumovirus, koronavirus, parainfluenzavirus, adenovirus, RSV og influensa.^{6,7}

Hos høyrisikopopulasjoner, som spedbarn, små barn, eldre eller personer med nedsatt immunforsvar, transplantasjoner eller kroniske sykdommer, kan øvre luftveisinfeksjoner oftere utvikle seg til alvorlige nedre luftveisinfeksjoner, som lungebetennelse, bronkitt eller bronkiolitt.^{8,9} Tegnene og symptomene ved øvre luftveisinfeksjoner er imidlertid utilstrekkelige, særlig i den tidlige infeksjonsfasen, til å stille en sikker diagnose av det forårsakende patogenet eller klinisk skille dem fra nedre luftveisinfeksjoner, som kan forårsakes av et enda bredere spekter av patogener, inkludert virus, bakterier og sopp.¹⁰ Med nukleinsyreamplifikasjonstest (NAAT) kan virale øvre luftveisinfeksjoner påvises på en pålitelig måte ved hjelp av nasofaryngeale penselprøver på poliklinikk, der flertallet av pasientene kommer og der virale luftveisinfeksjoner er mer vanlig.^{11,12} Påvisning av nedre luftveisinfeksjoner krever ofte mer invasiv prøvetaking (for eksempel trakealaspirater, indusert sputum eller bronkoalveolær skylling) som vanligvis utføres på sykehus eller i intervensjonssammenheng. Verdien av enklere diagnostisering av de vanligste virusårsakene til øvre luftveisinfeksjoner er at det muliggjør en mer informert vurdering, inkludert behovet for empirisk antibiotikabehandling, smitteverntiltak, ytterligere testing eller sykehusinnleggelse.¹³

Influenza, RSV og SARS-CoV-2 (alvorlig akutt respiratorisk syndrom-koronavirus 2) forårsaker øvre luftveisinfeksjoner og utvikler seg ofte til nedre luftveisinfeksjoner, som fortjener særlig oppmerksomhet på grunn av den høye forekomsten, sykkeligheten og dødeligheten på verdensbasis (sammenlignet med andre øvre luftveisinfeksjoner).^{1, 3, 14} Effektiv diagnostisering og differensiering av influensa-, SARS-CoV-2- og RSV-infeksjon fra andre luftveispotogener hos utvalgte pasienter gir verdifull diagnostisk informasjon. Den globale sesongvariasjonen og de kliniske presentasjonene for influensa og RSV overlapper hverandre, med topper av smitteaktivitet som forekommer i de respektive vintermånedene for tempererte klimaer på den nordlige og sørlige halvkule.¹⁵ Pålitelig og nøyaktig påvisning av influensa- og RSV-infeksjoner kan bidra til å målrette bruken av antivirale legemidler og iverksette smitteverntiltak, unngå feilbruk av antibiotika, redusere tilleggtesting og sykehusinnleggelser og identifisere lokale sykdomsutbrudd tidligere.

De første COVID-19-tilfellene dukket opp i slutten av 2019, da et utbrudd av dette nye koronaviruset spredte seg over hele verden, noe som fikk Verdens helseorganisasjon (WHO) til å erklære en internasjonal folkehelsesituasjon tidlig i 2020.^{16, 17} Per januar 2023 har det på verdensbasis blitt rapportert mer enn 750 millioner bekreftede tilfeller av COVID-19 til WHO, inkludert 6,8 millioner dødsfall, selv om det faktiske antallet tilfeller anslås å være høyere.¹⁸ Det impliserte patogenet, SARS-CoV-2, er et innkapslet ribonukleinsyrevirus av zoonotisk opprinnelse.¹⁹ Koronavirus (CoV) er en stor familie av virus som er vanlige hos mange forskjellige dyrearter, inkludert noen som er vanlige hos mennesker (f.eks. 229E, NL63, OC43 og HKU1).^{19, 20}

Influenzavirus antas globalt å forårsake over en milliard infeksjoner og 500 000 dødsfall hvert år, med de høyeste ratene hos spedbarn, små barn, eldre og de med underliggende medisinske tilstander slik som kronisk lungesykdom.²¹ Influenza type A og B kan forårsake menneskelige epidemier. Når det gjelder de fleste menneskelige pandemier, tilskrives imidlertid utvikling av nye stammer og en større total sykdomsbyrde til type A.^{2, 22} RSV er en ledende årsak til infeksjoner i nedre luftveier og sykehusinnleggelser hos spedbarn og barn, og de fleste barn har hatt en RSV-infeksjon før de har fylt to år.^{4, 23} Hos barn under 5 år er det over tre millioner innleggelser på sykehus og over 100 000 estimerte dødsfall globalt forårsaket av RSV-infeksjoner i nedre luftveier hvert år.⁴ I nyere tid, delvis på grunn av diagnostiske forbedringer, har RSV også vært forbundet med en betydelig sykdomsbyrde og helseøkonomisk byrde for eldre voksne.¹⁴

Forklaring av testen

cobas® Respiratory flex er en kvalitativ nukleinsyretest til bruk på **cobas® 5800 System**, **cobas® 6800 System** eller **cobas® 8800 System** for påvisning og differensiering av RNA fra adenovirus (art B, C og E), vanlige humane koronavirus (229E, HKU1, NL63, OC43), humant metapneumovirus, humant rhinovirus/enterovirus, influensa A-virus, influensa B-virus, parainfluenzavirus 1, 2, 3 og 4, RSV og SARS-CoV-2 i nasofaryngeale penselprøver samlet inn i Copan Universal Transport Medium System (UTM-RT®) eller BD™ Universal Viral Transport System (UVT) eller tilsvarende. RNA IC, som brukes til å overvåke hele prøvepreparerings- og PCR-amplifikasjonsprosessen, tilsettes i hver prøve under prøveprosessering. Dessuten benytter testen eksterne kontroller (lavtitret positiv kontroll og en negativ kontroll).

Testprinsipper

cobas® Respiratory flex er basert på helautomatisk prøvepreparering (nukleinsyreekstraksjon og rensing) etterfulgt av PCR-amplifikasjon og deteksjon. **cobas® 5800 System** er utformet som ett integrert instrument. **cobas® 6800/8800 Systems** består av prøveforsyningsmodulen, overføringsmodulen, prosesseringsmodulen og analysemodulen. Automatisk databehandling utføres av **cobas® 5800 System**- eller **cobas® 6800/8800 Systems**-programvaren, som tilordner analyse-resultater for alle analyser.

Resultater kan gjennomgå direkte på systemskjermen og skrives ut som en rapport.

Nukleinsyre fra pasientprøver og tilsatt RNA-internkontroll (RNA IC) ekstraheres samtidig. Nukleinsyre frigjøres ved tilsetning av proteinase og lysisreagens i prøven. Den frigjorte nukleinsyren bindes til silikaoverflaten på de tilsatte magnetiske glasspartiklene. Ubundne substanser og urenheter, som denaturert protein, cellerester og potensielle PCR-hemmere, fjernes under de påfølgende vasketrinnene. Rensede nukleinsyrer elueres fra de magnetiske glasspartiklene med elueringsbuffer ved høyere temperatur. Eksterne kontroller (positive og negative) behandles på samme måte.

Selektiv amplifikasjon av målnukleinsyresekvensen fra prøven oppnås ved bruk av målspesifikke forward og reverse primere som påviser konserverte regioner av et virusgenom som vist i Tabell 1.

Tabell 1 cobas® Respiratory flex-målregioner

Målorganisme	Målgen (symbol)
Influenza A	Matriksprotein 1 (M1)
Influenza B	Ikke-strukturelt protein NS-1/2 (NS1/NEP)
Respiratorisk syncytialt virus	Matriksprotein (M)
SARS-CoV-2	ORF1 ab-polyprotein (ORF1ab) og ORF 1a-polyprotein (ORF1a)
Adenovirus B/E	Terminal proteinforløper (E2B)
Adenovirus C	Forløper for kapsidprotein (L3)
Humant metapneumovirus	Matriksprotein (M)
Enterovirus/rhinovirus	5' utranslatert region (5'UTR)
Coronavirus OC43	Replikase-polyprotein 1 a/b (ORF1ab)
Coronavirus HKU1	Replikase-polyprotein 1 a/b (ORF1ab)
Coronavirus 229E	Replikase-polyprotein 1 a/b (ORF1ab)
Coronavirus NL63	Replikase-polyprotein 1 a/b (ORF1ab)
Humant parainfluenzavirus 1	L polymerase-protein (L)
Humant parainfluenzavirus 2	Stort protein (L)
Humant parainfluenzavirus 3	Nucleokapsid-protein (N)
Humant parainfluenzavirus 4	Stort protein (L)

Selektiv amplifikasjon av RNA IC oppnås ved bruk av ikke-kompetitive, sekvensspesifikke høyre og venstre primere, uten homologi med målspesifikke virusgenomer. Amplifisert mål påvises ved spalting av fluorescensmerkede oligonukleotid-prober. Roche sin teknologi for temperaturassistert generering av signaler (TAGS), kort TAGS-teknologi, er introdusert for å differensiere opptil tre mål per fluorescenskanal, noe som muliggjør deteksjon av 12 mål og den interne kontrollen per brønn. Et termostabilt DNA-polymeraseenzym brukes til amplifikasjon.

cobas® Respiratory flex master mix inneholder deteksjonsprober som er spesifikke for adenovirus (art B, C og E), vanlige humane koronavirus (229E, HKU1, NL63, OC43), humant metapneumovirus, humant rhinovirus/enterovirus, influensa A-virus, influensa B-virus, parainfluenzavirus 1, 2, 3 og 4, RSV og SARS-CoV-2, samt RNA-internkontroll-nukleinsyre. Flere mål kan detekteres ved hjelp av temperaturavhengig slukking av spaltede fluorescerende målspesifikke prober. Dette oppnås ved å separere signaler fra prober i innførte termiske kanaler, der fluorescens registreres ved ytterligere to faste temperaturer for hver amplifikasjonssyklus.

Under PCR-amplifikasjonstrinnet hybridiseres probene til det spesifikke enkelttrådede DNA-templatet, slik at proben splittes av 5'-til-3'-exonukleaseaktiviteten til DNA-polymerasen. Dette fører til at rapporterings- og slukkerfluoroforene separeres og at det genereres et fluorescenssignal. Konvensjonelle prober frigjør fluorescenssignalet umiddelbart etter at reporteren er separert fra slukkeren. TAGS-prober er avhengig av temperaturavhengig fluorescensaktivering, noe som krever både nukleasespalting i forlengelsesfasen og en økning i reaksjonstemperaturen for å aktivere den ellers sovende fluoroforen. Derfor vil testen under hver PCR-syklus registrere fluorescens i fem tilgjengelige fluorescenskanaler i kombinasjon med tre termiske kanaler (deteksjon av fluorescens ved tre definerte temperaturer: T1, T2 og T3), noe som muliggjør samtidig deteksjon og differensiering av de amplifiserte virusmålene adenovirus (art B, C og E), vanlige humane koronavirus (229E, HKU1, NL63, OC43), humant metapneumovirus, humant rhinovirus/enterovirus, influensa A-virus, influensa B-virus, parainfluenzavirus 1, 2, 3 og 4, RSV og SARS-CoV-2 og RNA IC.

Master Mix inneholder deoksyuridintrifosfat (dUTP) i stedet for deoksytymidintrifosfat (dTTP), som inngår i det nylig syntetiserte DNA-et (amplikon). Eventuelle kontaminerende amplikoner fra tidligere PCR-kjøringer destrueres av AmpErase-enzymet [uracil-N-glykosylase], som inngår i PCR-miksen, når det er varmet opp i det første termosyklusings-trinnet. Nydannede amplikoner destrueres imidlertid ikke, siden AmpErase-enzymet inaktiveres straks det eksponeres for temperaturer over 55 °C.

Reagenser og materialer

Materialer som leveres for cobas® Respiratory flex, finner du i Tabell 2. Materialer som kreves, men som ikke medfølger, finner du i Tabell 3 til Tabell 5 og Tabell 9 til Tabell 11.

Du finner fareinformasjon om produktet i avsnittet **Reagenser og materialer** og avsnittet **Krav til oppbevaring og håndtering**.

cobas® Respiratory flex reagenser og kontroller

Alle uåpnede reagenser og kontroller skal oppbevares som anbefalt i Tabell 2 til Tabell 6.

Tabell 2 cobas® Respiratory flex

(RESP FLEX)

Oppbevares ved 2–8 °C

Kassett med 192 tester (P/N 09623701190)

Komponenter i kitet	Reagensingredienser	Mengde per kit 192 tester
Proteinaseløsning (PASE)	Tris-buffer, < 0,05 % EDTA, kalsiumklorid, kalsiumacetat, 8 % proteinase, glyserol EUH210: Sikkerhetsdatablad er tilgjengelig på anmodning. EUH208: Inneholder subtilisin fra <i>Bacillus subtilis</i> . Kan utløse en allergisk reaksjon.	22,3 ml
RNA-internkontroll (RNA IC)	Tris-buffer, < 0,05 % EDTA, < 0,001 % ikke-målrelatert armert RNA-konstruksjon som inneholder primer- og probespesifikke sekvensregioner (ikke-infeksiøst RNA i MS2-bakteriofag), < 0,1 % natriumazid	21,2 ml
Elueringsbuffer (EB)	Tris-buffer, 0,2 % metyl-4-hydroksybenzoat	21,2 ml
Master Mix-reagens 1 (MMX-R1)	Manganacetat, kaliumhydroksid, < 0,1 % natriumazid	7,5 ml
Respiratory flex Master Mix-reagens 2 (RESP FLEX MMX-R2)	Tricinbuffer, kaliumacetat, < 18 % dimetylsulfoksid, glyserol, < 0,1 % Tween 20, EDTA, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP, dUTPs, < 0,01 % oppstrøms og nedstrøms primere, < 0,01 % høyre og venstre primere for internkontroll, < 0,01 % fluorescensmerkede oligonukleotidprober og RNA-internkontroll, < 0,01 % oligonukleotidaptamer, < 0,1 % Z05D DNA-polymerase, < 0,10 % AmpErase (uracil-N-glykosylase)-enzym (mikrobiell), < 0,1 % natriumazid	9,7 ml

Tabell 3 cobas® Respiratory flex Control Kit**(RESP FLEX CTL)**

Oppbevares ved 2–8 °C

(P/N 09623728190)

Komponenter i kitet	Reagensingredienser	Mengde per kit
Respiratory flex positiv kontroll (RESP FLEX CTL)	Tris-buffer, < 0,05 % natriumazid, < 0,005 % EDTA, 0,003 % Poly rA, < 0,01 % ikke-smittefarlig plasmid-DNA (mikrobielt) med adenovirus-sekvens, < 0,01 % ikke-smittefarlig plasmid-DNA (mikrobielt) med koronavirus (229E)-sekvens, < 0,01 % ikke-smittefarlig plasmid-DNA (mikrobielt) med humant metapneumovirus-sekvens, < 0,01 % ikke-smittefarlig plasmid-DNA (mikrobielt) med rhinovirus-sekvens, < 0,01 % ikke-smittefarlig plasmid-DNA (mikrobielt) med influensa A-sekvens, < 0,01 % ikke-smittefarlig plasmid-DNA (mikrobielt) med influensa B-sekvens, < 0,01 % ikke-smittefarlig plasmid-DNA (mikrobielt) med human parainfluenzavirus 1-sekvens, < 0,01 % ikke-smittefarlig plasmid-DNA (mikrobielt) med human parainfluenzavirus 2-sekvens, < 0,01 % ikke-smittefarlig plasmid-DNA (mikrobielt) med human parainfluenzavirus 3-sekvens, < 0,01 % ikke-smittefarlig plasmid-DNA (mikrobielt) med human parainfluenzavirus 4-sekvens, < 0,01 % ikke-smittefarlig plasmid-DNA (mikrobielt) med respiratorisk syncytialvirus-sekvens, < 0,01 % ikke-smittefarlig plasmid-DNA (mikrobielt) med SARS-CoV-2-sekvens	6,4 ml (16 × 0,4 ml)

Tabell 4 cobas® Buffer Negative Control Kit**(BUF (-) C)**

Oppbevares ved 2–8 °C

For bruk på cobas® 5800-systemet (P/N 09051953190)

For bruk på cobas® 6800/8800-systemene (P/N 07002238190 eller P/N 09051953190)

Komponenter i kitet	Reagensingredienser	Mengde per kit
cobas® Buffer Negative Control (BUF (-) C)	Tris-buffer, < 0,1 % natriumazid, EDTA, 0,002 % Poly rA RNA (syntetisk)	16 ml (16 × 1 ml)

cobas® omni-reagenser for prøvepreparering

Tabell 5 cobas® omni-reagenser for prøvepreparering*

Reagenser	Reagensingredienser	Mengde per kit	Sikkerhetssymbol og advarsel**
cobas® omni MGP Reagent (MGP) Oppbevares ved 2–8 °C (P/N 06997546190)	Magnetiske glass-partikler, Tris-buffer, 0,1 % metyl-4-hydroksybenzoat, < 0,1 % natriumazid	480 tester	Ikke relevant
cobas® omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Oppbevares ved 2–8 °C (P/N 06997511190)	Tris-buffer, 0,1 % metyl-4-hydroksybenzoat, < 0,1 % natriumazid	4 × 875 ml	Ikke relevant
cobas® omni Lysis Reagent (LYS) Oppbevares ved 2–8 °C (P/N 06997538190)	43 % (vekt per vekt) guanidintiocyanat***, 5 % (vekt/volum) polidokanol***, 2 % (vekt/volum) ditiotreitol***, dihydro-natriumsitrat	4 × 875 ml	 FARE H302: Farlig ved svelging H314: Gir alvorlige etseskader på hud og øyne. H412: Skadelig, med langtidsvirkning, for liv i vann. EUH032: Ved kontakt med syre utvikles meget giftig gass. EUH071: Etsende for luftveiene. P273: Unngå utslipp til miljøet. P280: Benytt vernehansker/verneklær/øyevern/ansiktsvern/hørselvern. P301 + P330 + P331: VED SVELGING: Skyll munnen. IKKE fremkall brekninger. P303 + P361 + P353: VED HUDKONTAKT (eller håret): Tilsølte klær må fjernes straks. Skyll huden med vann. P304 + P340 + P310: VED INNÅNDING: Flytt personen til frisk luft og sørg for at vedkommende har en stilling som letter åndedrettet. Kontakt umiddelbart et GIFTINFORMASJONSSENTER/en lege. P305 + P351 + P338 + P310: VED KONTAKT MED ØYNENE: Skyll forsiktig med vann i flere minutter. Fjern eventuelle kontaktlinser dersom dette enkelt lar seg gjøre. Fortsett skyllingen. Kontakt umiddelbart et GIFTINFORMASJONSSENTER/en lege. 593-84-0 Guanidiniumthiocyanat 9002-92-0 Polidokanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutane-2,3-diol
cobas® omni Wash Reagent (WASH) Oppbevares ved 15–30 °C (P/N 06997503190)	Natriumsitratdihydrat, 0,1 % metyl-4 hydroksybenzoat	4,2 l	Ikke relevant

* Disse reagensene er ikke inkludert i cobas® Respiratory flex-testkitet. Se listen over ytterligere materiell som kreves (Tabell 9 til Tabell 11).

** Produktsikkerhetsmerking følger primært EUs GHS-retningslinjer.

*** Farlig stoff.

Oppbevaringskrav for reagens

Reagenser skal oppbevares og håndteres som beskrevet i Tabell 6, Tabell 7 og Tabell 8.

Når reagenser ikke er plassert i **cobas® 5800** eller **cobas® 6800/8800 Systems**, skal de oppbevares ved temperaturene som er angitt i Tabell 6.

Tabell 6 Oppbevaring av reagenser (som ikke er plassert i systemet)

Reagens	Oppbevaringstemperatur
cobas® Respiratory flex – 192T	2–8 °C
cobas® Respiratory flex Control Kit	2–8 °C
cobas® Buffer Negative Control Kit	2–8 °C
cobas® omni Lysis Reagent	2–8 °C
cobas® omni MGP Reagent	2–8 °C
cobas® omni Specimen Diluent	2–8 °C
cobas® omni Wash Reagent	15–30 °C

Krav til håndtering av reagenser for **cobas® 5800 System**

Reagenser som er plassert på **cobas® 5800 System**, oppbevares ved riktige temperaturer, og utløpsdatoen overvåkes av systemet. Systemet tillater kun at reagenser brukes hvis alle betingelsene som vises i Tabell 7, er oppfylt. Systemet hindrer automatisk bruk av utløpte reagenser. Tabell 7 informerer brukeren om betingelsene for reagensoppbevaring som håndheves av **cobas® 5800 System**.

Tabell 7 Betingelser for reagensholdbarhet som håndheves av **cobas® 5800 System**

Reagens	Kitets utløpsdato	Holdbarhet for åpent kit	Antall kjøringar som dette kitet kan brukes for	Holdbarhet på systemet
cobas® Respiratory flex – 192T	Dato ikke passert	90 dager fra første gangs bruk	Maks. 40 kjøringar	Maks. 36 dager ^b
cobas® Respiratory flex Control Kit	Dato ikke passert	Ikke relevant ^a	Ikke relevant	Maks. 36 dager ^b
cobas® Buffer Negative Control Kit	Dato ikke passert	Ikke relevant ^a	Ikke relevant	Maks. 36 dager ^b
cobas® omni Lysis Reagent	Dato ikke passert	30 dager etter innmating ^b	Ikke relevant	Ikke relevant
cobas® omni MGP Reagent	Dato ikke passert	30 dager etter innmating ^b	Ikke relevant	Ikke relevant
cobas® omni Specimen Diluent	Dato ikke passert	30 dager etter innmating ^b	Ikke relevant	Ikke relevant
cobas® omni Wash Reagent	Dato ikke passert	30 dager etter innmating ^b	Ikke relevant	Ikke relevant

^a Settet består av kontrollflasker til engangsbruk.

^b Tiden måles fra første gang reagenset settes inn i **cobas® 5800 System**.

Krav til håndtering av reagenser for cobas® 6800/8800 Systems

Reagenser som er plassert på cobas® 6800/8800 Systems, oppbevares ved riktige temperaturer, og utløpsdatoen overvåkes av systemet. cobas® 6800/8800 Systems tillater kun at reagenser brukes hvis alle betingelsene som vises i Tabell 8, er oppfylt. Systemet hindrer automatisk bruk av utløpte reagenser. Tabell 8 informerer brukeren om betingelsene for reagensoppbevaring som håndheves av cobas® 6800/8800 Systems.

Tabell 8 Betingelser for reagensholdbarhet som håndheves av cobas® 6800/8800 Systems

Reagens	Kitets utløpsdato	Holdbarhet for åpnet kit	Antall kjøringar som dette kitet kan brukes for	Holdbarhet på systemet (samlet tid på systemet ute av kjøleskap)
cobas® Respiratory flex – 192T	Dato ikke passert	90 dager fra første gangs bruk	Maks. 40 kjøringar	Maks. 40 timer
cobas® Respiratory flex Control Kit	Dato ikke passert	Ikke relevant ^a	Ikke relevant	Maks. 10 timer
cobas® Buffer Negative Control Kit	Dato ikke passert	Ikke relevant ^a	Ikke relevant	Maks. 10 timer
cobas® omni Lysis Reagent	Dato ikke passert	30 dager etter innmating ^b	Ikke relevant	Ikke relevant
cobas® omni MGP Reagent	Dato ikke passert	30 dager etter innmating ^b	Ikke relevant	Ikke relevant
cobas® omni Specimen Diluent	Dato ikke passert	30 dager etter innmating ^b	Ikke relevant	Ikke relevant
cobas® omni Wash Reagent	Dato ikke passert	30 dager etter innmating ^b	Ikke relevant	Ikke relevant

^a Settet består av kontrollflasker til engangsbruk.

^b Tiden måles fra første gang reagentet settes inn i cobas® 6800/8800 Systems.

Ytterligere materiell som kreves for cobas® 5800 System

Tabell 9 Materiale og forbruksartikler som brukes på cobas® 5800 System

Materiale	P/N
cobas® omni Processing Plate 24	08413975001
cobas® omni Amplification Plate 24	08499853001
cobas® omni Liquid Waste Plate 24	08413983001
Spiss CORE TIPS med filter, 1 ml	04639642001
Spiss CORE TIPS med filter, 300 µl	07345607001
cobas® omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas® omni Lysis Reagent	06997538190
cobas® omni MGP Reagent	06997546190
cobas® omni Specimen Diluent	06997511190
cobas® omni Wash Reagent	06997503190
Pose for fastavfall eller Pose for fastavfall med innsats	07435967001 eller 08030073001
cobas® omni Secondary Tubes 13×75 (tilleggsutstyr)	06438776001
MPA RACK 13 eller 16 MM ^a	I/R
RD5 RACK – RD standardrack ^a	I/R
16-posisjons rørholder ^a	09224319001
5-posisjons rackholder ^b	09224475001

^a Kontakt den lokale Roche-representanten for en detaljert liste over hvilke prøverack, rack for tilstoppede spisser og rackbrett som kan brukes på instrumentene og som er kompatible med analysen.

^b RD5- eller MPA-rack kreves i kombinasjon med den 5-posisjons rackholderen på cobas® 5800 System.

Ytterligere materiell som kreves for cobas® 6800/8800 Systems

Tabell 10 Materialer og forbruksartikler som brukes på cobas® 6800/8800 Systems

Materiale	P/N
cobas® omni Processing Plate	05534917001
cobas® omni Amplification Plate	05534941001
cobas® omni Pipette Tips	05534925001
cobas® omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas® omni Lysis Reagent	06997538190
cobas® omni MGP Reagent	06997546190
cobas® omni Specimen Diluent	06997511190
cobas® omni Wash Reagent	06997503190
Pose for fastavfall og beholder for fast avfall eller Pose for fast avfall med innsats og skuff for kit	07435967001 og 07094361001 eller 08030073001 og 08387281001
cobas® omni Secondary Tubes 13×75 (tilleggsutstyr)	06438776001
MPA RACK 13 eller 16 MM ^a	I/R
RD5 RACK – RD standardrack ^a	I/R

^a Kontakt den lokale Roche-representanten for en detaljert liste over hvilke prøverack, rack for tilstoppede spisser og rackbrett som kan brukes på instrumentene og som er kompatible med analysen.

Andre materialer som kreves før analysering

Tabell 11 Andre materialer som kreves før analysering

Materiale	P/N
cobas® Microbial Inactivation Solution	08185476001

Instrumentering og programvare som kreves

cobas® 5800 System-programvaren og cobas® Respiratory flex-analysepakken for cobas® 5800 System må være installert på cobas® 5800-instrumentet. Data Manager-programvaren og PC-en for cobas® 5800 System leveres med systemet.

cobas® 6800/8800 Systems-programvaren og cobas® Respiratory flex-analysepakken for cobas® 6800/8800 Systems må være installert på instrumentet/instrumentene. IG-serveren (Instrument Gateway-server) følger med systemet.

Tabell 12 Instrumentering

Utstyr	P/N
cobas® 5800 System	08707464001
cobas® 6800 System (flyttbart alternativ)	05524245001 og 06379672001
cobas® 6800 System (fast)	05524245001 og 06379664001
cobas® 8800 System	05412722001
Prøveforsyningsmodul (kun cobas® 6800/8800 Systems)	06301037001
Instrument Gateway	06349595001

Se brukerstøtten og/eller brukerhåndboken for cobas® 5800 System eller cobas® 6800/8800 Systems for mer informasjon.

Krav til oppbevaring og håndtering

Advarsler og forholdsregler

Som med alle testprosedyrer er god laboratoriepraksis essensielt for å sikre optimal ytelse for denne analysen. På grunn av testens høye sensitivitet, må det utvises aktsomhet for å sikre at reagenser og amplifikasjonsblandinger ikke kontamineres.

- For bruk til *in vitro*-diagnostikk.
- Alle pasientprøver må håndteres som infeksiose, og gode laboratorierutiner må følges. Disse er beskrevet i Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories og i CLSI-dokumentet M29-A4.^{24,25} Kun personell som har opplæring i håndtering av infeksjøs materiale og i bruk av **cobas® Respiratory flex** og **cobas® 5800/6800/8800 Systems**, skal utføre denne prosedyren.
- Alt materiale med human opprinnelse skal betraktes som potensielt infeksjøs og skal håndteres i samsvar med universelle forholdsregler. Hvis det søles materiale, desinfiser straks i samsvar med laboratoriets gjeldende prosedyrer.
- Hvis det søles prøvemateriale i MIS (som inneholder guanidintiocyanat), må det ikke komme i kontakt med desinfeksjonsmidler som inneholder natriumhypokloritt, som f.eks. blekemiddel. Denne blandingen kan produsere en svært giftig gass.
- Hvis det søles prøvemateriale i MIS, må man FØRST rengjøre med et egnet laboratorierengjøringsmiddel og vann og deretter med 70 % etanol.
- MIS er lyssensitivt og leveres i lysbeskyttede flasker. MIS må oppbevares stående.
- Det anbefales å bruke sterile engangspipetter og nukleasefrie pipettespisser. Bruk kun medfølgende eller spesifiserte forbruksartikler for å sikre optimal testytelse.
- Sikkerhetsdatablad (SDS) er tilgjengelig fra ditt lokale Roche kontor på forespørsel.
- Følg angitte prosedyrer og retningslinjer nøye for å sikre at testen utføres korrekt. Eventuelle avvik fra prosedyrene og retningslinjene kan påvirke testytelsen, slik at den ikke blir optimal.
- Falske positive resultater kan oppstå hvis krysskontaminering av prøver ikke forhindres under prøvehåndtering og prøveprosessering.
- Informer lokale kompetente myndigheter og produsenten om eventuelle alvorlige hendelser som kan oppstå når du bruker denne analysen.

Håndtering av reagenser

- Håndter alle reagenser, kontroller og prøver i henhold til god laboratoriepraksis for å unngå krysskontaminering av prøver eller kontroller.
- Inspiser visuelt hver enkelt reagenskassett, fortynningsvæske, lysisreagens og vaskereagens før bruk for å sikre at det ikke er tegn på lekkasje. Ikke bruk materialet til testing hvis det er tegn på lekkasje.
- **cobas® omni** Lysis Reagent og MIS inneholder guanidintiocyanat, et potensielt farlig kjemikalium. Unngå at reagensene kommer i kontakt med hud, øyne eller slimhinner. Skyll umiddelbart med mye vann hvis slik kontakt oppstår, ellers kan det oppstå brannskade.
- **cobas® Respiratory flex** testkitet, **cobas® Respiratory flex** Control Kit, **cobas® Buffer Negative Control** Kit, **cobas® omni** MGP Reagent og **cobas® omni** Specimen Diluent inneholder natriumazid som konserveringsmiddel. Unngå at reagensene kommer i kontakt med hud, øyne eller slimhinner. Skyll umiddelbart med mye vann hvis slik kontakt oppstår, ellers kan det oppstå brannskade. Fortynn med vann før du tørker opp eventuelt søl av reagensene.

- Sørg for at **cobas® omni** Lysis Reagent og MIS, som inneholder guanidintiocyanat, ikke kommer i kontakt med natriumhypokloritt (blekemiddel). Denne blandingen kan produsere en svært giftig gass.
- Kast alle materialer som har vært i kontakt med prøver og reagenser, i henhold til nasjonalt, regionalt, og lokalt regelverk.

God laboratoriepraksis

- Ikke pipetter med munnen.
- Ikke spis, drikk eller røyk i angitte arbeidsområder.
- Bruk laboratoriehansker, laboratoriefrakk og vernebriller når du håndterer prøver og reagenser. Bytt hansker mellom håndtering av prøver og **cobas® Respiratory flex Kit**, **cobas® Respiratory flex Control Kit**, **cobas® Buffer Negative Control Kit** og **cobas® omni**-reagenser for å unngå kontaminering. Unngå kontaminering av hanskene når prøver og kontroller håndteres.
- Vask hendene nøye etter håndtering av prøver og reagenser og etter at hanskene er tatt av.
- Rengjør og desinfiser alle arbeidsoverflater nøye med en nylaget løsning av 0,5 % natriumhypokloritt i destillert eller deionisert vann. Tørk deretter av overflaten med 70 % etanol.
- Hvis det søles på **cobas® 5800**- eller **cobas® 6800/8800**-instrumentet, følg instruksjonene i brukerstøtten og/eller brukerveiledningen for **cobas® 5800** eller **cobas® 6800/8800 Systems** for å sørge for tilstrekkelig rengjøring og dekontaminering av instrumentoverflatene.

Prøvetaking, transport og oppbevaring

Merk: Alle prøver og kontroller må behandles som om de er potensielt infeksiose.

Oppbevar alle prøver ved angitte temperaturer.

Prøveholdbarheten blir redusert ved høye temperaturer.

Vær alltid forsiktig ved overføring av prøver fra et primærprøvetakingsrør til et sekundærrør.

Bruk pipetter med aerosolbarriere- eller "positive displacement"-spiss for å håndtere prøver.

Bruk alltid en ny pipettespiss til hver prøve.

Sikre at prøver bringes til romtemperatur før de overføres til et **cobas® omni**-sekundærrør.

Prøvetaking

- Ta nasofaryngeale prøver i henhold til standard prøvetakingsteknikk ved hjelp av prøvepensler med flosset hode eller polyesterhode, og plasser dem umiddelbart i 3 ml UTM-RT® eller UVT eller tilsvarende.
- Se bruksanvisningen for prøvetakingsenhetene for fareinformasjon.

Transport og oppbevaring

- Prøver må transporteres i samsvar med alle gjeldende forskrifter for transport av biologisk materiale.
- Prøver tatt i UTM-RT® eller UVT eller tilsvarende:
- Etter prøvetaking kan prøver oppbevares i opptil 12 timer ved 2–25 °C etterfulgt av opptil 3 dager ved 2–8 °C og ved ≤ -18 °C i opptil 30 dager.
- Prøver er stabile i opptil tre fryse-/tinesykluser når de fryses ved ≤ -18 °C.

Bruksanvisning

Merknader til prosedyren

- Ikke bruk **cobas®** Respiratory flex-reagenser, **cobas®** Respiratory flex Control Kit, **cobas®** Buffer Negative Control Kit eller **cobas®** **omni**-reagenser etter de respektive utløpsdatoene.
- Forbruksartikler skal ikke gjenbrukes. De er kun for engangsbruk.
- Sørg for at strekkodeetikettene på prøverørene vises gjennom åpningene på siden av prøverackene. Se brukerstøtten for **cobas®** 5800 System eller **cobas®** 6800/8800 Systems for informasjon om riktig spesifikasjon av strekkodeetiketter og tilleggsinformasjon om innlasting av prøverør.
- Se brukerstøtten og/eller brukerhåndboken for **cobas®** 5800 System eller **cobas®** 6800/8800 Systems for informasjon om riktig vedlikehold av instrumenter.

Behandling av nasofaryngeale prøver

Før **cobas®** Respiratory flex kjøres på **cobas®** 5800/6800/8800 Systems, må prøvene behandles ved hjelp av et sekundærrør med en maksimalt dødvolume på 350 µl. **cobas®** **omni**-sekundærrør er det foretrukne alternativet. Ekstra sekundærrør for testing av **cobas®** Respiratory flex er tilgjengelige. Kontakt din lokale representant fra Roche for detaljerte testinstruksjoner og bestilling av sekundærrør som er compatible med instrumentene.

Merk: Vær alltid forsiktig ved overføring av prøver fra et primærprøvetakingsrør til et sekundærrør. Bruk pipetter med aerosolbarriere- eller “positive displacement”-spiss for å håndtere prøver. Bruk alltid en ny pipettespiss til hver prøve. Sikre at prøver bringes til romtemperatur før de overføres til et **cobas®** **omni**-sekundærrør.

Følg trinnene nedenfor for å overføre og fortynne en pasientprøve fra et primærprøvetakingsrør til et **cobas®** **omni**-sekundærrør:

- Kontroller at røret med den nasofaryngeale prøven er riktig merket og inneholder minst 0,4 ml prøve. Hvis prøven har vært fryst, må den tines og romtempereres.
- Vend MIS-flasken opp-ned fra to til fire ganger før bruk.
- Overfør 0,8 ml MIS til det preparerte sekundærrøret merket med strekkode. Preparerte sekundærrør som inneholder 0,8 ml MIS, kan oppbevares lukket i opptil 7 dager ved 2–8 °C.
- Ta av korken på primærprøverøret.
- Løft lokket og eventuelt penselen slik at det er mulig å føre en pipette ned i prøverøret.
- Overfør 0,4 ml til det preparerte sekundærrøret merket med strekkode som inneholder MIS. Det er ikke nødvendig med ytterligere blanding.
- Overfør sekundærrøret til et rack.
- Sett på korken på primærprøverøret.

Merk: Nasofaryngeale prøver fortynnet i MIS kan oppbevares i opptil 8 timer ved 37 °C eller 20 timer ved 25 °C.

Kjøre cobas® Respiratory flex

cobas® Respiratory flex kan kjøres med et prøvevolum på 1,2 ml (0,4 ml prøve og 0,8 ml MIS), hvorav 850 µl behandles. Prøvetypen “Diluted in **cobas®** MIS” må velges for å kjøre **cobas®** Respiratory flex.

Kjøre cobas® Respiratory flex på cobas® 5800 System

Testprosedyren beskrives i detalj i brukerstøtten og/eller brukerhåndboken for cobas® 5800 System. Figur 1 nedenfor viser et sammendrag av prosedyren. cobas® Respiratory flex muliggjør fleksible bestillingsalternativer:

- Konfigurere målgrupper: Hver prøve kan testes for alle kombinasjoner av virusmål (adenovirus, pan-koronavirus (229E, HKU1, NL63, OC43), humant metapneumovirus, humant rhinovirus/enterovirus, influensa A-virus, influensa B-virus, parainfluenzavirus 1, 2, 3 og 4, RSV og SARS-CoV-2).
- Ytterligere målberegning (digital reflekstest): Basert på de innledende testresultatene kan flere mål fra multiplekstestpanelet bestilles i løpet av en forhåndsdefinert tidsperiode. De ekstra bestilte målene beregnes deretter basert på de allerede målte rådataene. Prøven trenger ikke å behandles på nytt for å få de ekstra testresultatene.

Figur 1 cobas® Respiratory flex-testprosedyre på cobas® 5800 System

1	Logg på systemet.
2	Mate inn prøverack i systemet: • Mat inn prøverack i systemet. • Systemet klargjør automatisk. • Bestill tester.
3	Fyll på reagenser og forbruksartikler som anvist av systemet: • Mat inn testspesifikke reagenskassett(er). • Mat inn kontrollminirack. • Mat inn prosesseringsspisser. • Mat inn elueringsspisser. • Mat inn prosesseringsbrett. • Mat inn plater for flytende avfall. • Mat inn amplifikasjonsplater. • Mat inn MGP-kassett. • Etterfyll Specimen Diluent. • Etterfyll lysisreagens. • Etterfyll vaskereagens.
4	Start analyseserien ved å velge knappen "Start processing" i brukergrensesnittet. Alle etterfølgende analyseserier starter automatisk hvis de ikke utsettes manuelt.
5	Gjennomgå og eksportere resultater.
6	Ta ut og sett kork på eventuelle prøverør som oppfyller minstekravene til volum, ved behov, og oppbevar dem for fremtidig bruk. Rengjør instrumentet: • Mat ut tomme kontrollkassetter. • Tøm amplifikasjonsplateskuffen. • Tøm flytende avfall. • Tøm fastavfall.

Kjøre cobas® Respiratory flex på cobas® 6800/8800 Systems

Testprosedyren beskrives i detalj i brukerstøtten og/eller brukerhåndboken for cobas® 6800/8800 Systems. Figur 2 nedenfor viser et sammendrag av prosedyren. cobas® Respiratory flex muliggjør fleksible bestillingsalternativer. Hver prøve kan testes med de tilgjengelige analysespesifikke analysepakkene (ASAP), som muliggjør testing av hele panelet, forhåndsdefinerte undergrupper eller et digitalt refleksalternativ. Den automatiserte digitale refleks-ASAP-enheten beregner og viser først et forhåndsdefinert sett med mål (f.eks. FluA, FluB, RSV, SARS-CoV-2). Hvis prøven er negativ for disse målene, vil testen automatisk beregne og vise resultatene for de gjenværende målene i panelet (automatisert digital reflekstest). Hvis en prøve er positiv eller ugyldig for ett av de opprinnelige målene, beregnes ikke de ytterligere målene. Hver prøve håndteres uavhengig av de andre prøvene. Det betyr at noen prøver bare vil ha resultater for de vanligste målene, mens andre prøver vil vise resultater for et større antall mål.

Figur 2 cobas® Respiratory flex-testprosedyre på cobas® 6800/8800 Systems

1	Logg på systemet. Trykk på Start for å klargjøre systemet. Bestill tester.
2	Fyll på reagenser og forbruksartikler som anvist av systemet: • Mat inn testspesifikke reagenskassetter. • Mat inn kontrollkassetter. • Mat inn pipettespisser. • Mat inn prosesseringsbrett. • Mat inn MGP-reagenser. • Mat inn amplifikasjonsplater. • Etterfyll Specimen Diluent. • Etterfyll lysisreagens. • Etterfyll vaskereagens.
3	Mat inn prøver i systemet: • Last prøverack og rack for tilstoppede spisser på prøveforsyningsmodulen. • Kontroller at prøvene er godtatt i overføringsmodulen.
4	Start kjøringen ved å velge knappen "Start manually" (Start manuelt) i brukergrensesnittet, eller vent til instrumentet starter automatisk etter 120 minutter eller hvis analyseserien er full.
5	Gjennomgå og eksportere resultater.
6	Ta ut og sett kork på eventuelle prøverør som oppfyller minstekravene til volum, ved behov, og oppbevar dem for fremtidig bruk. Rengjør instrumentet: • Mat ut tomme kontrollkassetter. • Tøm amplifikasjonsplateskuffen. • Tøm flytende avfall. • Tøm fastavfall.

Resultater

cobas® 5800 System og **cobas® 6800/8800 Systems** påviser automatisk adenovirus (art B, C og E), vanlige humane koronavirus (229E, HKU1, NL63, OC43), humant metapneumovirus, humant rhinovirus/enterovirus, influensa A-virus, influensa B-virus, parainfluenzavirus 1, 2, 3 og 4, RSV og SARS-CoV-2 for hver enkelt behandlede prøve og kontroll, og viser individuelle målresultater for prøver samt testvaliditet og samlede resultater for kontroller.

Kvalitetskontroll og gyldighet av resultater på cobas® 5800 System

- En **cobas®** Buffer Negative Control [(-) Ctrl] og én positiv kontroll [RESP-FLEX (+) C] prosesseres minst hver 72. time eller med hver ny kitlot. Positive og/eller negative kontroller kan planlegges oftere basert på laboratorierutiner og/eller lokale forskrifter.
- Sjekk for flagg og deres tilhørende resultater i **cobas® 5800 System**-programvaren og/eller rapporten for å sikre at resultatet er gyldig.

Resultatene gjøres automatisk ugyldige av **cobas® 5800**-programvaren hvis den negative eller positive kontrollen ikke blir godkjent.

MERK: **cobas® 5800 System** leveres med standardinnstillingen for kjøring av et sett kontroller (positiv og negativ) med hver analyseserie, men kan konfigureres til å kjøres sjeldnere, maksimalt hver 72. time basert på laboratorierutiner og/eller lokale forskrifter. Kontakt din lokale Roche-servicetekniker og/eller Roche teknisk brukerstøtte for å få mer informasjon.

Tolkning av resultater på cobas® 5800 System

Resultatene av prøvene vises i **cobas® 5800**-programvaren i appen “Results”.

For en gyldig kontrollanalyseserie, sjekk hver enkelt prøve for flagg i **cobas® 5800 System**-programvaren og/eller rapporten. Resultatene skal tolkes på følgende måte:

- Prøver som tilhører en gyldig kontrollanalyseserie, vises som “Valid” i kolonnen “Control result” hvis alle kontrollresultater rapporteres som gyldige. Prøver som tilhører en mislykket kontrollanalyseserie, vises som “Invalid” i kolonnen “Control result” hvis kontrollresultater rapporteres som ugyldige.
- Hvis de tilhørende kontrollene for et prøveresultat er ugyldige, legges det til et spesifikt flagg for prøveresultatet som følger:
- Q05D: Mislykket resultatvalidering på grunn av en ugyldig positiv kontroll.
- Q06D: Mislykket resultatvalidering på grunn av en ugyldig negativ kontroll.
- Verdier i kolonnen “Results” for enkelte prøveresultater skal tolkes som vist i Tabell 13.

Hvis ett eller flere prøvemål er merket med “Invalid”, viser **cobas® 5800**-programvaren et flagg i kolonnen “Flag”. Det står mer informasjon om hvorfor ett eller flere prøvemål er rapportert som ugyldige, inkludert flagginformasjon, i detaljvisningen.

Ugyldige resultater for én eller flere målkombinasjoner er mulig og rapporteres spesifikt for hvert mål. Hvis et individuelt målresultat er ugyldig, kan ikke nærvær eller fravær av det individuelle målet bestemmes.

Tabell 13 Eksempel på visning av resultater for **cobas®** Respiratory flex på **cobas®** 5800 System

Sample ID	Test	Control Result	Flags*	Status	Result	Creation date/time
Sample_01	RESP-FLEX	Valid		Released	Negative (12)	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_C1	RESP-FLEX	Valid		Released	Invalid (12)	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_B1	RESP-FLEX	Valid		Released	Positive (1), Negative (11)	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_B2	RESP-FLEX	Valid		Released	Negative (12)	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_D1	RESP-FLEX	Valid		Released	Positive (2), Negative (10)	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_A6	RESP-FLEX	Valid		Released	Negative (12)	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_A2	RESP-FLEX	Invalid		Released	Invalid (12)	7/7/2021 8:27:39 AM

* Resultatoversikten viser et flaggsymbol ved ugyldige resultater. Detaljerte flaggbeskrivelser er tilgjengelige i resultatdetaljene.

Kvalitetskontroll og gyldighet av resultater fra **cobas®** 6800/8800 Systems

- Én **cobas®** Buffer Negative Control [(-) Ctrl] og én positiv kontroll [RESP-FLEX (+) C] prosesseres med hver analyseserie.
- Sjekk for flagg og deres tilhørende resultater i **cobas®** 6800/8800 Systems-programvaren og/eller rapporten for å sikre at analyseserien er gyldig.
- Analyseserien er gyldig hvis ingen flagg vises for noen kontroller. Hvis analyseserien er ugyldig, må hele analyseserien testes på nytt.
- Alle flagg beskrives i brukerhåndboken for **cobas®** 6800/8800 Systems.

Resultatene valideres automatisk av **cobas®** 6800/8800 Systems-programvaren avhengig av resultatene av den negative og positive kontrollen.

Tolkning av resultater på **cobas®** 6800/8800 Systems

For en gyldig analyseserie, sjekk hver enkelt prøve for flagg i **cobas®** 6800/8800 Systems-programvaren eller rapporten. Resultatene skal tolkes på følgende måte:

- En gyldig analyseserie kan omfatte både gyldige og ugyldige prøveresultater.
- Ugyldige resultater for én eller flere målkombinasjoner er mulig og rapporteres spesifikt for hvert mål. Hvis et individuelt målresultat er ugyldig, kan ikke nærvær eller fravær av det individuelle målet bestemmes.
- Andre innledningsvis gyldige målresultater kan tolkes som beskrevet i tabellen. Resultater og deres tilsvarende tolkninger vises i Tabell 15.

Eksempler på resultatvisning for **cobas®** Respiratory flex vises i Tabell 14.

Tabell 14 Eksempel på visning av resultater for **cobas®** Respiratory flex på **cobas®** 6800/8800 Systems

Sample ID	Test name*	Positive	Negative	Invalid	Status	Creation date/time
Sample_01	RESP-FLEX	0	12	NA	Released	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_C1	RESP-FLEX	0	0	12	Not Released	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_B1	RESP-FLEX	1	11	NA	Released	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_B2	RESP-FLEX	4	8	NA	Released	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_D1	RESP-FLEX	0	12	NA	Released	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_A6	RESP-FLEX	0	12	NA	Released	7/7/2021 8:27:39 AM
Sample_A2	RESP-FLEX	0	0	12	Released	7/7/2021 8:27:39 AM

* Testnavnet kan variere avhengig av hvilken ASAP som er valgt for **cobas®** Respiratory flex

Tolkning av resultater

For en gyldig analyseserie/kontrollserie må hver enkelt prøve sjekkes for flagg i **cobas®** 5800 System- og **cobas®** 6800/8800 Systems-programvaren og/eller -rapporten. Resultatene skal tolkes på følgende måte:

- En gyldig analyseserie kan omfatte både gyldige og ugyldige prøveresultater.
- Ugyldige resultater for én eller flere målkombinasjoner er mulig og rapporteres spesifikt for hver kanal.
- Testresultatene skal bare tolkes i sammenheng med opplysninger fra klinisk vurdering av pasienten og pasientanamnesen.

Eksempler på resultatvisning for **cobas®** Respiratory flex vises i Tabell 13 og Tabell 14.

Resultater og tilhørende tolkning for påvisning av adenovirus (art B, C og E), vanlige humane koronavirus (229E, HKU1, NL63, OC43), humant metapneumovirus, humant rhinovirus/enterovirus, influensa A-virus, influensa B-virus, para-influenzavirus 1, 2, 3 og 4, RSV og SARS-CoV-2 er vist nedenfor (Tabell 15).

Tabell 15 Målresultater for tolkning av individuelle målresultater

Målresultat*	Tolkning
Negative	Ingen målsignal detektert for det tilsvarende virusmålet, og IC-signal detektert.
Positive	Målsignal detektert for det tilsvarende virusmålet, og IC-signal er eller er kanskje ikke detektert.

* Vist for hvert av de 12 virusmålene individuelt: influensa A-virus (FluA), influensa B-virus (FluB), respiratorisk syncytialvirus (RSV), SARS-CoV-2 (SCoV2), adenovirus (AdV), humant metapneumovirus (MPV), humant rhinovirus/enterovirus (EVRV), vanlig humant koronavirus (CoV) og parainfluenzavirus 1 (hPIV1), 2 (hPIV2), 3 (hPIV3) og 4 (hPIV4).

Hvis et individuelt målresultat er ugyldig, kan ikke nærvær eller fravær av det individuelle målet bestemmes. Andre innledningsvis gyldige målresultater kan tolkes som beskrevet i Tabell 15.

Testens begrensninger

- **cobas® Respiratory flex** er kun evaluert for bruk i kombinasjon med **cobas® Respiratory flex Control Kit**, **cobas® Buffer Negative Control Kit**, **cobas® omni MGP Reagent**, **cobas® omni Lysis Reagent**, **cobas® omni Specimen Diluent** og **cobas® omni Wash Reagent** for bruk på **cobas® 5800/6800/8800 Systems**.
- Beslutninger knyttet til pasientoppfølging skal ikke tas basert kun på **cobas® Respiratory flex**-testresultater, men også i sammenheng med kliniske observasjoner, anamnese, nylige eksponeringer, epidemiologisk informasjon og andre diagnostiske opplysninger.
- Pålitelige resultater avhenger av riktige prosedyrer for prøvetaking, oppbevaring og håndtering av prøver. Personer skal ikke spise, drikke, røyke, røyke e-sigaretter eller snuse tobakksprodukter 30 minutter før prøvetaking.
- FluMist® Quadrivalent, en levende kvadrivalent intranasal vaksine kan resultere i positive resultater for influensa A og influensa B. Nylig administrering av FluMist® innen 6 uker før prøvetaking ble ikke evaluert for å vurdere den potensielle innvirkningen av interferens med andre mål på analysens kliniske ytelse.
- Denne testen er beregnet for bruk med nasofaryngeale penselprøver som er tatt i en UTM-RT® eller UVT eller tilsvarende. Testing av andre prøvematerialer med **cobas® Respiratory flex** kan føre til unøyaktige resultater.
- Påvisning av luftveisvirus kan påvirkes av prøvetakingsmetoder, pasientfaktorer (f.eks. forekomst av symptomer) og/eller infeksjonsfase.
- Som med molekylære tester kan mutasjoner i målregionene til **cobas® Respiratory flex** påvirke primer- og/eller probebinding og føre til at forekomst av virus ikke blir påvist.
- Falskt negative eller ugyldige resultater kan forekomme som følge av interferens. Internkontrollen er inkludert i **cobas® Respiratory flex**-testen for å bidra til å identifisere prøver som inneholder substanser som kan interferere med nukleinsyreisolasjon og PCR-amplifikasjon.
- Tilsetning av AmpErase-enzym i **cobas® Respiratory flex Master Mix**-reagenset muliggjør selektiv amplifikasjon av mål-RNA og -DNA. Kontaminering av reagensene kan imidlertid bare unngås gjennom gode laboratorierutiner og ved å følge prosedyrene som er spesifisert i denne bruksanvisningen, nøye.

Evaluering av analytisk ytelse

Viktige ytelsesegenskaper

Analytisk sensitivitet (deteksjonsgrense)

Deteksjonsgrensen (LoD) for cobas® Respiratory flex ble bestemt ved analyse av serielle koformulerte fortynninger for humant vanlig koronavirus, RSV, influensa A, influensa B, SARS-CoV-2, adenovirus, rhinovirus, humant metapneumovirus og humant parainfluenzavirus 1, 2, 3 og 4 fortynnet i en negativ simulert klinisk matriks stabilisert i UTM™. Paneler med minst fem konsentrasjonsnivåer pluss en blank ble testet over tre loter med cobas® Respiratory flex-reagenser, over flere kjøringer, dager, brukere og instrumenter. Resultatene og materialene som ble brukt, er vist i Tabell 16.

Tabell 16 Deteksjonsgrense ved treffprosent $\geq 95\%$ og 95 % Probit, inkludert konfidensintervaller

Mål	Stamme/isolat	LoD med treffrate $\geq 95\%$	95 % LoD med PROBIT	95 % konfidensintervall	Konsentrasjons-enhet
Influensa A (H1N1)	Brisbane/02/2018	1,00E+02	8,39E+01	6,59E+01 – 1,19E+02	kopier/ml
Influensa A (H3N2)	A/Darwin/6/2021	5,00E+01	5,36E+01	4,06E+01 – 8,09E+01	kopier/ml
Influensa B (Victoria)	B/Austria/1359417/2021	2,50E+02	2,28E+02	1,82E+02 – 3,16E+02	kopier/ml
Influensa B (Yamagata)	Phuket/3073/13	8,00E+02	6,84E+02	5,57E+02 – 9,12E+02	kopier/ml
RSV A	Respiratorisk syncytialt virus A2	4,00E+03	3,28E+03	2,60E+03 – 4,58E+03	kopier/ml
SARS-CoV-2	1. WHO's internasjonale standard NIBSC-kode 20/146	8,00E+01	7,07E+01	5,45E+01 – 1,04E+02	IU/ml
Adenovirus B	Type 3-isolat 1921/08	5,00E+02	5,00E+02	4,30E+02 – 6,21E+02	kopier/ml
Adenovirus C	1. WHO's internasjonale standard NIBSC-kode 16/324	1,20E+02	7,77E+01	5,92E+01 – 1,14E+02	IU/ml
Humant metapneumovirus	hMPV-27 type A2 IA27-2004	1,70E+03	1,96E+03	1,61E+03 – 2,55E+03	kopier/ml
Rhinovirus B	B42 Zeptomatrix 0810286CF	1,80E+03	9,07E+02	7,29E+02 – 1,21E+03	kopier/ml
Coronavirus 229E	229E Zeptomatrix 0810229CF	3,50E+02	3,64E+02	2,83E+02 – 5,23E+02	kopier/ml
Coronavirus NL63	NL63 Zeptomatrix 0810228CF-CL	1,80E+02	1,77E+02	1,34E+02 – 2,72E+02	kopier/ml
Coronavirus OC43	OC43 Zeptomatrix 0810024CF	1,60E+03	8,53E+02	6,50E+02 – 1,27E+03	kopier/ml
Coronavirus HKU1	aRNA	2,40E+02	1,84E+02	1,44E+02 – 2,58E+02	kopier/ml
Humant parainfluenzavirus 1	Type 1 Zeptomatrix 0810014CF-CL	3,00E+03	2,11E+03	1,82E+03 – 2,61E+03	kopier/ml
Humant parainfluenzavirus 2	Type 2 Zeptomatrix 0810015CF-CL	7,00E+02	6,85E+02	5,13E+02 – 1,06E+03	kopier/ml
Humant parainfluenzavirus 3	Type 3, Zeptomatrix 0810016CF-CL	3,80E+03	2,56E+03	2,15E+03 – 3,26E+03	kopier/ml
Humant parainfluenzavirus 4	Type 4a Zeptomatrix 0810060CF-CL	4,80E+04	3,05E+04	2,49E+04 – 4,02E+04	kopier/ml

Presisjon innen laboratoriet

Presisjon for cobas® Respiratory flex ble bestemt ved analyse av paneler bestående av ulike cellekulturstammer i negativ simulert klinisk matriks stabilisert i UTM™. To fortynningsnivåer ble testet i 216 replikater for hvert nivå over tre loter av cobas® Respiratory flex-reagenser ved bruk av seks instrumenter og fem brukere over tolv testdager. Hver prøve ble kjørt gjennom hele cobas® Respiratory flex-testprosedyren på et helautomatisk cobas® 5800/6800/8800 Systems. Derfor representerer presisjonen som er vist her, alle aspekter av testprosedyren. Resultatene vises i Tabell 17 og Tabell 18. Resultatene av denne studien viste at cobas® Respiratory flex for bruk på cobas® 5800/6800/8800 Systems detekterer konsekvent tilstedeværelsen av alle mål ved å oppnå $\geq 95\%$ treffrater rundt LoD ($\sim 1 \times \text{LoD}$) og $\geq 99\%$ treffrater over LoD ($\sim 3 \times \text{LoD}$).

Tabell 17 Presisjon – sammendrag av treffrate og konfidensintervall

Mål	Nivå	Positive resultater	Totale resultater	Positivitet i %	Nedre grense for tosidig 95 % CI	Øvre grense for tosidig 95 % CI
Influenza A (H3N2)	$\sim 3 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Influenza A (H3N2)	$\sim 1 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Influenza B (Victoria)	$\sim 3 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Influenza B (Victoria)	$\sim 1 \times \text{LoD}$	215	216	99,54	97,45	99,99
RSV A	$\sim 3 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
RSV A	$\sim 1 \times \text{LoD}$	214	216	99,07	96,70	99,89
SARS-CoV-2	$\sim 3 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
SARS-CoV-2	$\sim 1 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Adenovirus B	$\sim 3 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Adenovirus B	$\sim 1 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Humant metapneumovirus	$\sim 3 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Humant metapneumovirus	$\sim 1 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Rhinovirus B	$\sim 3 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Rhinovirus B	$\sim 1 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Coronavirus 229E	$\sim 3 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Coronavirus 229E	$\sim 1 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Humant parainfluenzavirus 1	$\sim 3 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Humant parainfluenzavirus 1	$\sim 1 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Humant parainfluenzavirus 2	$\sim 3 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Humant parainfluenzavirus 2	$\sim 1 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Humant parainfluenzavirus 3	$\sim 3 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Humant parainfluenzavirus 3	$\sim 1 \times \text{LoD}$	215	216	99,54	97,45	99,99

Humant parainfluenzavirus 4	~3 × LoD	216	216	100	98,31	100
Humant parainfluenzavirus 4	~1 × LoD	214	216	99,07	96,70	99,89
I/R	Blank	0	216	0	0,00	3,36

Tabell 18 Presisjon – standardavvik og variasjonskoeffisienter for Ct-verdier

Mål	Nivå	Treffrate	Gjen-nom-snitt Ct	Instrument til instrument		Lot til lot		Dag til dag		Mellom analyse-serier		Innen serie		Totalt	
				SD	CV %	SD	CV %	SD	CV %	SD	CV %	SD	CV %	SD	CV %
Influenza A (H3N2)	~3 × LoD	100,00 %	37,28	0,09	0,24	0,08	0,21	0,00	0,00	0,07	0,20	0,48	1,28	0,50	1,34
Influenza A (H3N2)	~1 × LoD	100,00 %	39,00	0,13	0,33	0,13	0,34	0,23	0,60	0,00	0,00	1,02	2,62	1,06	2,73
Influenza B (Victoria)	~3 × LoD	100,00 %	34,61	0,04	0,11	0,09	0,26	0,00	0,00	0,00	0,00	0,22	0,64	0,24	0,69
Influenza B (Victoria)	~1 × LoD	99,54 %	35,34	0,04	0,12	0,08	0,23	0,00	0,00	0,00	0,00	0,24	0,69	0,26	0,73
RSV A	~3 × LoD	100,00 %	33,20	0,06	0,18	0,08	0,25	0,04	0,11	0,00	0,00	0,19	0,58	0,22	0,66
RSV A	~1 × LoD	99,07 %	33,62	0,04	0,11	0,05	0,16	0,02	0,06	0,02	0,06	0,24	0,70	0,25	0,73
SARS-CoV-2	~3 × LoD	100,00 %	35,62	0,03	0,09	0,00	0,00	0,03	0,09	0,00	0,00	0,32	0,89	0,32	0,90
SARS-CoV-2	~1 × LoD	100,00 %	36,48	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03	0,09	0,00	0,00	0,41	1,13	0,42	1,14
Adenovirus B	~3 × LoD	100,00 %	30,50	0,18	0,58	0,00	0,00	0,06	0,19	0,00	0,00	0,69	2,28	0,72	2,36
Adenovirus B	~1 × LoD	100,00 %	31,22	0,07	0,21	0,06	0,18	0,02	0,07	0,00	0,00	0,16	0,52	0,19	0,59
Humant metapneumovirus	~3 × LoD	100,00 %	34,18	0,08	0,24	0,02	0,06	0,05	0,15	0,00	0,00	0,24	0,70	0,26	0,76
Humant metapneumovirus	~1 × LoD	100,00 %	35,15	0,08	0,23	0,02	0,07	0,04	0,11	0,00	0,00	0,30	0,86	0,32	0,90
Rhinovirus B	~3 × LoD	100,00 %	33,68	0,08	0,24	0,25	0,73	0,02	0,07	0,00	0,00	0,26	0,79	0,37	1,10
Rhinovirus B	~1 × LoD	100,00 %	34,74	0,04	0,10	0,20	0,56	0,07	0,19	0,00	0,00	0,30	0,87	0,37	1,06
Coronavirus 229E	~3 × LoD	100,00 %	33,11	0,12	0,36	0,05	0,15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,45	1,36	0,47	1,41
Coronavirus 229E	~1 × LoD	100,00 %	33,63	0,08	0,23	0,03	0,08	0,00	0,00	0,03	0,09	0,32	0,95	0,33	0,98
Humant parainfluenzavirus 1	~3 × LoD	100,00 %	33,62	0,08	0,23	0,00	0,00	0,08	0,24	0,02	0,05	0,22	0,66	0,25	0,74
Humant parainfluenzavirus 1	~1 × LoD	100,00 %	34,46	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,34	0,99	0,34	0,99
Humant parainfluenzavirus 2	~3 × LoD	100,00 %	34,83	0,14	0,41	0,07	0,21	0,10	0,28	0,05	0,13	0,59	1,70	0,62	1,79
Humant parainfluenzavirus 2	~1 × LoD	100,00 %	36,45	0,11	0,30	0,06	0,17	0,15	0,41	0,00	0,00	0,80	2,21	0,83	2,27
Humant parainfluenzavirus 3	~3 × LoD	100,00 %	34,82	0,06	0,17	0,04	0,12	0,04	0,11	0,00	0,00	0,21	0,59	0,22	0,64
Humant parainfluenzavirus 3	~1 × LoD	99,54 %	35,72	0,09	0,25	0,02	0,06	0,04	0,11	0,00	0,00	0,26	0,71	0,27	0,77
Humant parainfluenzavirus 4	~3 × LoD	100,00 %	35,00	0,09	0,26	0,00	0,00	0,01	0,02	0,04	0,12	0,26	0,75	0,28	0,80
Humant parainfluenzavirus 4	~1 × LoD	99,07 %	35,65	0,07	0,20	0,02	0,05	0,04	0,12	0,00	0,00	0,31	0,88	0,33	0,91

Inklusivitet

Inklusiviteten for påvisning av ulike stammer av influensa A, influensa B, RSV, SARS-CoV-2, adenovirus, humant metapneumovirus, enterovirus, rhinovirus, humant vanlig koronavirus og humant parainfluensavirus 1, 2, 3 og 4 ble vurdert ved å teste relevante stammer av hvert virusmål. Hver stamme ble testet med 3 replikater nær LoD med start ved $\sim 3 \times \text{LoD}$. Konsentrasjonen som viste 100 % treffrate, er vist i Tabell 19 til Tabell 28.

Tabell 19 Influenza A-inklusivitetsstammer

Virustype	Stamme	Leverandør-ID	100 % treffrate ved
Influenza A H1N1	New Caledonia/20/99	0810036CF	$\sim 3 \times \text{LoD}$
Influenza A H1N1	Brisbane/59/07	0810244CF	$\sim 3 \times \text{LoD}$
Influenza A H1N1	California/07/09	0810165CF	$\sim 3 \times \text{LoD}$
Influenza A H1N1	NY/03/09	0810249CF	$\sim 3 \times \text{LoD}$
Influenza A H1N1	A/Victoria/2570/2019	SD-VIC219A-7	$\sim 3 \times \text{LoD}$
Influenza A H1N1	A/Wisconsin/588/2019	SD-WA519A-8	$\sim 3 \times \text{LoD}$
Influenza A H1N1	A/Victoria/4897/2022	SD-VIC9722B	$\sim 3 \times \text{LoD}$
Influenza A H1N1	A/Wisconsin/67/2022	SD-WI6722MS1B	$\sim 6 \times \text{LoD}$
Influenza A H1N1	England/73/22	GISAID ID EPI_ISL_15803829	$\sim 3 \times \text{LoD}$
Influenza A H1N1	England/55/22	GISAID ID EPI_ISL_14387941	$\sim 3 \times \text{LoD}$
Influenza A H3N2	A/Port Chalmers/1/73	VR-810	$\sim 3 \times \text{LoD}$
Influenza A H3N2	Texas/50/12	0810238CF	$\sim 3 \times \text{LoD}$
Influenza A H3N2	A/Victoria/3/75	VR-822	$\sim 3 \times \text{LoD}$
Influenza A H3N2	Wisconsin/67/05	0810252CF	$\sim 3 \times \text{LoD}$
Influenza A H3N2	A/Darwin/9/2021	SD-DRW921-6	$\sim 3 \times \text{LoD}$
Influenza A H3N2	Hong Kong/4801/14	0810526CF	$\sim 3 \times \text{LoD}$
Influenza A H3N2	Hong Kong/8/68	0810250CF	$\sim 3 \times \text{LoD}$
Influenza A H3N2	A/Perth/16/09	0810251CF	$\sim 3 \times \text{LoD}$
Influenza A H3N2	Kansas/14/17	0810586CF	$\sim 3 \times \text{LoD}$
Influenza A H3N2	Switzerland/9715293/13	0810511CF	$\sim 3 \times \text{LoD}$
Influenza A H5N1	A/mallard/Wisconsin/2576/2009	NR-31131	$\sim 3 \times \text{LoD}$
Influenza A H5N2	A/ruddy turnstone/New Jersey/828212/2001	NR-44298	$\sim 3 \times \text{LoD}$
Influenza A H5N3	A/duck/Singapore/645/1997	NR-3558	$\sim 3 \times \text{LoD}$
Influenza A H7N2	A/northern pintail/Illinois/10OS3959/2010	NR-35979	$\sim 3 \times \text{LoD}$
Influenza A H7N8	A/mallard/Ohio/11OS2033/2011	NR-36008	$\sim 3 \times \text{LoD}$
Influenza A H7N9	A/northern shoveler/Mississippi/11OS145/2011	NR-36001	$\sim 3 \times \text{LoD}$
Influenza A H9N7	A/shorebird/Delaware Bay/31/1996	NR-45171	$\sim 3 \times \text{LoD}$

Tabell 20 Influenza B-inklusive stammer

Virustype	Stamme	Leverandør-ID	100 % treffrate ved
Influenza B – Victoria	Colorado/6/17	0810573CF	~3 × LoD
Influenza B – Victoria	B/Hong Kong/5/72	VR-823	~3 × LoD
Influenza B – Victoria	Brisbane/60/08	0810254CF	~3 × LoD
Influenza B – Victoria	Florida/02/06	0810037CF	~3 × LoD
Influenza B – Yamagata	B/Massachusetts/2/2012	VR-1813	~3 × LoD
Influenza B – Yamagata	B/Wisconsin/1/2010	VR-1883	~3 × LoD
Influenza B – Yamagata	B/Florida/4/2006	VR-1804	~3 × LoD
Influenza B – Yamagata	Texas/6/11	0810242CF	~3 × LoD
Influenza B – Yamagata	Florida/07/04	0810256CF	~3 × LoD
Influenza B – ukjent	B/Taiwan/2/62	VR-295	~3 × LoD
Influenza B – ukjent	B/Allen/45	VR-102	~3 × LoD
Influenza B – ukjent	B/Lee/40	VR-101	~3 × LoD

Tabell 21 Respiratorisk syncytialvirus-inklusive stammer

Virustype	Stamme	Leverandør-ID	100 % treffrate ved
RSV type A	2006 isolat	0810040ACF-CL	~3 × LoD
RSV type A	02/2015	0810475CF	~3 × LoD
RSV type A2	A2	VR-1540	~3 × LoD
RSV type B	CH93(18)-18	0810040CF-CL	~3 × LoD
RSV type B	9320	VPL-030	~3 × LoD
RSV type B	B WV/14617/85	VR-1400	~3 × LoD
RSV type B	18537	VR-1580	~3 × LoD

Tabell 22 SARS-CoV-2-inklusive stammer

Virustype	Stamme	Leverandør-ID	100 % treffrate ved
SARS-CoV-2 linje B.1.1.7	England/204820464/2020	0810614CFHI-CL	~3 × LoD
SARS-CoV-2 linje B.1.351	South Africa/KRISP-K005325/2020	0810613CFHI-CL	~3 × LoD
SARS-CoV-2 linje P.1	Japan/TY7-503/2021	0810616CFHI-CL	~3 × LoD
SARS-CoV-2 B.1.617.2	USA/PHC658/2021	0810624CFHI-CL	~3 × LoD
SARS-CoV-2 linje B.1.1.529	USA/MD-HP20874/2021	0810642CFHI-CL	~3 × LoD
SARS-CoV-2	USA-WA1/2020	0810587CFHI	~3 × LoD

Tabell 23 Adenovirus-inklusive stammer

Virustype	Subtype	Leverandør-ID	100 % treffrate ved
Humant mastadenovirus B	Type 03	0810062CF	~3 × LoD
Humant mastadenovirus B	Type 7A	0810021CF	~3 × LoD
Humant mastadenovirus B	Type 11	0810112CF	~3 × LoD
Humant mastadenovirus B	Type 14	0810108CF	~3 × LoD
Humant mastadenovirus B	Type 16	VR-17	~12 × LoD
Humant mastadenovirus B	Type 21	0810116CF	~6 × LoD
Humant mastadenovirus B	Type 34	VR-716	~3 × LoD
Humant mastadenovirus B	Type 35	VR-718	~3 × LoD
Humant mastadenovirus C	Type 1	VR-1	~3 × LoD
Humant mastadenovirus C	Type 2	VR-846	~3 × LoD
Humant mastadenovirus C	Type 5	0810020CF	~3 × LoD
Humant mastadenovirus C	Type 5	0810020CF	~3 × LoD
Humant mastadenovirus C	Type 6	VR-6	~3 × LoD
Humant mastadenovirus E	Type 4	0810070CF	~3 × LoD
Humant mastadenovirus E	Type 4	0810326CF	~3 × LoD

Tabell 24 Humant metapneumovirus-inklusive stammer

Virustype	Type/stamme	Leverandør-ID	100 % treffrate ved
Humant metapneumovirus A1	Type 9 – stamme: IA3-2002	0810160CF	~3 × LoD
Humant metapneumovirus A1	Type 16 – stamme: IA10-2003	0810161CF-CL	~3 × LoD
Humant metapneumovirus A2	Type 27 – stamme: IA27-2004	0810164CF	~3 × LoD
Humant metapneumovirus B1	Type 5 – stamme: Peru3-2003	0810158CF-CL	~6 × LoD
Humant metapneumovirus B2	Type 8 – stamme: Peru6-2003	0810159CF	~3 × LoD
Humant metapneumovirus B2	Type 18 – stamme: IA18-2003	0810162CF	~3 × LoD

Tabell 25 Enterovirus-inklusive stammer

Virustype	Subtype	Leverandør-ID	100 % treffrate ved
Enterovirus A	Type A10	VR-168	~3 × LoD
Enterovirus A	Type 71	VR-1775	~3 × LoD
Enterovirus B	Type A9	0810017CF	~3 × LoD
Enterovirus B	Type B3	0810074CF	~3 × LoD
Enterovirus B	Type B4	0810075CF	~3 × LoD
Enterovirus B	Type 6	0810076CF	~3 × LoD
Enterovirus B	Type 9	0810077CF	~3 × LoD
Enterovirus B	Type 11	0810023CF	~3 × LoD
Enterovirus C	Type A21	VR-850	~3 × LoD
Enterovirus C	Type A24	VR-1662	~3 × LoD
Enterovirus D	Type 68	VR-1823	~3 × LoD

Tabell 26 Rhinovirus-inkludativitetsstammer

Virustype	Subtype	Leverandør-ID	100 % treffrate ved
Humant rhinovirus A	Type 1A	0810012CFN	~3 × LoD
Humant rhinovirus A	Type 2	VR-482	~3 × LoD
Humant rhinovirus A	Type 7	VR-1601	~35 × LoD*
Humant rhinovirus A	Type 16	VR-283	~3 × LoD
Humant rhinovirus A	Type 34	VR-1365	~3 × LoD
Humant rhinovirus A	Type 57	VR-1600	~3 × LoD
Humant rhinovirus A	Type 77	VR-1187	~3 × LoD
Humant rhinovirus A	Type 85	VR-1195	~3 × LoD
Humant rhinovirus B	Type 3	VR-483	~3 × LoD
Humant rhinovirus B	Type 14	VR-284	~3 × LoD
Humant rhinovirus B	Type 17	VR-1663	~3 × LoD
Humant rhinovirus B	Type 27	VR-502	~3 × LoD
Humant rhinovirus B	Type 83	VR-1193	~3 × LoD

* Humant rhinovirus type 7 (ATCC VR-1601) er en stamme som ble avledet *in vitro* fra NIAID-reagens V-127-001-021 (VR-117) ved passering ved ATCC, og er ikke et klinisk isolat med klinisk betydning. Basert på *in silico*-analyser som representerer en bredere genetisk variasjon av denne subtypen, bør rhinovirusstammer av type 7 kunne påvises ved cobas® Respiratory flex.

Tabell 27 Vanlig koronavirus-inkludativitetsstammer

Virustype	Stamme	Leverandør-ID	100 % treffrate ved
Coronavirus	229E	0810229CF	~3 × LoD
Coronavirus	229E	VR-740	~3 × LoD
Coronavirus	NL63	NR-470	~3 × LoD
Coronavirus	OC43	VR-1558	~3 × LoD

Tabell 28 Humant parainfluenzavirus-inkludativitetsstammer

Virustype	Stamme	Leverandør-ID	100 % treffrate ved
Humant parainfluenzavirus 1	I/R	0810014CF	~3 × LoD
Humant parainfluenzavirus 1	C35	VR-94	~3 × LoD
Humant parainfluenzavirus 2	I/R	0810015CF	~3 × LoD
Humant parainfluenzavirus 2	Greer	VR-92	~3 × LoD
Humant parainfluenzavirus 3	I/R	0810016CF	~3 × LoD
Humant parainfluenzavirus 4A	I/R	0810060CF	~3 × LoD
Humant parainfluenzavirus 4B	CH 19503	VR-1377	~3 × LoD
Humant parainfluenzavirus 4B	I/R	0810060BCF	~3 × LoD

Matriseekvivalens

Ekvivalens mellom penselprøver fra nasofarynx og simulert klinisk matrise stabilisert i UTM-RT® ble evaluert. Pooled negative individuelle kliniske prøver (nasofaryngeale) og simulert klinisk matrise stabilisert i UTM™ ble tilsatt tre koformulerte paneller som inneholdt humant vanlig koronavirus, RSV, influensa A og SARS-CoV-2 (panel 1), influensa B, adenovirus, rhinovirus og humant parainfluenzavirus 3 (panel 2) og humant metapneumovirus, humant parainfluenzavirus 1, 2 og 4 (panel 3) i en konsentrasjon på $\sim 2 \times \text{LoD}$. Førtito replikater per konsentrasjon ble testet for hver prøvetype. Alle replikater som ble testet med $2 \times \text{LoD}$ -panelet, var positive for det aktuelle virusmålet for begge matriks med 100 % treffrate.

Analytisk spesifisitet (kryssreaktivitet og mikrobiell interferens)

Den analytiske spesifisiteten til cobas® Respiratory flex ble evaluert ved å teste et panel av mikroorganismer, inkludert de som vanligvis finnes i luftveiene, samt polet human nesekyllevæske.

Organismene angitt i Tabell 29 ble tilsatt $1,00\text{E}+06$ enheter/ml for bakterier og sopp og $1,00\text{E}+05$ enheter/ml for virus, når annet ikke er angitt. Testingen ble utført med hver av de potensielle interfererende organismene i fravær og nærvær av humant koronavirus, RSV, influensa A, influensa B, SARS-CoV-2, adenovirus, rhinovirus, humant metapneumovirus og humant parainfluenzavirus 1, 2, 3 og 4, tilsatt ved $\sim 3 \times \text{LoD}$.

Det ble oppnådd negative resultater med cobas® Respiratory flex for alle mikroorganismeprøver uten virusmål, og det ble oppnådd positive resultater for alle mikroorganismeprøver med virusmål spiket ved $\sim 3 \times \text{LoD}$.

Tabell 29 Mikroorganismer som ble testet for analytisk spesifisitet / kryssreaktivitet

Mikroorganisme	Konsentrasjon
<i>Aspergillus flavus</i>	1,00E+06 CFU/ml
<i>Bordetella parapertussis</i>	1,00E+06 CFU/ml
<i>Bordetella pertussis</i>	1,00E+06 CFU/ml
<i>Candida albicans</i>	1,00E+06 CFU/ml
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1,00E+06 IFU/ml
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	1,00E+06 CFU/ml
Cytomegalovirus	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
Epstein-Barr-virus	1,00E+05 kopier/ml
<i>Escherichia coli</i>	1,00E+06 CFU/flaske
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	1,00E+06 CFU/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 CFU/ml
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1,00E+06 CFU/flaske
<i>Legionella pneumophila</i>	1,00E+06 CFU/ml
Meslingvirus	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
MERS-coronavirus	1,00E+05 kopier/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1,00E+06 CFU/ml
Kusmavirus	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
<i>Mycobacterium bovis</i>	1,00E+06 CFU/ml
<i>Mycoplasma genitalium</i>	1,00E+06 CFU/flaske
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,00E+06 CCU/ml
<i>Neisseria elongata</i>	1,00E+06 CFU/ml
<i>Neisseria meningitidis</i>	1,00E+06 CFU/ml
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	5,00E+03 organismer/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,00E+06 CFU/ml
SARS-coronavirus (SARS-CoV-1)	1,00E+05 kopier/ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,00E+06 CFU/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,00E+06 CFU/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 CFU/ml
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,00E+06 CFU/ml
<i>Streptococcus salivarius</i>	1,00E+06 CFU/ml

Analytisk spesifisitet – interfererende substanser

Forhøyede nivåer av mucin (0,3–0,5 % vekt/volum) og fullblod (1,5–3,0 % volum/volum) i simulert klinisk matriks stabilisert i UTM-RT® ble testet i fravær og i nærvær av humant vanlig koronavirus, RSV, influensa A, influensa B, SARS-CoV-2, adenovirus, rhinovirus, humant metapneumovirus og humant parainfluenzavirus 1, 2, 3 og 4 tilsatt ved $\sim 3 \times \text{LoD}$. De testede endogene interfererende substansene viste seg ikke å interferere med testens ytelse for cobas® Respiratory flex.

I tillegg ble negative kliniske nasofaryngeale penselprøver tatt i Remel-medier (M4RT, M5 og M6) samt Greiner-rør (VACUETTE® 3 ml Virus Stabilization Tube) testet som tilsvarende prøvetakingsmedier. De alternative prøvetakingsmediene ble testet uten tilsetning og spiket ved $\sim 3 \times \text{LoD}$. Ingen av de alternative prøvetakingsmediene viste interferens med testytelsen til cobas® Respiratory flex.

I tillegg ble legemiddelkomponentene som er oppført i Tabell 30, testet ved tilstedeværelse og fravær av alle virusmål.

Alle potensielt interfererende substanser, med unntak av FluMist® og snus, har vist seg ikke å interferere med testens ytelse. Det ble oppnådd negative resultater med cobas® Respiratory flex for alle prøver uten virusmål, og det ble oppnådd positive resultater for alle prøver med virusmål.

Som forventet ga FluMist® Quadrivalent, en levende kvadrivalent vaksine for intranasal spray, bestående av to influensa A- og to influensa B-vaksinevirusstammer, positive resultater for influensa A og influensa B og negative resultater for alle andre mål når man kun testet for FluMist®.

Videre ble snus identifisert som en potensiell interferent for cobas® Respiratory flex da det ble generert ugyldige resultater ved testing av snus ved 0,1 % (vekt/volum) uten virusmål, og negative/ugyldige resultater ble observert ved testing av prøver med virusmål.

Tabell 30 Legemiddelkomponenter som ble testet for interferens med cobas® Respiratory flex

Generisk legemiddelnavn	Aktivt stoff	Konsentrasjon
AXOTIDE Diskus Multidose 250 mcg	Flutikasonpropionat	0,167 mg/ml
BACTROBAN Nasal Ointment	Mupirocin	0,20 mg/ml
BUDESONID Sandoz Nasal Spray 64 mcg	Budesonid	0,039 mg/ml
CEPACOL Extra Strength Sore Throat	Bensokain	5 mg/ml
Chloraseptic max	Fenol	0,47 mg/ml
FLUMIST® Quadrivalent	Levende, svekkede influensa A- og B-virus	50 000 000 FFU/ml
Heel Luffeel Nasal Spray	<i>Luffa operculata</i>	2,99 mg/ml
	<i>Thryallis glauca</i>	2,99 mg/ml
	<i>Histaminum</i>	1,5 mg/ml
	Svovel	1,5 mg/ml
NASIVIN Pur Spray 0,05 %	Oksymetazolin	0,011 mg/ml
OBRACIN Inj Solution 40 mg/ml	Tobramycin	0,018 mg/ml
RELENZA Disk 5 mg	Zanamivir	0,0015 mg/ml
TAMIFLU Kaps 75 mg	Oseltamivir	0,0073 mg/ml
Snus	Nikotin	0,1 % vekt/volum
Vaselin	Vaselin	1 % vekt/volum
VICKS VapoRub	Eukalyptusolje og mentol	1 % vekt/volum
XYLOCAIN Spray 10 %	Lidokain	2,68 mg/ml

Koinfeksjon (kompetitiv interferens)

For å vurdere potensiell kompetitiv interferens mellom visumålne ble 30 paneler bestående av ulike kombinasjoner av cobas® Respiratory flex-mål ble testet. Dette inkluderer kombinasjoner av alle medisinsk relevante koinfeksjoner i luftveiene som er oppført i Tabell 31. Tolv replikater ble testet med ett eller to virusmål ved $\sim 3 \times \text{LoD}$ som ble blandet med et mål med høy konsentrasjon ($1,0\text{E}+06$ enheter/ml). Ingen av målene som fantes ved svært høy konsentrasjon, interfererte med påvisningen av andre virusmål ved lave konsentrasjonsnivåer.

Tabell 31 Kombinasjoner testet for potensiell kompetitiv hemming

Kombinasjon	Mål 1 (høy) $\geq 1,00\text{E}+06$ enhet/ml	Mål 2 (lav) $\sim 3 \times \text{LoD}$	Mål 3 (lav) $\sim 3 \times \text{LoD}$
1	Influenza A	Adenovirus	SARS-CoV-2
2	Influenza B	Adenovirus	SARS-CoV-2
3	RSV	Adenovirus	SARS-CoV-2
4	Vanlig humant koronavirus	Influenza A	SARS-CoV-2
5	Adenovirus	Influenza A	SARS-CoV-2
6	EV/RV	RSV	SARS-CoV-2
7	hMPV	RSV	SARS-CoV-2
8	SARS-CoV-2	EV/RV	Influenza A
9	Influenza B	EV/RV	Influenza A
10	RSV	EV/RV	Influenza A
11	hPIV-1	Influenza B	Influenza A
12	hPIV-2	Influenza B	Influenza A
13	hPIV-3	SARS-CoV-2	Influenza A
14	hPIV-4	SARS-CoV-2	Influenza A
15	Influenza A	Vanlig humant koronavirus	Influenza B
16	SARS-CoV-2	Vanlig humant koronavirus	Influenza B
17	RSV	Vanlig humant koronavirus	Influenza B
18	CoV	RSV	Influenza B
19	Adenovirus	RSV	Influenza B
20	EV/RV	Influenza A	Influenza B
21	hMPV	Influenza A	Influenza B
22	Influenza A	EV/RV	RSV
23	Influenza B	CoV	RSV
24	SARS-CoV-2	Adenovirus	RSV
25	hPIV-1	SARS-CoV-2	RSV
26	hPIV-2	SARS-CoV-2	RSV
27	hPIV-3	Influenza B	RSV
28	hPIV-4	Influenza B	RSV
29	Adenovirus	EV/RV	-
30	EV/RV	Adenovirus	-

Systemfeil

Systemfeilfrekvensen for **cobas**® Respiratory flex ble bestemt ved å teste 100 replikater av negativ simulert klinisk matriks spiket med virusmål. Disse prøvene ble testet i en konsentrasjon på $\sim 3 \times \text{LoD}$. Resultatene av denne studien fastslo at alle replikater var gyldige og positive for tilsvarende virusmål, noe som ga en total systemfeilfrekvens på 0 % (ensidig øvre 95 % konfidensintervall 2,95 %).

Krysskontaminering

Krysskontamineringsfrekvensen for **cobas**® Respiratory flex ble bestemt ved å teste 480 replikater av negativ simulert klinisk matriks og 430 replikater av et høytitret SARS-CoV-2-panel på ca. $6,50\text{E}+08$ partikler/ml. Totalt ble det utført fem kjøringar på **cobas**® 6800/8800 Systems og 25 kjøringar på **cobas**® 5800 Systems med positive og negative prøver i en sjakkbrettkonfigurasjon. Alle de 480 replikatene av den negative prøven var negative, noe som ga en krysskontamineringsfrekvens på 0 % (ensidig øvre 95 % konfidensintervall 0,62 %).

Evaluering av klinisk ytelse

Den kliniske ytelsen til cobas® Respiratory flex på cobas® 5800/6800/ 8800 Systems ble evaluert i forhold til FDA 510(k)-godkjente og CE-merkede komparatoranalyser i nasofaryngeale penselprøver (NPS) fra symptomatiske pasienter. Prøve- settet besto av en kombinasjon av prospektive prøver som ble fryst før testing på cobas® Respiratory flex (prospektive prøver) og retrospektive kliniske arkivprøver som ble tatt i UTM-RT® eller UVT.

Totalt 1439 NPS-prøver ble inkludert i studien (884 prospektive og 555 arkiverte), hvorav 1360 kunne testes (824 prospek- tive og 536 arkiverte), og til slutt var 1306 (792 prospektive og 514 arkiverte) evaluerbare. cobas® Respiratory flex viste god klinisk ytelse, og de respektive punkttestimatene for positivt prosentvis samsvar (PPA) og negativt prosentvis samsvar (NPA) mellom cobas® Respiratory flex og de respektive komparatoranalysene for de ulike målpatogenene er oppsummert i Tabell 32.

Tabell 32 Sammendrag av samsvarsanalyse for cobas® Respiratory flex og komparatoranalyser

Målvirus	Prøvekategori	PPA (a/a+b)	PPA 95 % KI	NPA (c/c+d)	NPA 95 % KI	OPA (a+d/N)	OPA 95 % KI
Influenza A	Prospektiv	100,0 % (8/8)	(67,6 %, 100,0 %)	99,5 % (779/783)	(98,7 %, 99,8 %)	99,5 % (787/791)	(98,7 %, 99,8 %)
Influenza A	Arkivert	100,0 % (44/44)	(92,0 %, 100,0 %)	98,2 % (331/337)	(96,2 %, 99,2 %)	98,4 % (375/381)	(96,6 %, 99,3 %)
Influenza A	Generelt	100,0 % (52/52)	(93,1 %, 100,0 %)	99,1 % (1110/1120)	(98,4 %, 99,5 %)	99,1 % (1162/1172)	(98,4 %, 99,5 %)
Influenza B	Prospektiv	100,0 % (1/1)	(20,7 %, 100,0 %)	100,0 % (791/791)	(99,5 %, 100,0 %)	100,0 % (792/792)	(99,5 %, 100,0 %)
Influenza B	Arkivert	100,0 % (8/8)	(67,6 %, 100,0 %)	99,4 % (361/363)	(98,0 %, 99,8 %)	99,5 % (369/371)	(98,1 %, 99,9 %)
Influenza B	Generelt	100,0 % (9/9)	(70,1 %, 100,0 %)	99,8 % (1152/1154)	(99,4 %, 100,0 %)	99,8 % (1161/1163)	(99,4 %, 100,0 %)
RSV	Prospektiv	33,3 % (1/3)	(6,1 %, 79,2 %)	100,0 % (789/789)	(99,5 %, 100,0 %)	99,7 % (790/792)	(99,1 %, 99,9 %)
RSV	Arkivert	100,0 % (47/47)	(92,4 %, 100,0 %)	99,4 % (333/335)	(97,8 %, 99,8 %)	99,5 % (380/382)	(98,1 %, 99,9 %)
RSV	Generelt	96,0 % (48/50)	(86,5 %, 98,9 %)	99,8 % (1122/1124)	(99,4 %, 100,0 %)	99,7 % (1170/1174)	(99,1 %, 99,9 %)
SARS-CoV-2	Prospektiv	97,4 % (76/78)	(91,1 %, 99,3 %)	98,2 % (701/714)	(96,9 %, 98,9 %)	98,1 % (777/792)	(96,9 %, 98,8 %)
SARS-CoV-2	Arkivert	100,0 % (47/47)	(92,4 %, 100,0 %)	0/0	Kan ikke beregnes	100,0 % (47/47)	(92,4 %, 100,0 %)
SARS-CoV-2	Generelt	98,4 % (123/125)	(94,4 %, 99,6 %)	98,2 % (701/714)	(96,9 %, 98,9 %)	98,2 % (824/839)	(97,1 %, 98,9 %)
Adenovirus	Prospektiv	100,0 % (2/2)	(34,2 %, 100,0 %)	99,6 % (785/788)	(98,9 %, 99,9 %)	99,6 % (787/790)	(98,9 %, 99,9 %)
Adenovirus	Arkivert	100,0 % (37/37)	(90,6 %, 100,0 %)	95,6 % (328/343)	(92,9 %, 97,3 %)	96,1 % (365/380)	(93,6 %, 97,6 %)
Adenovirus	Generelt	100,0 % (39/39)	(91,0 %, 100,0 %)	98,4 % (1113/1131)	(97,5 %, 99,0 %)	98,5 % (1152/1170)	(97,6 %, 99,0 %)

Målvirus	Prøvekategori	PPA (a/a+b)	PPA 95 % KI	NPA (c/c+d)	NPA 95 % KI	OPA (a+d/N)	OPA 95 % KI
Humant metapneumovirus	Prospektiv	90,9 % (10/11)	(62,3 %, 98,4 %)	99,9 % (780/781)	(99,3 %, 100,0 %)	99,7 % (790/792)	(99,1 %, 99,9 %)
Humant metapneumovirus	Arkivert	97,7 % (42/43)	(87,9 %, 99,6 %)	99,7 % (334/335)	(98,3 %, 99,9 %)	99,5 % (376/378)	(98,1 %, 99,9 %)
Humant metapneumovirus	Generelt	96,3 % (52/54)	(87,5 %, 99,0 %)	99,8 % (1114/1116)	(99,3 %, 100,0 %)	99,7 % (1166/1170)	(99,1 %, 99,9 %)
Enterovirus og rhinovirus	Prospektiv	77,0 % (47/61)	(65,1 %, 85,8 %)	99,2 % (725/731)	(98,2 %, 99,6 %)	97,5 % (772/792)	(96,1 %, 98,4 %)
Enterovirus og rhinovirus	Arkivert	96,9 % (31/32)	(84,3 %, 99,4 %)	96,8 % (332/343)	(94,3 %, 98,2 %)	96,8 % (363/375)	(94,5 %, 98,2 %)
Enterovirus og rhinovirus	Generelt	83,9 % (78/93)	(75,1 %, 90,0 %)	98,4 % (1057/1074)	(97,5 %, 99,0 %)	97,3 % (1135/1167)	(96,2 %, 98,1 %)
Vanlige humane koronavirus (229E, HKU1, NL63, OC43)	Prospektiv	90,0 % (18/20)	(69,9 %, 97,2 %)	99,9 % (771/772)	(99,3 %, 100,0 %)	99,6 % (789/792)	(98,9 %, 99,9 %)
Vanlige humane koronavirus (229E, HKU1, NL63, OC43)	Arkivert	98,4 % (63/64)	(91,7 %, 99,7 %)	91,0 % (283/311)	(87,3 %, 93,7 %)	92,3 % (346/375)	(89,1 %, 94,6 %)
Vanlige humane koronavirus (229E, HKU1, NL63, OC43)	Generelt	96,4 % (81/84)	(90,0 %, 98,8 %)	97,3 % (1054/1083)	(96,2 %, 98,1 %)	97,3 % (1135/1167)	(96,2 %, 98,1 %)
Parainfluenzavirus 1	Prospektiv	0/0	Kan ikke beregnes	100,0 % (792/792)	(99,5 %, 100,0 %)	100,0 % (792/792)	(99,5 %, 100,0 %)
Parainfluenzavirus 1	Arkivert	100,0 % (40/40)	(91,2 %, 100,0 %)	97,6 % (327/335)	(95,4 %, 98,8 %)	97,9 % (367/375)	(95,8 %, 98,9 %)
Parainfluenzavirus 1	Generelt	100,0 % (40/40)	(91,2 %, 100,0 %)	99,3 % (1119/1127)	(98,6 %, 99,6 %)	99,3 % (1159/1167)	(98,7 %, 99,7 %)
Parainfluenzavirus 2	Prospektiv	100,0 % (2/2)	(34,2 %, 100,0 %)	100,0 % (790/790)	(99,5 %, 100,0 %)	100,0 % (792/792)	(99,5 %, 100,0 %)
Parainfluenzavirus 2	Arkivert	100,0 % (44/44)	(92,0 %, 100,0 %)	98,5 % (330/335)	(96,6 %, 99,4 %)	98,7 % (374/379)	(96,9 %, 99,4 %)
Parainfluenzavirus 2	Generelt	100,0 % (46/46)	(92,3 %, 100,0 %)	99,6 % (1120/1125)	(99,0 %, 99,8 %)	99,6 % (1166/1171)	(99,0 %, 99,8 %)
Parainfluenzavirus 3	Prospektiv	100,0 % (5/5)	(56,6 %, 100,0 %)	100,0 % (787/787)	(99,5 %, 100,0 %)	100,0 % (792/792)	(99,5 %, 100,0 %)
Parainfluenzavirus 3	Arkivert	95,3 % (41/43)	(84,5 %, 98,7 %)	99,7 % (336/337)	(98,3 %, 99,9 %)	99,2 % (377/380)	(97,7 %, 99,7 %)
Parainfluenzavirus 3	Generelt	95,8 % (46/48)	(86,0 %, 98,8 %)	99,9 % (1123/1124)	(99,5 %, 100,0 %)	99,7 % (1169/1172)	(99,3 %, 99,9 %)
Parainfluenzavirus 4	Prospektiv	100,0 % (1/1)	(20,7 %, 100,0 %)	100,0 % (791/791)	(99,5 %, 100,0 %)	100,0 % (792/792)	(99,5 %, 100,0 %)
Parainfluenzavirus 4	Arkivert	97,3 % (36/37)	(86,2 %, 99,5 %)	98,3 % (337/343)	(96,2 %, 99,2 %)	98,2 % (373/380)	(96,2 %, 99,1 %)
Parainfluenzavirus 4	Generelt	97,4 % (37/38)	(86,5 %, 99,5 %)	99,5 % (1128/1134)	(98,9 %, 99,8 %)	99,4 % (1165/1172)	(98,8 %, 99,7 %)

Merk: a = antall prøver der både cobas® Respiratory flex og komparatoranalysene er positive; b = antall prøver der cobas® Respiratory flex er negativ og komparatoranalysen er positiv; c = antall prøver hvor cobas® Respiratory flex er positiv og komparatoranalysen er negativ; d = antall prøver der både cobas® Respiratory flex og komparatoranalysen er negative; N = totalt antall parede prøver. PPA: positivt prosentvis samsvar. NPA: negativt prosentvis samsvar. OPA: samlet prosentvis samsvar.

RSV: respiratorisk syncytialt virus, SARS-CoV-2: alvorlig akutt respirasjonssyndrom koronavirus 2.

Totalt 140 resultater viste avvik mellom **cobas**® Respiratory flex-testen og den aktuelle komparatoranalysen: av disse var 113 resultater positive med **cobas**® Respiratory flex og negative med komparatoranalysen, mens 27 resultater var negative med **cobas**® Respiratory flex og positiv med komparatoranalysen. Analyse av avvikende resultater for 113 **cobas**® Respiratory flex-positive prøver etter ytterligere testing av prøvene med en alternativ 510(k)-godkjent og CE-merket analyse og/eller DNA-sekvensering av amplikonene bekreftet tilstedeværelsen av målorganismene i 104 prøver. I de resterende 9 prøvene var det ikke mulig å gjennomføre avviksanalyse på grunn av begrenset prøvevolum. De aller fleste (96/113, 85,0 %) av disse avvikende resultatene på **cobas**® Respiratory flex var antakelig prøver med lav titer (Ct > 30) (på eller rundt LoD for kandidat- og komparatoranalysene), der forskjeller mellom analytiske LoD-er mellom metoder ofte kan føre til avvik.

Av de 27 **cobas**® Respiratory flex-negative prøvene var avviksanalyse ikke mulig for 1 prøve på grunn av begrenset prøvevolum. Det ble utført avviksanalyse på de resterende 26 **cobas**® Respiratory flex-negative prøvene med en alternativ 510(k)-godkjent og CE-merket NAAT. Avviksanalyse bekreftet det opprinnelige **cobas**® Respiratory flex-resultatet i 16 prøver og bekreftet resultatene fra komparatoranalysen i 10 prøver.

Tabell 33 viser tilfeller av deteksjon av flere virus med **cobas**® Respiratory flex. Den hyppigst identifiserte kombinasjonen, som ble funnet i ni prøver, var en kombinasjon av adenovirus og rhinovirus/enterovirus. Av disse ble seks også påvist ved hjelp av en komparatoranalyse.

Tabell 33 Deteksjon av flere virus (≥ 3 forekomster) med **cobas**® Respiratory flex

Analytt 1	Analytt 2	Totalt antall deteksjoner av flere	Antall prøver med falskt positive funn	Falskt positiv(e) analytt(er)
Adenovirus	Rhinovirus/enterovirus	9	3	Rhinovirus/enterovirus (1), adenovirus (2)
Respiratorisk syncytialt virus	Rhinovirus/enterovirus	8	3	Rhinovirus/enterovirus (2), respiratorisk syncytialt virus (1)
Adenovirus	Respiratorisk syncytialt virus	6	5	Adenovirus (5)
Humant parainfluenzavirus 1	Rhinovirus/enterovirus	6	3	Rhinovirus/enterovirus (1), humant parainfluenzavirus 1 (2)
Coronavirus	Influenza A	5	3	Influenza A (1), coronavirus (2)
Coronavirus	Respiratorisk syncytialt virus	5	4	Coronavirus (4), respiratorisk syncytialt virus (1)
Coronavirus	Rhinovirus/enterovirus	5	4	Coronavirus (4), rhinovirus/enterovirus (1)
Adenovirus	Coronavirus	4	2	Adenovirus (2)
Adenovirus	Humant metapneumovirus	3	1	Adenovirus (1)
Coronavirus	Humant metapneumovirus	3	1	Coronavirus (1)
Coronavirus	Humant parainfluenzavirus 3	3	2	Coronavirus (2)
Coronavirus	SARS-CoV-2	3	1	Coronavirus (1)
Humant parainfluenzavirus 1	Influenza A	3	2	Humant parainfluenzavirus 1 (2)

Merk: Falskt positiv er når en prøve påvises av **cobas**® Respiratory flex, men ikke påvises av komparatoranalysen.

Tilleggsinformasjon

Viktige analysefunksjoner

Prøvetype	Nasofaryngeale penselprøver tatt i Copan UTM-RT® System eller BD™ UVT System eller tilsvarende fortynnet i cobas® MIS
Mengde nødvendig prøve	1,2 ml (0,4 ml pasientprøve fortynnet i 0,8 ml cobas® MIS)
Prøveprosesseringsvolum	0,85 ml

Symboler

Følgende symboler brukes ved merking for Roche PCR-diagnostiske produkter.

Tabell 34 Symboler brukt ved merking av Roche PCR-diagnostiske produkter

 Age/DOB	Alder eller fødselsdato		Utstyr ikke til pasientnær testing	 QS IU/PCR	QS IU per PCR-reaksjon, bruk QS internasjonale enheter (IU) per PCR-reaksjon ved beregning av resultatene.
 SW	Tilleggsprogramvare		Utstyr ikke for egentesting	 SN	Serienummer
 Assigned Range [copies/mL]	Angitt område (kopier/mL)		Distributør (Merk: Gjeldende land/region kan være angitt under symbolet.)	 Site	Sted
 Assigned Range [IU/mL]	Angitt område (IU/mL)		Skal ikke brukes om igjen	 Procedure Standard	Standardprosedyre
 EC REP	Autorisert representant i EU		Kvinne	 STERILE EO	Sterilisert med etylenoksid
 BARCODE	Strekкодedataark		Kun for evaluering av IVD-ytelse		Oppbevares på et mørkt sted
 LOT	Partikode	 GTIN	Globalt handelsnummer		Temperaturbegrensning
	Biologisk risiko		Importør	 TDF	Testdefinisjonsfil
 REF	Katalognummer	 IVD	In vitro-diagnostisk medisinsk utstyr		Denne siden opp
	CE-samsvarsmerking; dette utstyret er i samsvar med gjeldende krav til CE-merking av <i>in vitro</i> -diagnostisk medisinsk utstyr	 LLR	Nedre grense for akseptområdet	 Procedure UltraSensitive	UltraSensitive-prosedyre
 Collect Date	Prøvetakingsdato		Mann	 UDI	Unik utstys-ID
	Vennligst se brukerhjelpen		Produsent	 ULR	Øvre grense for akseptområdet
	Inneholder tilstrekkelig til <n> tester	 CONTROL -	Negativ kontroll	 Urine Fill Line	Fyllestrek for urin
 CONTENT	Innhold i kitet		Ikke-steril	 Rx Only	Kun USA: Føderal lov begrenser salg eller bestilling av dette utstyret til leger.
 CONTROL	Kontroll		Pasientnavn		Utløpsdato
	Produksjonsdato		Pasientnummer		
	Utstyr til pasientnær testing		Riv av her		
	Utstyr til selvtesting	 CONTROL +	Positiv kontroll		
		 QS copies / PCR	QS-kopier per PCR-reaksjon, bruk QS-kopier per PCR-reaksjon ved beregning av resultater.		

Teknisk støtte

For teknisk brukerstøtte (hjelp), kontakt din lokale Roche-representant:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Produsent og importør

Tabell 35 Produsent og importør



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

Laget i USA



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Varemerker og patenter

Se <https://diagnostics.roche.com/us/en/about-us/patents>

Opphavsrett

©2024 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Referanser

1. Ferkol T, Schraufnagel D. The global burden of respiratory disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11:404-6.
2. Ghebrehewet S, MacPherson P, Ho A. Influenza. *BMJ*. 2016;355:i6258.
3. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. Published: 2 Mar 2004; Accessed 29 Jan 2024. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43942/9789241563710_eng.pdf?sequence=1.
4. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: A systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017;390:946-58.
5. Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA*. 2004;291:1238-45.
6. Passiotti M, Maggina P, Megremis S, Papadopoulos NG. The common cold: Potential for future prevention or cure. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14:413.
7. Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. *Lancet*. 2003;361:51-9.
8. Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. *Lancet*. 2017;389:211-24.
9. Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. *Lancet*. 2015;386:1097-108.
10. Dasaraju PV, Liu C. Infections of the respiratory system. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4th Edition. Galveston, TX (USA): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996.
11. Dinnes J, Deeks JJ, Berhane S, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3:CD013705.
12. Azar MM, Landry ML. Detection of influenza A and B viruses and respiratory syncytial virus by use of Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA)-waived point-of-care assays: A paradigm shift to molecular tests. *J Clin Microbiol*. 2018;56.
13. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults: Background. *Ann Intern Med*. 2001;134:490-4.
14. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 2003;289:179-86.
15. Bloom-Feshbach K, Alonso WJ, Charu V, et al. Latitudinal variations in seasonal activity of influenza and respiratory syncytial virus (RSV): A global comparative review. *PLoS One*. 2013;8:e54445.
16. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020;395:470-3.
17. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061-9.
18. World Health Organization. WHO COVID-19 dashboard. Accessed: 29 Jan 2024. <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>.
19. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395:565-74.

20. American Academy of Pediatrics. Coronaviruses, including SARS and MERS. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors. *Red Book: 2018. Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31st Edition. American Academy of Pediatrics; 2018:297-301.
21. World Health Organization. Influenza (seasonal) [Fact sheet]. Published: 3 Oct 2023; Accessed: 29 Jan 2024. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
22. Uyeki TM. Influenza. *Ann Intern Med*. 2017;167:ITC33-ITC48.
23. Heikkinen T, Ojala E, Waris M. Clinical and socioeconomic burden of respiratory syncytial virus infection in children. *J Infect Dis*. 2017;215:17-23.
24. Chosewood LC, Wilson DE, editors. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th Edition. HHS Publication No. (CDC) 21-1112. Atlanta, GA (USA): Centers for Disease Control and Prevention; 2009.
25. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections*. 4th Edition. M29-A4. Wayne, PA (USA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.

Dokumentrevisjon

Informasjon om dokumentrevisjon	
Doc. Rev. 1.0 09/2024	Første utgivelse.

Sammendraget av sikkerhets- og ytelsesrapporten finner du på følgende lenke: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>