

cobas[®] SARS-CoV-2 & Influenza A/B

Nukleinsyretest til brug på cobas[®] Liat[®] System

Til in vitro-diagnostik

cobas[®] SARS-CoV-2 & Influenza A/B

P/N: 09211101190

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

P/N: 09211128190

Indholdsfortegnelse

Tilsigtet brug	4
Oversigt og forklaring af testen	4
Reagenser og materialer	6
cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-reagenser og -kontroller	6
Reagensopbevaring og -håndtering	9
Yderligere nødvendige materialer	10
Påkrævede instrumenter og software	10
Krav til forholdsregler og håndtering	11
Advarsler og forholdsregler	11
Indsamling, transport og opbevaring af prøver	12
Prøvetagning	12
Transport og opbevaring	12
Brugsanvisning	13
Procedurebemærkninger	13
Kørsel af cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B	13
Testprocedure	14
Validering af lot af cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube	15
Nødvendige materialer til validering af lot	15
Forbered og test den negative kontrolprøve	15
Arbejdsgangen i validering af lot med assay tube'n	16
Forbered prøven med cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Positive Control, og fortsæt med validering af lot	18
Udførelse af yderligere kontrolkørsler	22
Resultater	23
Kvalitetskontrol og fortolkning af resultater	23
Begrænsninger ved procedurerne	25

Ikke-klinisk performance – SARS-CoV-2	26
Vigtige egenskaber for performance.....	26
Analytisk sensitivitet	26
Reaktivitet/inklusivitet.....	27
Krydsreaktivitet – <i>in silico</i> -analyse	27
Krydsreaktivitet – vådlaboratorietestning	29
Krydsreaktivitet med SARS-CoV-1	29
Krydsreaktivitet/mikrobiel interferens med andre mikroorganismer	29
Coinfektion (kompetitiv hæmning)	30
Evaluering af klinisk performance – SARS-CoV-2	32
Ikke-klinisk performance – influenza A/B	35
Analytisk sensitivitet	35
Reproducerbarhed.....	35
Reaktivitet/inklusivitet.....	37
Krydsreaktivitet	39
Interfererende mikroorganismer	40
Interfererende stoffer.....	41
Kliniske undersøgelser – influenza A/B	42
Fejlkoder	44
Yderligere oplysninger.....	45
Vigtige testfunktioner	45
Symboler	46
Teknisk support.....	47
Producent og importør.....	47
Varemærker og patenter	47
Copyright.....	47
Referencer.....	48
Dokumentrevision	50

Tilsigtet brug

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-nukleinsyretesten til brug på **cobas® Liat® System** (**cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B**) er en automatisk multiplex, real-time RT-PCR-analyse, der er beregnet til samtidig hurtig *in vitro*-kvalitativ detektion af og differentiering mellem SARS-CoV-2-, influenza A- og influenza B-virus RNA i nasofaryngeale podeprøver og nasale podeprøver indsamlet af sundhedspersonale og nasale podeprøver indsamlet af patienten (indsamlet på laboratoriet efter instruktion fra sundhedspersonale) fra personer, hvor der er mistanke om respiratorisk virusinfektion.

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B er beregnet til brug ved samtidig hurtig *in vitro*-detektion af og differentiering mellem SARS-CoV-2, influenza A- og influenza B-virusnukleinsyre i kliniske prøver og er ikke beregnet til at detektere influenza C-virus. RNA-virus fra SARS-CoV-2, influenza A og influenza B er som regel detekterbar i luftvejsprøver under den akutte fase af infektionen. Positive resultater indikerer en aktiv infektion men udelukker ikke en bakteriel infektion eller coinfektion med andre patogener, der ikke detekteres af testen. Klinisk korrelation med patientens historik og andre diagnostiske oplysninger er nødvendig for at bestemme patientens infektionsstatus. Det påviste stof er muligvis ikke den afgørende sygdomsårsag.

Negative resultater udelukker ikke infektion med SARS-CoV-2, influenza A og/eller influenza B og må ikke bruges som eneste grundlag for diagnose og behandling eller andre beslutninger ifm. patienthåndteringen. Negative resultater skal kombineres med kliniske observationer, patientens anamnese og epidemiologiske oplysninger.

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B er beregnet til at blive brugt af sundhedspersonale eller brugere, der er uddannet i brugen af **cobas® Liat® System** ved point of care (POC) eller i et klinisk laboratorium.

Oversigt og forklaring af testen

Baggrund

Coronavirus 2019 (COVID-19) er en respiratorisk sygdom, der skyldes en ny human coronavirus, som kaldes SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2) af Verdenssundhedsorganisationen (WHO).¹⁻³ COVID-19 er erklæret for en trussel mod folkesundheden af international betydning og er den første pandemi, som skyldes coronavirus.^{4,5} Sammen med de globale bekymringer om COVID-19 er der også stadig influenza A- og B-vira i cirkulation ligeledes med risiko for akut respiratorisk sygdom. COVID-19 og influenza er potentielt fatale infektioner, der medfører væsentlig sygelighed og dødelighed verden over.⁶

Hurtig og nøjagtig diagnose samt differentiering mellem SARS-CoV-2- og influenza-infektioner er vigtigt hos personer, hvor der er mistanke om en respiratorisk infektion. Den sæsonmæssige forekomst af COVID-19 og influenza overlapper, og de kliniske manifestationer af de to sygdomme kan minde om hinanden og spænde fra asymptomatisk eller mild "influenzalignende" sygdom (som f.eks. feber, hoste, åndenød eller muskelsmerter) hos de fleste personer til en mere alvorlig og livstruende sygdom.⁷⁻⁹ Den aktuelle udbredte implementering af hurtig point of care-testning (POC) for influenza understreger vigtigheden af hurtig og nøjagtig detektion.¹⁰ Hurtig og nøjagtig detektion af både SARS-CoV-2 og influenza kan være en hjælp ved den tidskritiske medicinske beslutningstagning samt lette infektionskontrollen, fremme effektiv brug af ressourcer, optimere brugen af tiltænkte behandlinger og antimikrobielle midler samt reducere den/de ekstra testning eller procedurer.^{11, 12}

Forklaring af testen

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-analysen anvender teknologien med real-time revers transkriptions-polymerase-kædereaktion (RT-PCR) til hurtigt (ca. 20 minutter) at detektere og skelne mellem SARS-CoV-2, influenza A- og influenza B-vira ud fra nasofaryngeale og nasale podeprøver. Automatiseringen, kompaktheden og den letanvendelige grænseflade i **cobas® Liat® System** gør det muligt at udføre denne test ved POC eller i et klinisk laboratorium.

Principper for proceduren

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-analysen udføres på **cobas® Liat® Analyzer**, som automatiserer og integrerer prøveoprensning, nukleinsyreamplifikation og detektion af target-sekvensen i biologiske prøver ved hjælp af real-time RT-PCR-analyser. Analysen er målrettet både den/det non-strukturelle ORF1 a/b-region og nucleocapsid-protein-gen, der er unikke for SARS-CoV-2, en velkonserveret region i matrix-genet i influenza A, og det non-strukturelle protein-gen i influenza B. Der er også inkluderet en IPC (Internal Process Control). IPC'en anvendes til kontrol af en tilstrækkelig behandling af target-vira via trinnene til prøveoprensning, nukleinsyreamplifikation og til monitorering af tilstedeværelsen af hæmmere i RT-PCR-processer.

Reagenser og materialer

De medfølgende materialer til cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B findes i Tabel 1 og Tabel 2. Oplysninger om reagenshåndtering og -opbevaring kan findes i Tabel 3. Nødvendige men ikke medfølgende materialer findes i Tabel 4 og Tabel 5.

Se afsnittet **Reagenser og materialer** og afsnittet **Krav til forholdsregler og håndtering** for at få oplysninger om farer ved produktet.

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-reagenser og -kontroller

Alle uåbnede analyserør og kontroller skal opbevares som anbefalet i Tabel 1 til Tabel 3.

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

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B		
Opbevares ved 2-8 °C		
20 test (P/N 09211101190)		
2 pakker med cobas® transferpipetter (12 pipetter/pakke; P/N 09329676001)		
1 barkodekort på pakningsindlægget		
Reagenser i cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube	Indholdsstoffer i reagenser	Sikkerhedssymbol og advarsel ^a
cobas® Liat® Internal Process Control	Tris-buffer, tween-80, polyethylenglykol, EDTA, < 0,001 % stock-bakteriofag MS2 (inaktiveret), 0,002 % carrier-RNA, 0,01 % ProClin® 300-konserveringsmiddel ^b	EUH210 Sikkerhedsdatablad kan rekvireres. EUH208 Indeholder reaktionsmasse med: 5-chlor-2-methyl-4-isothiazolin-3-on [EF-nr. 247-500-7] og 2-methyl-2H-isothiazol-3-on [EF-nr. 220-239-6] (3:1). Kan udløse allergisk reaktion.
Proteinase K	100 % proteinase K	Ikke relevant
cobas® Liat® Magnetic Glass Particles (Magnetiske glaspartikler)	Magnetiske glaspartikler	Ikke relevant

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B

Opbevares ved 2-8 °C

20 test (P/N 09211101190)

2 pakker med **cobas®** transferpipetter (12 pipetter/pakke; P/N 09329676001)

1 barkodekort på pakningsindlægget

Reagenser i cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube	Indholdsstoffer i reagenser	Sikkerhedssymbol og advarsel ^a
cobas® Liat® Lysis Buffer (Lysisbuffer)	Citronsyre, natriumfosfat, 42,6 % guanidinium-isothiocyanat ^b , 5 % decaethylen-glycol-monododecyl-ether ^b , dithiothreitol	 FARE H302 + H332 Farlig ved indtagelse eller indånding. H314 Forårsager svære ætsninger af huden og øjenskader. H412 Skadelig for vandlevende organismer, med langvarige virkninger. EUH032 Udvikler meget giftig gas ved kontakt med syre. P261 Undgå indånding af pulver/røg/gas/tåge/damp/spray. P273 Undgå udledning til miljøet. P280 Bær beskyttelseshandsker/beskyttelsestøj/øjensbeskyttelse/ansigtsbeskyttelse. P303 + P361 + P353 VED KONTAKT MED HUDEN (eller håret): Alt tilsmudset tøj tages straks af. Skyl huden med vand. P304 + P340 + P310 VED INDÅNDING: Flyt personen til et sted med frisk luft og sørg for, at vejtrækningen lettes. Ring omgående til en GIFTINFORMATION/læge. P305 + P351 + P338 + P310 VED KONTAKT MED ØJNENE: Skyl forsigtigt med vand i flere minutter. Fjern eventuelle kontaktlinser, hvis dette kan gøres let. Fortsæt skylning. Ring omgående til en GIFT-INFORMATION/læge. 593-84-0 Guanidiniumthiocyanat 9002-92-0 Brij 35
cobas® Liat® Wash Buffer (Vaskebuffer)	Glycin, kaliumfluorid, 0,01 % ProClin® 300-konserveringsmiddel	Ikke relevant
cobas® Liat® Elution Buffer (Elueringsbuffer)	Trehalose, tris-buffer, magnesiumsulfat, bovint serumalbumin, 0,01 % ProClin® 300-konserveringsmiddel ^b	EUH210 Sikkerhedsdatablad kan rekvireres. EUH208 Indeholder reaktionsmasse med: 5-chlor-2-methyl-4-isothiazolin-3-on [EF-nr. 247-500-7] og 2-methyl-2H-isothiazol-3-on [EF-nr. 220-239-6] (3:1). Kan udløse allergisk reaktion.

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B

Opbevares ved 2-8 °C

20 test (P/N 09211101190)

2 pakker med **cobas®** transferpipetter (12 pipetter/pakke; P/N 09329676001)

1 barkodekort på pakningsindlægget

Reagenser i cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube	Indholdsstoffer i reagenser	Sikkerhedssymbol og advarsel^a
cobas® Liat® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Master Mix-1	Tween-80, tris-buffer, trehalose, kaliumklorid, bovint serumalbumin, dATP, dCTP, dGTP, dUTP, 0,01 % ProClin® 300-konserveringsmiddel ^b , < 0,001 % downstream <i>SARS-CoV-2, influenza A, influenza B</i> og IPC-primere	EUH210 Sikkerhedsdatablad kan rekvireres. EUH208 Indeholder reaktionsmasse med: 5-chlor-2-methyl-4-isothiazolin-3-on [EF-nr. 247-500-7] og 2-methyl-2H-isothiazol-3-on [EF-nr. 220-239-6] (3:1). Kan udløse allergisk reaktion.
cobas® Liat® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Master Mix-2	Tween-80, tween-20, tris-buffer, glycerol, kaliumklorid, EDTA, dithiothreitol, < 0,01 % Z05 polymerase med aptamer, 0,23 % MMLV-revers transkriptase	Ikke relevant
cobas® Liat® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Master Mix-3	Tween-80, tris-buffer, EDTA, trehalose, kaliumklorid, bovint serumalbumin < 0,001 % upstream <i>SARS-CoV-2, influenza A, influenza B</i> og primere for intern kontrol, < 0,01 % fluorescensmærkede <i>SARS-CoV-2, influenza A, influenza B</i> og IC-prober, 0,004 % Taq DSC 2.0 DNA-polymerase, 0,01 % ProClin® 300-konserveringsmiddel ^b	EUH210 Sikkerhedsdatablad kan rekvireres. EUH208 Indeholder reaktionsmasse med: 5-chlor-2-methyl-4-isothiazolin-3-on [EF-nr. 247-500-7] og 2-methyl-2H-isothiazol-3-on [EF-nr. 220-239-6] (3:1). Kan udløse allergisk reaktion.

^a Produktsikkerhedsmærkningen følger primært EU GHS-retningslinjerne.^b Biologisk farlig substans eller blanding

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

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Quality Control Kit Opbevares ved 2-8 °C. (P/N 09211128190) 11 transferpipetter 1 barkodekort til kontrolkit			
Komponenter i kittet	Indholdsstoffer i reagenser	Antal pr. kit	Sikkerhedssymbol og advarsel ^a
cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Positive Control (Positiv kontrol) SARS-CoV-2 (+) C (P/N 09212078001)	Tris-buffer, EDTA, < 0,003 % Poly rA (syntetisk), < 0,01 % ikke-smitsomt plasmid-DNA (mikrobiel) indeholdende SARS-CoV-2-sekvens, < 0,05 % natriumazid	3 × 0,25 ml	Ikke relevant
cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Positive Control (Positiv kontrol) FLU A/B (+) C (P/N 07758448001)	Magnesiumklorid, polyethylenglykol, bovint serumalbumin, fosfatbuffer-saltvand, < 0,01 % Poly rA, (syntetisk), 5 % ikke-smitsom influenza AH1-stock og 1 % ikke-smitsom influenza B-stock (mikroorganisme, der er oprenset og kemisk inaktiveret), < 0,01 % ProClin® 300-konserveringsmiddel ^b , phenolrødt	3 × 10 µl	 EUH210 Sikkerhedsdatablad kan rekvireres. EUH208 Indeholder reaktionsmasse med: 5-chlor-2-methyl-4-isothiazolin-3-on [EF-nr. 247-500-7] og 2-methyl-2H-isothiazol-3-on [EF-nr. 220-239-6] (3:1). Kan udløse allergisk reaktion.
cobas® Dilution UTM Dilution UTM (-) C (P/N 08053669001)	Ikke relevant	3 × 0,3 ml	Ikke relevant

^a Produktsikkerhedsmærkningen følger primært EU GHS-retningslinjerne.

^b Biologisk farlig substans eller blanding

Reagensopbevaring og -håndtering

Reagenser skal opbevares og håndteres som angivet i Tabel 3.

De materialer, der er angivet nedenfor, må ikke nedfryses. Den enkelte assay tube-pakke må ikke åbnes, før brugeren er klar til at udføre testen.

Tabel 3: Reagensopbevaring og -håndtering

Reagens	Opbevaringstemperatur	Opbevaringstid
cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B	2-8 °C	Holdbar til den angivne udløbsdato
cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Quality Control Kit	2-8 °C	Holdbar til den angivne udløbsdato

Yderligere nødvendige materialer

Tabel 4: Nødvendige, men ikke medfølgende materialer

Prøvetagningskit	P/N
Nasofaryngeale prøvetagningskit: Flexible minitip FLOQSwab™ med Universal Transport Media™ (UTM®) fra Copan Diagnostics ELLER BD™ Universal Viral Transport (UVT) 3 ml prøvetagningskit med bøjelig podepind med minispids med fløjsstruktur	305C 220531
Nasale prøvetagningskit: Regular FLOQSwab™ med Universal Transport Media™ (UTM®) fra Copan Diagnostics ELLER BD™ Universal Viral Transport (UVT) 3 ml prøvetagningskit med almindelig podepind med fløjsstrukturspids Copan Universal Transport Medium (UTM-RT®), uden beads	306C 220528 3C047N
Thermo Fisher™ Scientific Remel™ M4RT Thermo Fisher™ Scientific Remel™ M4 Thermo Fisher™ Scientific Remel™ M5 Thermo Fisher™ Scientific Remel™ M6 Thermo Fisher™ Scientific Remel™ M4RT® tube, uden beads	R12565, R12566, R12567 R12550 R12555 R12563, R12568, R12569 R12622, R12591

Påkrævede instrumenter og software

cobas® Liat® System-softwaren er installeret på instrument(et/erne).

Tabel 5: Nødvendige, men ikke medfølgende udstyr og software

Udstyr og software
cobas® Liat® Analyzer (P/N 07341920190) Herunder cobas® Liat® System-software (Core) version 3.3 eller nyere
cobas® SARS CoV-2 & Influenza A/B Assay Script v1.0 eller nyere

Bemærk! Se brugervejledningen til cobas® Liat® System for at få yderligere oplysninger om cobas® Liat® Analyzer.

Krav til forholdsregler og håndtering

Advarsler og forholdsregler

- Til *in vitro*-diagnostik.
- Før brug af cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testen skal brugeren læse brugsanvisningen og brugervejledningen til cobas® Liat® System omhyggeligt.
- Behandl alle biologiske prøver, herunder brugte cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tubes og transferpipetter, som potentielt smittefarlige. Det er ofte umuligt at vide, hvor mange prøver der er infektiøse, og derfor skal alle biologiske prøver behandles iht. de generelle sikkerhedsforanstaltninger. Retningslinjerne for prøvehåndtering kan rekvireres hos det amerikanske Centers for Disease Control and Prevention, Clinical and Laboratory Standards Institute and WHO.¹³⁻¹⁷
- Følg institutionens sikkerhedsprocedurer for arbejde med kemikalier og håndtering af biologiske prøver.
- Hvis der er mistanke om infektion med en ny influenza A-virus på baggrund af de aktuelle kliniske og epidemiologiske screeningskriterier, som anbefales af de offentlige sundhedsmyndigheder, skal der tages prøver under overholdelse af de relevante forholdsregler for infektionskontrol for de nye virulente influenzavira, og disse prøver skal sendes til den nationale eller lokale sundhedsmyndighed for at blive testet. Virusdyrkning må ikke forsøges i disse tilfælde, medmindre der er et BSL-3-laboratorium til rådighed til at modtage og dyrke prøver.
- Brug ikke en beskadiget cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube.
- Brug ikke en cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube, som har været tabt efter at være taget ud af folieposen.
- Låget på cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n må ikke åbnes under eller efter kørslen på cobas® Liat Analyzer.
- I brugervejledningen til cobas® Liat® System findes der yderligere advarsler, forholdsregler og procedurer til reducere af risikoen for kontaminering af cobas® Liat® Analyzer.
- Bortskaf en brugt cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube, pipette og prøverør i henhold til institutionens sikkerhedsbestemmelser for smittefarligt materiale.
- Der kan rekvireres sikkerhedsdatablade (SDS'er) ved henvendelse til den lokale Roche-repræsentant.
- På grund af den høje sensitivitet i de analyser, der køres på cobas® Liat® analyseinstrumentet, kan kontaminering af arbejdsområdet med tidligere positive prøver forårsage falsk-positive resultater. Håndter prøverne i henhold til den standardmæssige laboratoriepraksis. Rengør instrumenterne og de omgivende overflader i henhold til de instruktioner, der findes i rengøringsafsnittet i brugervejledningen til cobas® Liat® System. Hvis der spildes materiale på cobas® Liat® Analyzer, skal de relevante instruktioner i brugervejledningen til cobas® Liat® System følges ved rengøring.
- Prøvetagningen skal udføres ved hjælp af de anbefalede podepindstyper. Utilstrækkelig eller forkert prøvetagning, opbevaring og transport kan give forkerte eller invalide testresultater. Brug IKKE bomulds- eller kalciumalginat-spidsen eller podepinde med træskafter.
- Ved brug af en 0,9 % fysiologisk saltvandsopløsning skal du sørge for, at podepinden er høj nok til prøvetagning, og at markeringen ikke er højere end prøvetagningsrørets højde.
- Kontrollér, at der ikke er noget tegn på lækage fra prøvetagningsrøret før kørsel af testen.
- Brug kun de transferpipetter, der findes i pakken med cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-analysen og cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Quality Control Kit. Brug af alternative transferpipetter kan give invalide resultater.

- God laboratoriepraksis og nøje overholdelse af de procedurer, der er angivet i denne brugervejledning, er påkrævet. Anvend beskyttelseshandsker, særligt arbejdstøj og øjenbeskyttelse ved håndtering af prøver og reagenser. Handskerne skal udskiftes, når en transferpipette tages ud af pakken med **cobas**® transferpipetter, mellem håndtering af prøver, **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n og **cobas**® SARS-CoV-2 Quality Control Kit for at undgå kontaminering af reagenser og pipetter.
- Tag handskerne af, og vask hænderne grundigt efter håndtering af prøver og kitreagenser.

Indsamling, transport og opbevaring af prøver

Bemærk! Alle prøver og kontroller skal håndteres som potentielt smittefarlige. Brug ikke podepinde med bomulds- eller kalciumalginatspidser eller podepinde med træskafter.

Prøvetagning

- Indsaml prøven ved hjælp af en steril podepind med en syntetisk spids (f.eks. dacron, nylon eller rayon) i henhold til de gældende instruktioner fra producenten og/eller den standardmæssige prøvetagningsteknik ved hjælp af 3 ml viralt transportmedium. Hvis de virale transportmedier, der er angivet i tabel 4, ikke er tilgængelige, kan der anvendes en alternativ 0,9 % fysiologisk saltvandsopløsning.
- Indsaml nasofaryngeale og nasale podeprøver ved at følge den standardmæssige prøvetagningsteknik og straks placere prøven i 3 ml 0,9 % fysiologisk saltvandsopløsning, der er afmålt på forhånd.

Transport og opbevaring

Transport af prøver skal overholde alle gældende bestemmelser for transport af ætiologiske stoffer. Transportér og analysér prøver så hurtigt som muligt efter prøvetagning.

- Hvis transport er påkrævet, skal prøverne pakkes, forsendes og transporteres i henhold til den aktuelle tilføjelse til Dangerous Goods Regulation-bestemmelserne fra International Air Transport Association (IATA). Følg forsendelsesbestemmelserne for UN 3373 Biological Substance, Category B ved forsendelse af potentielle SARS-CoV-2- eller influenza-virusprøver. Opbevar prøverne ved 2-8 °C, og send dem med dag-til-dag-levering og isposer. Hvis en prøve er nedfrosset til ≤ -70 °C, skal den sendes med dag-til-dag-levering på tøris.
- En prøve, der overføres til **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n, skal køres hurtigst muligt på analyse-instrumentet. Når prøven er overført til **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n, kan den opbevares ved stuetemperatur i op til 4 timer.
- Prøver, der er indsamlet i transportmedium (UTM eller UVT, M4, M4RT, M5 og M6), kan opbevares i op til 4 timer ved stuetemperatur eller op til 72 timer ved 2-8 °C, hvis det ikke er muligt at teste dem med det samme. Nedfrysning ved -70 °C eller koldere (og transport på tøris) er nødvendig for prøveopbevaring eller transport i mere end 72 timer, før prøven tilsættes i assay tube'n til testning.
- Prøver, der er indsamlet i 0,9 % fysiologisk saltvandsopløsning, kan opbevares i op til 4 timer ved stuetemperatur eller op til 72 timer ved 2-8 °C, hvis det ikke er muligt at teste dem med det samme.

Brugsanvisning

Procedurebemærkninger

- Brug ikke cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube og cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Quality Control Kit efter deres udløbsdatoer.
- Assay tubes og transferpipetter må ikke genbruges. De er kun beregnet til engangsbrug.
- Se brugervejledningen til cobas® Liat® System for at få detaljerede oplysninger om betjening og rutinemæssig rengøring af instrumenterne.

Kørsel af cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B

Brug transferpipetten til at overføre ca. 0,2 ml af prøven til cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n. cobas® Liat® Analyser justerer prøvevolumen, hvis der blev overført mere prøvemateriale.

Vær altid omhyggelig ved overførsel af prøver fra et prøvetagningsrør til assay tube'n.

Brug transferpipetterne fra pakken med cobas® transferpipetter, der er inkluderet i kittet, til at håndtere prøver.

Sørg for at bruge rene handsker, når transferpipetterne tages ud af pakken med cobas® transferpipetter.

Genluk pakken med cobas® transferpipetter straks efter udtagning af de(n) nødvendige pipette(r).

Pakken med cobas® transferpipetter kan opbevares ved stuetemperatur efter den første udtagning fra kittet.

Brug altid en ny transferpipette til hver prøve.

Testproceduren er beskrevet i detaljer i brugervejledningen til cobas® Liat® System. Figur 1 nedenfor opsummerer proceduren.

Testprocedure

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

Arbejdsgangen "Validering af lot"

1	Start systemet op, og log på
2	Hent kontroller og assay tubes
3	Vælg "Nyt lot" under Analysemenuen
4	Scan barkoden på pakningsindlæggets id-barkodekort
5	Scan og kør den negative kontrol
6	Scan og kør den positive kontrol

Arbejdsgangen i cobas® SARS CoV-2 & Influenza A/B

1	Start systemet op, og log på
2	Hent prøver og assay tubes
3	Vælg "Kør analyse" i hovedmenuen
4	Scan barkoden på cobas ® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n
5	Scan eller indtast prøve-id
6	Tilsæt prøven i cobas ® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n ved hjælp af transferpipetten, og sæt låg på tube'n igen
7	Scan barkoden på cobas ® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n igen
8	Start kørsel
9	Gennemse resultaterne*
10	Udtag og bortskaf den brugte cobas ® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube

* Se brugervejledningen til **cobas**® Liat® System for at få detaljerede oplysninger om overførsel af resultatet til LIS.

Validering af lot af cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube

Før brug af et nyt lot cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tubes skal der udføres en validering af lottet på cobas® Liat® Analyser for at validere cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube-lottet på dit laboratorium. Proceduren omfatter kørsel af en negativ kontrolprøve og en positiv kontrolprøve.

Bemærk! Se brugervejledningen til cobas® Liat® System for at få detaljerede instruktioner.

Nødvendige materialer til validering af lot

Fra cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube Kit:

- Pakningsindlæggets id-barkodekort: Findes i cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube Kit. Denne barkode er lotspecifik. Sammenlign lotnummeret ved siden af barkoden med lotnummeret på de pågældende cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tubes.
- 2 cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tubes
- 2 transferpipetter

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

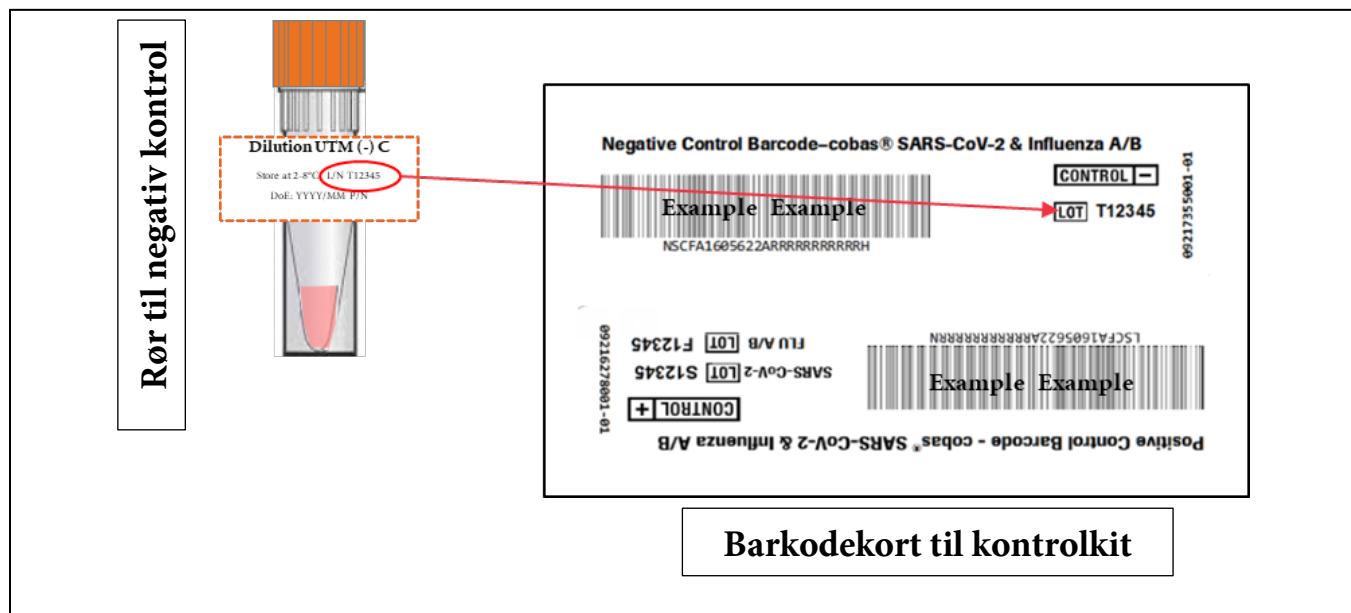
- Negativ kontrol: Barkode på negativ kontrol (se barkodekort til kontrolkit), 1 Dilution UTM-rør (bruges som den negative kontrolprøve)
- Positiv kontrol: Den positive kontrols barkode (se barkodekort til kontrolkit), 1 rør cobas® SARS-CoV-2 Positive Control, 1 rør cobas® Influenza A/B Positive Control
- 1 transferpipette

Forbered og test den negative kontrolprøve

Nødvendige materialer:

- Pakningsindlæggets barkode på det barkodekort, der findes i cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube Kit
- Negativ kontrolbarkode på kontrolkittets barkodekort
- 1 Dilution UTM-rør
- 1 cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube fra dette lot
- 1 transferpipette

Bemærk! Følg Figur 2, og sammenlign lotnummeret (L/N) på Dilution UTM-rørets etiket med lotnummeret (LOT) på den negative kontrols barkodeetiket på kontrolkittets barkodekort, og brug derefter den negative kontrolbarkode (på kontrolkittets barkodekort) som prøve-id ved udførelse af en negativ kontrolkørsel.

Figur 2: Skematisk diagram til illustration af rør med negativ kontrol og barkodekort til kontrolkit

Arbejdsgangen i validering af lot med assay tube'n

1. Tryk på tænd/sluk-knappen for at starte cobas® Liat® Analyzer.
2. Vælg **Log på** på skærmen til cobas® Liat® Analyzer.
3. Indtast brugernavnet, når der gives besked om dette, og vælg **OK**.
4. Indtast adgangskoden, når der gives besked om dette, og vælg **OK**.

Bemærk! Man kan blive bedt om at bekræfte, at man har læst vejledningen (dvs. brugervejledningen til cobas® Liat® System).

5. Vælg **Analysemenu** i hovedmenuen i cobas® Liat® Analyzer.
6. Vælg **Nyt lot** nederst på listen.
7. Ved meddelelsen **Scan indførings-id** skal man vælge **Scan** og scanne cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B pakningsindlæggets id-barkodekort. Sørg for, at det røde scanningslys dækker hele barkoden.

Bemærk! Man kan blive bedt om at bekræfte, at man har læst brugsanvisningen.

8. Ved meddelelsen **Scan negativ kontrol-id** skal man vælge **Scan** og scanne den negative controls barkodekort, som fulgte med kontrolkittet. Sørg for, at det røde scanningslys dækker hele barkoden. Derefter viser cobas® Liat® Analyzer meddelelsen **Tilføj negativ kontrol, og scan tube-id**.
9. Hold et rør med negativ kontrol lodret, og bank det let på en flad overflade for at samle væsken i bunden af røret. Kontrollér visuelt, at Dilution UTM'en har samlet sig i bunden af røret.
10. Åbn en foliepose med en cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube (fra det lot, som skal tilføjes), og tag indholdet ud.

11. Brug den transferpipette, som findes i enten **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Kit** eller **QC-kittet**, til at tilsætte den negative kontrol i **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n**. Klem pipettebolden, indtil bolden er helt flad, indfør derefter pipettespidsen i væsken, og sug prøven op ved langsomt at slippe bolden.

Bemærk! *Brug kun den transferpipette, som findes i enten **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Kit** eller **QC-kittet**, til at overføre kontroller og prøver til **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n**.*

12. Tag forsigtigt låget af **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n**, og indfør pipetten i åbningen. Placer pipettespidsen nær bunden af det åbne segment.
13. Klem langsomt bolden for at tømme indholdet af pipetten ned i **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n**. Undgå at danne bobler i prøven. Slip ikke pipettebolden, mens pipetten stadig er i **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n**.

Bemærk! *Undgå at punktere **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n** eller forseglingen i bunden af prøvekompartimentet. Hvis en af disse dele er beskadiget, skal man bortskaffe både **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n** og transferpipetten og genstarte testproceduren med en ny **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube** og pipette.*

14. Skru låget på **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n** igen. Bortskaf transferpipetten som biologisk farligt materiale.
15. Vælg **Scan**, og placer **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n** vandret på bordet under barkodelæseren, så det røde lys dækker hele barkoden. Lemmen til indførsel af tube'n oven på **cobas® Liat® Analyzer** åbnes automatisk, når barkoden er læst.
16. Fjern hylsteret på **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n**, og indfør straks **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n** i **cobas® Liat® Analyzer**, indtil assay tube'n klikker på plads.

Bemærk! ***cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n** kan kun sidde på én måde – den rillede side af **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n** skal være til venstre, mens låget er øverst.*

17. Hvis tube'n ikke er indført, når lemmen lukker, skal man scanne **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n**s barkode igen og indføre **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n** igen. Når **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n** er korrekt indført, lukker **cobas® Liat® Analyzer** automatisk lemmen og påbegynder testen.
18. Under testen viser **cobas® Liat® Analyzer** den løbende status og den anslåede resterende tid. Når testen er fuldført, viser **cobas® Liat®** meddelelsen "Fjern assay tube'n langsomt og forsigtigt." og åbner automatisk lemmen til indførsel af assay tube'n. Løft langsomt **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n** ud af **cobas® Liat® Analyzer**. Bortskaf den brugte **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube** som biologisk farligt materiale.
19. Hvis **Negativt kontrolresultat accepteret**, vises ved kørsels afslutning, skal man vælge **Bekræft**. Hvis resultatet afvises, skal man gentage den negative kontrolkørsel (trin 8-19). Hvis gentagne kontrolkørsler ikke giver de forventede resultater, kan man kontakte den lokale Roche-repræsentant.
20. Vælg **Bekræft** for at fortsætte med den positive **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-kontroltest** på det samme instrument.
21. Forbered en positiv kontrolprøve på følgende måde.

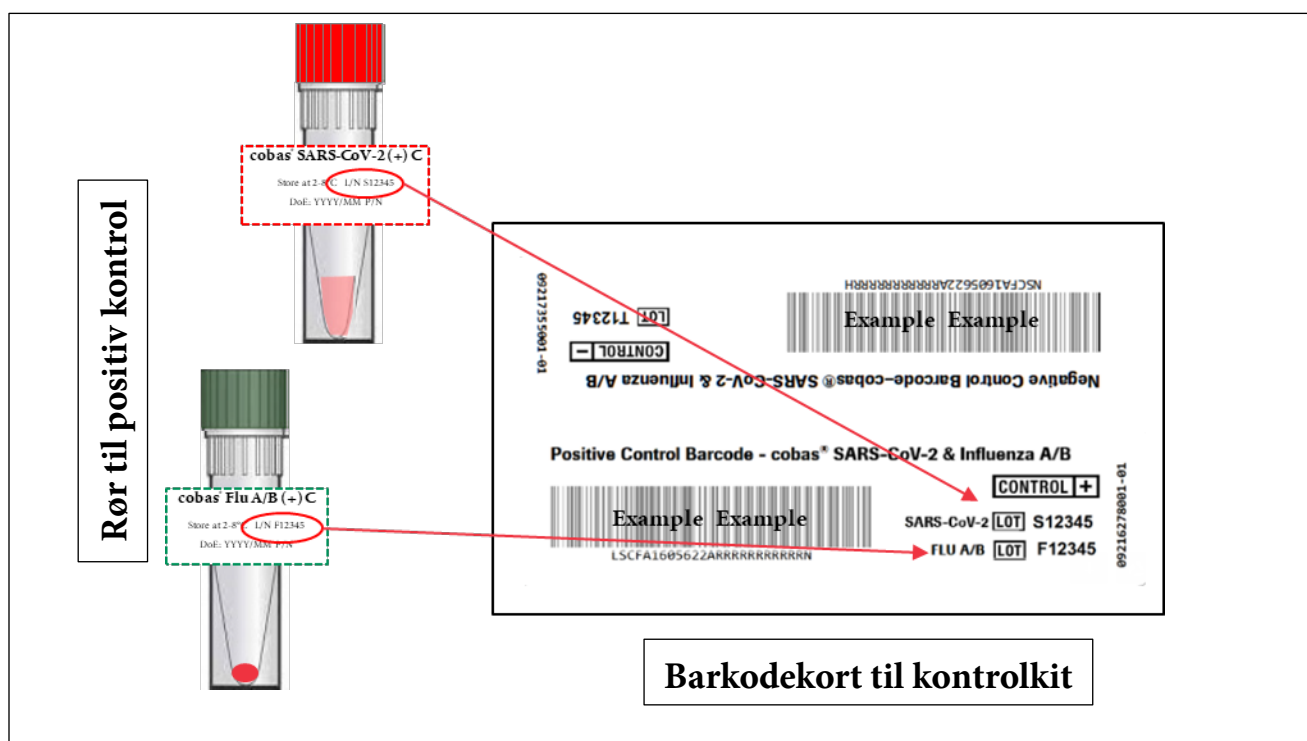
Forbered prøven med cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Positive Control, og fortsæt med validering af lot

Nødvendige materialer:

- 1 transferpipette (brug kun transferpipetter, som findes i cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Kit eller Quality Control Kit)
- 1 cobas® SARS-CoV-2 Positive Control
- 1 cobas® Influenza A/B Positive Control (pellet bestående af tørret materiale fra en positiv kontrol i bunden af røret)

Bemærk! Før resuspendering af positive kontrol skal lotnumrene (L/N) på etiketten på røret med den positive kontrol til cobas® SARS-CoV-2 & cobas® Influenza A/B sammenlignes med lotnummeret (LOT) på den positive controls barkodeetiket på kontrolkittets barkodekort som vist i Figur 3. Brug den positive controls barkode (på kontrolkittets barkodekort) som prøve-id ved udførelse af den positive kontrollørsel.

Figur 3: Skematisk diagram, der illustrerer cobas® SARS-CoV-2 & cobas® Influenza A/B Positive Control-rør og kontrolkittets barkodekort



1. Efter åbning af posen med cobas® Influenza A/B Positive Control skal man bortskaffe pakken med tørremiddel.
2. Efter åbning af posen med cobas® SARS-CoV-2 Positive Control skal man holde røret lodret og banke let på det på en flad overflade for at samle væsken i bunden af røret. Kontrollér visuelt, at væsken har samlet sig i bunden af røret.
3. Brug den medfølgende transferpipette til at overføre ca. 0,2 ml af væsken fra cobas® SARS-CoV-2 Positive Control til røret med cobas® Influenza A/B Positive Control.
 - a) Kontrollér, at pelleten med cobas® Influenza A/B Positive Control er i bunden af røret før tilsætning af cobas® SARS-CoV-2 Positive Control. cobas® Influenza A/B Positive Control må ikke bruges, hvis pelleten ikke er synlig før rehydrering.

- b) Klem pipettebolden, indtil bolden er helt flad. Hold bolden helt flad, og før pipettespidsen ned i væsken lige under væskeoverfladen i røret med **cobas® SARS-CoV-2 Positive Control**.
 - c) Slip langsomt bolden helt, mens pipettespidsen holdes under væskeoverfladen. Man kan se, hvordan væsken suges op i pipetten. Når man har sluppet bolden helt, skal pipetten trækkes ud af røret med **cobas® SARS-CoV-2 Positive Control**. Der kan være en lille mængde væske tilbage i røret, efter at man har sluppet bolden helt.
 - d) Før pipetten ned i røret med **cobas® Influenza A/B Positive Control**, indtil spidsen er ved bunden af røret.
 - e) Klem langsomt bolden for at tømme indholdet fra pipetten. Undgå at danne bobler i prøven. Slip ikke pipettebolden.
 - f) Fortsæt med at klemme pipettebolden, og træk pipetten ud af røret. Bortskaf røret med **cobas® SARS-CoV-2 Positive Control** og transferpipetten i overensstemmelse med institutionens retningslinjer for sikker bortskaffelse af biologisk farligt materiale. Transferpipetter må ikke genbruges.
 - g) Sæt låg på røret med **cobas® Influenza A/B Positive Control**. Hold fast i røret med **cobas® Influenza A/B Positive Control** ved låget, og ryst væsken ned med en hurtig og kraftig nedadgående bevægelse i håndledet.
4. Lad røret med **cobas® Influenza A/B Positive Control** stå i 5 minutter, indtil det tørrede materiale begynder at opløses.
 5. Når røret med den positive kontrol har stået i 5 minutter, skal man bruge en anden transferpipette fra kittet med **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Quality Control** til langsomt at pipettere prøven op og ned 10 gange for at opløse og blande den positive kontrolprøve. Undgå at danne bobler. Sæt låget på røret med **cobas® Influenza A/B Positive Control** igen, og bortskaf transferpipetten som biologisk farligt materiale.
 6. På samme måde skal man følge trin **8** til **19** i arbejdsgangen til **Validering af lot** med den resuspenderede **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Positive Control** på plads i den negative kontrol.
 7. Hvis **Positivt QC-resultat accepteret**, vises ved kørselens afslutning, skal man vælge **Bekræft** og derefter skal man vælge **Tilbage** for at vende tilbage til hovedmenuen. Hvis resultatet afvises, skal man gentage den **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B** positive kontroltest. Hvis gentagne kontrolkørsler ikke giver de forventede resultater, kan man kontakte den lokale Roche-repræsentant.
 8. Vælg **Analysemenu** for at bekræfte, at det nye lot er blevet tilføjet.

Overførsel af assay tube-lotoplysninger

Når arbejdsgangen for validering af lot er fuldført på ét analyseinstrument, skal man bruge Advanced Tools til at overføre lotoplysningerne til de andre analyseinstrumenter på laboratoriet. Dette giver de andre analyseinstrumenter mulighed for at bruge dette lot af **cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B** assay tube'n uden at skulle udføre proceduren Validering af lot på hvert analyseinstrument. Se den softwarespecifikke vejledning til Advanced Tools for at få en detaljeret brugsanvisning.

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B ved test af kliniske prøver

Nødvendige materialer til kørsel af cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B

- Folieposen til cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay, som indeholder cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n
- 1 transferpipette
- 1 prøve i prøvetagningsmedium

Procedure

1. Sørg for, at cobas® Liat® Analyzer er tændt.
2. Vælg **Log på** på skærmen til cobas® Liat® Analyzer.
3. Indtast brugernavnet, når der gives besked om dette, og vælg **OK**.
4. Indtast adgangskoden, når der gives besked om dette, og vælg **OK**.

Bemærk! Man kan blive bedt om at bekræfte, at man har læst brugervejledningen (dvs. brugervejledningen til cobas® Liat® System).

5. Vælg **Kør analyse** i hovedmenuen.
6. Åbn en pose med en cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube, og tag assay tube'n ud. Ved meddelelsen **Scan Liat tube-id** skal man vælge **Scan** og placere SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n vandret på bordet under barkodelæseren, så det røde scanningslys dækker hele barkoden.
7. Ved meddelelsen **Scan prøve-id** skal man vælge **Scan** for at scanne prøvens barkode. Hvis prøven ikke kan scannes, skal man vælge **Indtast** for at indtaste sample-id'et manuelt.
 - a. **Bemærk!** Hvis patientbekræftelsen er aktiveret, viser analyseinstrumentet status for bekræftelsen.
 - i. Hvis patientbekræftelsen lykkes, beder analyseinstrumentet muligvis om en bekræftelse på de indtastede oplysninger, før det går videre til kørsel af analysen.
 - ii. Hvis patientbekræftelsen mislykkes, kan analyseinstrumentet vise en meddelelse om, at bekræftelsen mislykkedes:
 1. Det kræver muligvis godkendelse, før det går videre med kørslen af analysen, ellers
 2. Hvis du ikke kan gå videre med kørsel af analysen, skal du kontakte laboratorieadministratoren.
8. Tag forsigtigt én transferpipette ud af pakken med cobas® transferpipetter, og undgå at røre ved andre pipetter i pakken. Genluk pakken.
9. Ved meddelelsen om at tilsætte prøven skal du bruge den transferpipette, der findes i assay-kittet, til at overføre prøven. Klem pipettebolden, indtil bolden er helt flad, indfør derefter pipettespidsen i væsken, og sug prøven op ved langsomt at slippe bolden.
10. Tag forsigtigt låget af cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n, og indfør pipetten i åbningen. Placer pipettespidsen nær bunden af det åbne segment.

11. Klem langsomt bolden for at tømme indholdet af pipetten ned i **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n. Slip ikke pipettebolden, mens pipetten stadig er i **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n.

Bemærk! *Undgå at punktere cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n eller forseglingen i bunden af prøvekommeret. Hvis en af disse dele er beskadiget, skal man bortskaffe både cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n og transferpipetten og genstarte testproceduren med en ny cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube og pipette.*

12. Sæt låget på **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n igen, og bortskaf transferpipetten som biologisk farligt materiale.

Bemærk! *Undgå at kontaminere handsker, udstyr og arbejdsflader med det resterende indhold fra pipetten.*

13. Vælg **Scan**, og scan barkoden for den samme **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube igen. Lemmen til indførsel af assay tube'n oven på **cobas**® Liat® Analyzer åbnes automatisk.

14. Fjern hylsteret på **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n, og indfør straks **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n i **cobas**® Liat® Analyzer, indtil assay tube'n klikker på plads.

Bemærk! *SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n kan kun sidde på én måde – den rillede side af cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n skal være til venstre, mens låget er øverst.*

15. Hvis assay tube'n ikke er indført, når lemmen lukker, skal man scanne **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'ns barkode igen og indføre **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n igen. Når **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n er korrekt indført, lukker **cobas**® Liat® Analyzer automatisk lemmen og påbegynder testen.

16. Under testen viser **cobas**® Liat® Analyzer den løbende status og den anslåede resterende tid. Når testen er fuldført, viser **cobas**® Liat® analyseinstrumentet meddelelsen "Fjern assay tube'n langsomt og forsigtigt." og åbner automatisk lemmen til indførsel af assay tube'n. Løft langsomt **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube'n ud af **cobas**® Liat® Analyzer. Bortskaf den brugte **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tube som biologisk farligt materiale.

17. Vælg **Rapport** for at se resultatrapporten. Vælg **Udskriv** for at udskrive rapporten efter behov.

18. Vælg **Tilbage** og derefter **Primær** for at vende tilbage til hovedmenuen for at udføre den næste test.

Udførelse af yderligere kontrollørsler

I overensstemmelse med retningslinjerne fra lokale, nationale samt regionale organisationer og/eller akkrediteringsorganisationer kan der udføres yderligere kontrollørsler med et lot af **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tubes, som allerede har været igennem arbejdsgangen for "Validering af lot". Brug **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Quality Control Kit til brug i **cobas**® Liat® System til at udføre disse kørsler.

Nødvendige materialer til yderligere kontrollørsler

- **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay tubes
- 1 transferpipette
- **cobas**® Liat® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Positive Controls og/eller Negative Control
- Tilsvarende barkoder til **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Positive Controls og/eller Negative Control

Procedure

Brug den procedure, der er beskrevet i afsnittet "**cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B ved test af kliniske prøver", til at udføre yderligere kontrollørsler. I trin 7 skal man sørge for at bruge de kontrollarkoder, der følger med **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Control Kit, til scanning som prøve-id-barkode. Fortolkningen af resultater for **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B ved kørsel af yderligere **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Positive Controls eller Negative Controls er vist i afsnittet "Fortolkning af resultater" (Tabel 6 til og med Tabel 8). Brug af andre barkoder end kontrollarkoderne kan give forkerte kontrolresultater.

Resultater

Kvalitetskontrol og fortolkning af resultater

Tabel 6: Fortolkning af resultater af cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B ved kørsel af proceduren "Validering af lot"

cobas® Liat® Analyser viser	Fortolkning
Negativ kontrol valid	Negativ kontrol valid Kontrollen er negativ for tilstedeværelsen af SARS-CoV-2, influenza type A-virus og influenza type B-virus RNA.
Negativ kontrol invalid. Gentag kørsel	Negativ kontrol invalid Resultatet er invalidd. Den negative kontrol bør testes igen for at opnå et validt resultat. Gentag kørslen.
Positiv kontrol valid	Positiv kontrol valid Kontrollen er positiv for tilstedeværelsen af SARS-CoV-2, influenza type A-virus og influenza type B-virus RNA.
Positiv kontrol invalid. Gentag kørsel	Positiv kontrol invalid Resultatet er invalidd. Den positive kontrol skal testes igen for at opnå et validt resultat. Gentag kørslen.

Bemærk! Kontakt den lokale Roche-repræsentant, hvis den gentagne kørsel stadig er ugyldig.

Tabel 7: Fortolkning af resultater af cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B ved kørsel af en prøve

Resultatrapport		Fortolkning
SARS-CoV-2	SARS-CoV-2 Ikke detekteret	Negativ test for SARS-CoV-2 (Ingen SARS-CoV-2 RNA detekteret)
	SARS-CoV-2 Detekteret	Positiv test for SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 RNA til stede)
	SARS-CoV-2 Invalidt	Tilstedeværelsen eller fraværet af SARS-CoV-2 kan ikke bestemmes. Hvis det er klinisk indikeret, skal analysen gentages med samme prøve eller om muligt med en ny indsamlet prøve.
Influenza A	Influenza A Ikke detekteret	Negativ test for influenza A (ingen influenza A RNA påvist)
	Influenza A Detekteret	Positiv test for influenza A (influenza A RNA til stede)
	Influenza A Invalidt	Tilstedeværelsen eller fraværet af influenza A kan ikke bestemmes. Hvis det er klinisk indikeret, skal analysen gentages med samme prøve eller om muligt med en ny indsamlet prøve.
Influenza B	Influenza B Ikke detekteret	Negativ test for influenza B (ingen influenza B RNA påvist)
	Influenza B Detekteret	Positiv test for influenza B (influenza B RNA til stede)
	Influenza B Invalidt	Tilstedeværelsen eller fraværet af influenza B kan ikke bestemmes. Hvis det er klinisk indikeret, skal analysen gentages med samme prøve eller om muligt med en ny indsamlet prøve.
Analyse invalid		Tilstedeværelsen eller fraværet af SARS-CoV-2, influenza A og influenza B kan ikke bestemmes. Analysen skal gentages med den samme prøve eller om muligt med en ny indsamlet prøve.
[Fejl]. Analysen blev afbrudt		Tilstedeværelsen eller fraværet af SARS-CoV-2, influenza A og influenza B kan ikke bestemmes. Analysen skal gentages med den samme prøve eller om muligt med en ny indsamlet prøve.

Tabel 8: Fortolkning af resultater ved kørsel af yderligere kontroller efter proceduren "Validering af lot"**Positiv kontrol**

cobas® Liat® Analyzer viser	Fortolkning
Positiv kontrol valid	Positiv kontrol valid Kontrollen er positiv for tilstedeværelsen af SARS-CoV-2-virus, influenza type A-virus og influenza type B-virus RNA.
Positiv kontrol invalid	Positiv kontrol invalid Resultatet er invalidd. Den positive kontrol skal testes igen for at opnå et validt resultat. Gentag kørslen.

Bemærk! Kontakt den lokale Roche-repræsentant, hvis den gentagne kørsel stadig er ugyldig.

Negativ kontrol

cobas® Liat® Analyzer viser	Fortolkning
Negativ kontrol valid	Negativ kontrol valid Kontrollen er negativ for tilstedeværelsen af SARS-CoV-2, influenza type A-virus og influenza type B-virus RNA.
Negativ kontrol invalid	Negativ kontrol invalid Resultatet er invalidd. Den negative kontrol bør testes igen for at opnå et validt resultat. Gentag kørslen.

Bemærk! Kontakt den lokale Roche-repræsentant, hvis den gentagne kørsel stadig er ugyldig.

Begrænsninger ved procedurerne

- cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testen er kun blevet evalueret til brug i kombination med cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Quality Control Kit og denne brugervejledning. Ændringer i disse procedurer kan ændre testens performance.
- På grund af naturlige forskelle mellem teknologier anbefales det, at brugeren udfører metodekorrelationsundersøgelser i laboratoriet for at påvise teknologiske forskelle, før der skiftes fra én teknologi til en anden. Man skal ikke forvente 100 procent overensstemmelse mellem resultaterne på grund af de ovennævnte forskelle mellem teknologierne. Brugere bør følge de aktuelle politikker/procedurer.
- Denne test er beregnet til at blive brugt til detektion af SARS-CoV-2, influenza A og influenza B RNA i nasale og nasofaryngeale pødeprøver, der er indsamlet i et Copan UTM System (UTM) eller BD™ Universal Viral Transport System (UVT), Thermo Fisher™ Scientific Remel™-medier eller 0,9 % fysiologisk saltvandsopløsning. Test af andre prøve- eller medietyper kan medføre unøjagtige resultater.
- Som med andre test udelukker negative resultater ikke SARS-CoV-2-, influenza A- eller influenza B-infektion og må ikke bruges som eneste grundlag for behandling eller andre beslutninger ifm. patienthåndteringen.
- Der kan forekomme falsk-negative resultater, hvis en prøve tages, transporteres eller håndteres forkert, hvis der er utilstrækkeligt med RNA til at detekteres, eller hvis en eller flere target-vira hæmmer amplifikationen af andre targets.
- Der kan forekomme invalide resultater, hvis der er utilstrækkelig prøvevolumen, eller hvis prøven indeholder hæmmende stoffer, der forhindrer ekstraktion af nukleinsyre-target og/eller amplifikation og detektion.
- Mutationer inden for target-regionerne i cobas® SARS-CoV-2, influenza A og influenza B kan påvirke primære og/eller probebinding, hvilket medfører manglende evne til at detektere virussen.

- Der kan forekomme falsk-negative eller invalide resultater pga. interferens. Den interne kontrol er inkluderet i cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B for at hjælpe med at identificere de prøver, der indeholder stoffer, som kan påvirke isoleringen af nukleinsyrer og PCR-amplifikation.
- Resultater fra analytiske undersøgelser viser potentiale for kompetitiv hæmning af influenza med lav titer i prøver, hvor der også er SARS-CoV-2 med høj titer. Overvej yderligere undersøgelser af negative influenza-resultater, hvis der er mistanke om en coinfektion, og detektion af influenza vil ændre den kliniske behandling.

Ikke-klinisk performance – SARS-CoV-2

Vigtige egenskaber for performance

cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-analysen blev udviklet ved hovedsageligt at udskifte RSV-primere og prober med dem, der kræves for at detektere SARS-CoV-2-targets i den eksisterende cobas® Influenza A/B & RSV-analyse. De oprindelige undersøgelser af cobas® Influenza A/B & RSV-analysen er stadig relevante for ydeevnen i influenza A/B-targets i cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-analysen.

Analytisk sensitivitet

LoD-undersøgelser bestemmer den laveste detekterbare koncentration af SARS-CoV-2, hvor mere end eller lig med 95 % af alle (reelle positive) bestemmelser er positive.

For at bestemme LoD for SARS-CoV-2 blev en varmeinaktiveret dyrket virus fra et isolat fra en amerikansk patient (USA-WA1/2020, lotnummer 324047, 3,16E+06 TCID₅₀/ml, ZeptoMetrix, NY, USA) serielt fortyndet i poolet negativ nasopharyngeal podeprøvematrix. Fem koncentrationsniveauer blev testet med 20 replikater med undtagelse af det højeste koncentrationsniveau, som blev testet med 10 replikater. Der blev brugt tre lot af assay tubes (omtrentligt et tilsvarende antal replikater pr. lot) og to uafhængige fortyndingsserier (tilsvarende antal replikater pr. fortyndingsserie) i undersøgelsen.

Som vist i Tabel 9 var koncentrationsniveauet med observerede hit rates højere end eller lig med 95 % 0,012 TCID₅₀/ml (12 kopier/ml) for SARS-CoV-2. Som vist i Tabel 10 var de prædiktive 95 % hit rates i Probit-analysen 0,010 TCID₅₀/ml for SARS-CoV-2.

Tabel 9: LoD-bestemmelse ved brug af USA-WA1/2020-stammen

Stamme	Koncentration [TCID ₅₀ /ml]	Koncentration [kopier/ml]	Valide resultater i alt	Hit rate [%]	Gnsn. Ct*
USA-WA1/2020 (stock-opløsnings-koncentration 3,16E+06 TCID ₅₀ /ml)	0,048	49	10	100	32,6
	0,024	24	20	100	33,5
	0,012	12	20	100	35,2
	0,006	6	20	70	35,9
	0,003	3	20	25	36,7

* Beregningerne inkluderer kun positive resultater.

Tabel 10: Prædikative 95 % hit rates i Probit-analysen ved brug af USA-WA1/2020-stammen

Stamme	Prædikativ 95 % hit rate i Probit-analysen [TCID ₅₀ /ml]
USA-WA1/2020 (stock-opløsningskoncentration 3,16E+06 TCID ₅₀ /ml)	0,010 (95 % CI: 0,007-0,018)

Reaktivitet/inkludivitet

In silico-analysen konkluderede, at cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B vil detektere alle analyserede SARS-CoV-2-sekvenser i NCBI- og GISAID-databaser ved brug af et dobbelt-target-design (Tabel 11). Under 1,44 % af de analyserede sekvenser havde ikke-væsentlige uoverensstemmelser i RdRp-genet, hvoraf alle havde 100 % perfekt overensstemmelse i N-genet. Omvendt havde under 0,69 % af de analyserede sekvenser ikke-væsentlige uoverensstemmelser i N-genet, hvoraf alle havde 100 % perfekt overensstemmelse i RdRp-genet. Der blev fundet en sekvens med tre uoverensstemmelser tæt på 5'-enden af probebindingsområdet i sættet til detektion af N-genet. Denne sekvens havde 100 % perfekt overensstemmelse med sættet til RdRp-detektion, og derfor forventes der ingen indvirkning på analysens performance.

Tabel 11: *In silico*-inkludivitetsanalyse af SARS-CoV-2

Target	RdRp-gen (ORF1ab)				N-genet			
Database	NCBI		GISAID		NCBI		GISAID	
Antal sekvenser	3.552	100 %	27.350	100 %	3.342	100 %	27.175	100 %
Sekvenser med mutation	51	1,44 %	119	0,44 %	23	0,69 %	142	0,52 %
Prædiktiv ingen detektion	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	1	0,004 %

Krydsreaktivitet – *in silico*-analyse

In silico-analysen til mulige krydsreaktioner med alle de organismer, der er angivet i Tabel 12, blev udført ved at kortlægge primere og prober i cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B for sekvenser, der blev hentet fra NCBI-databaser. Den procentvise homologi for sekvenser, der er delvist på linje med SARS-CoV-2 N- og RdRp-target-primere og -prober, vises i tabellen nedenfor. Hvis to af primerne blev kortlagt til en sekvens på komplementære stammer med kort afstand mellem dem, blev de potentielle amplifikationer markeret. Der forventes ingen potentiel utilsigtet krydsreaktivitet på baggrund af denne *in silico*-analyse undtagen for SARS-CoV-1, der er testet yderligere som vist i Tabel 13.

Tabel 12: Organismer med homologi for SARS-CoV-2 N- og RdRp-primere og -prober

Stamme	Procent homologi for N			Procent homologi for RdRp		
	Forward primer	Probe	Reverse primer	Forward primer	Probe	Reverse primer
Human coronavirus HKU1	-	-	-	-	-	81,50 %
SARS-coronavirus (SARS-CoV-1)	100,00 %	81,48 %	94,74 %	95,80 %	87,50 %	96,30 %
MERS-coronavirus	80,00 %	-	-	-	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	95,00 %	-	-	-	-	-
<i>Legionella pneumophila</i>	80,00 %	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus pyogenes</i>	80,00 %	-	-	-	-	-
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-	-	-	83,30 %	-	-
<i>Candida albicans</i>	90,00 %	-	-	83,30 %	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	85,00 %	-	-	-	-	-
<i>Staphylococcus salivarius</i>	-	-	89,47 %	-	-	-
Human coronavirus 229E/OC43/NL63	Der blev ikke fundet nogen overensstemmelse*			Der blev ikke fundet nogen overensstemmelse*		
Adenovirus (f.eks. C1 Ad. 71)	Der blev ikke fundet nogen overensstemmelse*			Der blev ikke fundet nogen overensstemmelse*		
Human metapneumovirus (hMPV)	Der blev ikke fundet nogen overensstemmelse*			Der blev ikke fundet nogen overensstemmelse*		
Influenza A (alle tilgængelige sekvenser)	Der blev ikke fundet nogen overensstemmelse*			Der blev ikke fundet nogen overensstemmelse*		
Influenza B (alle tilgængelige sekvenser)	Der blev ikke fundet nogen overensstemmelse*			Der blev ikke fundet nogen overensstemmelse*		
Enterovirus (f.eks. EV68)	Der blev ikke fundet nogen overensstemmelse*			Der blev ikke fundet nogen overensstemmelse*		
Respiratorisk syncytialvirus (RSV)	Der blev ikke fundet nogen overensstemmelse*			Der blev ikke fundet nogen overensstemmelse*		
Rhinovirus	Der blev ikke fundet nogen overensstemmelse*			Der blev ikke fundet nogen overensstemmelse*		
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Der blev ikke fundet nogen overensstemmelse*			Der blev ikke fundet nogen overensstemmelse*		
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Der blev ikke fundet nogen overensstemmelse*			Der blev ikke fundet nogen overensstemmelse*		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Der blev ikke fundet nogen overensstemmelse*			Der blev ikke fundet nogen overensstemmelse*		
<i>Bordetella pertussis</i>	Der blev ikke fundet nogen overensstemmelse*			Der blev ikke fundet nogen overensstemmelse*		
<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)	Der blev ikke fundet nogen overensstemmelse*			Der blev ikke fundet nogen overensstemmelse*		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Der blev ikke fundet nogen overensstemmelse*			Der blev ikke fundet nogen overensstemmelse*		

* Primerne og proberne til SARS-CoV-2 N- og RdRp-targets blev blastet mod de eksklusive sekvenser med cutoff for identitet ≥ 80 %. Identiteter ≥ 80 % vises i tabellen.

Krydsreaktivitet – vådlaboratorietestning

Krydsreaktivitet med SARS-CoV-1

Krydsreaktivitet med SARS-CoV-1 blev evalueret ved at teste inaktiveret fuld SARS-CoV-1-virus. Gammabestrålet dyrket SARS-CoV-1 (Urbani-stamme, lotnummer 58542036, BEI Resources, VA, USA) blev fortyndet i poolede negative nasofaryngeale podeprøver i UTM ved 1,0E+05 PFU/ml. Som vist i Tabel 13 udviste SARS-CoV-1 ikke interferens med performance for cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-analysen.

Tabel 13: SARS-CoV-2-krydsreaktivitet med SARS-CoV-1

SARS-CoV-1-koncentration testet	cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B			
	SARS-CoV-2	Influenza A	Influenza B	IPC
	Resultat	Resultat	Resultat	Ct
1,00E+05 PFU/ml	Ikke detekteret	Ikke detekteret	Ikke detekteret	31,6

Krydsreaktivitet/mikrobiel interferens med andre mikroorganismer

Krydsreaktivitet med andre non-SARS-CoV-2/influenza-mikroorganismer blev evalueret mod et panel bestående af 24 mikroorganismer. Bakterier og *Candida albicans* blev testet ved $\geq 10^6$ enheder/ml. Vira blev testet ved $\geq 10^5$ enheder/ml eller den højest tilgængelige koncentration. Poolede negative kliniske nasofaryngeale podeprøver i UTM med eller uden tilstedeværelse af SARS-CoV-2 og influenza A/B ved $3 \times \text{LoD}$ blev brugt som prøvematrixer. Der blev ikke observeret krydsreaktivitet eller mikrobiel interferens for mikroorganismerne ved de testede koncentrationer.

Tabel 14: Potentielt krydsreaktive organismer og koncentrationer testet

Potentiel krydsreaktiv organisme	Testkoncentration*
Adenovirus	1,00E+05
Human coronavirus 229E	1,00E+05
Human coronavirus HKU1	1,00E+05
Human coronavirus OC43	1,00E+05
Human enterovirus D	1,00E+05
Human metapneumovirus 27	1,00E+05
Human rhinovirus B	1,00E+05
MERS-coronavirus	1,00E+05
Parainfluenzavirus, type 1	1,00E+05
Parainfluenzavirus, type 2	1,00E+05
Parainfluenzavirus, type 3	1,00E+05
Parainfluenzavirus, type 4A	1,00E+05
Respiratorisk syncytialvirus (stamme A2)	1,00E+05
Human coronavirus NL63	2,55E+04
<i>Bordetella pertussis</i>	1,00E+06
<i>Candida albicans</i>	1,00E+06
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06
<i>Legionella pneumophila</i>	1,00E+06
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1,00E+06
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,00E+06

Potentiel krydsreaktiv organisme	Testkoncentration*
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,00E+06
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,00E+06
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,00E+06
<i>Streptococcus salivarius</i>	1,00E+06
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	7,90E+04
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	5,00E+03

* EB/ml, CFU/ml, IE/ml, TCID₅₀/ml, partikler/ml, kopier/ml eller PFU/ml

Coinfektion (kompetitiv hæmning)

Den kompetitive hæmning for cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-analysen blev evalueret ved udførelsen af en serie fortyndingsforsøg med co-inficerede prøver med ét panel-target ved høj koncentration og ét eller flere andre targets med lave koncentrationer. Formålet med disse forsøg var at identificere de koncentrationer, hvor forekomsten af et target med høj koncentration ville hæmme detektionen af target(s) med lav koncentration pga. konkurrencen. Lave koncentrationer blev defineret som $\sim 3 \times \text{LoD}$. Targets med høj koncentration blev defineret som enten høje (Ct 20-24) eller meget høje (Ct 12-16) titre. Prøverne blev testet i en serie med fortyndinger, indtil targets med lav koncentration blev detekteret med en hit rate på 100 %.

Inaktiveret SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020), dyrket influenza A (Brisbane/59/07), dyrket influenza B (Florida/04/06 og Colorado/06/2017) blev forberedt i poolede negative nasofaryngeale pødeprøver elueret i en UTM-prøvematrix. Der blev testet tre bestemmelser pr. forhold. De koncentrationer, der blev testet i fortyndingsforsøg, hvor kompetitiv hæmning ikke længere blev observeret, angives i både ID₅₀/ml og kopier/ml.

Da cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B detekterer nukleinsyrer, angives virale titre også i kopier/ml. Koncentrationen af hver virusstamme i kopier/ml blev kvantificeret ved hjælp af RT-ddPCR (Reverse Transcriptase droplet digital PCR) i en enkelt target, single-plex analyse med target-specifikke PCR-primere og probesæt, der er designet til uafhængig amplifikation af influenza A, influenza B eller SARS-CoV-2 ved hjælp af One-Step RT-ddPCR Advanced Kit for Probes (Bio Rad, katalognr. 1864021).

Der vises en oversigt over testresultater i tabellen nedenfor (Tabel 15). Koncentrationerne for hvert høje target, der er vist nedenfor, er der, hvor der blev opnået en hit rate på 100 % med targets med lave koncentrationer på $3 \times \text{LoD}$ (detektionsgrænsen).

Tabel 15: Kompetitiv hæmning – simuleret coinfectionsundersøgelse af influenza A-, influenza B- og SARS-CoV-2-targets

Virusstamme anvendt til target med høj koncentration	Testet target med høj koncentration			Target med lav koncentration (3 × LoD) detekteret med forekomst af target med høj koncentration					
				Influenza A		Influenza B		SARS-CoV-2	
	ID ₅₀ /ml	kopier/ml	Gennem- snitlig Ct-værdi	ID ₅₀ /ml	kopier/ml	ID ₅₀ /ml	kopier/ml	ID ₅₀ /ml	kopier/ml
A/Brisbane/59/07	1,40E+04	8,34E+08	12	IT	IT	1,20E-02	4,85E+02	3,60E-02	3,60E+01
B/Florida/04/06	2,00E+01	8,09E+05	21	3,00E-03	1,79E+02	IT	IT	3,60E-02	3,60E+01
B/Colorado/06/2017	7,00E+03	8,54E+05	20	IT	IT	IT	IT	3,60E-02	3,60E+01
SARS-CoV-2 USA- WA1/2020	3,60E+01	3,65E+04	24	3,00E-03	1,79E+02	1,20E-02	4,85E+02	IT	IT

IT = ikke testet

Der blev udført yderligere test af kompetitiv hæmning ved at angive targets med høje koncentrationer til niveauer som observeret for > 95 % af de positive kliniske prøver for influenza B- og SARS-CoV-2-targets. Ved forekomsten af disse targets med meget høje koncentrationer blev detektion af yderligere targets i prøven opnået for SARS-CoV-2 ved 4,50E-01 ID₅₀/ml, influenza A ved 8,00E-01 ID₅₀/ml og influenza B ved 3,20E+00 ID₅₀/ml (Tabel 16).

Tabel 16: Kompetitiv hæmning med targets med meget høje koncentrationer – simuleret coinfectionsundersøgelse af influenza A-, influenza B- og SARS-CoV-2-targets

Virusstamme anvendt til target med meget høj koncentration	Testet target med meget høj koncentration			Target-koncentration detekteret med forekomst af target med meget høj koncentration					
				Influenza A		Influenza B		SARS-CoV-2	
	ID ₅₀ /ml	kopier/ml	Gennem- snitlig Ct-værdi	ID ₅₀ /ml	kopier/ml	ID ₅₀ /ml	kopier/ml	ID ₅₀ /ml	kopier/ml
B/Florida/04/06	1,00E+03	4,04E+07	15	IT	IT	IT	IT	4,50E-01	4,56E+02
B/Colorado/06/2017	3,20E+05	3,94E+07	15	IT	IT	IT	IT	4,50E-01	4,56E+02
SARS-CoV-2 USA- WA1/2020	5,00E+03	5,07E+06	16	8,00E-01	4,77E+04	3,20E+00	1,29E+05	IT	IT

IT = ikke testet

Evaluering af klinisk performance – SARS-CoV-2

Den kliniske performance for **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testen til detektion af SARS-CoV-2 blev evalueret separat ved hjælp af retrospektive og prospektive prøver fra personer, hvor der er mistanke om respiratorisk virusinfektion, der er overensstemmende med COVID-19.

Evaluering af klinisk performance ved brug af retrospektive kliniske prøver

Den kliniske performance for **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testen til detektion af SARS-CoV-2 blev evalueret ved hjælp af 56 kendte SARS-CoV-2-positive resterende nasofaryngeale kliniske prøver og 231 negative kliniske prøver indsamlet før COVID-19-pandemien (en blanding af nasofaryngeale og nasale podeprøver) i UTM fra patienter med mistanke om respiratorisk infektion. Testning af retrospektive kliniske prøver blev udført med **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testen og en meget sensitiv FDA-godkendt laboratoriebaseret RT-PCR SARS-CoV-2-analyse.

Som vist i Tabel 17 blev alle 56 SARS-CoV-2-positive prøver testet positive med både **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testen på **cobas**® Liat® System og sammenligningsanalysen.

Som vist i Tabel 17 blev 229 valide negative prøver testet negative for SARS-CoV-2 med både **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testen og sammenligningsanalysen. Fem af de 231 negative kliniske prøver genererede et oprindeligt invalide resultat med **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testen: 3 prøver, der genererede valide resultater i en gentagelse af testen, blev inkluderet i analysen, og 2 prøver, der genererede gentagne invalide resultater, blev udelukket fra analysen, hvilket gav 229 valide negative prøver. En negativ prøve blev testet positiv for influenza A med **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testen; dette resultat blev bekræftet med en FDA-godkendt molekylær influenzaanalyse.

For retrospektive prøver viste resultaterne af evalueringen af den kliniske performance 100 % positiv procentoverensstemmelse og 100 % negativ procentoverensstemmelse sammenlignet med sammenligningsanalysen.

Tabel 17: Sammenligning af klinisk performance med en meget sensitiv FDA-godkendt RT-PCR SARS-CoV-2-analyse – retrospektive prøver

		SARS-CoV-2-sammenligningsanalyse	
		Positiv	Negativ
cobas ® SARS-CoV-2 & Influenza A/B på cobas ® Liat® System	Positiv	56	0
	Negativ	0	229*

* 2 gentagne invalide prøver var ikke inkluderet i analysen

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

Evaluering af klinisk performance ved brug af prospektive kliniske prøver

Den kliniske performance for **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testen til detektion af SARS-CoV-2 blev evalueret ved hjælp af parrede kliniske nasofaryngeale podeprøver (NPS) og nasale podeprøver (NS) prospektivt indsamlet i UTM fra patienter med mistanke om respiratorisk infektion; NS-prøver omfattede podeprøver indsamlet af sundhedspersonale og selvindsamlede podeprøver. Testning af prospektive kliniske prøver blev udført med **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testen og sammenlignet med resultater fra NPS-prøver ved hjælp af en meget sensitiv FDA-godkendt laboratoriebaseret multiplex RT-PCR-analyse (referencemetode).

Der blev ikke detekteret coinfektioner med SARS-CoV-2 og influenza A/B. Ingen af de prøver, der blev testet i denne evaluering af performance, var influenza A- eller influenza B-positive med **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testen.

For de prospektive prøver blev i alt 963 emner medtaget i denne undersøgelse. Ud af disse opfyldte 2 personer ikke udvælgelseskriterierne. Derudover blev 26 NPS-prøver udelukket på grund af manglende eller invalide resultater fra analyseinstrumentet eller referencemetoden. I alt 935 NPS-prøver blev bestemt til at være evaluerbare med både **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testen og referencemetoden, og disse blev inkluderet i performanceanalysen. Derudover var i alt 930 parrede NS-prøver evaluerbare til testning med **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testen og referencemetoden.

Som vist i Tabel 18 viste **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testen for prospektive NPS-prøver 95,2 % positiv procentoverensstemmelse og 99,6 % negativ procentoverensstemmelse sammenlignet med referencemetoden til SARS-CoV-2-detektion.

Tabel 18: Sammenligning af klinisk performance med referencemetoden – prospektive NPS-prøver

		Referencemetode SARS-CoV-2-resultat	
		Positiv	Negativ
cobas ® SARS-CoV-2 & Influenza A/B på cobas ® Liat® System Nasofaryngeal podeprøve (NPS)	Positiv	79	3 ^a
	Negativ	4 ^a	849

PPA 95,2 % (95 % CI: 88,3-98,1 %)

NPA 99,6 % (95 % CI: 99,0-99,9 %)

^a Syv afvigende resultater mellem NPS-prøver testet med **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B og referencemetoden viste sene Ct-værdier, som er indikative for prøver fra personer med virusbelastninger tæt på eller under detektionsgrænsen for begge analyser.

Som vist i Tabel 19 viste **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B-testen for prospektive NS-prøver 96,4 % positiv procentoverensstemmelse og 99,5 % negativ procentoverensstemmelse sammenlignet med resultater af parrede NPS-prøver fra referencemetoden til SARS-CoV-2-detektion.

Tabel 19: Sammenligning af klinisk performance med referencemetoden – prospektive NS-prøver

		Referencemetode SARS-CoV-2-resultat	
		Positiv	Negativ
cobas ® SARS-CoV-2 & Influenza A/B på cobas ® Liat® System Nasal podeprøve (NS)	Positiv	80	4 ^a
	Negativ	3 ^a	843

PPA 96,4 % (95 % CI: 89,9-98,8 %)

NPA 99,5 % (95 % CI: 98,8-99,8 %)

^a Syv afvigende resultater mellem parrede NS- og NPS-prøver testet med **cobas**® SARS-CoV-2 & Influenza A/B, og referencemetoden viste sene Ct-værdier, som er indikative for prøver fra personer med virusbelastninger tæt på eller under detektionsgrænsen for begge analyser.

Ikke-klinisk performance – influenza A/B

Analytisk sensitivitet

Detektionsgrænsen (LoD) blev evalueret med 3 stammer af influenza A og 2 stammer af influenza B. LoD blev bestemt ved at begrænse fortyndingsundersøgelserne ved hjælp af disse titer-vira. Viraene blev tilsat i negative nasofaryngeale pondeprøver (NPS) i UTM-prøvematrix. LoD blev bestemt til at være 2×10^{-3} – 2×10^{-2} TCID₅₀/ml for influenza A-stammer og 2×10^{-3} – 4×10^{-3} TCID₅₀/ml for influenza B-stammer (Tabel 17).

Tabel 20: LoD-bestemmelse for influenza A- og influenza B-stammer

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

Bemærk! Den analytiske sensitivitet for cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B blev evalueret og påvist at være den samme som for cobas® Influenza A/B & RSV ved brug af dyrket A/Brisbane/59/07 og B/Florida/04/06 (data er ikke vist).

Reproducerbarhed

En undersøgelse af reproducerbarheden vurderede den samlede variabilitet for analysen ved detektion af influenza A/B på tværs af brugere, undersøgelsessteder, testdage, analyseinstrumenter og lot med assay tubes. Reproducerbarheden blev evalueret på 3 laboratorier. To brugere på hvert af de 3 laboratorier testede et reproducerbarhedspanel med 10 medlemmer i tredobbelt bestemmelse på 5 forskellige dage på i alt ~900 kørsler (10 panelmedlemmer $\times$ 3 replikater $\times$ 2 brugere $\times$ 5 dage $\times$ 3 laboratorier). Der blev brugt ni analyseinstrumenter og 3 lot af assay tubes. Reproducerbarhedspanelet bestod af en høj negativ, en lav positiv og en moderat positiv for hver influenza A og influenza B udover en negativ prøve. For en given virus var det forventede resultat for det sande negative og det høje negative panelmedlem "Ikke detekteret", mens det forventede resultat for det lave positive og det moderate positive panelmedlem var "Detekteret". Den procentvise overensstemmelse med det forventede resultat samt det gennemsnitlige Ct og Ct % CV for hvert laboratorium vises i Tabel 18 og Tabel 19.

Tabel 21: Influenza A-reproducerbarhed

	Lok. 1			Lok. 2			Lok. 3			I alt	
Prøve	Overensstemmelse med forventet resultat	Gnsn. Ct	Ct %CV	Overensstemmelse med forventet resultat	Ct gns.	Ct %CV	Overensstemmelse med forventet resultat	Ct gns.	Ct %CV	Overensstemmelse med forventet resultat	95 % CI
Negativ	30/30	-	-	31/31	-	-	30/30	-	-	91/91 (100,0 %)	96,0-100,0 %
Influenza A høj negativ*	29/30	37,0	-	30/30	-	-	29/30	35,7	-	88/90 (97,8 %)	92,3-99,4 %
Influenza A lav positiv*	30/30	32,7	2,9 %	30/30	32,1	1,6 %	30/30	32,3	1,6 %	90/90 (100,0 %)	95,9-100,0 %
Influenza A moderat positiv*	30/30	30,4	1,0 %	30/30	30,0	1,2 %	30/30	30,1	0,9 %	90/90 (100,0 %)	95,9-100,0 %
Influenza B høj negativ*	30/30	-	-	31/31	-	-	30/30	-	-	91/91 (100,0 %)	96,0-100,0 %
Influenza B lav positiv*	30/30	-	-	30/30	-	-	29/29 [†]	-	-	89/89 (100,0 %)	95,9-100,0 %
Influenza B moderat positiv*	30/30	-	-	30/30	-	-	30/30	-	-	90/90 (100,0 %)	95,9-100,0 %
Samlet overensstemmelse	209/210 (99,5 %)			212/212 (100,0 %)			208/209 (99,5 %)			629/631 (99,7 %)	98,9-100,0 %

[†] Én af de 30 influenza B lav positive bestemmelser gav resultatet "Analyse invalid. Gentag analyse", og blev ikke gentaget.

* Guidance for Industry and FDA Staff Establishing the Performance Characteristics of In Vitro Diagnostic Devices for the Detection or Detection and Differentiation of Influenza Viruses. Dokument udgivet den: 15. juli 2011

Tabel 22: Influenza B-reproducerbarhed

	Lok. 1			Lok. 2			Lok. 3			I alt	
Prøve	Overensstemmelse med forventet resultat	Ct gns.	Ct %CV	Overensstemmelse med forventet resultat	Ct gns.	Ct %CV	Overensstemmelse med forventet resultat	Ct gns.	Ct %CV	Overensstemmelse med forventet resultat	95 % CI
Negativ	30/30	-	-	31/31	-	-	30/30	-	-	91/91 (100,0 %)	96,0-100,0 %
Influenza A høj negativ*	30/30	-	-	30/30	-	-	30/30	-	-	90/90 (100,0 %)	95,9-100,0 %
Influenza A lav positiv*	30/30	-	-	30/30	-	-	30/30	-	-	90/90 (100,0 %)	95,9-100,0 %
Influenza A moderat positiv*	30/30	-	-	30/30	-	-	30/30	-	-	90/90 (100,0 %)	95,9-100,0 %
Influenza B høj negativ*	29/30	35,1	-	31/31	-	-	30/30	-	-	90/91 (98,9 %)	94,0-99,8 %
Influenza B lav positiv*	30/30	31,9	1,8 %	30/30	31,6	1,4 %	29/29†	31,6	1,5 %	89/89 (100,0 %)	95,9-100,0 %
Influenza B moderat positiv*	30/30	30,8	1,3 %	30/30	30,4	1,4 %	30/30	30,5	1,3 %	90/90 (100,0 %)	95,9-100,0 %
Samlet overensstemmelse	209/210 (99,5 %)			212/212 (100,0 %)			208/209 (99,5 %)			629/631 (99,7 %)	98,9-100,0 %

† Én af de 30 influenza B lav positive bestemmelser gav resultatet "Analyse invalid. Gentag analyse", og analysen blev ikke gentaget.

* Guidance for Industry and FDA Staff Establishing the Performance Characteristics of In Vitro Diagnostic Devices for the Detection or Detection and Differentiation of Influenza Viruses. Dokument udgivet den: 15. juli 2011

Reaktivitet/inklusivitet

Reaktivitetsundersøgelsen evaluerede evnen til at detektere influenza-stammer, som repræsenterer tidsmæssig og geografisk diversitet. Reaktiviteten/inklusiviteten blev evalueret med 28 influenza A- og 15 influenza B-stammer. Influenza A-stammerne omfattede 14 influenza A/H1-stammer (herunder 3 H1N1 pdm09-stammer), 12 influenza A/H3-stammer (herunder 1 H3N2v-stamme), 1 influenza A/H7N9-stamme og 1 influenza A/H5N1-reassortant-stamme. Influenza B-stammerne omfattede både Victoria- og Yamagata-typerne. Alle stammer blev detekteret ved de testede koncentrationer (Tabel 20).

Tabel 23: Resultaterne af test af influenza A- og influenza B-stammer

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

Virusstamme	Type/undertype	Testet koncentration	Influenza A-resultat	Influenza B-resultat
B/Texas/6/2011	Influenza B (Yamagata-afstamning)	$1,0 \times 10^{-1}$ TCID ₅₀ /ml	–	+
B/Wisconsin/1/2010	Influenza B (Yamagata-afstamning)	$5,0 \times 10^{-1}$ TCID ₅₀ /ml	–	+

Krydsreaktivitet

Undersøgelser af krydsreaktivitet evaluerer den potentielle krydsreaktivitet med ikke-influenza-mikroorganismer, som kan være til stede i nasofaryngeale podeprøver. Krydsreaktivitet blev evalueret på et panel bestående af humant genomisk DNA og 35 mikroorganismer. Bakterier og *Candida albicans* blev testet ved $\geq 10^6$ CFU/ml. Vira blev testet ved $\geq 10^5$ TCID₅₀/ml eller den højest tilgængelige koncentration. Der blev ikke observeret nogen krydsreaktivitet for det humane genomiske DNA eller mikroorganismer ved de testede koncentrationer (Tabel 21).

Tabel 24: Testresultater for influenza A/B-krydsreaktivitet

Mikroorganisme	Testet koncentration	Influenza A-resultat	Influenza B-resultat
Adenovirus, type 1	$9,0 \times 10^5$ TCID ₅₀ /ml	–	–
Adenovirus, type 7	$1,4 \times 10^5$ TCID ₅₀ /ml	–	–
Cytomegalovirus	$4,5 \times 10^4$ TCID ₅₀ /ml	–	–
Epstein Barr-virus	$2,5 \times 10^5$ TCID ₅₀ /ml	–	–
Herpes simplex-virus	$1,4 \times 10^5$ TCID ₅₀ /ml	–	–
Human coronavirus 229E	$8,0 \times 10^3$ TCID ₅₀ /ml	–	–
Human coronavirus OC43	$8,0 \times 10^4$ TCID ₅₀ /ml	–	–
Human enterovirus 68	$1,0 \times 10^5$ TCID ₅₀ /ml	–	–
Human metapneumovirus	$7,0 \times 10^3$ TCID ₅₀ /ml	–	–
Human parainfluenza type 1	$3,7 \times 10^5$ TCID ₅₀ /ml	–	–
Human parainfluenza type 2	$7,5 \times 10^5$ TCID ₅₀ /ml	–	–
Human parainfluenza type 3	$4,5 \times 10^5$ TCID ₅₀ /ml	–	–
Human rhinovirus type 1A	$8,0 \times 10^5$ TCID ₅₀ /ml	–	–
Mæslinger	$8,0 \times 10^4$ TCID ₅₀ /ml	–	–
Fåresygevirus	$8,0 \times 10^4$ TCID ₅₀ /ml	–	–
Varicella-Zoster-virus	$4,4 \times 10^3$ TCID ₅₀ /ml	–	–
<i>Bordetella pertussis</i>	$2,2 \times 10^6$ CFU/ml	–	–
<i>Candida albicans</i>	$4,2 \times 10^6$ CFU/ml	–	–
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	$8,0 \times 10^4$ TCID ₅₀ /ml	–	–
<i>Corynebacterium sp</i>	$3,6 \times 10^6$ CFU/ml	–	–
<i>Escherichia coli</i>	$1,9 \times 10^6$ CFU/ml	–	–
<i>Haemophilus influenzae</i>	$2,3 \times 10^6$ CFU/ml	–	–
<i>Lactobacillus sp</i>	$1,9 \times 10^6$ CFU/ml	–	–
<i>Legionella pneumophila</i>	$6,7 \times 10^6$ CFU/ml	–	–
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$2,5 \times 10^6$ CFU/ml	–	–
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	$2,8 \times 10^6$ kopier/ml [†]	–	–
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	$2,9 \times 10^6$ kopier/ml [†]	–	–
<i>Neisseria elongata</i>	$2,0 \times 10^6$ CFU/ml	–	–
<i>Neisseria meningitidis</i>	$2,2 \times 10^6$ CFU/ml	–	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$2,3 \times 10^6$ CFU/ml	–	–

Mikroorganisme	Testet koncentration	Influenza A-resultat	Influenza B-resultat
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,4×10 ⁶ CFU/ml	–	–
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,9×10 ⁶ CFU/ml	–	–
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,8×10 ⁶ CFU/ml	–	–
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2,5×10 ⁶ CFU/ml	–	–
<i>Streptococcus salivarius</i>	4,3×10 ⁶ CFU/ml	–	–
Humant genomisk DNA	1,0×10 ⁴ kopier/ml	–	–

† Testen blev udført med genomisk DNA på grund af problemer med formeringen af disse bakterier.

Interfererende mikroorganismer

En undersøgelse af interfererende mikroorganismer evaluerer, hvorvidt ikke-influenza-mikroorganismer, som kan være til stede i nasofaryngeale pødeprøver, kan interferere ved detektionen af influenza A eller influenza B. Panelet bestående af humant genomisk DNA og 35 mikroorganismer, der blev testet i krydsreaktivitetsundersøgelsen, blev testet for potentiel interferens. Bakterier og *Candida albicans* blev testet ved $\geq 10^6$ CFU/ml, og vira blev testet ved $\geq 10^5$ TCID₅₀/ml eller den højest tilgængelige koncentration ved tilstedeværelsen af 1 influenza A-stamme og 1 influenza B-stamme ved $\sim 3 \times \text{LoD}$ -koncentration i negativ NPS i UTM-matrix. Resultaterne viste, at tilstedeværelsen af humant genomisk DNA eller mikroorganismerne ved de testede koncentrationer ikke udviste interferens med detektionen af influenza A eller influenza B (Tabel 22).

Tabel 25: Undersøgelsesresultater for interfererende influenza A/B-mikroorganismer

Mikroorganisme	Testet koncentration	1 influenza A- og 1 influenza B-stamme ved $\sim 3 \times \text{LoD}$	
		Influenza A-resultat	Influenza B-resultat
Adenovirus, type 1	9,0×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	+	+
Adenovirus, type 7	1,4×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	+	+
Cytomegalovirus	4,5×10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	+	+
Epstein Barr-virus	2,5×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	+	+
Herpes simplex-virus	1,4×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	+	+
Human coronavirus 229E	8,0×10 ³ TCID ₅₀ /ml	+	+
Human coronavirus OC43	8,0×10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	+	+
Human enterovirus 68	1,0×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	+	+
Human metapneumovirus	7,0×10 ³ TCID ₅₀ /ml	+	+
Human parainfluenza type 1	3,7×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	+	+
Human parainfluenza type 2	7,5×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	+	+
Human parainfluenza type 3	4,5×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	+	+
Human rhinovirus type 1A	8,0×10 ⁵ TCID ₅₀ /ml	+	+
Mæslinger	8,0×10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	+	+
Fåresygevirus	8,0×10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	+	+
Varicella-Zoster-virus	4,4×10 ³ TCID ₅₀ /ml	+	+
<i>Bordetella pertussis</i>	2,2×10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Candida albicans</i>	4,2×10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	8,0×10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	+	+
<i>Corynebacterium sp</i>	3,6×10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Escherichia coli</i>	1,9×10 ⁶ CFU/ml	+	+

Mikroorganisme	Testet koncentration	1 influenza A- og 1 influenza B-stamme ved ~3 × LoD	
		Influenza A-resultat	Influenza B-resultat
<i>Haemophilus influenzae</i>	2,3 × 10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Lactobacillus sp</i>	1,9 × 10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Legionella pneumophila</i>	6,7 × 10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2,5 × 10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	2,8 × 10 ⁶ kopier/ml [†]	+	+
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2,9 × 10 ⁶ kopier/ml [†]	+	+
<i>Neisseria elongata</i>	2,0 × 10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Neisseria meningitidis</i>	2,2 × 10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,3 × 10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,4 × 10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,9 × 10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,8 × 10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2,5 × 10 ⁶ CFU/ml	+	+
<i>Streptococcus salivarius</i>	4,3 × 10 ⁶ CFU/ml	+	+
Humant genomisk DNA	1,0 × 10 ⁴ kopier/ml	+	+

[†] Testen blev udført med genomisk DNA på grund af problemer med formeringen af disse bakterier.

Interfererende stoffer

Potentielt interfererende stoffer, som kan forekomme i luftvejsprøver, blev evalueret. Medicinsk og/eller fysiologisk relevante koncentrationer af potentielle interfererende stoffer blev testet med 2 influenza A-stammer og 2 influenza B-stammer ved ~3 × LoD. Som vist i Tabel 23 interfererede stofferne ikke med detektionen af influenza A eller influenza B ved de testede koncentrationer.

Tabel 26: Undersøgelsesresultater for interfererende influenza A/B-stoffer

Potentielt interfererende stof	Aktivt stof	Koncentration
Mucin: bovin mandibulær kirtel, type I-S	Oprensat mucinprotein	5 mg/ml
Blod	-	5 % (v/v)
Næsespray – Afrin	Oxymetazolin	5 % (v/v)
Nasale kortikosteroider – Veramyst	Fluticason	5 % (v/v)
Nasalgel – Zicam	Galphimia glauca, histaminum hydrochloricum, luffa operculata, svovl	5 % (v/v)
Halstabletter, oralt bedøvelsesmiddel og smertestillende middel – Cepacol	Benzocain, mentol	5 mg/ml
Antibiotisk næsesalve – Bactroban	Mupirocin	5 mg/ml
Anti-viral medicin – Relenza	Zanamivir	5 mg/ml
Anti-viral medicin – Tamiflu	Oseltamivir	7,5 mg/ml
Antimikrobiel, systemisk	Tobramycin	4 µg/ml

Kliniske undersøgelser – influenza A/B

Den kliniske performance for analysen blev evalueret på 12 CLIA-waived hospitaler. Der blev indsamlet prospektive nasofaryngeale podeprøver (NPS) fra patienter med tegn og symptomer på respiratorisk infektion i USA under influenzasæsonerne i 2013-2014 og 2014-2015, og disse blev testet efterfølgende på laboratorierne. Derudover blev der indsamlet retrospektive NPS-prøver fra 2 referencelaboratorier, og disse blev fordelt samt testet på 3 af de 12 laboratorier. De retrospektive prøver blev indarbejdet i det daglige arbejde på disse laboratorier.

Hver patients prøve blev testet for Influenza A/B og en FDA-godkendt laboratoriebaseret multiplex, real-time, revers transkriptase-PCR-test (RT-PCR) (komparator-test). Resultaterne for influenza A/B blev sammenlignet med resultaterne fra komparator-testen. I alt 1.350 prospektive NPS-prøver og 292 retrospektive NPS-prøver blev inkluderet i performance-analysen.

For de prospektive prøver blev i alt 1.421 emner medtaget i denne undersøgelse. Ud af disse opfyldte 41 prøver ikke udvælgelseskriterierne. Derudover blev 17 og 13 prøver udelukket på grund af invalide resultater fra henholdsvis analyseinstrumentet og komparator-testene. Der blev i alt inkluderet 1.350 prospektive nasofaryngeale podeprøver (NPS) i performanceanalysen (Tabel 27 og Tabel 28). Sammenlignet med komparator-testen påviste analysen positiv overensstemmelse på 98,3 % og 95,2 % for henholdsvis influenza A og influenza B. Og negativ overensstemmelse på 96,0 % og 99,4 % for henholdsvis influenza A og influenza B.

Tabel 27: Klinisk performance med prospektive NPS-prøver – influenza A

		Komparator-test		I alt
		Positiv	Negativ	
Liat	Positiv	172	47 ^a	219
	Negativ	3	1128	1131
	I alt	175	1175	1350

	%	95 % CI
Positiv overensstemmelse	98,3 %	(95,1-99,4 %)
Negativ overensstemmelse	96,0 %	(94,7-97,0 %)

^a 41 cobas® Influenza A/B-positive, laboratoriebaserede RT-PCR-negative prøver blev testet med PCR/sekventering. Ud af disse var 18 positive, og 23 var negative ved PCR/sekventering.

Tabel 28: Klinisk performance med prospektive NPS-prøver – influenza B

		Komparator-test		I alt
		Positiv	Negativ	
Liat	Positiv	40	8 ^a	48
	Negativ	2	1300	1302
	I alt	42	1308	1350

	%	95 % CI
Positiv overensstemmelse	95,2 %	(84,2-98,7 %)
Negativ overensstemmelse	99,4 %	(98,8-99,7 %)

^a Seks cobas® Influenza A/B-positive, laboratoriebaserede RT-PCR-negative prøver blev testet med PCR/sekventering. Ud af disse var 5 positive, og 1 var negativ ved PCR/sekventering.

For de retrospektive prøver blev i alt 300 prøver testet på de kliniske centre. Ud af disse blev 5 og 3 prøver udelukket på grund af invalide resultater fra henholdsvis systemet og komparator testen. Der blev i alt inkluderet 292 retrospektive nasofaryngeale podeprøver (NPS) i performanceanalysen (Tabel 29 og Tabel 30). Sammenlignet med komparator testen påviste influenza A og influenza B positiv overensstemmelse på henholdsvis 98,7 % og 99,0 % og negativ overensstemmelse på 99,1 % og 99,5 % for henholdsvis influenza A og influenza B.

Tabel 29: Klinisk performance med retrospektive NPS-prøver – influenza A

		Komparator test		I alt
		Positiv	Negativ	
Liat	Positiv	76	2 ^a	78
	Negativ	1	213	214
	I alt	77	215	292

	%	95 % CI
Positiv overensstemmelse	98,7 %	(93,0-99,8 %)
Negativ overensstemmelse	99,1 %	(96,7-99,7 %)

^a En cobas® Influenza A/B-positiv, laboratoriebaseret RT-PCR-negativ prøve blev testet med PCR/sekventering. Denne prøve var negativ ved PCR/sekventering.

Tabel 30: Klinisk performance med retrospektive NPS-prøver – influenza B

		Komparator test		I alt
		Positiv	Negativ	
Liat	Positiv	97	1	98
	Negativ	1	193	194
	I alt	98	194	292

	%	95 % CI
Positiv overensstemmelse	99,0 %	(94,4-99,8 %)
Negativ overensstemmelse	99,5 %	(97,1-99,9 %)

Under den kliniske test af prospektive og retrospektive prøver var analysens oprindelige invalide frekvens 1,8 % (29/1.656 prøver, 95 % CI: 1,2-2,5 %). Ud af disse 29 prøver med oprindeligt invalide resultater havde 5 prøver 2 invalide eller afbrudte kørsler, 16 prøver havde 1 valid kørsel og blev ikke gentaget, da der ikke kunne skaffes mere prøve, 8 prøver havde en oprindelig invalid kørsel, og en gentagen test i henhold til produktets brugsanvisning gav et validt resultat.

Efter tilføjelse af SARS-CoV-2-analyse-targets blev der udført en undersøgelse ved hjælp af opbevarede retrospektive kliniske prøver for at demonstrere, at sensitiviteten og inklusiviteten for de eksisterende influenza A- og B-targets ikke havde ændret sig. Til denne undersøgelse blev 11 nasofaryngeale podeprøver fra patienter med en bekræftet infektion med influenza A (n = 5) eller influenza B (n = 6) testet parallelt med både cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B og cobas® Influenza A/B & RSV. Panelet med humant CDC 2019-influenzavirus, inklusiv yderligere to influenza A-stammer (H1N1-stammen Brisbane/02/2018 og H3N2-stammen Perth/16/2009) samt to influenza B-stammer (Victoria-afstamningen Colorado/06/2017 og Yamagata-afstamningen Phuket/3073/2013), blev også testet i denne undersøgelse. De Ct-prøveintervaller, der er inkluderet i denne undersøgelse, lå mellem 17,3 og 36,0. Overensstemmelse for begge testscripts med forventende resultater som 100 % (15/15).

Fejlkoder

Resultatrapporten kan indeholde fejlkoder som beskrevet i Tabel 31 afhængigt af potentielle kørselsfejl. Hvis man har spørgsmål, kan man kontakte den lokale servicerepræsentant fra Roche.

Tabel 31: Fejlkoder og definitioner

Oversigt over fejlkoder			
Fejlkode	Prøve	Negativ kontrol	Positiv kontrol
g0*	IPC uden for område. Gentag kørslen.	IPC uden for område. Gentag kørslen.	IPC uden for område. Gentag kørslen.
g1			
g2			
g3			
g4			
x4	Et eller flere targets uden for område. Gentag kørslen.	Ikke relevant	Ikke relevant
FP	Ikke relevant	Et eller flere targets uden for område. Gentag kørslen.	Ikke relevant
b1	Ikke relevant	Ikke relevant	Target uden for område. Gentag kørslen.
b2			
b4			
a1	Ikke relevant	Ikke relevant	Target uden for område. Gentag kørslen.
a2			
a4			
r1	Ikke relevant	Ikke relevant	Target uden for område. Gentag kørslen.
r2			
r3			
r4			

Bemærk! * Fejlkode g0 vises ikke for den positive kontrol.

Yderligere oplysninger

Vigtige testfunktioner

Prøvetype

Nasofaryngeale og nasale podeprøver indsamlet i Copan UTM System eller BD™ UVT System eller Thermo Fisher™ Remel (M4®, M4RT®, M5®, M6®) og 0,9 % fysiologisk saltvandsopløsning.

Mindste påkrævede prøvemængde

Ca. 0,2 ml

Testvarighed

Resultaterne er tilgængelige inden for ca. 20 minutter efter indsætning af prøven i instrumentet.

Symboler

Følgende symboler anvendes på etiketter til Roche PCR-diagnostiske produkter.

Tabel 32: Symboler, der er anvendt ved Roche PCR-diagnostiske produkter

 Age/DOB	Alder eller fødselsdato		Udstyr, der ikke er til patientnær test	 QS IU/PCR	QS IE pr. PCR-reaktion. Brug QS internationale enheder (IE) pr. PCR-reaktion til beregning af resultaterne.
 SW	Hjælpesoftware		Udstyr, der ikke er til selvtest	 SN	Serienummer
 Assigned Range [copies/mL]	Tildelt interval (kopier/ml)		Distributør (Bemærk! Gældende land/region kan være angivet under symbolet.)	 Site	Sted
 Assigned Range [IU/mL]	Tildelt interval (IE/ml)		Må ikke genbruges	 Procedure Standard	Standardprocedure
 EC REP	Autoriseret repræsentant i EF		Kvinder	 STERILE EO	Steriliseret med ethylenoxid
 BARCODE	Barkodedataark		Kun til evaluering af IVD-performance		Opbevares mørkt
 LOT	Batchkode	 GTIN	Global Trade Item Number		Temperaturbegrænsning
	Biologisk fare		Importør	 TDF	Testdefinitionsfil
 REF	Katalognummer	 IVD	Medicinsk udstyr til <i>in vitro</i> -diagnostik		Denne side op
	CE-overensstemmelsesmærkning: Denne enhed stemmer overens med de gældende krav for CE-mærkning af medicinsk udstyr til <i>in vitro</i> -diagnostik	 LLR	Nedre grænse for tildelt interval	 Procedure UltraSensitive	Ultrasensitive-procedure
 Collect Date	Prøvetagningsdato		Mænd	 UDI	Unik udstyrsidentifikation
	Se brugsanvisning		Producent	 ULR	Øvre grænse for tildelt interval
	Indeholder tilstrækkeligt til <n> tests	 CONTROL -	Negativ kontrol	 Urine Fill Line	Urinpåfyldningslinje
 CONTENT	Indhold i pakning		Usteril	 Rx Only	Kun USA: Ifølge amerikansk lovgivning må denne enhed kun sælges af eller efter anmodning fra en læge.
 CONTROL	Kontrol		Patientnavn		Sidste anvendelsesdato
	Fremstillingsdato		Patientnummer		
	Udstyr til patientnær test		Riv her		
	Udstyr til selvtest	 CONTROL +	Positiv kontrol		
		 QS copies / PCR	QS kopier pr. PCR-reaktion. Brug QS kopier pr. PCR-reaktion til beregning af resultaterne.		

Teknisk support

Kontakt den lokale afdeling for teknisk support (assistance): https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Producent og importør

Tabel 33: Producent og importør



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

Fremstillet i USA



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Varemærker og patenter

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

Copyright

©2022 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Referencer

1. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581:465-9. PMID: 32235945.
2. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507-13. PMID: 32007143.
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-33. PMID: 31978945.
4. World Health Organization. WHO Director General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March, 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Summary. Updated April 19, 2020. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/summary.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fsummary.html.
6. Faust JS, Del Rio C. Assessment of Deaths From COVID-19 and From Seasonal Influenza. *JAMA Intern Med*. 2020. PMID: 32407441.
7. Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E. A Novel Coronavirus Emerging in China - Key Questions for Impact Assessment. *N Engl J Med*. 2020;382:692-4. PMID: 31978293.
8. Ding Q, Lu P, Fan Y, Xia Y, Liu M. The clinical characteristics of pneumonia patients coinfecting with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020. PMID: 32196707.
9. Liang WH, Guan WJ, Li CC, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalised patients with COVID-19 treated in Hubei (epicentre) and outside Hubei (non-epicentre): a nationwide analysis of China. *Eur Respir J*. 2020;55. PMID: 32269086.
10. Basile K, Kok J, Dwyer DE. Point-of-care diagnostics for respiratory viral infections. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018;18:75-83. PMID: 29251007.
11. Uyeki TM. Influenza. *Ann Intern Med*. 2017;167:ITC33-ITC48. PMID: 28869984.
12. Caliendo AM, Gilbert DN, Ginocchio CC, et al. Better tests, better care: improved diagnostics for infectious diseases. *Clin Infect Dis*. 2013;57 Suppl 3:S139-70. PMID: 24200831.
13. Center for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health HHS Publication No. (CDC) 21-1112, revised December 2009.
14. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. CLSI Document M29-A4:Wayne, PA;CLSI, 2014.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Updated May 5, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>.

16. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Laboratory Biosafety Guidelines for Handling and Processing Specimens Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Updated on May 11, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/lab-biosafety-guidelines.html>.
17. World Health Organization. Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease (COVID-19): Interim Guidance. May 13, 2020. [https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-(covid-19)).

Dokumentrevision

Oplysninger om dokumentrevision	
Doc Rev. 3.0 04/2022	Afsnittet Evaluering af klinisk performance ved hjælp af prospektive kliniske prøver er tilføjet, og de prøver, der bruges til den kliniske evaluering ved brug af retrospektive prøver, er tydeliggjort. Referencen til softwareversion 3.2 er fjernet. Fodnoten til tabel 12 er opdateret for at afspejle den anvendte overensstemmelsesmetode. Siden med harmoniserede symboler er opdateret. Opdateret til økonomiske aktører. Opdateret afsnittet Varemærker og patenter. Kontakt den lokale Roche-repræsentant ved eventuelle spørgsmål.
Doc Rev. 4.0 11/2022	Transferpipetter inkluderet i cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B Kit er opdateret til pakker med cobas® transferpipetter (P/N 09329676001). Tilføjet "Fremstillet i"-bemærkning. Afsnittet Varemærker og patenter er opdateret, herunder også linket. Kontakt den lokale Roche-repræsentant ved eventuelle spørgsmål.