

cobas[®] Respiratory flex

Kvalitativt nukleinsyratest för användning på cobas[®] 5800/6800/8800 Systems

För *in vitro*-diagnostisk användning

cobas[®] Respiratory flex

P/N: 09623701190

För användning på cobas[®] 5800 System

cobas[®] Respiratory flex Control Kit

P/N: 09623728190

cobas[®] Buffer Negative Control Kit

P/N: 09051953190

För användning på cobas[®] 6800/8800 Systems

cobas[®] Respiratory flex Control Kit

P/N: 09623728190

cobas[®] Buffer Negative Control Kit

P/N: 09051953190 eller

P/N: 07002238190

Innehållsförteckning

Användningsområde	4
Sammanfattning och förklaring av testet	4
Reagens och material	8
cobas® Respiratory flex-reagens och -kontroller	8
cobas® omni-reagens för provberedning	10
Förvaring av reagens	11
Reagenshantering för cobas® 5800 System	11
Reagenshantering för cobas® 6800/8800 Systems	12
Extramaterial som behövs för cobas® 5800 System	13
Extramaterial som behövs för cobas® 6800/8800 Systems	14
Instrument och programvara som behövs	14
Försiktighetsåtgärder och information om hantering	15
Varningar och säkerhetsåtgärder	15
Reagenshantering	15
God laboratoriesed	16
Provtagning, transport och förvaring av prover	16
Provtagning	16
Transport och förvaring	16
Bruksanvisning	17
Anmärkningar om testet	17
Bearbetning av nasofaryngeala prover	17
Körning av cobas® Respiratory flex	17
Köra cobas® Respiratory flex på cobas® 5800 System	18
Köra cobas® Respiratory flex på cobas® 6800/8800 Systems	19

Resultat	20
Kvalitetskontroll och giltighet för resultaten på cobas® 5800 System	20
Tolkning av resultat för cobas® 5800 System	20
Kvalitetskontroll och giltighet för resultaten på cobas® 6800/8800 Systems	21
Tolkning av resultat för cobas® 6800/8800 Systems	21
Tolkning av resultat	22
Testets begränsningar	23
Utvärdering av icke-klinisk prestanda	24
Viktiga prestandaegenskaper	24
Analytisk sensitivitet (detektionsgräns)	24
Precision – inom laboratoriet	25
Inklusivitet	27
Matrisekvivalens	31
Analytisk specificitet (korsreaktivitet och mikrobiell interferens)	31
Analytisk specificitet – interfererande substanser	33
Coinfektion (kompetitiv interferens)	34
Felfrekvens inom hela systemet	35
Korskontamination	35
Utvärdering av klinisk prestanda	36
Ytterligare information	39
Viktiga testegenskaper	39
Symboler	40
Teknisk support	41
Tillverkare och importör	41
Varumärken och patent	41
Copyright	41
Referenser	42
Revidering av dokumentet	44

Användningsområde

cobas® Respiratory flex för användning på **cobas® 5800/6800/8800 Systems (cobas® Respiratory flex)** är ett automatiskt multiplex-nukleinsyratest som använder PCR-teknik (polymerase chain reaction) i realtid för samtidig, kvalitativ *in vitro*-detektion och -differentiering av adenovirus (subgrupp B, C och E), vanliga humana coronavirus (229E, HKU1, NL63, OC43), humant metapneumovirus, humant rhinovirus/enterovirus, influensa A-virus, influensa B-virus, parainfluensa-virus 1, 2, 3 och 4, respiratoriskt syncytialvirus (RSV) och SARS-CoV-2 i nasofaryngeala pinnprover som erhållits från personer med tecken och symptom på luftvägsinfektioner i samband med kliniska och epidemiologiska riskfaktorer.

Detektion och identifiering av specifika virala nukleinsyror från personer som uppvisar tecken och symptom på en luftvägsinfektion hjälper till vid diagnos av luftvägsinfektion vid användning i kombination med annan klinisk och epidemiologisk information. Negativa resultat utesluter inte en luftvägsinfektion och ska inte användas som enda grund för val av behandling eller andra beslut som rör patienten. Omvänt så utesluter inte positiva resultat förekomst av kombinerad infektion med andra organismer, och det detekterade agenset är eventuellt inte den avgörande orsaken till sjukdomen.

På grund av den genetiska likheten mellan humant rhinovirus och enterovirus kan testet **cobas® Respiratory flex** inte särskilja dem på ett tillförlitligt sätt.

Sammanfattning och förklaring av testet

Bakgrund

Akuta luftvägsinfektioner är betydande orsaker till morbiditet och mortalitet i hela världen.¹⁻⁵ Akut övre luftvägsinfektion (ÖLI) är förvisso mindre allvarligt än nedre luftvägsinfektion (NLI), men är mer vanligt förekommande och en ledande orsak till läkarbesök och sjukfrånvaro.⁶ Kliniska tecken på övre luftvägsinfektion är oftast den ”vanliga förkylningen”, en självbegränsande infektion som karakteriseras av vanliga symptom såsom snuva, nästäppa, nysningar, hosta, trötthet, ont i halsen eller feber. Vanliga förkylningar är sällan bakteriella och de flesta orsakas av virus såsom rhinovirus, metapneumovirus, coronavirus, parainfluensa, adenovirus, RSV och influensa.^{6,7}

I högriskpopulationer, t.ex. spädbarn, små barn, äldre eller personer med nedsatt immunförsvar, organtransplantation eller kronisk sjukdom, kan övre luftvägsinfektioner oftare utvecklas till allvarliga nedre luftvägsinfektioner såsom lunginflammation, bronkit eller bronkiolit.^{8,9} Tecknen och symptomen på övre luftvägsinfektion är emellertid inte tillräckliga, i synnerhet i den tidiga infektionsfasen, för att kunna ställa en definitiv diagnos kring den orsakande patogenen eller kliniskt kunna särskilja dem från nedre luftvägsinfektioner som kan orsakas av en rad olika patogener som inkluderar virus, bakterier och svampar.¹⁰ Vid testning med nukleinsyraamplifieringsteknik (NAAT) kan övre luftvägsinfektioner orsakade av virus detekteras på ett tillförlitligt sätt med hjälp av nasofaryngeala pinnprover i öppenvården, där en majoritet av patienterna finns och där luftvägsinfektioner orsakade av virus är mer vanliga.^{11,12} Detektion av nedre luftvägsinfektioner kräver ofta mer invasiv provtagning (såsom trakealaspirat, inducerat sputum eller bronkoalveolärt lavage) som vanligtvis utförs vid sjukhusvård eller interventionell vård. Att enklare kunna ställa diagnos för de vanligaste virala orsakerna till övre luftvägsinfektioner är värdefullt, eftersom det möjliggör en mer informerad bedömning, inklusive behovet av empirisk antibiotikabehandling, åtgärder för infektionskontroll, ytterligare testning eller sjukhusinläggning.¹³

Influensa, RSV och allvarligt akut respiratoriskt syndrom-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) orsakar övre luftvägsinfektioner och utvecklas frekvent till nedre luftvägsinfektioner, som kräver särskild uppmärksamhet på grund av sin högre (relativt till andra övre luftvägsinfektioner) incidens, morbiditet och mortalitet i hela världen.^{1,3,14} Effektiv diagnos och differentiering av influensa-, SARS-CoV-2- och RSV-infektion från andra luftvägspatogener hos utvalda patienter ger värdefull diagnostisk information. Den globala säsongsvariationen och kliniska bilden för influensa och RSV överlappar, med toppar av smittsam aktivitet som uppstår under de respektive vintermånaderna för tempererade klimat på det norra och södra halvklotet.¹⁵ Tillförlitlig och exakt detektion av influensa- och RSV-infektioner kan hjälpa till att målinrikta användningen av antivirala läkemedel och implementeringen av åtgärder för infektionskontroll, och även hjälpa till att undvika olämplig användning av antibiotika, minska relaterad testning och sjukhusinläggning samt identifiera lokala sjukdomsutbrott tidigare.

De första fallen av COVID-19 uppkom i slutet av 2019, då ett utbrott av detta nya coronavirus spreds i hela världen, vilket fick Världshälsoorganisationen (WHO) att i början av 2020 fastställa denna pandemi som ett internationellt hot mot människors hälsa.^{16,17} I januari 2023 hade mer än 750 miljoner bekräftade fall av COVID-19 inklusive 6,8 miljoner dödsfall rapporterats till WHO globalt, men det faktiska antalet fall bedöms vara högre.¹⁸ Den involverade patogenen, SARS-CoV-2, är ett höljeförsett ribonukleinsyravirus av zoonotiskt ursprung.¹⁹ Coronavirus (CoV) är en stor virusfamilj och de är vanliga hos många olika djurarter, men några är också vanliga hos människor (t.ex. 229E, NL63, OC43 och HKU1).^{19,20}

Influensavirus uppskattas orsaka mer än en miljard infektioner och 500 000 dödsfall varje år i världen, där de värst drabbade är spädbarn, små barn, äldre samt personer med en underliggande sjukdom, till exempel kronisk lungsjukdom.²¹ Både influensa av typ A och B kan orsaka mänskliga epidemier, men när det gäller de flesta mänskliga pandemier så förknippas uppkomst av nya stammar och en större allmän sjukdomsbelastning med typ A.^{2,22} RSV är en av de främsta orsakerna till nedre luftvägsinfektioner och sjukhusinläggning för spädbarn och barn, och de flesta barn har haft en RSV-infektion innan de har fyllt två år.^{4,23} För barn som är fem år eller yngre orsakar RSV-infektioner i de nedre luftvägarna mer än tre miljoner sjukhusinläggningar och uppskattningsvis 100 000 dödsfall i hela världen varje år.⁴ På senare tid, delvis tack vare diagnostiska förbättringar, har RSV också förknippats med en betydande sjukdomsökning och hälsoekonomisk belastning även hos äldre vuxna.¹⁴

Förklaring av testet

cobas® Respiratory flex är ett kvalitativt nukleinsyratest för användning på **cobas® 5800 System**, **cobas® 6800 System** eller **cobas® 8800 System** för detektion och differentiering av adenovirus (subgrupp B, C och E), vanliga humana coronavirus (229E, HKU1, NL63, OC43), humant metapneumovirus, humant rhinovirus/enterovirus, influensa A-virus, influensa B-virus, parainfluensavirus 1, 2, 3 och 4, RSV och SARS-CoV-2 RNA i nasofaryngeala pinnprover som har samlats upp i Copan Universal Transport Medium System (UTM-RT®) eller BD™ Universal Viral Transport System (UVT) eller motsvarande. RNA IC för övervakning av hela provberednings- och PCR-amplifieringsprocessen tillsätts i varje prov under provbearbetningen. Dessutom används externa kontroller i testet (positiv kontroll med låg titer och en negativ kontroll).

Användningsprinciper

cobas® Respiratory flex är baserat på helautomatisk provberedning (extraktion och rening av nukleinsyra) följt av PCR-amplifiering och detektion. **cobas® 5800 System** är utformat som ett integrerat instrument. **cobas® 6800/8800 Systems** består av en provinmatningsmodul, överföringsmodul, processmodul och analysmodul. Automatisk datahantering utförs av **cobas® 5800 System**- eller **cobas® 6800/8800 Systems**-programmen som tilldelar resultat för alla tester.

Resultaten kan visas direkt i systemfönstret och skrivas ut som en rapport.

Nukleinsyra från patientprover och tillsatta internkontroll-RNA-molekyler (RNA IC) extraheras samtidigt. Nukleinsyra frisätts genom tillsats av proteinas och lyseringsreagens i provet. Den frisatta nukleinsyran binder till kiselytan på de tillsatta magnetiska glaspartiklarna. Obundna substanser och föroreningar, till exempel denaturerat protein, cellrester och potentiella PCR-hämmare tas bort med efterföljande tvättsteg, och renad nukleinsyra elueras från de magnetiska glaspartiklarna med hjälp av elueringsbuffert vid förhöjd temperatur. Externa kontroller (positiva och negativa) bearbetas på likadant sätt.

Selektiv amplifiering av targetnukleinsyra från provet uppnås genom användning av targetspecifika forward- och reverse-primers som detekterar konserverade regioner på virusgenom enligt Tabell 1.

Tabell 1 cobas® Respiratory flex-targetregioner

Targetorganism	Targetgen (symbol)
Influenza A	Matrisprotein 1 (M1)
Influenza B	Icke-strukturerat protein NS-1/2 (NS1/NEP)
Respiratoriskt syncytialvirus	Matrisprotein (M)
SARS-CoV-2	ORF1 ab-polyprotein (ORF1ab) och ORF 1a-polyprotein (ORF1a)
Adenovirus B/E	Terminalproteinprekursor (E2B)
Adenovirus C	Kapsidproteinprekursor (L3)
Humant metapneumovirus	Matrisprotein (M)
Enterovirus/rhinovirus	5' untranslated region (5'UTR)
Coronavirus OC43	Replikas-polyprotein 1 a/b (ORF1ab)
Coronavirus HKU1	Replikas-polyprotein 1 a/b (ORF1ab)
Coronavirus 229E	Replikas-polyprotein 1 a/b (ORF1ab)
Coronavirus NL63	Replikas-polyprotein 1 a/b (ORF1ab)
Humant parainfluenzavirus 1	L-polymerasprotein (L)
Humant parainfluenzavirus 2	Large protein (L)
Humant parainfluenzavirus 3	Nukleokapsidprotein (N)
Humant parainfluenzavirus 4	Large protein (L)

Selektiv amplifiering av RNA IC uppnås genom användning av icke-kompetitiva, sekvensspecifika forward- och reverse-primers som inte har någon homologi med de targetspecifika virusgenomen. Amplifierad targetsekvens detekteras genom klyvning av fluorescensmärkta oligonukleotidprober. Roches TAGS-teknik (TAGS = *Temperature Assisted Generation of Signal*) används för att differentiera upp till tre targets per fluorescenskanal, vilket möjliggör detektion av 12 targets samt internkontrollen per brunn. Ett värmebeständigt DNA-polymerasenzym används för amplifieringen.

cobas® Respiratory flex-mastermix innehåller detektionsprober som är specifika för adenovirus (subgrupp B, C och E), vanliga humana coronavirus (229E, HKU1, NL63, OC43), humant metapneumovirus, humant rhinovirus/enterovirus, influensa A-virus, influensa B-virus, parainfluenzavirus 1, 2, 3 och 4, RSV och SARS-CoV-2 samt för nukleinsyran i RNA-internkontrollen. Mångfald av targetdetektion möjliggörs med temperaturberoende quenching av klivna targetspecifika fluorescensprober. Detta uppnås genom att separera signaler från prober till termokanaler, där fluorescensen erhålls vid två ytterligare fasta temperaturer för varje amplifieringscykel.

Under PCR-amplifieringssteget hybridiserar proberna specifikt till respektive target på det enkelsträngade DNA:t, vilket resulterar i klyvning med proben genom 5'-till-3'-exonukleasaktiviteten i DNA-polymeraset, vilket i sin tur resulterar i separation av reporter- och quencherfluorokromen och gör att en fluorescenssignal genereras. Konventionella prober frisläpper en fluorescenssignal omedelbart när reporter och quencher separeras. TAGS-prober förlitar sig på temperaturberoende fluorescensaktivering, vilket kräver både nukleasklyvning under extensionsfasen och en ökad reaktions-temperatur, för att aktivera den annars vilande fluoroforen. Under varje PCR-cykel mäter därför testet fluorescensen i fem tillgängliga fluorescenskanaler i kombination med tre termokanaler (detektion av fluorescens vid tre definierade temperaturer; T1, T2 och T3), vilket möjliggör samtidig detektion och differentiering av amplifierat adenovirus (subgrupp B, C och E), vanliga humana coronavirus (229E, HKU1, NL63, OC43), humant metapneumovirus, humant rhinovirus/enterovirus, influensa A-virus, influensa B-virus, parainfluenzavirus 1, 2, 3 och 4, RSV och SARS-CoV-2 samt RNA IC.

I mastermixen ingår deoxiuridintrifosfat (dUTP) istället för deoxitymidintrifosfat (dTTP), som inkorporerats i det nyligen syntetiserade DNA:t (amplikon). Eventuella kontaminerande amplikoner från tidigare PCR-körningar förstörs med hjälp av AmpErase-enzymet (uracil-N-glykosylas, ingår i PCR-mixen) under uppvärmningen i det första termocyklingssteget. Nybildade amplikoner förstörs dock inte eftersom AmpErase-enzymet inaktiveras när det utsätts för temperaturer över 55 °C.

Reagens och material

Material som medföljer för cobas® Respiratory flex anges i Tabell 2. Material som behövs men inte medföljer anges i Tabell 3 till Tabell 5 och Tabell 9 till Tabell 11.

Riskinformationen för produkten finns i avsnittet **Reagens och material** och i avsnittet **Försiktighetsåtgärder och information om hantering**.

cobas® Respiratory flex-reagens och -kontroller

Alla öppnade reagens och kontroller ska förvaras enligt rekommendationerna i Tabell 2 till Tabell 6.

Tabell 2 cobas® Respiratory flex

(RESP FLEX)

Förvaras i 2–8 °C

Kassett med 192 tester (P/N 09623701190)

Kitkomponenter	Reagensingredienser	Kvantitet per kit 192 tester
Proteinaslösning (PASE)	Trisbuffert, < 0,05 % EDTA, kalciumklorid, kalciumacetat, 8 % proteinas, glycerol EUH210: Säkerhetsdatablad finns att rekvirera. EUH208: Innehåller subtilisin från <i>Bacillus subtilis</i> . Kan orsaka allergisk reaktion.	22,3 ml
RNA-internkontroll (RNA IC)	Trisbuffert, < 0,05 % EDTA, < 0,001 % icke targetrelaterad armored RNA-konstrukt som innehåller primer- och probspecifika sekvensregioner (ej infektiöst RNA i MS2-bakteriofag), < 0,1 % natriumazid	21,2 ml
Elueringsbuffert (EB)	Trisbuffert, 0,2 % metyl-4 hydroxybensoat	21,2 ml
Master Mix Reagent 1 (MMX-R1)	Manganacetat, kaliumhydroxid, < 0,1 % natriumazid	7,5 ml
Respiratory flex Master Mix- reagens 2 (RESP FLEX MMX-R2)	Tricinbuffert, kaliumacetat, < 18 % dimetylsulfoxid, glycerol, < 0,1 % Tween 20, EDTA, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP, dUTPs, < 0,01 % uppströms- och nedströms-primers, < 0,01 % forward- och reverse-primers för internkontroll, < 0,01 % fluorescensmärkta oligonukleotidprober och RNA-internkontrollen, < 0,01 % oligonukleotid-aptamer, < 0,1 % Z05D DNA-polymeras, < 0,10 % AmpErase-enzym (uracil-N-glykosylas) (mikrobiellt), < 0,1 % natriumazid	9,7 ml

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

Förvaras i 2–8 °C

(P/N 09623728190)

Kitkomponenter	Reagensingredienser	Kvantitet per kit
Respiratory flex positiv kontroll (RESP FLEX CTL)	Trisbuffert, < 0,05 % natriumazid, < 0,005 % EDTA, 0,003 % Poly rA, < 0,01 % icke smittsamt plasmid-DNA (mikrobiellt) innehållande adenovirussekvens, < 0,01 % icke smittsamt plasmid-DNA (mikrobiellt) innehållande coronavirussekvens (229E), < 0,01 % icke smittsamt plasmid-DNA (mikrobiellt) innehållande humant metapneumovirussekvens, < 0,01 % icke smittsamt plasmid-DNA (mikrobiellt) innehållande rhinovirussekvens, < 0,01 % icke smittsamt plasmid-DNA (mikrobiellt) innehållande influensa A-sekvens, < 0,01 % icke smittsamt plasmid-DNA (mikrobiellt) innehållande influensa B-sekvens, < 0,01 % icke smittsamt plasmid-DNA (mikrobiellt) innehållande humant parainfluenzavirus 1-sekvens, < 0,01 % icke smittsamt plasmid-DNA (mikrobiellt) innehållande humant parainfluenzavirus 2-sekvens, < 0,01 % icke smittsamt plasmid-DNA (mikrobiellt) innehållande humant parainfluenzavirus 3-sekvens, < 0,01 % icke smittsamt plasmid-DNA (mikrobiellt) innehållande humant parainfluenzavirus 4-sekvens, < 0,01 % icke smittsamt plasmid-DNA (mikrobiellt) innehållande respiratoriskt syncytialvirussekvens, < 0,01 % icke smittsamt plasmid-DNA (mikrobiellt) innehållande SARS-CoV-2-sekvens	6,4 ml (16 × 0,4 ml)

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

Förvaras i 2–8 °C

För användning på cobas® 5800 System (P/N 09051953190)

För användning på cobas® 6800/8800 Systems (P/N 07002238190 eller P/N 09051953190)

Kitkomponenter	Reagensingredienser	Kvantitet per kit
cobas® Buffer Negative Control (BUF (-) C)	Trisbuffert, < 0,1 % natriumazid, EDTA, 0,002 % Poly rA-RNA (syntetiskt)	16 ml (16 × 1 ml)

cobas® omni-reagens för provberedning

Tabell 5 cobas® omni-reagens för provberedning*

Reagens	Reagensingredienser	Kvantitet per kit	Säkerhetssymbol och varning**
cobas® omni MGP Reagent (MGP) Förvaras i 2–8 °C (P/N 06997546190)	Magnetiska glaspartiklar, Trisbuffert, 0,1 % metyl-4 hydroxybensoat, < 0,1 % natriumazid	480 tester	Ej tillämpligt
cobas® omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Förvaras i 2–8 °C (P/N 06997511190)	Trisbuffert, 0,1 % metyl-4 hydroxybensoat, < 0,1 % natriumazid	4 × 875 ml	Ej tillämpligt
cobas® omni Lysis Reagent (LYS) Förvaras i 2–8 °C (P/N 06997538190)	43 % (vikt/vikt) guanidin- tiocyanat***, 5 % (vikt/volym) polydokanol***, 2 % (vikt/volym) ditiotreitol***, natriumdivätecitrat	4 × 875 ml	 FARA H302: Skadligt vid förtäring. H314: Orsakar allvarliga frätskador på hud och ögon. H412: Skadliga långtidseffekter för vattenlevande organismer. EUH032: Utvecklar mycket giftig gas vid kontakt med syra. EUH071: Frätande på luftvägarna. P273: Undvik utsläpp till miljön. P280: Använd skyddshandskar/skyddskläder/ögonskydd/ ansiktsskydd/hörselskydd. P301 + P330 + P331: VID FÖRTÄRING: Skölj munnen. Framkalla INTE kräkning. P303 + P361 + P353: VID HUDKONTAKT (även håret): Ta omedelbart av alla nedstänkta kläder. Skölj huden med vatten. P304 + P340 + P310: VID INANDNING: Flytta personen till frisk luft och se till att andningen underlättas. Kontakta genast GIFT- INFORMATIONSCENTRALEN/läkare. P305 + P351 + P338 + P310: VID KONTAKT MED ÖGONEN: Skölj försiktigt med vatten i flera minuter. Ta ur eventuella kontaktlinser om det går lätt. Fortsätt att skölja. Kontakta genast GIFTINFORMATIONSCENTRALEN/läkare. 593-84-0 Guanidintiocyanat 9002-92-0 Polidokanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-ditioerytritol
cobas® omni Wash Reagent (WASH) Förvaras i 15–30 °C (P/N 06997503190)	Natriumcitrat-dihydrat, 0,1 % metyl-4 hydroxybensoat	4,2 l	Ej tillämpligt

* Dessa reagens ingår inte i cobas® Respiratory flex-testkitet. Se lista med ytterligare material som behövs (Tabell 9 till Tabell 11).

** Produktsäkerhetsmärkningen följer huvudsakligen EU:s GHS-system.

*** Farlig substans.

Förvaring av reagens

Reagens ska förvaras och hanteras enligt specifikationerna i Tabell 6, Tabell 7 och Tabell 8.

När reagensen inte är laddade i **cobas® 5800 System** eller **cobas® 6800/8800 Systems** ska de förvaras i den temperatur som anges i Tabell 6.

Tabell 6 Förvaring av reagens (när reagenset inte är i systemet)

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

Reagenshantering för **cobas® 5800 System**

Reagens som laddas i **cobas® 5800 System** förvaras i rätt temperatur och deras utgångsdatum övervakas av systemet. Systemet tillåter endast att reagens används om alla villkor som anges i Tabell 7 är uppfyllda. Systemet förhindrar automatiskt användning av reagens som har passerat utgångsdatum. Tabell 7 visar de villkor för hantering av reagens som upprätthålls av **cobas® 5800 System**.

Tabell 7 Villkor för hållbarhet för reagens som upprätthålls av **cobas® 5800 System**

Reagens	Utgångsdatum för kitet	Hållbarhet i öppnat kit	Antal körningar som kitet kan användas	Hållbarhet i instrumentet
cobas® Respiratory flex – 192T	Datumet har inte passerats	90 dagar från första användning	Max 40 körningar	Max 36 dagar ^b
cobas® Respiratory flex Control Kit	Datumet har inte passerats	Ej tillämpligt ^a	Ej tillämpligt	Max 36 dagar ^b
cobas® Buffer Negative Control Kit	Datumet har inte passerats	Ej tillämpligt ^a	Ej tillämpligt	Max 36 dagar ^b
cobas® omni Lysis Reagent	Datumet har inte passerats	30 dagar från laddning ^b	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt
cobas® omni MGP Reagent	Datumet har inte passerats	30 dagar från laddning ^b	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt
cobas® omni Specimen Diluent	Datumet har inte passerats	30 dagar från laddning ^b	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt
cobas® omni Wash Reagent	Datumet har inte passerats	30 dagar från laddning ^b	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt

^a Kitet består av kontrollflaskor för engångsbruk.

^b Tiden mäts från första gången reagenset laddas i **cobas® 5800 System**.

Reagenshantering för cobas® 6800/8800 Systems

Reagens som laddas i cobas® 6800/8800 Systems förvaras i rätt temperatur och deras utgångsdatum övervakas av systemet. cobas® 6800/8800 Systems tillåter endast att reagens används om alla villkor som anges i Tabell 8 är uppfyllda. Systemet förhindrar automatiskt användning av reagens som har passerat utgångsdatum. Tabell 8 visar de villkor för hantering av reagens som upprätthålls av cobas® 6800/8800 Systems.

Tabell 8 Villkor för hållbarhet för reagens som upprätthålls av cobas® 6800/8800 Systems

Reagens	Utgångsdatum för kitet	Hållbarhet i öppnat kit	Antal körningar som kitet kan användas	Hållbarhet i instrumentet (sammanlagd tid i instrumentet utanför kylskåp)
cobas® Respiratory flex – 192T	Datumet har inte passerats	90 dagar från första användning	Max 40 körningar	Max 40 timmar
cobas® Respiratory flex Control Kit	Datumet har inte passerats	Ej tillämpligt ^a	Ej tillämpligt	Max 10 timmar
cobas® Buffer Negative Control Kit	Datumet har inte passerats	Ej tillämpligt ^a	Ej tillämpligt	Max 10 timmar
cobas® omni Lysis Reagent	Datumet har inte passerats	30 dagar från laddning ^b	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt
cobas® omni MGP Reagent	Datumet har inte passerats	30 dagar från laddning ^b	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt
cobas® omni Specimen Diluent	Datumet har inte passerats	30 dagar från laddning ^b	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt
cobas® omni Wash Reagent	Datumet har inte passerats	30 dagar från laddning ^b	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt

^a Kitet består av kontrollflaskor för engångsbruk.

^b Tiden mäts från första gången reagenset laddas i cobas® 6800/8800 Systems.

Extramaterial som behövs för cobas® 5800 System

Tabell 9 Material och förbrukningsartiklar för användning på cobas® 5800 System

Material	P/N
cobas® omni Processing Plate 24	08413975001
cobas® omni Amplification Plate 24	08499853001
cobas® omni Liquid Waste Plate 24	08413983001
Pipettspets CORE TIPS med filter, 1 ml	04639642001
Pipettspets CORE TIPS med filter, 300 µl	07345607001
cobas® omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas® omni Lysis Reagent	06997538190
cobas® omni MGP Reagent	06997546190
cobas® omni Specimen Diluent	06997511190
cobas® omni Wash Reagent	06997503190
Påse för fast avfall eller Påse för fast avfall med insats	07435967001 eller 08030073001
cobas® omni-sekundärrör 13 × 75 (valfritt)	06438776001
MPA-RACK 13 eller 16 mm ^a	N/A
RD5-RACK – RD-standardrack ^a	N/A
Provrack med 16 positioner ^a	09224319001
Hållare för rack med 5 positioner ^b	09224475001

^a Kontakta din representant från Roche om du vill ha en detaljerad beställningslista över provrack, rack för clotted tips och rackbrickor som kan användas på instrumenten och är kompatibla med analysen.

^b RD5- eller MPA-rack behövs i kombination med hållare för rack med 5 positioner på cobas® 5800 System.

Extramaterial som behövs för cobas® 6800/8800 Systems

Tabell 10 Material och förbrukningsartiklar för användning på cobas® 6800/8800 Systems

Material	P/N
cobas® omni Processing Plate	05534917001
cobas® omni Amplification Plate	05534941001
cobas® omni Pipette Tips	05534925001
cobas® omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas® omni Lysis Reagent	06997538190
cobas® omni MGP Reagent	06997546190
cobas® omni Specimen Diluent	06997511190
cobas® omni Wash Reagent	06997503190
Påse för fast avfall och behållare för fast avfall eller Påse för fast avfall med insats och kit-låda	07435967001 och 07094361001 eller 08030073001 och 08387281001
cobas® omni-sekundärrör 13 × 75 (valfritt)	06438776001
MPA-RACK 13 eller 16 mm ^a	N/A
RD5-RACK – RD-standardrack ^a	N/A

^a Kontakta din representant från Roche om du vill ha en detaljerad beställningslista över provrack, rack för clotted tips och rackbrickor som kan användas på instrumenten och är kompatibla med analysen.

Övrigt material som krävs för det preanalytiska arbetsflödet

Tabell 11 Övrigt material som krävs för det preanalytiska arbetsflödet

Material	P/N
cobas® Microbial Inactivation Solution	08185476001

Instrument och programvara som behövs

cobas® 5800-programmet och cobas® Respiratory flex-analyspaketet för cobas® 5800 System måste installeras på instrumentet cobas® 5800. Programmet Data Manager och en datorenhet för cobas® 5800 System medföljer systemet.

cobas® 6800/8800 Systems-programmet och cobas® Respiratory flex-analyspaketet för cobas® 6800/8800 Systems måste installeras på instrumentet/instrumenten. IG-servern (Instrument Gateway) medföljer systemet.

Tabell 12 Instrument

Utrustning	P/N
cobas® 5800 System	08707464001
cobas® 6800 System (flyttbar plattform)	05524245001 och 06379672001
cobas® 6800 System (fast plattform)	05524245001 och 06379664001
cobas® 8800 System	05412722001
Provinmatningsmodul (endast cobas® 6800/8800 Systems)	06301037001
Instrument Gateway	06349595001

Mer information finns i användarassistenten och/eller användarhandboken till cobas® 5800 System eller cobas® 6800/8800 Systems.

Försiktighetsåtgärder och information om hantering

Varningar och säkerhetsåtgärder

Liksom för alla testmetoder är det mycket viktigt att använda god laboratoriesed för att denna analys ska fungera korrekt. Med hänsyn till testets höga sensitivitet är noggrann hantering nödvändig så att reagens- och amplifieringsblandningarna inte kontamineras.

- För *in vitro*-diagnostisk användning.
- Alla patientprover ska hanteras som smittbärande material i enlighet med säkra laboratorierutiner som beskrivs i Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories och i CLSI-dokumentet M29-A4.^{24,25} Endast personal som har erfarenhet av att hantera smittbärande material och att använda **cobas® Respiratory flex** och **cobas® 5800/6800/8800 Systems** får utföra denna procedur.
- Allt material av humant ursprung ska betraktas som potentiellt smittbärande och hanteras enligt allmänna säkerhetsföreskrifter. Om spill sker, desinficera omedelbart enligt de lokala rutinerna.
- Vid spill av prover i MIS (som innehåller guanidintiocyanat) ska du se till att det inte kommer i kontakt med desinficeringsmedel som innehåller natriumhypoklorit, till exempel blekmedel. Denna blandning kan bilda en mycket giftig gas.
- Om du spiller prover i MIS ska du FÖRST rengöra med lämplig laboratedetergent och vatten och därefter med 70-procentig etanol.
- MIS är ljuskänsligt och levereras i ljusskyddade flaskor. MIS måste förvaras upprätt.
- Användning av sterila engångspipetter och nukleasfria pipettspetsar rekommenderas. Använd endast de förbrukningsartiklar som medföljer eller efterfrågas för att säkerställa optimal testprestanda.
- Säkerhetsdatablad (SDS) erhålls på begäran från din representant från Roche.
- Följ noga de rutiner och riktlinjer som medföljer för att säkerställa att testet utförs korrekt. Avvikelse från rutinerna och riktlinjerna kan göra att testets prestanda inte blir optimal.
- Falskt positiva resultat kan förekomma om kontrollen av carryover av prover är otillräcklig vid provhantering och -bearbetning.
- Informera berörd lokal myndighet och tillverkaren om eventuella allvarliga incidenter som inträffar när du använder den här analysen.

Reagenshantering

- Hantera alla reagens, kontroller och prover enligt god laboratoriesed för att förhindra carryover av prover eller kontroller.
- Kontrollera varje reagenskassett, spädningslösning, lyseringsreagens och tvättreagens före användning och försäkra dig om att det inte finns tecken på läckage. Använd inte materialet om det finns tecken på läckage.
- **cobas® omni** Lysis Reagent och MIS innehåller guanidintiocyanat, en potentiellt farlig kemikalie. Undvik att reagens kommer i kontakt med hud, ögon och slemhinnor. Tvätta omedelbart med rikliga mängder vatten vid eventuell kontakt. Brännskador kan annars uppstå.
- **cobas® Respiratory flex**-testkitet, **cobas® Respiratory flex** Control-kitet, **cobas® Buffer Negative Control**-kitet, **cobas® omni** MGP Reagent och **cobas® omni** Specimen Diluent innehåller natriumazid som konserveringsmedel. Undvik att reagens kommer i kontakt med hud, ögon och slemhinnor. Tvätta omedelbart med rikliga mängder vatten vid eventuell kontakt. Brännskador kan annars uppstå. Vid spill av dessa reagens, späd med vatten innan spillet torkas upp.

- Låt inte **cobas® omni** Lysis Reagent eller MIS, som innehåller guanidintiocyanat, komma i kontakt med natriumhypokloritlösning (blekmedel). Denna blandning kan bilda en mycket giftig gas.
- Kassera allt material som har kommit i kontakt med prover och reagens enligt gällande nationella, regionala och lokala föreskrifter.

God laboratoriesed

- Pipettera inte med munnen.
- Ät, drick eller rök inte i laboratoriet.
- Använd laboratoriehandskar, laboratorierock och ögonskydd när du hanterar prover och reagens. Handskar måste bytas mellan hantering av prover och **cobas® Respiratory flex**-kitet, **cobas® Respiratory flex** Control-kitet, **cobas® Buffer Negative Control**-kitet och **cobas® omni**-reagens för att förhindra kontamination. Undvik att förorena handskarna när du hanterar prover och kontroller.
- Tvätta händerna noga efter hantering av prover och kitets reagens, och efter att du har tagit av dig handskarna.
- Rengör och desinficera noga alla arbetsytor i laboratoriet med en nyberedd lösning bestående av 0,5 % natriumhypoklorit i destillerat eller avjoniserat vatten. Torka därefter av ytan med 70-procentig etanol.
- Om spill förekommer på **cobas® 5800-** eller **cobas® 6800/8800**-instrumentet ska anvisningarna i användarassistenten och/eller användarhandboken till **cobas® 5800** eller **cobas® 6800/8800 Systems** följas för att rengöra och dekontaminera ytan på instrumenten på rätt sätt.

Provtagning, transport och förvaring av prover

Obs! Hantera alla prover och kontroller som potentiellt smittbärande.

Förvara alla prover vid de angivna temperaturerna.

Provernas hållbarhet påverkas vid förhöjda temperaturer.

Var alltid försiktig när prover överförs från ett primärrör till ett sekundärrör.

Använd pipetter med spets med aerosolbarriär eller positiv förskjutning vid provhantering.

Använd alltid en ny pipettspets för varje prov.

Säkerställ att proverna har ekvibrerats till rumstemperatur innan de tillsätts i ett **cobas® omni**-sekundärrör.

Provtagning

- Ta nasofaryngeala prover enligt standardtekniken för provtagning med hjälp av flockade pinnar eller pinnar med polyesterpets och placera dem omedelbart i 3 ml UTM-RT® eller UVT eller motsvarande.
- Riskinformation finns i bruksanvisningen till provtagningsenheterna.

Transport och förvaring

- Vid transport av insamlade prover ska alla gällande bestämmelser för transport av etiologiska agens följas.
- Prover som samlats upp i UTM-RT® eller UVT eller motsvarande:
- Efter provuppsamlingen kan proverna förvaras i upp till 12 timmar i 2–25 °C, och sedan upp till 3 dagar i 2–8 °C eller i upp till 30 dagar i ≤ –18 °C.
- Prover är hållbara i upp till tre frys/tiningscykler om de fryses i ≤ –18 °C.

Bruksanvisning

Anmärkningar om testet

- Använd inte **cobas®** Respiratory flex-testreagens, **cobas®** Respiratory flex Control Kit, **cobas®** Buffer Negative Control Kit eller **cobas®** **omni**-reagens efter utgångsdatum.
- Återanvänd inte förbrukningsartiklar. De är endast avsedda för engångsbruk.
- Kontrollera att streckkodsetiketterna på provrören syns genom öppningarna på sidan av provracken. I användarhandboken till **cobas®** 5800 System eller **cobas®** 6800/8800 Systems finns specifikationer för streckkoderna samt ytterligare information om laddning av provrör.
- I användarassistansen och/eller användarhandboken till **cobas®** 5800 System eller **cobas®** 6800/8800 Systems finns instruktioner om hur underhåll av instrumenten ska utföras.

Bearbetning av nasofaryngeala prover

Innan körning av **cobas®** Respiratory flex på **cobas®** 5800/6800/8800 Systems måste proverna bearbetas i ett sekundärrör med en maximal dödvolymer på 350 µl. **cobas®** **omni**-sekundärrör rekommenderas. Ytterligare sekundärrör för testning av **cobas®** Respiratory flex finns tillgängliga. Kontakta din representant från Roche om du vill ha detaljerade testanvisningar och en beställning av sekundärrör som är kompatibla med instrumenten.

Obs! Var alltid försiktig när prover överförs från ett primärrör till ett sekundärrör.
Använd pipetter med spets med aerosolbarriär eller positiv förskjutning vid provhantering.
Använd alltid en ny pipettspets för varje prov.
Säkerställ att proverna har ekvibrerats till rumstemperatur innan de tillsätts i ett **cobas®** **omni**-sekundärrör.

Följ stegen nedan vid överföring och spädning av ett patientprov från ett primärrör till ett **cobas®** **omni**-sekundärrör:

- Bekräfta att röret med nasofaryngealt prov är korrekt märkt och innehåller minst 0,4 ml prov. Om provet har förvarats fruset ska det tinas och värmas till omgivande temperatur.
- Vänd MIS-flaskorna två till fyra gånger innan användning.
- Överför 0,8 ml MIS till det preparerade streckkodsmärkta sekundärröret. Preparerade sekundärrör som innehåller 0,8 ml MIS kan förvaras förslutna i upp till 7 dagar i 2–8 °C.
- Skruva av korken till provröret.
- Lyft upp korken och den eventuellt fastsatta pinnen så att det går att sätta ned en pipett i provröret.
- Överför 0,4 ml till det preparerade streckkodsmärkta sekundärröret som innehåller MIS. Ingen ytterligare blandning krävs.
- Överför sekundärröret till ett rack.
- Sätt på korken till provröret.

Obs! Nasofaryngeala prover utspädda i MIS kan förvaras i upp till 8 timmar i 37 °C eller 20 timmar i 25 °C.

Körning av cobas® Respiratory flex

cobas® Respiratory flex kan köras med en provvolymer på 1,2 ml (0,4 ml prov och 0,8 ml MIS) varav 850 µl processas. Provtypen "Diluted in **cobas®** MIS" måste markeras för körning av **cobas®** Respiratory flex.

Köra cobas® Respiratory flex på cobas® 5800 System

En detaljerad beskrivning av testproceduren finns i användarassistansen och/eller användarhandboken till **cobas® 5800 System**. Bild 1 sammanfattar proceduren nedan. **cobas® Respiratory flex** möjliggör flexibla beställningsalternativ:

- Konfigurera targetgrupper: Varje prov kan testas för alla kombinationer av virustargets (adenovirus, pan-coronavirus (229E, HKU1, NL63, OC43), humant metapneumovirus, humant rhinovirus/enterovirus, influensa A-virus, influensa B-virus, parainfluenzavirus 1, 2, 3 och 4, RSV och SARS-CoV-2).
- Beräkning av ytterligare targets (digital reflex): Baserat på de initiala testresultaten kan ytterligare targets från multiplex-testpanelen beställas i den fördefinierade tidsperioden. Ytterligare beställda targets beräknas då baserat på redan uppmätt rådata. Provet behöver inte processas igen för att erhålla ytterligare testresultat.

Bild 1 cobas® Respiratory flex-testprocedur på cobas® 5800 System

1	Logga in i systemet
2	Ladda provrack i systemet: • Ladda provrack i systemet • Systemet förbereds automatiskt • Beställ tester
3	Fyll på reagens och förbrukningsartiklar vid uppmaning från systemet: • Ladda testspecifika reagenskassetter • Ladda kontroll-minirack • Ladda processpetsar • Ladda elueringspetsar • Ladda processplattor • Ladda vätskeavfallsplattor • Ladda amplifieringsplattor • Ladda MGP-kassett • Fyll på spädningslösning • Fyll på lyseringsreagens • Fyll på tvättreagens
4	Starta körningen genom att trycka på knappen "Start processing" (Starta bearbetning) i användargränssnittet. Alla efterföljande körningar startar automatiskt om de inte skjuts upp manuellt.
5	Granska och exportera resultat
6	Förslut alla provrör som uppfyller kraven för minimivolymer för framtida användning om det behövs Gör i ordning instrumentet: • Mata ut tomma kontrollkassetter • Töm lådan för amplifieringsplattan • Töm vätskeavfallet • Töm det fasta avfallet

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

En detaljerad beskrivning av testproceduren finns i användarassistansen och/eller användarhandboken till cobas® 6800/8800 Systems. Bild 2 sammanfattar proceduren nedan. cobas® Respiratory flex möjliggör flexibla beställningsalternativ. Varje prov kan testas med tillgängliga analys specifika analyspaket (ASAPs) som möjliggör fullständig paneltestning, fördefinierade undergrupper eller ett alternativ med digital reflex. Automatiskt ASAP med digital reflex beräknar och visar först en fördefinierad uppsättning targets (t.ex. FluA, FluB, RSV, SARS-CoV-2). Om provet är negativt för dessa targets kommer testet automatiskt att beräkna och visa resultaten för återstående targets i panelen (automatisk digital reflex). Om ett prov är positivt eller ogiltigt för ett av de initiala targets beräknas inga ytterligare targets. Varje prov hanteras oberoende av övriga prover. Det betyder att vissa prover endast visar resultat för de vanligaste targets medan andra prover visar resultat för ett stort antal targets.

Bild 2 cobas® Respiratory flex-procedur på cobas® 6800/8800 Systems

1	Logga in i systemet Tryck på Start för att förbereda systemet Beställ tester
2	Fyll på reagens och förbrukningsartiklar vid uppmaning från systemet: • Ladda testspecifik reagenskassett • Ladda kontrollkassetter • Ladda pipettspetsar • Ladda processplattor • Ladda MGP-reagens • Ladda amplifieringsplattor • Fyll på spädningslösning • Fyll på lyseringsreagens • Fyll på tvättreagens
3	Ladda prover i systemet: • Ladda provrack och rack för clotted tips på provinmatningsmodulen • Bekräfta att proverna har tagits emot i överföringsmodulen
4	Starta körningen genom att trycka på knappen "Start manually" (Starta manuellt) i användargränssnittet eller låt körningen starta automatiskt efter 120 minuter eller om provomgången är full
5	Granska och exportera resultat
6	Förslut alla provrör som uppfyller kraven för minimivolymer för framtida användning om det behövs Gör i ordning instrumentet: • Mata ut tomma kontrollkassetter • Töm lådan för amplifieringsplattan • Töm vätskeavfallet • Töm det fasta avfallet

Resultat

cobas® 5800 System och **cobas® 6800/8800 Systems** detekterar automatiskt adenovirus (subgrupp B, C och E), vanliga humana coronavirus (229E, HKU1, NL63, OC43), humant metapneumovirus, humant rhinovirus/enterovirus, influensa A-virus, influensa B-virus, parainfluenzavirus 1, 2, 3 och 4, RSV och SARS-CoV-2 för varje enskilt processat prov och kontroll, och visar individuella resultat för varje enskilt target för varje prov samt testvaliditet och totala resultatet för kontrollerna.

Kvalitetskontroll och giltighet för resultaten på **cobas® 5800 System**

- En **cobas®** Buffer Negative Control [(-) Ctrl] och en positiv kontroll [RESP-FLEX (+) C] processas minst var 72:a timme eller för varje ny kitlot. Positiva och/eller negativa kontroller kan schemaläggas mer frekvent baserat på laboratorierutinerna och/eller de gällande lokala bestämmelserna.
- Kontrollera om det finns flaggor till resultaten i **cobas® 5800 System**-programmet och/eller i rapporten för att säkerställa giltigheten för resultaten.

Ogiltigförklarande av resultat utförs automatiskt av **cobas® 5800**-programmet baserat på misslyckade negativa eller positiva kontroller.

OBS! **cobas® 5800 System** levereras med standardinställningen för körning av en uppsättning kontroller (positiva och negativa) i varje körning, men kan konfigureras till ett mindre frekvent körschema på upp till var 72:a timme, baserat på laboratorierutinerna och/eller de gällande bestämmelserna. Kontakta Roche kundsupport om du vill ha mer information.

Tolkning av resultat för **cobas® 5800 System**

Resultaten för proverna visas i **cobas® 5800**-programmet i appen "Results".

För en giltig kontrollomgång ska varje enskilt prov kontrolleras avseende flaggor i **cobas® 5800 System**-programmet och/eller i rapporten. Tolkningen av resultaten ska göras på följande sätt:

- Prover associerade med en giltig kontrollomgång visas som "Valid" (Giltig) i kolumnen "Control result" (Kontrollresultat) om alla kontrolltargetresultat har rapporterats som giltiga. Prover associerade med en misslyckad kontrollomgång visas som "Invalid" (Ogiltig) i kolumnen "Control result" (Kontrollresultat) om kontrollresultat har rapporterats som ogiltiga.
- Om de associerade kontrollerna för ett provresultat är ogiltiga läggs en specifik flagga till enligt följande:
- Q05D: Fel vid resultatvalidering på grund av en ogiltig positiv kontroll.
- Q06D: Fel vid resultatvalidering på grund av en ogiltig negativ kontroll.
- Värdena i kolumnen "Results" (Resultat) för resultat av enskilt provtarget ska tolkas enligt Tabell 13.

Om ett eller flera provtargets har markerats med "Invalid" (Ogiltig) visar **cobas® 5800**-programmet en flagga i kolumnen "Flag" (Flagga). Mer information om varför provtargets har rapporterats som ogiltiga (inklusive flagginformation) visas i vyn med detaljerad information.

Ogiltiga resultat för en eller flera kombinationer av targets är möjliga och rapporteras specifikt för varje target. Om något resultat av enskilt target är ogiltigt går det inte att fastställa förekomst eller frånvaro av detta enskilda target.

Tabell 13 Exempel på visning av cobas® Respiratory flex-resultat på cobas® 5800 System

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

* I resultatöversikten visas en flaggsymbol i händelse av ogiltiga resultat. Detaljerade flaggbeskrivningar finns i resultatinformationen.

Kvalitetskontroll och giltighet för resultaten på cobas® 6800/8800 Systems

- En cobas® Buffer Negative Control [(-) Ctrl] och en positiv kontroll [RESP-FLEX (+) C] processas i varje provomgång.
- Kontrollera om det finns flaggor till resultaten i cobas® 6800/8800 Systems-programmet och/eller i rapporten för att säkerställa giltigheten för provomgången.
- Omgången är giltig om ingen flagga visas för någon av kontrollerna. Om omgången är ogiltig måste du upprepa testningen av hela omgången.
- Alla flaggor beskrivs i användarhandboken till cobas® 6800/8800 Systems.

Validering av resultat utförs automatiskt av cobas® 6800/8800 Systems-programmet baserat på prestandan för de negativa och positiva kontrollerna.

Tolkning av resultat för cobas® 6800/8800 Systems

För en giltig omgång ska varje enskilt prov kontrolleras avseende flaggor i cobas® 6800/8800 Systems-programmet och/eller i rapporten. Tolkningen av resultaten ska göras på följande sätt:

- En giltig omgång kan innehålla både giltiga och ogiltiga provresultat.
- Ogiltiga resultat för en eller flera kombinationer av targets är möjliga och rapporteras specifikt för varje target. Om något resultat av enskilt target är ogiltigt går det inte att fastställa förekomst eller frånvaro av detta enskilda target.
- Övriga initialt giltiga targetresultat kan tolkas enligt beskrivningen i tabellen. Resultaten och deras motsvarande tolkning visas i Tabell 15.

Exempel på visning av cobas® Respiratory flex-resultat visas i Tabell 14.

Tabell 14 Exempel på visning av cobas® Respiratory flex-resultat på cobas® 6800/8800 Systems

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

* Testnamn kan variera beroende på valt ASAP för cobas® Respiratory flex.

Tolkning av resultat

För en giltig körning/kontrollomgång ska varje enskilt prov kontrolleras avseende flaggor i cobas® 5800 System- och cobas® 6800/8800 Systems-programvaran och/eller i rapporten. Tolkningen av resultaten ska göras på följande sätt:

- En giltig omgång kan innehålla båda giltiga och ogiltiga provresultat.
- Ogiltiga resultat för en eller flera kombinationer av targets är möjliga och rapporteras specifikt för varje kanal.
- Resultaten från det här testet ska endast tolkas tillsammans med tillgänglig information från en klinisk utvärdering av patienten samt patientens historik.

Exempel på visning av cobas® Respiratory flex-resultat visas i Tabell 13 och Tabell 14.

Resultaten och deras motsvarande tolkning för detektion av adenovirus (subgrupp B, C och E), vanliga humana coronavirus (229E, HKU1, NL63, OC43), humant metapneumovirus, humant rhinovirus/enterovirus, influensa A-virus, influensa B-virus, parainfluensavirus 1, 2, 3 och 4, RSV och SARS-CoV-2 visas nedan (Tabell 15).

Tabell 15 Tolkning av resultat av enskilt target

Targetresultat*	Tolkning
Negative	Ingen targetsignal detekterades för motsvarande virustarget, och IC-signalen detekterades.
Positive	Targetsignal detekterades för motsvarande virustarget, och IC-signalen detekterades eventuellt.

* Visas enskilt för vart och ett av de 12 virustargets influensa A-virus (FluA), influensa B-virus (FluB), respiratoriskt syncytialvirus (RSV), SARS-CoV-2 (SCoV2), adenovirus (AdV), humant metapneumovirus (MPV), humant rhinovirus/enterovirus (EVRV), vanligt humant coronavirus (CoV) samt parainfluensavirus 1 (hPIV1), 2 (hPIV2), 3 (hPIV3) och 4 (hPIV4).

Om något resultat av enskilt target är ogiltigt går det inte att fastställa förekomst eller frånvaro av detta enskilda target. Övriga initialt giltiga targetresultat kan tolkas enligt beskrivningen i Tabell 15.

Testets begränsningar

- **cobas®** Respiratory flex har endast validerats för användning tillsammans med **cobas®** Respiratory flex Control Kit, **cobas®** Buffer Negative Control Kit, **cobas®** **omni** MGP Reagent, **cobas®** **omni** Lysis Reagent, **cobas®** **omni** Specimen Diluent och **cobas®** **omni** Wash Reagent för användning på **cobas®** 5800/6800/8800 Systems.
- Testresultaten med **cobas®** Respiratory flex ska inte ligga till grund för val av behandling eller andra beslut som rör patienten, utan måste kombineras med kliniska observationer, patienthistorik, senaste exponering, epidemiologisk information och övrig diagnostisk information.
- Tillförlitliga resultat förutsätter rätt provtagning, förvaring och hantering av prover. Personer som ska utföra provtagning ska inte äta, dricka, röka, vejpa eller använda snusprodukter 30 minuter före provtagningen.
- FluMist® Quadrivalent, ett levande influensavaccin i form av nässpray, kan resultera i positiva resultat för influensa A och influensa B. Administrering av FluMist® inom 6 veckor före provtagning utvärderades inte för bedömning av potentiell interferens med andra targets för den kliniska prestandan för analysen.
- Det här testet är avsett att användas med nasofaryngeala pinnprover som har samlats in i UTM-RT® eller UVT eller motsvarande. Testning av andra provtyper med **cobas®** Respiratory flex kan resultera i felaktiga resultat.
- Detektion av luftvägsvirus kan påverkas av provtagningsmetoder, patientfaktorer (t.ex. förekomst av symptom) och/eller infektionsstadium.
- Liksom med alla molekylära test kan mutationer inom targetregionerna för **cobas®** Respiratory flex påverka primer- och/eller probbindning, vilket resulterar i misslyckad detektion av förekomst av virus.
- Falskt negativa eller ogiltiga resultat kan uppstå på grund av interferens. Internkontrollen ingår i **cobas®** Respiratory flex för att bidra till att prover som innehåller ämnen som kan störa nukleinsyra-isoleringen och PCR-amplifieringen kan identifieras.
- Tillsats av AmpErase-enzym i **cobas®** Respiratory flex Master Mix-reagens möjliggör selektiv amplifiering av target-RNA och -DNA. Kontamination av reagens kan dock endast undvikas om god laboratoriesed tillämpas och de förfaranden som beskrivs i den här bruksanvisningen följs noga.

Utvärdering av icke-klinisk prestanda

Viktiga prestandaegenskaper

Analytisk sensitivitet (detektionsgräns)

Detektionsgränsen (LoD) för cobas® Respiratory flex fastställdes genom analys av gemensamt formulerade serie-spädningar för vanligt humant coronavirus, RSV, influensa A, influensa B, SARS-CoV-2, adenovirus, rhinovirus, humant metapneumovirus och humana parainfluenzavirus 1, 2, 3 och 4 som utspäddes i negativ simulerad klinisk matris stabiliserad i UTM™. Paneler med minst fem koncentrationsnivåer plus ett blankprov testades med tre loter av cobas® Respiratory flex-reagens under flera körningar och dagar och med olika användare och instrument. Resultat samt använt material visas i Tabell 16.

Tabell 16 Detektionsgräns med träffsannolikhet $\geq 95\%$ och 95 % probit, inklusive konfidensintervall

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

Precision – inom laboratoriet

Precisionen för cobas® Respiratory flex fastställdes genom analys av paneler bestående av olika cellodlingsstammar i negativ simulerad klinisk matris stabiliserad i UTM™. Två spänningsnivåer testades i 216 replikat för varje nivå över tre loter av cobas® Respiratory flex-reagens med sex instrument och fem användare under tolv testdagar. Varje prov genomgick hela cobas® Respiratory flex-testproceduren på det helautomatiska cobas® 5800/6800/8800 Systems. Därför representerar den precision som anges här alla aspekter av testproceduren. Resultaten visas i Tabell 17 och Tabell 18. Resultaten av den här studien visade att cobas® Respiratory flex för användning på cobas® 5800/6800/8800 Systems konsekvent detekterar förekomst av alla targets genom att uppnå ≥ 95 % träffsannolikhet runt LoD ($\sim 1 \times \text{LoD}$) och ≥ 99 % träffsannolikhet över LoD ($\sim 3 \times \text{LoD}$).

Tabell 17 Precision – sammanfattning av träffsannolikhet och konfidensintervall

Target	Nivå	Positiva resultat	Totalt antal resultat	Positivitets-%	Tvåsidigt 95 % CI, nedre gräns	Tvåsidigt 95 % CI, övre gräns
Influenza A (H3N2)	$\sim 3 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Influenza A (H3N2)	$\sim 1 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Influenza B (Victoria)	$\sim 3 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Influenza B (Victoria)	$\sim 1 \times \text{LoD}$	215	216	99,54	97,45	99,99
RSV A	$\sim 3 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
RSV A	$\sim 1 \times \text{LoD}$	214	216	99,07	96,70	99,89
SARS-CoV-2	$\sim 3 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
SARS-CoV-2	$\sim 1 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Adenovirus B	$\sim 3 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Adenovirus B	$\sim 1 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Humant metapneumovirus	$\sim 3 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Humant metapneumovirus	$\sim 1 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Rhinovirus B	$\sim 3 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Rhinovirus B	$\sim 1 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Coronavirus 229E	$\sim 3 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Coronavirus 229E	$\sim 1 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Humant parainfluenza 1	$\sim 3 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Humant parainfluenza 1	$\sim 1 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Humant parainfluenza 2	$\sim 3 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Humant parainfluenza 2	$\sim 1 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Humant parainfluenza 3	$\sim 3 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Humant parainfluenza 3	$\sim 1 \times \text{LoD}$	215	216	99,54	97,45	99,99
Humant parainfluenza 4	$\sim 3 \times \text{LoD}$	216	216	100	98,31	100
Humant parainfluenza 4	$\sim 1 \times \text{LoD}$	214	216	99,07	96,70	99,89
N/A	Blank	0	216	0	0,00	3,36

Tabell 18 Precision – standardavvikelser och variationskoefficienter för Ct-värden

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

Inklusivitet

Inklusiviteten för detektion av olika stammar av influensa A, influensa B, RSV, SARS-CoV-2, adenovirus, humant metapneumovirus, enterovirus, rhinovirus, vanligt humant coronavirus och humana parainfluenzavirus 1, 2, 3 och 4 bedömdes genom att testa relevanta stammar för varje virustarget. Varje stam testades med 3 replikat nära LoD med start vid $\sim 3 \times \text{LoD}$. Koncentrationen som visade 100 % träffsannolikhet visas i Tabell 19 till Tabell 28.

Tabell 19 Inklusivitet för influensa A-stammar

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

Tabell 20 Inklusivitet för influensa B-stammar

Virustyp	Stam	Leverantörs-id	100 % träffsannolikhet vid
Influensa B – Victoria	Colorado/6/17	0810573CF	~3 × LoD
Influensa B – Victoria	B/Hong Kong/5/72	VR-823	~3 × LoD
Influensa B – Victoria	Brisbane/60/08	0810254CF	~3 × LoD
Influensa B – Victoria	Florida/02/06	0810037CF	~3 × LoD
Influensa B – Yamagata	B/Massachusetts/2/2012	VR-1813	~3 × LoD
Influensa B – Yamagata	B/Wisconsin/1/2010	VR-1883	~3 × LoD
Influensa B – Yamagata	B/Florida/4/2006	VR-1804	~3 × LoD
Influensa B – Yamagata	Texas/6/11	0810242CF	~3 × LoD
Influensa B – Yamagata	Florida/07/04	0810256CF	~3 × LoD
Influensa B – okänd	B/Taiwan/2/62	VR-295	~3 × LoD
Influensa B – okänd	B/Allen/45	VR-102	~3 × LoD
Influensa B – okänd	B/Lee/40	VR-101	~3 × LoD

Tabell 21 Inklusivitet för respiratoriskt syncytialvirus-stammar

Virustyp	Stam	Leverantörs-id	100 % träffsannolikhet vid
RSV typ A	2006-isolat	0810040ACF-CL	~3 × LoD
RSV typ A	02/2015	0810475CF	~3 × LoD
RSV typ A2	A2	VR-1540	~3 × LoD
RSV typ B	CH93(18)-18	0810040CF-CL	~3 × LoD
RSV typ B	9320	VPL-030	~3 × LoD
RSV typ B	B WV/14617/85	VR-1400	~3 × LoD
RSV typ B	18537	VR-1580	~3 × LoD

Tabell 22 Inklusivitet för SARS-CoV-2-stammar

Virustyp	Stam	Leverantörs-id	100 % träffsannolikhet vid
SARS-CoV-2 linje B.1.1.7	England/204820464/2020	0810614CFHI-CL	~3 × LoD
SARS-CoV-2 linje B.1.351	South Africa/KRISP-K005325/2020	0810613CFHI-CL	~3 × LoD
SARS-CoV-2 linje P.1	Japan/TY7-503/2021	0810616CFHI-CL	~3 × LoD
SARS-CoV-2 B.1.617.2	USA/PHC658/2021	0810624CFHI-CL	~3 × LoD
SARS-CoV-2 linje B.1.1.529	USA/MD-HP20874/2021	0810642CFHI-CL	~3 × LoD
SARS-CoV-2	USA-WA1/2020	0810587CFHI	~3 × LoD

Tabell 23 Inklusivitet för adenovirus-stammar

Virustyp	Subtyp	Leverantörs-id	100 % träffsannolikhet vid
Humant mastadenovirus B	Typ 03	0810062CF	~3 × LoD
Humant mastadenovirus B	Typ 7A	0810021CF	~3 × LoD
Humant mastadenovirus B	Typ 11	0810112CF	~3 × LoD
Humant mastadenovirus B	Typ 14	0810108CF	~3 × LoD
Humant mastadenovirus B	Typ 16	VR-17	~12 × LoD
Humant mastadenovirus B	Typ 21	0810116CF	~6 × LoD
Humant mastadenovirus B	Typ 34	VR-716	~3 × LoD
Humant mastadenovirus B	Typ 35	VR-718	~3 × LoD
Humant mastadenovirus C	Typ 1	VR-1	~3 × LoD
Humant mastadenovirus C	Typ 2	VR-846	~3 × LoD
Humant mastadenovirus C	Typ 5	0810020CF	~3 × LoD
Humant mastadenovirus C	Typ 5	0810020CF	~3 × LoD
Humant mastadenovirus C	Typ 6	VR-6	~3 × LoD
Humant mastadenovirus E	Typ 4	0810070CF	~3 × LoD
Humant mastadenovirus E	Typ 4	0810326CF	~3 × LoD

Tabell 24 Inklusivitet för humant metapneumovirus-stammar

Virustyp	Typ/stam	Leverantörs-id	100 % träffsannolikhet vid
Humant metapneumovirus A1	Typ 9 – stam: IA3-2002	0810160CF	~3 × LoD
Humant metapneumovirus A1	Typ 16 – stam: IA10-2003	0810161CF-CL	~3 × LoD
Humant metapneumovirus A2	Typ 27 – stam: IA27-2004	0810164CF	~3 × LoD
Humant metapneumovirus B1	Typ 5 – stam: Peru3-2003	0810158CF-CL	~6 × LoD
Humant metapneumovirus B2	Typ 8 – stam: Peru6-2003	0810159CF	~3 × LoD
Humant metapneumovirus B2	Typ 18 – stam: IA18-2003	0810162CF	~3 × LoD

Tabell 25 Inklusivitet för enterovirus-stammar

Virustyp	Subtyp	Leverantörs-id	100 % träffsannolikhet vid
Enterovirus A	Typ A10	VR-168	~3 × LoD
Enterovirus A	Typ 71	VR-1775	~3 × LoD
Enterovirus B	Typ A9	0810017CF	~3 × LoD
Enterovirus B	Typ B3	0810074CF	~3 × LoD
Enterovirus B	Typ B4	0810075CF	~3 × LoD
Enterovirus B	Typ 6	0810076CF	~3 × LoD
Enterovirus B	Typ 9	0810077CF	~3 × LoD
Enterovirus B	Typ 11	0810023CF	~3 × LoD
Enterovirus C	Typ A21	VR-850	~3 × LoD
Enterovirus C	Typ A24	VR-1662	~3 × LoD
Enterovirus D	Typ 68	VR-1823	~3 × LoD

Tabell 26 Inklusivitet för rhinovirus-stammar

Virustyp	Subtyp	Leverantörs-id	100 % träffsannolikhet vid
Humant rhinovirus A	Typ 1A	0810012CFN	~3 × LoD
Humant rhinovirus A	Typ 2	VR-482	~3 × LoD
Humant rhinovirus A	Typ 7	VR-1601	~35 × LoD*
Humant rhinovirus A	Typ 16	VR-283	~3 × LoD
Humant rhinovirus A	Typ 34	VR-1365	~3 × LoD
Humant rhinovirus A	Typ 57	VR-1600	~3 × LoD
Humant rhinovirus A	Typ 77	VR-1187	~3 × LoD
Humant rhinovirus A	Typ 85	VR-1195	~3 × LoD
Humant rhinovirus B	Typ 3	VR-483	~3 × LoD
Humant rhinovirus B	Typ 14	VR-284	~3 × LoD
Humant rhinovirus B	Typ 17	VR-1663	~3 × LoD
Humant rhinovirus B	Typ 27	VR-502	~3 × LoD
Humant rhinovirus B	Typ 83	VR-1193	~3 × LoD

* Humant rhinovirus typ 7 (ATCC VR-1601) är en stam som erhöles *in vitro* från NIAID-reagens V-127-001-021 (VR-117) genom passage vid ATCC och är inte ett kliniskt isolat med klinisk signifikans. Baserat på *in silico*-analys som representerar en bredare genetisk variabilitet av den här subtypen ska typ 7-stammar av rhinovirus detekteras av cobas® Respiratory flex.

Tabell 27 Inklusivitet för vanligt coronavirus-stammar

Virustyp	Stam	Leverantörs-id	100 % träffsannolikhet vid
Coronavirus	229E	0810229CF	~3 × LoD
Coronavirus	229E	VR-740	~3 × LoD
Coronavirus	NL63	NR-470	~3 × LoD
Coronavirus	OC43	VR-1558	~3 × LoD

Tabell 28 Inklusivitet för humant parainfluenzavirus-stammar

Virustyp	Stam	Leverantörs-id	100 % träffsannolikhet vid
Humant parainfluenzavirus 1	N/A	0810014CF	~3 × LoD
Humant parainfluenzavirus 1	C35	VR-94	~3 × LoD
Humant parainfluenzavirus 2	N/A	0810015CF	~3 × LoD
Humant parainfluenzavirus 2	Greer	VR-92	~3 × LoD
Humant parainfluenzavirus 3	N/A	0810016CF	~3 × LoD
Humant parainfluenzavirus 4A	N/A	0810060CF	~3 × LoD
Humant parainfluenzavirus 4B	CH 19503	VR-1377	~3 × LoD
Humant parainfluenzavirus 4B	N/A	0810060BCF	~3 × LoD

Matrisekvivalens

Ekvivalensen mellan nasofaryngeala pinnprover och simulerad klinisk matris stabiliserad i UTM-RT® utvärderades. Poolade negativa enskilda kliniska prover (nasofaryngeala) och simulerad klinisk matris stabiliserad i UTM™ spikades med tre gemensamt formulerade paneler innehållande vanligt humant coronavirus, RSV, influensa A och SARS-CoV-2 (panel 1), influensa B, adenovirus, rhinovirus och humant parainfluenzavirus 3 (panel 2) samt humant metapneumovirus, humana parainfluenzavirus 1, 2 och 4 (panel 3) vid en koncentrationsnivå på $\sim 2 \times \text{LoD}$. Fyrtiotvå replikat per koncentration testades för varje provtyp. Samtliga replikat som testades med $2 \times \text{LoD}$ -panelen var positiva för respektive virustarget för båda matriserna med 100 % träffsannolikhet.

Analytisk specificitet (korsreaktivitet och mikrobiell interferens)

Den analytiska specificiteten för cobas® Respiratory flex utvärderades genom att testa en panel med mikroorganismer inklusive sådana som normalt finns i luftvägarna plus poolad human nässköljvätska.

Organismerna som listas i Tabell 29 spikades vid $1,00\text{E}+06$ enheter/ml för bakterier och svampar samt vid $1,00\text{E}+05$ enheter/ml för virus om inget annat anges. Testerna utfördes med varje potentiellt interfererande organism vid frånvaro och förekomst av targets vanligt humant coronavirus, RSV, influensa A, influensa B, SARS-CoV-2, adenovirus, rhinovirus, humant metapneumovirus och humana parainfluenzavirus 1, 2, 3 och 4 som spikats vid $\sim 3 \times \text{LoD}$.

Negativa resultat erhöles med cobas® Respiratory flex för alla mikroorganismprover utan virustarget och positiva resultat erhöles för alla mikroorganismprover med virustarget spikat vid $\sim 3 \times \text{LoD}$.

Tabell 29 Mikroorganismer som testats för analytisk specificitet/korsreaktivitet

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

Analytisk specificitet – interfererande substanser

Förhöjda nivåer av mucin (0,3–0,5 % vikt/volym) och helblod (1,5–3,0 % volymprocent) i simulerad klinisk matris stabiliserad i UTM-RT® testades vid frånvaro och förekomst av targets vanligt humant coronavirus, RSV, influensa A, influensa B, SARS-CoV-2, adenovirus, rhinovirus, humant metapneumovirus och humana parainfluenzavirus 1, 2, 3 och 4 som spikats vid $\sim 3 \times \text{LoD}$. De testade endogena interferenserna visades inte interferera med testprestandan för cobas® Respiratory flex.

Dessutom testades negativa kliniska nasofaryngeala pinnprover som samlats in i Remel-medium (M4RT, M5 och M6) samt i Greiner-rör (VACUETTE® 3 ml virusstabiliseringsrör) som motsvarande provtagningsmedium. Det alternativa provtagningsmediet testades spikat och ospikat vid $\sim 3 \times \text{LoD}$. Inget alternativt provtagningsmedium visade interferens med testprestandan för cobas® Respiratory flex.

Dessutom testades läkemedelsföreningarna som listas i Tabell 30 vid förekomst och frånvaro av alla virustargets.

Alla potentiellt interfererande substanser, med undantag för FluMist® och luktsnus, har visats inte interferera med testets prestanda. Negativa resultat erhöles med cobas® Respiratory flex för alla prover utan virustarget och positiva resultat erhöles för alla prover med virustarget.

FluMist® Quadrivalent, ett levande försvagat vaccin som tillförs i form av nässpray innehållande två influensa A- och två influensa B-vaccinvirusstammar, genererade som förväntat positiva resultat för influensa A och influensa B och negativa resultat för alla övriga targets när endast FluMist® testades.

Dessutom identifierades luktsnus som potentiellt interfererande ämne för cobas® Respiratory flex eftersom ogiltiga resultat genererades när luktsnus testades vid 0,1 % (vikt/volym) utan virustarget och negativa/ogiltiga resultat observerades när prover med virustargets testades.

Tabell 30 Läkemedelsföreningar testade för interferens med cobas® Respiratory flex

Generiskt läkemedelsnamn	Aktiv substans	Koncentration
AXOTIDE Diskus multidos 250 mcg	Flutikasonpropionat	0,167 mg/ml
BACTROBAN nässalva	Mupirocin	0,20 mg/ml
BUDESONID Sandoz nässpray 64 mcg	Budesonid	0,039 mg/ml
CEPACOL Extra Strength Sore Throat	Bensokain	5 mg/ml
Chloraseptic Max	Fenol	0,47 mg/ml
FLUMIST® Quadrivalent	Levande försvagade influensa A- och B-virus	50 000 000 FFU/ml
Heel Luffeel nässpray	<i>Luffa operculata</i>	2,99 mg/ml
	<i>Thryallis glauca</i>	2,99 mg/ml
	Histaminum	1,5 mg/ml
	Svavel	1,5 mg/ml
NASIVIN Pur spray 0,05 %	Oxymetazolin	0,011 mg/ml
OBRACIN inj-lösning 40 mg/ml	Tobramycin	0,018 mg/ml
RELENZA Disk 5 mg	Zanamivir	0,0015 mg/ml
TAMIFLU kapsel 75 mg	Oseltamivir	0,0073 mg/ml
Luktsnus	Nikotin	0,1 % vikt/volym
Vaselin	Petroleumgelé	1 % vikt/volym
VICKS VapoRub	Eukalyptusolja och mentol	1 % vikt/volym
XYLOCAIN spray 10 %	Lidokain	2,68 mg/ml

Coinfektion (kompetitiv interferens)

För att bedöma potentiell kompetitiv interferens mellan virustargets testades totalt 30 paneler bestående av olika kombinationer av cobas® Respiratory flex-targets. Detta inkluderar kombinationer av alla medicinskt relevanta coinfectioner i luftvägarna enligt listan i Tabell 31. Tolv replikat testades med ett eller två virustargets vid $\sim 3 \times \text{LoD}$ som blandades med ett target vid hög koncentration ($1,0\text{E}+06$ enheter/ml). Inget av de targets som förekom vid mycket hög koncentration interfererade med detektionen av övriga virustargets vid låga koncentrationsnivåer.

Tabell 31 Kombinationer som testats för potentiell kompetitiv inhibition

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

Felfrekvens inom hela systemet

Felfrekvensen inom hela systemet för cobas® Respiratory flex bestämdes genom testning av 100 replikat av negativ simulerad klinisk matris spikat med virustarget. De här proverna testades vid en koncentration på $\sim 3 \times \text{LoD}$. Resultaten i den här studien fastställde att samtliga replikat var giltiga och positiva för motsvarande virustargets, vilket gav en felfrekvens inom hela systemet på 0 % (övre ensidigt 95-procentigt konfidensintervall 2,95 %).

Korskontamination

Nivån för korskontamination för cobas® Respiratory flex bestämdes genom testning av 480 replikat av negativ simulerad klinisk matris och 430 replikat av en SARS-CoV-2-panel med hög titer vid ungefär $6,50\text{E}+08$ partiklar/ml. Sammanlagt fem körningar utfördes på cobas® 6800/8800 Systems och 25 körningar utfördes på cobas® 5800 Systems med positiva och negativa prover i en checkerboard-konfiguration. Samtliga 480 replikat av det negativa provet var negativt, vilket gav en korskontaminationsnivå på 0 % (övre ensidigt 95-procentigt konfidensintervall 0,62 %).

Utvärdering av klinisk prestanda

Den kliniska prestandan för cobas® Respiratory flex på cobas® 5800/6800/ 8800 Systems utvärderades jämfört med FDA 510(k)-godkända och CE-märkta jämförande tester i nasofaryngeala pinnprover (NPS) från symptomatiska patienter. Provuppsättningen bestod av en kombination av prospektiva prover som varit frusna före testning med cobas® Respiratory flex (prospektiva prover) och retrospektiva arkiverade kliniska prover som samlats in i UTM-RT® eller UVT.

Totalt 1 439 nasofaryngeala pinnprover inkluderades i studien (884 prospektiva och 555 arkiverade) varav 1 360 kunde testas (824 prospektiva och 536 arkiverade), och slutligen var 1 306 (792 prospektiva och 514 arkiverade) möjliga att utvärdera. cobas® Respiratory flex uppvisade god klinisk prestanda; den totala punktskattningen av överensstämmelse för positiv procentandel (PPA) respektive överensstämmelse för negativ procentandel (NPA) mellan cobas® Respiratory flex och respektive jämförande tester sammanfattas i Tabell 32.

Tabell 32 Sammanfattning av överensstämmelseanalys mellan cobas® Respiratory flex och jämförande tester

Targetvirus	Provkategori	PPA (a/a+b)	PPA 95 % CI	NPA (c/c+d)	NPA 95 % CI	OPA (a+d/N)	OPA 95 % CI
Influensa A	Prospektiva	100,0 % (8/8)	(67,6 %, 100,0 %)	99,5 % (779/783)	(98,7 %, 99,8 %)	99,5 % (787/791)	(98,7 %, 99,8 %)
Influensa A	Arkiverade	100,0 % (44/44)	(92,0 %, 100,0 %)	98,2 % (331/337)	(96,2 %, 99,2 %)	98,4 % (375/381)	(96,6 %, 99,3 %)
Influensa A	Totalt	100,0 % (52/52)	(93,1 %, 100,0 %)	99,1 % (1 110/1 120)	(98,4 %, 99,5 %)	99,1 % (1 162/1 172)	(98,4 %, 99,5 %)
Influensa B	Prospektiva	100,0 % (1/1)	(20,7 %, 100,0 %)	100,0 % (791/791)	(99,5 %, 100,0 %)	100,0 % (792/792)	(99,5 %, 100,0 %)
Influensa B	Arkiverade	100,0 % (8/8)	(67,6 %, 100,0 %)	99,4 % (361/363)	(98,0 %, 99,8 %)	99,5 % (369/371)	(98,1 %, 99,9 %)
Influensa B	Totalt	100,0 % (9/9)	(70,1 %, 100,0 %)	99,8 % (1 152/1 154)	(99,4 %, 100,0 %)	99,8 % (1 161/1 163)	(99,4 %, 100,0 %)
RSV	Prospektiva	33,3 % (1/3)	(6,1 %, 79,2 %)	100,0 % (789/789)	(99,5 %, 100,0 %)	99,7 % (790/792)	(99,1 %, 99,9 %)
RSV	Arkiverade	100,0 % (47/47)	(92,4 %, 100,0 %)	99,4 % (333/335)	(97,8 %, 99,8 %)	99,5 % (380/382)	(98,1 %, 99,9 %)
RSV	Totalt	96,0 % (48/50)	(86,5 %, 98,9 %)	99,8 % (1 122/1 124)	(99,4 %, 100,0 %)	99,7 % (1 170/1 174)	(99,1 %, 99,9 %)
SARS-CoV-2	Prospektiva	97,4 % (76/78)	(91,1 %, 99,3 %)	98,2 % (701/714)	(96,9 %, 98,9 %)	98,1 % (777/792)	(96,9 %, 98,8 %)
SARS-CoV-2	Arkiverade	100,0 % (47/47)	(92,4 %, 100,0 %)	0/0	Ej beräkningsbart	100,0 % (47/47)	(92,4 %, 100,0 %)
SARS-CoV-2	Totalt	98,4 % (123/125)	(94,4 %, 99,6 %)	98,2 % (701/714)	(96,9 %, 98,9 %)	98,2 % (824/839)	(97,1 %, 98,9 %)
Adenovirus	Prospektiva	100,0 % (2/2)	(34,2 %, 100,0 %)	99,6 % (785/788)	(98,9 %, 99,9 %)	99,6 % (787/790)	(98,9 %, 99,9 %)
Adenovirus	Arkiverade	100,0 % (37/37)	(90,6 %, 100,0 %)	95,6 % (328/343)	(92,9 %, 97,3 %)	96,1 % (365/380)	(93,6 %, 97,6 %)
Adenovirus	Totalt	100,0 % (39/39)	(91,0 %, 100,0 %)	98,4 % (1 113/1 131)	(97,5 %, 99,0 %)	98,5 % (1 152/1 170)	(97,6 %, 99,0 %)

Targetvirus	Provkategori	PPA (a/a+b)	PPA 95 % CI	NPA (c/c+d)	NPA 95 % CI	OPA (a+d/N)	OPA 95 % CI
Humant metapneumovirus	Prospektiva	90,9 % (10/11)	(62,3 %, 98,4 %)	99,9 % (780/781)	(99,3 %, 100,0 %)	99,7 % (790/792)	(99,1 %, 99,9 %)
Humant metapneumovirus	Arkiverade	97,7 % (42/43)	(87,9 %, 99,6 %)	99,7 % (334/335)	(98,3 %, 99,9 %)	99,5 % (376/378)	(98,1 %, 99,9 %)
Humant metapneumovirus	Totalt	96,3 % (52/54)	(87,5 %, 99,0 %)	99,8 % (1 114/1 116)	(99,3 %, 100,0 %)	99,7 % (1 166/1 170)	(99,1 %, 99,9 %)
Enterovirus och rhinovirus	Prospektiva	77,0 % (47/61)	(65,1 %, 85,8 %)	99,2 % (725/731)	(98,2 %, 99,6 %)	97,5 % (772/792)	(96,1 %, 98,4 %)
Enterovirus och rhinovirus	Arkiverade	96,9 % (31/32)	(84,3 %, 99,4 %)	96,8 % (332/343)	(94,3 %, 98,2 %)	96,8 % (363/375)	(94,5 %, 98,2 %)
Enterovirus och rhinovirus	Totalt	83,9 % (78/93)	(75,1 %, 90,0 %)	98,4 % (1 057/1 074)	(97,5 %, 99,0 %)	97,3 % (1 135/1 167)	(96,2 %, 98,1 %)
Vanliga humana coronavirus (229E, HKU1, NL63, OC43)	Prospektiva	90,0 % (18/20)	(69,9 %, 97,2 %)	99,9 % (771/772)	(99,3 %, 100,0 %)	99,6 % (789/792)	(98,9 %, 99,9 %)
Vanliga humana coronavirus (229E, HKU1, NL63, OC43)	Arkiverade	98,4 % (63/64)	(91,7 %, 99,7 %)	91,0 % (283/311)	(87,3 %, 93,7 %)	92,3 % (346/375)	(89,1 %, 94,6 %)
Vanliga humana coronavirus (229E, HKU1, NL63, OC43)	Totalt	96,4 % (81/84)	(90,0 %, 98,8 %)	97,3 % (1 054/1 083)	(96,2 %, 98,1 %)	97,3 % (1 135/1 167)	(96,2 %, 98,1 %)
Parainfluensavirus 1	Prospektiva	0/0	Ej beräkningsbart	100,0 % (792/792)	(99,5 %, 100,0 %)	100,0 % (792/792)	(99,5 %, 100,0 %)
Parainfluensavirus 1	Arkiverade	100,0 % (40/40)	(91,2 %, 100,0 %)	97,6 % (327/335)	(95,4 %, 98,8 %)	97,9 % (367/375)	(95,8 %, 98,9 %)
Parainfluensavirus 1	Totalt	100,0 % (40/40)	(91,2 %, 100,0 %)	99,3 % (1 119/1 127)	(98,6 %, 99,6 %)	99,3 % (1 159/1 167)	(98,7 %, 99,7 %)
Parainfluensavirus 2	Prospektiva	100,0 % (2/2)	(34,2 %, 100,0 %)	100,0 % (790/790)	(99,5 %, 100,0 %)	100,0 % (792/792)	(99,5 %, 100,0 %)
Parainfluensavirus 2	Arkiverade	100,0 % (44/44)	(92,0 %, 100,0 %)	98,5 % (330/335)	(96,6 %, 99,4 %)	98,7 % (374/379)	(96,9 %, 99,4 %)
Parainfluensavirus 2	Totalt	100,0 % (46/46)	(92,3 %, 100,0 %)	99,6 % (1 120/1 125)	(99,0 %, 99,8 %)	99,6 % (1 166/1 171)	(99,0 %, 99,8 %)
Parainfluensavirus 3	Prospektiva	100,0 % (5/5)	(56,6 %, 100,0 %)	100,0 % (787/787)	(99,5 %, 100,0 %)	100,0 % (792/792)	(99,5 %, 100,0 %)
Parainfluensavirus 3	Arkiverade	95,3 % (41/43)	(84,5 %, 98,7 %)	99,7 % (336/337)	(98,3 %, 99,9 %)	99,2 % (377/380)	(97,7 %, 99,7 %)
Parainfluensavirus 3	Totalt	95,8 % (46/48)	(86,0 %, 98,8 %)	99,9 % (1 123/1 124)	(99,5 %, 100,0 %)	99,7 % (1 169/1 172)	(99,3 %, 99,9 %)
Parainfluensavirus 4	Prospektiva	100,0 % (1/1)	(20,7 %, 100,0 %)	100,0 % (791/791)	(99,5 %, 100,0 %)	100,0 % (792/792)	(99,5 %, 100,0 %)
Parainfluensavirus 4	Arkiverade	97,3 % (36/37)	(86,2 %, 99,5 %)	98,3 % (337/343)	(96,2 %, 99,2 %)	98,2 % (373/380)	(96,2 %, 99,1 %)
Parainfluensavirus 4	Totalt	97,4 % (37/38)	(86,5 %, 99,5 %)	99,5 % (1 128/1 134)	(98,9 %, 99,8 %)	99,4 % (1 165/1 172)	(98,8 %, 99,7 %)

Obs: a = antalet prover där både cobas® Respiratory flex och jämförande tester är positiva; b = antalet prover där cobas® Respiratory flex är negativt och jämförande test är positivt; c = antalet prover där cobas® Respiratory flex är positivt och jämförande test är negativt; d = antalet prover där både cobas® Respiratory flex och det jämförande testet är negativa; N = totalt antal parade prover. PPA: överensstämmelse för positiv procentandel. NPA: överensstämmelse för negativ procentandel. OPA: total procentuell överensstämmelse.

RSV: respiratoriskt syncytialvirus; SARS-CoV-2: allvarligt akut respiratoriskt syndrom-coronavirus 2.

Totalt 140 resultat visade avvikelse mellan **cobas**® Respiratory flex och respektive jämförande test; av dessa var 113 resultat positiva med **cobas**® Respiratory flex och negativa med jämförande test, medan 27 resultat var negativa med **cobas**® Respiratory flex och positiva med jämförande test. Analys av avvikande resultat för de 113 prover som var positiva med **cobas**® Respiratory flex efter ytterligare testning av proverna med en alternativ 510(k)-godkänd och CE-märkt analys och/eller DNA-sekvensering av amplicon bekräftade förekomst av targetorganismer i 104 prover. För återstående 9 prover var en avvikelseanalys inte möjlig på grund av begränsad provvolym. Den stora majoriteten (96/113, 85,0 %) av dessa avvikande resultat med **cobas**® Respiratory flex var sannolikt prover med låg titer (Ct > 30) (vid eller omkring LoD för kandidaten och jämförande analyser), där differenser mellan analytiska LoD mellan metoder ofta kan leda till avvikelser.

Av de 27 prover som var negativa med **cobas**® Respiratory flex var avvikelseanalys inte möjlig för 1 prov på grund av begränsad provvolym. Avvikande analytestning utfördes på återstående 26 prover som var negativa med **cobas**® Respiratory flex med ett alternativt 510(k)-godkänt och CE-märkt NAAT (nukleinsyraamplifieringstest). Avvikelseanalysen bekräftade de initiala resultaten för **cobas**® Respiratory flex i 16 prover och bekräftade resultaten för jämförande test i 10 prover.

Tabell 33 visar fall av flerfaldig virusdetektion med **cobas**® Respiratory flex. Den mest frekvent identifierade kombinationen (hittades i nio prover) var en kombination av adenovirus och rhinovirus/enterovirus. Av dessa detekterades sex prover också av ett jämförande test.

Tabell 33 Flerfaldig virusdetektion (≥ 3 fall) med **cobas**® Respiratory flex

Analyt 1	Analyt 2	Flerfaldiga detektioner totalt	Antal prover med falskt positiva detektioner	Falskt positiva analyter
Adenovirus	Rhinovirus/enterovirus	9	3	Rhinovirus/enterovirus (1), adenovirus (2)
Respiratoriskt syncytialvirus	Rhinovirus/enterovirus	8	3	Rhinovirus/enterovirus (2), respiratoriskt syncytialvirus (1)
Adenovirus	Respiratoriskt syncytialvirus	6	5	Adenovirus (5)
Humant parainfluenza 1	Rhinovirus/enterovirus	6	3	Rhinovirus/enterovirus (1), humant parainfluenza 1 (2)
Coronavirus	Influensa A	5	3	Influensa A (1), coronavirus (2)
Coronavirus	Respiratoriskt syncytialvirus	5	4	Coronavirus (4), respiratoriskt syncytialvirus (1)
Coronavirus	Rhinovirus/enterovirus	5	4	Coronavirus (4), rhinovirus/enterovirus (1)
Adenovirus	Coronavirus	4	2	Adenovirus (2)
Adenovirus	Humant metapneumovirus	3	1	Adenovirus (1)
Coronavirus	Humant metapneumovirus	3	1	Coronavirus (1)
Coronavirus	Humant parainfluenza 3	3	2	Coronavirus (2)
Coronavirus	SARS-CoV-2	3	1	Coronavirus (1)
Humant parainfluenza 1	Influensa A	3	2	Humant parainfluenza 1 (2)

Obs! Falskt positivt innebär att ett prov detekteras med **cobas**® Respiratory flex men inte detekteras med ett jämförande test.

Ytterligare information

Viktiga testegenskaper

Provtyp	Nasofaryngeala pinnprover som har samlats in i Copan UTM-RT® System eller BD™ UVT System eller motsvarande utspädda i cobas® MIS
Mängd prov som krävs	1,2 ml (0,4 ml patientprov utspädd i 0,8 ml cobas® MIS)
Provbearbetningsvolym	0,85 ml

Symboler

Följande symboler används vid märkning av Roche PCR diagnostiska produkter.

Tabell 34 Symboler som används vid märkning av Roche PCR diagnostiska produkter

 Age/DOB	Ålder eller födelsedatum		Produkt ej avsedd för patientnära testning	 QS IU/PCR	QS IU per PCR-reaktion, använd antalet internationella enheter (IU) för QS per PCR-reaktion vid beräkning av resultaten.
 SW	Stödprogramvara		Produkt ej avsedd för självtestning	 SN	Serienummer
 Assigned Range [copies/mL]	Tilldelat intervall (kopior/mL)		Distributör (Obs! Det tillämpliga landet/regionen kan vara betecknat nedanför symbolen.)	 Site	Plats
 Assigned Range [IU/mL]	Tilldelat intervall (IU/mL)		Får ej återanvändas	 Procedure Standard	Standardprocedur
 EC REP	Auktoriserad representant i Europeiska gemenskapen		Kvinna	 STERILE EO	Steriliserad med etylenoxid
 BARCODE	Streckkodsdatablad		Endast för IVD-prestandautvärdering		Förvaras mörkt
 LOT	Partikod	 GTIN	GTIN-nummer		Temperaturgräns
	Biologisk risk		Importör	 TDF	Testdefinitionsfil
 REF	Katalognummer	 IVD	Medicinteknisk produkt för <i>in vitro</i> -diagnostik		Denna sida upp
	CE-märkning om överensstämmelse: den här enheten uppfyller alla tillämpliga krav för CE-märkning av en medicinteknisk produkt för <i>in vitro</i> -diagnostik	 LLR	Lägre gräns för tilldelat intervall	 Procedure UltraSensitive	Ultrasensitiv procedur
 Collect Date	Provtagningsdatum		Man	 UDI	Unikt enhets-ID
	Se bruksanvisningen		Tillverkare	 ULR	Övre gräns för tilldelat intervall
	Innehåller tillräckligt med reagens för <n> analyser	 CONTROL -	Negativ kontroll	 Urine Fill Line	Urinfyllnadsnivå
 CONTENT	Utrustningen innehåller		Icke-steril	 Rx Only	Endast USA: Särskilda nationella regler kan gälla för försäljning av den här enheten.
 CONTROL	Kontroll		Patientens namn		Utgångsdatum
	Tillverkningsdatum		Patientnummer		
	Produkt för patientnära testning		Öppna här		
	Produkt för självtestning	 CONTROL +	Positiv kontroll		
		 QS copies / PCR	QS-kopior per PCR-reaktion, använd antalet QS-kopior per PCR-reaktion vid beräkning av resultaten.		

Teknisk support

Om du behöver teknisk support kontaktar du en representant från Roche via:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Tillverkare och importör

Tabell 35 Tillverkare och importör



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

Tillverkad i USA



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Varumärken och patent

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

Copyright

©2024 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Referenser

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

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

Revidering av dokumentet

Information om revidering av dokumentet	
Doc. Rev. 1.0 09/2024	Första publicering.

Sammanfattningen av säkerhets- och prestandarapporten finns på följande länk: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>