

Real Time PCR Detection Kit

Respiratory Virus Extended Mix for BD MAX™ System
Bruksanvisning

CE IVD
2797

Denna bruksanvisning gäller för följande referenser:

PRODUKT	REFERENS
VIASURE <i>Respiratory Virus Extended Mix</i> Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System	444221

Tabell A1. Referens för produkt som ska användas med BD MAX™ System.

EN For download IFUS from other languages, please enter in **certest.es/viasure/labeling**. Once you be there, please following the instructions for access to the language that you need. If you need additional information, please contact: viasure@certest.es.

BG За да изтеглите IFUS на други езици, моля, отидете на **certest.es/viasure/labeling**. След това следвайте инструкциите, за да получите достъп до необходимия ви език. Ако имате нужда от допълнителна информация, моля, свържете се с: viasure@certest.es.

CS Chcete-li si stáhnout IFUS v jiných jazycích, přejděte na stránku **certest.es/viasure/labeling**. Jakmile se tam dostanete, postupujte podle pokynů pro přístup k požadovanému jazyku. Pokud potřebujete další informace, kontaktujte prosím: viasure@certest.es.

DA Hvis du vil downloade IFUS på andre sprog, kan du gå til **certest.es/viasure/labeling**. Når du er der, skal du følge instruktionerne for at få adgang til det sprog, du har brug for. Hvis du har brug for yderligere oplysninger, kan du kontakte: viasure@certest.es.

DE Um den IFUS in anderen Sprachen herunterzuladen, gehen Sie bitte zu **certest.es/viasure/labeling**. Wenn Sie dort sind, folgen Sie den Anweisungen, um auf die gewünschte Sprache zuzugreifen. Wenn Sie weitere Informationen benötigen, wenden Sie sich an: viasure@certest.es.

EL Για να κατεβάσετε το IFUS σε άλλες γλώσσες, μεταβείτε στη διεύθυνση **certest.es/viasure/labeling**. Μόλις φτάσετε εκεί, ακολουθήστε τις οδηγίες για να αποκτήσετε πρόσβαση στη γλώσσα που χρειάζεστε. Εάν χρειάζεστε πρόσθετες πληροφορίες, επικοινωνήστε με τη διεύθυνση: viasure@certest.es.

ES Para descargar las IFUS en otros idiomas, por favor, entre en **certest.es/viasure/labeling**. Una vez esté allí, siga las instrucciones para acceder al idioma que necesite. Si necesita información adicional, contacte: viasure@certest.es.

FR Pour télécharger l'IFUS dans d'autres langues, veuillez vous rendre sur **certest.es/viasure/labeling**. Une fois sur place, suivez les instructions pour accéder à la langue dont vous avez besoin. Si vous avez besoin d'informations supplémentaires, contactez: viasure@certest.es.

HR Za preuzimanje IFUS-a s drugih jezika unesite **certest.es/viasure/labeling**. Kada ste tamo, slijedite upute za pristup jeziku koji vam je potreban. Ako trebате dodatne informacije, obratite se na: viasure@certest.es.

HU Az IFUS más nyelveken történő letöltéséhez kérjük, látogasson el a **certest.es/viasure/labeling** weboldalra. Ha ott van, kövesse az utasításokat a kívánt nyelv eléréséhez. Ha további információra van szüksége, kérjük, forduljon a következő címre: viasure@certest.es.

IT Per scaricare l'IFUS in altre lingue, vai su **certest.es/viasure/labeling**. Una volta che sei lì, segui le istruzioni per accedere alla lingua di cui hai bisogno. Se hai bisogno di ulteriori informazioni, contatta: viasure@certest.es.

LT Norėdami atsisiųsti IFUS kitomis kalbomis, eikite į **certest.es/viasure/labeling**. Ten atlikite nurodymus, kad pasiektumėte reikiamą kalbą. Jei reikia papildomos informacijos, kreipkitės adresu: viasure@certest.es.

LV Lai lejupielādētu IFUS citās valodās, lūdzu, apmeklējiet **certest.es/viasure/labeling**. Pēc tam izpildiet norādījumus, lai piekļūtu vajadzīgajai valodai. Ja nepieciešama papildu informācija, lūdzu, sazinieties ar: viasure@certest.es.

NB For å laste ned IFUS fra andre språk, gå inn på certest.es/viasure/labeling. Når du er der, kan du følge instruksjonene for å få tilgang til det språket du trenger. Hvis du trenger ytterligere informasjon, kan du kontakte: viasure@certest.es.

PT Para baixar o IFUS em outros idiomas europeus, acesse **certest.es/viasure/labeling**. Uma vez lá, siga as instruções para acessar o idioma que você precisa. Se você precisar de informações adicionais, entre em contato: viasure@certest.es.

RO Pentru a descărca IFUS în alte limbi, vă rugăm să accesați **certest.es/viasure/labeling**. Accesat site-ul, urmați instrucțiunile pentru a selecta limba necesară. Pentru informații suplimentare, contactați: viasure@certest.es.

SV För att ladda ner IFUS från andra språk, vänligen gå in på **certest.es/viasure/labeling**. När du är där följer du instruktionerna för att få tillgång till det språk du behöver. Om du behöver ytterligare information, vänligen kontakta: viasure@certest.es.

SK Ak si chcete stiahnuť IFUS v iných jazykoch, prejdite na stránku **certest.es/viasure/labeling**. Keď sa tam dostanete, postupujte podľa pokynov a získajte prístup k požadovanému jazyku. Ak potrebujete ďalšie informácie, obráťte sa na: viasure@certest.es.

TR IFUs'u diğer dillerden indirmek için lütfen **certest.es/viasure/labeling** adresine girin. Oraya girdikten sonra, lütfen ihtiyacınız olan dile erişim için talimatları takip edin. Daha fazla bilgiye ihtiyacınız varsa, lütfen viasure@certest.es adresinden iletişime geçin.

FI Lataa suomeksi turvallinen käyttöopas osoitteesta **certest.es/viasure/labeling**. Kun olet siellä, seuraa ohjeita. Jos tarvitset lisätietoja, ota yhteyttä: viasure@certest.es.

Se **certest.es/viasure/labeling** om ditt språk inte finns med i listan. Kontakta viasure@certest.es om ditt språk inte finns med på webbplatsen.

Obs: Användaren ska meddela tillverkaren och den behöriga myndigheten i användarens eller patientens medlemsstat i händelse av ett allvarligt tillbud kopplat till produkten.

Innehåll

1.	Avsett syfte.....	6
2.	Sammanfattning och förklaring.....	6
3.	Procedurprincip	9
4.	Medföljande reagenser.....	10
5.	Reagenser och utrustning som ska tillhandahållas av användaren.....	10
6.	Transport, förvaring och användning	11
7.	Försiktighetsåtgärder.....	12
8.	Testprocedur	14
8.1.	Insamling, förvaring och transport av prover	14
8.2.	Provberedning och NA-extraktion	15
8.3.	PCR-protokoll.....	15
8.3.1.	Skapa PCR-testprogram för VIASURE <i>Respiratory Virus Extended Mix</i> Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System	15
8.3.2.	Installation av BD MAX™-ställ.....	21
8.3.3.	Inställning av BD MAX™-instrument.....	23
8.3.4.	BD MAX™-resultatrapport	23
9.	Resultattolkning	24
10.	Testets begränsningar.....	28
11.	Kvalitetskontroll.....	30
12.	Egenskaper för analytisk prestanda	30
12.1.	Analytisk linjäritet.....	30
12.2.	Analytisk sensitivitet. Detektionsgräns (LoD)	32
12.3.	Mätintervall.....	34
12.4.	Noggrannhet	34
12.4.1.	Riktighet (sanningsenlighet).....	34
12.4.2.	Precision.....	40
12.5.	Carry-over	45
12.6.	Felfrekvens för hela systemet	46

12.7.	Analytisk specificitet och reaktivitet.....	46
12.7.1.	Analytisk specificitet.....	46
12.7.2.	Analytisk reaktivitet.....	52
12.8.	Metrologisk spårbarhet.....	55
13.	Kliniska prestandaegenskaper.....	55
Bibliografi.....		57
Symboler för IVD-komponenter och reagenser.....		59
Varumärken.....		59

SVENSKA

1. Avsett syfte

VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System är ett automatiserat RT-qPCR-test utformat för samtidig kvalitativ detektion av RNA/DNA från SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B, RSV (typ A och B), parainfluenza (typ 1, 2, 3 och 4), humant coronavirus (229E, NL63, HKU1 och OC43), metapneumovirus och adenovirus i nasofaryngeala svabbar från patienter som av sjukvårdspersonal bedöms ha en luftvägsinfektion. Detta test är avsett att användas som en hjälp för diagnostik av infektion med de mikroorganismer som nämns ovan i kombination med patientens kliniska tecken och symtom samt epidemiologiska riskfaktorer. Positiva resultat indikerar att målnukleinsyror (NA) förekommer, men utesluter inte förekomst av andra patogener som inte detekteras av testet. Negativa resultat utesluter inte förekomst av mål-NA och ska inte användas som den enda grunden för beslut om behandling eller annan patienthantering. Analysen använder BD MAX™ System för automatiserad extraktion av RNA/DNA och efterföljande RT-qPCR som använder medföljande reagenser kombinerade med universella reagenser och engångsartiklar för BD MAX™ System. RNA/DNA extraheras från prover. Komplementärt DNA (cDNA) syntetiseras och DNA/cDNA amplifieras med hjälp av RT-qPCR och detekteras med hjälp av specifika primrar och fluorescerande reporterfärgprober för SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B, RSV (typ A och B), parainfluenza (typ 1, 2, 3 och 4), humant coronavirus (229E, NL63, HKU1 och OC43), metapneumovirus och adenovirus.

Produkten är avsedd att användas av kvalificerad och utbildad klinisk laboratoriepersonal som specifikt har instruerats och utbildats i tekniker med realtids-PCR och diagnostiska *in vitro*-förfaranden (inklusive utbildning om realtids-PCR-instrument (termocykler) och system för nukleinsyraextraktion).

2. Sammanfattning och förklaring

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, eller SARS-CoV-2 som det vanligen kallas, är det luftvägsvirus som uppstod i slutet av 2019 och som orsakar sjukdomen COVID-19. Denna sjukdom karaktäriserades senare som en global pandemi av WHO (Fernández-Pérez et al., 2021; Hu et al., 2021; WHO | World Health Organization, 2023a). Detta nya coronavirus är ett enkelsträngat RNA-virus som ingår i familjen *Coronaviridae*, släktet beta (Fernández-Pérez et al., 2021). SARS-CoV-2-infektion kan drabba både vuxna och barn, även om personer över 60 år och personer med underliggande sjukdom är mer benägna att drabbas av en allvarligare form av COVID-19 (WHO | World Health Organization, 2023a). Infektionen kan vara asymtomatisk eller ge upphov till flera symtom med låg till hög intensitet och allvarlighetsgrad, mycket likt influensa (CDC |, 2023; Safiabadi Tali et al., 2021).

Influensa är en akut luftvägsinfektion som orsakas av influensaviruset, vilket påverkar andningsvägarna och cirkulerar över hela världen (Uyeki et al., 2022; WHO | World Health Organization, 2023b). Säsongsinfluensa orsakas särskilt av de säsongsbundna influensavirusen A och B, som båda ligger bakom de återkommande epidemier som normalt uppträder under vinterhalvåret i tempererade klimat och året runt i tropiska områden (Tyrrell et al., 2021; Uyeki et al., 2022; WHO | World Health Organization, 2023b). Influenzavirus, som ingår i familjen *Orthomyxoviridae*, är åttasegmenterade, negativt enkelsträngade RNA-virus som kodar för 12 virusproteiner (Krammer et al., 2018; Uyeki et al., 2022). Virushöljet, som härstammar från värdcellens plasmamembran, består av ett dubbelt lipidlager som innehåller de transmembrana proteinerna hemagglutinin (HA), neuraminidas (NA), viralt nukleoprotein (NP), matrisprotein (M1) och membranprotein (M2) (Krammer et al., 2018).

Respiratory syncytial virus (RSV) är ett annat luftvägs- och säsongsvirus som drabbar de nedre luftvägarna i alla åldersgrupper (WHO | World Health Organization, n.d.). Detta enkelsträngade, icke-segmenterade RNA-virus med negativ polaritet, som tillhör familjen *Pneumoviridae*, är känt för att främst drabba småbarn under 2 år, men kan också orsaka allvarlig sjukdom hos vuxna över 65 år och/eller personer med nedsatt immunförsvar eller specifika samsjukligheter (Abu-Raya et al., 2023; Bergeron & Tripp, 2021; WHO | World Health Organization, n.d.).

Diagnostiken av nämnda luftvägssjukdomar är utmanande, eftersom de vanligtvis har likartade symtom (Uyeki et al., 2022). Noggrann diagnos är därför avgörande, inte bara för att fastställa sjukdomens orsak, utan också för att förutse epidemiska/pandemiska vågor och för att minska den kollaterala inverkan på hälso- och sjukvården och de ekonomiska systemen (Safiabadi Tali et al., 2021; Uyeki et al., 2022). Det finns många typer av diagnostiska tester (snabbtest vid vårdcentral eller självtest för antigen-detektion), men RT-PCR är känsligare och mer specifikt och möjliggör samtidig detektion av många cirkulerande luftvägsvirus, vilket minskar diagnostiktiden (Uyeki et al., 2022).

Sjukdom i de nedre luftvägarna orsakar cirka fyra miljoner dödsfall årligen världen över. En mängd olika virus kan hållas ansvariga för detta, varav ett är *coronavirus*, som tillhör familjen *Coronaviridae* (Friedman et al., 2018). Dessa globalt förekommande virus är stora, höljeförsedda virus som innehåller ett enkelsträngat RNA-genom med positiv polaritet (Lim et al., 2016; Zeng et al., 2018). De är direkt relaterade till sjukdomar i luftvägarna, mag-tarmkanalen och centrala nervsystemet. Coronavirus kännetecknas av att de delas in i tre serotyper eller grupper. Grupp 1 och 2 avser coronavirus hos däggdjur, medan grupp 3 består av coronavirus hos fåglar. Vanliga humana coronavirus är stammarna HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 och HCoV-HKU1 (Zeng et al., 2018). HCoV är svåra att upptäcka med vanliga diagnostiska metoder eftersom de normalt samdetekteras med andra luftvägsvirus, såsom HRSV eller influensa (Gaunt et al., 2010). Med tanke på allt detta är realtids-PCR en av de föredragna metoderna för att diagnostisera coronavirus på grund av dess specificitet. Mer konkret används realtids-PCR med *N*-genen som mål för stammarna 229E, OC43 och NL63, samt *rep*-genen som mål för stammen HKU1.

Parainfluensavirus (PIV eller HPIV hos människa) ingår i familjen Paramyxoviridae och är genetiskt och antigenet klassificerade i fyra typer. Dessa virus kan leda till luftvägsinfektioner hos spädbarn, barn och vuxna, där typen av infektion och specifika symtom varierar beroende på typ. HPIV-1 och HPIV-2 orsakar båda sjukdomar i de övre och nedre luftvägarna, såsom förkylning och krupp. HPIV-1 förekommer oftast hos barn. HPIV-3 är oftare kopplat till sjukdomar i de nedre luftvägarna, såsom bronkiolit, bronkit och lunginflammation. HPIV-4 uppmärksammas mindre ofta, men kan ändå orsaka milda till allvarliga luftvägssjukdomar (Henrickson, 2003). Parainfluensavirus är medelstora, höljeförsedda virus, och deras genom är organiserat i en enkelsträngad RNA-molekyl med negativ polaritet som kodar för minst sex vanliga strukturella proteiner. Dessa virus bär två höljeglykoproteiner: HN, som innehåller både hemagglutinin- och neuraminidasaktivitet, och F som har fusionsaktivitet (Henrickson, 2003).

Virusodling i kombination med immunofluorescens är den traditionella diagnostiska metoden, men den är tidskrävande (Templeton et al., 2004). Antigendetektionstester används i stor utsträckning, men de är mindre känsliga och mindre specifika än andra diagnostiska verktyg, såsom Realtids-PCR-analyser (Jansen et al., 2011; Templeton et al., 2004), som för närvarande anses vara en av de bästa valbara metoderna.

Adenovirus tillhör familjen *Adenoviridae*, som är icke-höljeförsedda dubbelsträngade (dsDNA) virus (Datta, 2023; Ison & Hayden, 2016). Det finns mer än 50 immunologiskt distinkta humana adenovirusserotyper (Lynch & Kajon, 2016) som är klassificerade i 7 arter (adenovirus A till adenovirus G). De kan orsaka humaninfektioner, från luftvägssjukdomar (adenovirus E, C och vissa B-arter) till magtarminfektioner (huvudsakligen adenovirus A och F), urinvägsinfektioner (övriga adenovirus B-arter) och konjunktivit (adenovirus D) (Buckwalter et al., 2012; Datta, 2023). Överföring kan ske genom inandning av droppaerosol, direkt konjunktival inokulering, fekal-oral spridning eller exponering för infekterad vävnad eller blod (Ison & Hayden, 2016).

Humant metapneumovirus tillhör familjen *Paramyxoviridae* (Schuster & Williams, 2013) och är en viktig orsak till infektioner i de övre och nedre luftvägarna. Metapneumovirus är ett höljeförsett, enkelsträngat RNA-virus med negativ polaritet. Kliniska symtom på metapneumovirus inkluderar hosta, feber, nästäppa och andnöd, och kan utvecklas till bronkiolit eller lunginflammation (Uddin & Thomas, 2020). Metapneumovirus överförs huvudsakligen genom smittsamma luftburna droppar och det har rapporterats vara det näst vanligaste viruset vid luftvägsinfektioner. Barn under fem år är de som är mest mottagliga för infektionen (Schuster & Williams, 2013).

En diagnos kan vara problematisk eftersom flera olika patogener kan orsaka akuta luftvägsinfektioner med liknande kliniska symtom. De identifierades initialt genom cellodling, men diagnostik med denna metod är tidskrävande eftersom det tar tid innan den cytopatiska effekten utvecklas. Serologiska tester kan vara användbara vid epidemiologiska undersökningar men har begränsat praktiskt värde för enskilda patienter (Datta, 2023; Ison & Hayden, 2016; Lynch & Kajon, 2016; Schuster & Williams, 2013). Därför är Realtids-(RT)-PCR för närvarande den metod som används för identifiering av adenovirus och metapneumovirus, på grund av dess höga känslighet och specificitet.

3. Procedurprincip

VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System är avsett för samtidig kvalitativ detektion av nukleinsyra från SARS-CoV-2, Influenza B, Influenza A, RSV (typ A och B), parainfluenza (typ 1, 2, 3 och 4), humant coronavirus (229E, NL63, HKU1 och OC43), metapneumovirus och adenovirus i nasofaryngeala svabbar. Detektionen är RT-qPCR i ett steg där omvänd transkription och efterföljande amplifiering av specifik målsekvens inträffar i samma reaktionsbrunn. Det isolerade RNA-målet transkriberas och genererar komplementärt DNA med hjälp av omvänt transkriptas. Efter att cDNA har syntetiserats eller DNA har isolerats utförs identifieringen av dessa mikroorganismer genom amplifiering av en konserverad region av generna *N* och *ORF1ab* hos SARS-CoV-2, *M*-genen (matrisprotein 1 (M1)) hos Influenza A/B, *HA*-genen hos Influenza A H1N1-subtypen, *N*-genen hos RSV (typ A och B), *HN*-genen hos parainfluenza (typ 1, 2 och 3), *F*-genen hos parainfluenza (typ 4), *N*-genen hos coronavirus (229E, NL63, HKU1 och OC43), *F*-genen hos metapneumovirus och *hexon*-genen hos adenovirus, med hjälp av specifika primrar och fluorescensmärkta prober.

VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System baseras på DNA-polymerasets 5'-exonukleasaktivitet. Under DNA-amplifieringen klyver detta enzym proben som är bunden till den komplementära DNA-sekvensen, vilket separerar quencher-färgen från rapportören. Denna reaktion genererar en ökning av fluorescenssignalen som är proportionell mot mängden av målmall. Denna fluorescens mäts på BD MAX™ System.

VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System innehåller i varje rör alla nödvändiga komponenter för en realtids-PCR-analys (specifika primrar/prober, dNTP, buffert, polymeras och retrotranskriptas) i ett stabiliserat¹ format, samt en **endogen intern kontroll (EIC)** (human *RNAas P*-gen) för att följa provets integritet, övervaka extraktionsprocessen och/eller utesluta hämning av polymerasaktiviteten. Humana housekeeping-gener är involverade i grundläggande cellfunktioner och förväntas därför förekomma i alla kärnförsedda humanceller och bibehålls på relativt konstanta uttrycksnivåer.

	Mål	Kanal	Gen
<i>Respiratory Virus Mix I</i>	SARS-CoV-2	475/520	<i>N</i> -gen och <i>ORF1ab</i> -gen
	Influenza B	530/565	<i>M1</i> -gen
	Influenza A	585/630	<i>M1</i> -gen och <i>HA</i> -gen
	RSV (A/B)	630/665	<i>N</i> -gen
	Endogen intern kontroll (EIC)	680/715	Humant <i>RNAas P</i> -gen
<i>Respiratory Virus Mix II</i>	Parainfluenza (typ 1, 2 och 3)	475/520	<i>HN</i> -gen
	Parainfluenza (typ 4)		<i>F</i> -gen

¹ Observera att termerna "stabiliserad" och "frystorkad" används utan åtskillnad och som synonymer i hela dokumentet.

	Coronavirus (229E, NL63, HKU1 och OC43)	530/565	<i>N</i> -gen
	Metapneumovirus	585/630	<i>F</i> -gen
	Adenovirus	630/665	<i>Hexon</i> -gen
	Endogen intern kontroll (EIC)	680/715	Humant <i>RNas P</i> -gen

Tabell 1. Mål, kanal och gener.

4. Medföljande reagenser

VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System omfattar följande material och reagenser som anges i Tabell 2:

Reagens/material	Beskrivning	Koncentrationsintervall	Streckkod	Mängd
<i>Respiratory Virus Mix I</i> reaction tube	Lyoskyddsämnen och stabiliseringsämnen	± 6 g/100 ml*	1K-folie	2 påsar med 12 genomskinliga rör
	Nukleotidtrifosfat (dNTP)	± 1 mM*		
	Primrar och prober	0,2–1 nmol/μl*		
	Enzymer	10–100 U/reaktion*		
<i>Respiratory Virus Mix II</i> reaction tube	Lyoskyddsämnen och stabiliseringsämnen	± 6 g/100 ml*	1M-folie	2 påsar med 12 genomskinliga rör
	Nukleotidtrifosfat (dNTP)	± 1 mM*		
	Primrar och prober	0,2–1 nmol/μl*		
	Enzymer	10–100 U/reaktion*		
Rehydration Buffer tube	Blandning med koksaltlösning	± 13 mM	11-folie	1 påse med 24 genomskinliga rör
	Buffert (TRIS, pH)	± 67 mM		

Tabell 2. Reagenser och material som medföljer VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System med Cat. N°. 444221.

* Koncentrationsintervallet betyder efter rehydrering för komponent i stabiliserat format.

5. Reagenser och utrustning som ska tillhandahållas av användaren

Följande lista omfattar material som krävs för användning men som inte medföljer i VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System.

- Realtids-PCR-instrument: BD MAX™ System (Ref: 441916).
- BD MAX™ ExK™ TNA-3 (Ref:442827 eller 442828).
- BD MAX™ PCR Cartridges (Ref: 437519).
- Vortexblandare.
- Mikropipetter (noggrannhet mellan 2 och 1 000 μl).
- Nukleasfritt vatten.
- Filterspetsar.
- Puderfria engångshandskar.

Valfritt:

- Externa kontrollmaterial kan köras som en del av kvalitetskontrollproceduren för analysens prestanda. Kommerciellt tillgängligt kontrollmaterial och/eller prover som tidigare har karakteriserats som positiva eller negativa kan användas som extern positiv kontroll (EPC) respektive extern negativ kontroll (ENC). Valet och valideringen av EPC och ENC måste göras enligt gällande regelverk och laboratoriets standardförfaranden för kvalitetskontroll. Dessutom måste användaren följa respektive bruksanvisning när kommerciellt tillgängligt kontrollmaterial används.

VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System har validerats med hjälp av ExK™ TNA-3 (Ref: 442827 eller 442828) på Realtids-PCR-instrumentet BD MAX™ System.

Prover som valts ut för utvärdering av enheten var nasofaryngeala (NF) prover som samlats in med en flexibel, steril nylonsvabb (nedan kallad nasofaryngeal svabb). Därefter placeras svabben i röret till BD™ Universal Viral Transport System (UVT, SKU: 220220) eller Universal Transport Media® (UTM®) (Copan).

6. Transport, förvaring och användning

- Satserna kan transporteras och förvaras vid 2–30 °C fram till utgångsdatumet som anges på satsens etikett.
- Undvik vibrationer under transport för att förhindra vätskeläckage.
- Efter att ha öppnat de aluminiumpåsar som innehåller reaktionsrören kan produkten användas i upp till 28 dagar vid 2–30 °C. Förvara injektionsflaskan skyddad mot ljus.

Följande tabell sammanfattar förhållanden för transport, förvaring och användning för kitet som helhet och varje komponent:

Komponent	Transportförhållanden	Förvaringsförhållanden	Användningsförhållanden
Hela VIASURE <i>Respiratory Virus Extended Mix</i> Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System	2–30 °C under hållbarhetstiden som anges på satsens etikett.	Före användning: 2–30°C under hållbarhetstiden som anges på satsens etikett.	* Se användningsförhållanden för varje komponent.
<i>Respiratory Virus Mix I</i> reaction tube (1K-folie)		Före användning: 2–30 °C under hållbarhetstiden som anges på satsens etikett. Efter öppnande av påse med kiselgel: 2–30 °C i upp till 28 dagar.	Rumstemperatur.
<i>Respiratory Virus Mix II</i> reaction tube (1M-folie)		Före användning: 2–30 °C under hållbarhetstiden som anges på satsens etikett. Efter öppnande av påse med kiselgel: 2–30 °C i upp till 28 dagar.	Rumstemperatur.
Rehydration Buffer tube		Före användning: 2–30 °C under hållbarhetstiden som anges på satsens etikett. Efter öppnande av påse med kiselgel: 2–30 °C i upp till 28 dagar.	Rumstemperatur.

Tabell 3. Sammanfattning av förhållanden för transport, förvaring och användning av VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System och varje komponent.

7. Försiktighetsåtgärder

- Produkten är avsedd att användas av kvalificerad och utbildad klinisk laboratoriepersonal som specifikt har instruerats och utbildats i tekniker med realtids-PCR och diagnostiska *in vitro*-förfaranden.
- För *in vitro*-diagnostik.
- Bruksanvisning för VIASURE-produkten och användarhandboken för BD MAX™ System måste läsas noga före användning av VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System. Utför inte analysen förrän informationen om förfaranden, säkerhetsåtgärder och begränsningar som beskrivs i bruksanvisningen har förståtts.
- Använd inte utgångna reagenser och/eller utgången material.
- Använd inte kitet om etiketten som förseglar ytterkartongen är bruten.
- Använd inte reagenser om den skyddande lådan är öppen eller om förseglingen är bruten vid ankomst.
- Använd inte reagenser om de skyddande påsarna är öppna eller om förseglingen är bruten vid ankomst.
- Använd inte reagenser om torkmedel inte finns eller inte har fungerat i reagenspåsarna.
- Ta inte ut torkmedel från reagenspåsarna.
- Använd inte reagenserna om folien är bruten eller skadad.
- Blanda inte reagenser från olika påsar och/eller satser och/eller partier.
- Stäng reagensernas skyddande påsar med blixtlåsförseglingen direkt efter varje användning för att skydda masterblandningen från solljus. Avlägsna eventuell luft i påsarna före försegling.
- Skydda reagenserna mot fukt. Längre tids exponering för fukt kan påverka produktprestanda.
- Undvik att använda produkten i närheten av lösningsmedel för att undvika att etiketten skadas.
- Testets funktion påverkas inte om reaktionsblandningen i stabiliserad form, vanligtvis i botten av röret, inte ser ut som vanligt (utan konisk form, icke-homogen, mindre/större i storlek och/eller annan färg än vit).
- Se till att reaktionsröret och rehydreringsbuffertröret placeras säkert på plats under inställning av BD MAX™-stället.
- I fall då andra PCR-tester utförs i samma allmänna område av laboratoriet måste varsamhet iakttas för att säkerställa att VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System, BD MAX™ ExK™ TNA-3 extraction kit, ytterligare reagenser som krävs för testning och BD MAX™ System inte är kontaminerade. Undvik alltid kontamination av reagenser från mikroorganismer och ribonukleas (RNas)/deoxyribonukleas (DNas). Användning av sterila, RNas/DNas-fria och aerosolresistenta pipettspetsar eller pipettspetsar av typen positiv förskjutning ("positive displacement") rekommenderas. Använd en ny spets för varje prov. Skyddshandskar måste bytas före hantering av reagenser och kassetter (BD MAX™ PCR Cartridge).
- I syfte att undvika kontamination av miljön med amplikoner ska BD MAX™ PCR Cartridge inte brytas itu efter användning. Tätningarna på BD MAX™ PCR Cartridge är utformade för att förhindra kontamination.

- Utforma ett enkelriktat arbetsflöde. Det bör börja i extraktionsområdet och sedan flytta till amplifierings- och detektionsområdet. Flytta inte prover, utrustning och reagenser tillbaka till området där det föregående steget utfördes.
- Följ god laboratoriesed. Använd skyddskläder, använd engångshandskar, skyddsglasögon och munskydd. Ät inte, drick inte, rök inte och använd inte smink i arbetsområdet. Tvätta händerna efter att testet har slutförts.
- Prover måste behandlas som potentiellt smittförande och/eller biofarliga, precis som alla reagenser och allt material som har exponerats för proverna. De måste hanteras enligt nationella säkerhetsbestämmelser. Vidta nödvändiga försiktighetsåtgärder vid insamling, transport, förvaring, hantering och kassering av prover.
- Prover och reagenser måste hanteras i ett biologiskt säkerhetsskåp. Använd personlig skyddsutrustning som uppfyller gällande riktlinjer för hantering av potentiellt smittsamma prover. Kassera avfall enligt lokala och nationella bestämmelser.
- Regelbunden dekontaminering av den utrustning som används ofta rekommenderas, särskilt mikropipetter och arbetsytor.
- I enlighet med direktiv (EG) nr 1907/2006 (REACH) krävs inte materialsäkerhetsdatablad (Safety Data Sheets) för VIASURE Real Time PCR Detection Kits for BD MAX™ System pga. klassificeringen som ofarliga produkter för hälsa och miljö, eftersom de inte innehåller ämnen och/eller blandningar som uppfyller kriterierna i direktiv (EG) nr 1272/2008 (CLP) eller förekommer i koncentrationer högre än det värde som har fastställts för deklaration enligt nämnda direktiv. Ett utlåtande som anger att det inte finns något krav på säkerhetsdatablad kan begäras från Certest Biotec S.L.
- Se till att definiera PCR-testprogrammet på BD MAX™ System enligt anvisningarna i avsnittet "PCR-protokoll" (provextraktionsparametrar, anpassade streckkoder, PCR-inställningar osv.).
- Se användarhandboken för BD MAX™ System för ytterligare varningar, försiktighetsåtgärder och procedurer.
- Analyscertifikatet medföljer inte enheten men det kan laddas ned från Certest Biotec S.L. (www.certest.es) vid behov.

8. Testprocedur

8.1. Insamling, förvaring och transport av prover

VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System har testats på nasofaryngeala svabbar som samlats in med sterila, flexibla nylonpinnar och omedelbart placerats i ett sterilt rör som innehåller 3 ml BD™ Universal Viral Transport System (UVT, SKU: 220220)² eller Universal Transport Media® (UTM®) (Copan)³. Andra typer av prover måste valideras av användaren.

Insamling, förvaring och transport av prover ska utföras enligt de villkor som validerats av användaren. I allmänhet ska kliniska prover samlas in och märkas på lämpligt sätt i rena behållare med eller utan transportmedium (beroende på provtyp). Efter insamling ska proverna placeras i en påse för biologiska faror och ska transporteras och bearbetas så snart som möjligt för att garantera testets kvalitet. Proverna ska transporteras vid rumstemperatur (RT) i upp till 2 timmar eller vid 4°C i upp till 5 dagar enligt lokala och nationella bestämmelser för transport av patogent material. För långvarig transport (mer än 5 dagar) rekommenderar vi transport vid -20°C eller lägre⁴. Prover som skickas in för molekylär testning måste förvaras under kontrollerade förhållanden, så att inte nukleinsyror bryts ned under förvaringen. Det rekommenderas att använda fräska prover för testet, men om detta inte är möjligt eller vid en retrospektiv studie ska proverna förvaras vid -70 eller -80 °C i första hand och vid -20 °C i andra hand⁵. Upprepade frysnings- och upptiningscykler bör undvikas för att förhindra nedbrytning av provet och nukleinsyror.

De kliniska proverna måste samlas in, transporteras och förvaras enligt lämpliga laboratorieriktlinjer och/eller laboratoriepolicymanualer. Se t.ex. IDSA-riktlinjen (Miller, J. M., Binnicker, M. J., Campbell, S., ... & Pritt, B. S. (2018). A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: uppdaterad 2018 av Infectious Diseases Society of America och American Society for Microbiology. *Clinical Infectious Diseases*, 67(6), e1-e94) or Sánchez-Romero, M. I., García-Lechuz Moya, J. M., González López, J. J., & Orta Mira, N. (2019). Recogida, transporte y procesamiento general de las muestras en el laboratorio de Microbiología. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 37(2), 127–134. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.12.002>.

Observera: Provtagnings-, transport- och förvaringsförhållanden som anges ovan föreslås baserat på rekommendationerna för nasofaryngeala prover avsedda att användas för nukleinsyradetektering. Dessa anges i den refererade rapporten med rekommendationer från SEIMC för allmänna förfaranden för insamling

² BD universal viral transport system. <https://www.bd.com/en-us/products-and-solutions/products/product-families/bd-universal-viral-transport-system>

³ <https://www.copangroup.com/product-ranges/utm/>

⁴ IDSA guideline (Miller, J. M., Binnicker, M. J., Campbell, S., ... & Pritt, B. S. (2018). A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: uppdaterad 2018 av Infectious Diseases Society of America och American Society for Microbiology. *Clinical Infectious Diseases*, 67(6), e1-e94))

⁵ Sánchez-Romero, M. I., García-Lechuz Moya, J. M., González López, J. J. & Orta Mira, N. Collection, transport and general processing of clinical specimens in Microbiology laboratory. *Enfermedades Infecc. y Microbiol. Clin. (English ed.)* 37, 127–134 (2019).

och transport inom klinisk mikrobiologi samt i IDSA:s auktoritativa vägledning. Vi rekommenderar att laboratorieriktlinjerna och/eller policyhandboken för laboratorium för lämplig transport och bevarande av prover följs oavsett.

En intern stabilitetsstudie av prover utfördes med VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System med negativa nasofaryngeala svabbar som samlats in i BD™ Universal Viral Transport System positiva för produktmålen, varje stam vid en koncentration av 2–3xLoD. Stabiliteten analyserades med hjälp av tre olika analyser: primär stabilitet (25 °C: 24 och 48 timmar, 4 °C: 1, 2 och 7 dagar, -20 °C: 2, 3 och 6 månader), stabilitet i provbuffertröret (3 och 7 dagar vid 25 °C och 4 °C) och stabilitet hos nested PCR (prover inkuberades vid 4 °C och 25 °C i 48 timmar. Därefter tillsattes dessa prover i SBT och analyserades efter 3 och 7 dagar vid 4 °C och 25 °C). Dessutom analyserades proverna efter fem frysnings- (vid -20 °C) och upptiningscykler (vid 25 °C) under en vecka. Resultaten visade på god prestanda för prover förvarade under alla testade förhållanden.

8.2. Provberedning och NA-extraktion

Utför provberedning enligt rekommendationerna i bruksanvisningen för extraktionssatsen som används, BD MAX™ ExK™ TNA-3.

1. Pipettera 400 µl prov i ett BD MAX™ ExK™ TNA-3 Sample Buffer Tube (provbuffertrör) och stäng röret med ett membranlock. Säkerställ fullständig blandning genom att vortexa provet vid hög hastighet i 1 minut. Säkerställ att vortexblandning utförs några minuter före start av körningen. Fortsätt till drift av BD MAX™ System Operation.

Observera att tillämpningsspecifika procedurer för extraktionsförberedelse ska utvecklas och valideras av användaren och att vissa andra prover kan kräva förbearbetning.

8.3. PCR-protokoll

Obs: Se användarhandboken för BD MAX™ System för detaljerade anvisningar.

8.3.1. Skapa PCR-testprogram för VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System

Obs: Om du redan har skapat testet för VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System kan du hoppa över steg 8.3.1 och gå direkt till 8.3.2.

- 1) Välj fliken "Test Editor" (Testredigerare) på skärmen "Run" (Kör) på BD MAX™ System.
- 2) Klicka på knappen "Create" (Skapa).

På fliken "Basic Information" (Grundläggande information):

- 3) I fältet "Test Name" (Testnamn), namnge ditt test: dvs. VIASURE Resp Virus.
Obs: Testnamnet måste vara unikt och får inte ha fler än tjugo tecken.
- 4) Välj "ExK TNA-3" i listrutan "Extraction Type" (Extraktionstyp).
- 5) Välj "Dual Master Mix Concentrated Lyophilized MM with Rehydration Buffer (Type 5)" (Dubbelmasterblandning koncentrerad frystorkad MM med Rehydration Buffer (typ 5)) i listrutan "Master Mix Format" (Masterblandningsformat). När Dual Master Mix (Dubbel huvudblandning) väljs ändras flikkonfigurationen till höger om fliken "Test Editor" (Testredigerare). Det finns extra flikar för "PCR settings" (PCR-inställningar), "Melt settings" (Smältinställningar) och "Test Steps" (Teststeg) med båda snap-in-rören.
- 6) I fältet "Sample Extraction Parameters" (Provextraktionsparametrar) väljer du "User Defined" (Användardefinierad) och justerar följande parametervärden (Tabell 4).

<i>Sample Extraction Parameters</i> (Provextraktionsparametrar)	<i>Value (units)</i> (Värde (enheter))
<i>Lysis Heat Time</i> (Lysvärmetid)	10 min
<i>Lysis Temperature</i> (Lystemperatur)	60 °C
<i>Sample Tip Height</i> (Provtagningspetsens höjd)	1600 steg
<i>Sample Volume</i> (Provvolym)	950 µl
<i>Wash Volume</i> (Tvättvolym)	500 µl
<i>Neutralization Volume</i> (Neutraliseringsvolym)	N/A
<i>DNase Heat Time</i> (DNas värmetid)	N/A

Tabell 4. Parametrar för provextraktion utförd med BD MAX™ ExK™ TNA-3.

- 7) Välj "Call Ct at Threshold Crossing" (Hämta Ct vid tröskelvärdesgräns) i fältet "Ct Calculation" (Ct-beräkning) (standardval).
- 8) Välj följande konfiguration i fältet "Custom Barcodes" (Anpassa streckkoder) om du kör programvaruversion 5.00 eller senare och använder streckkodade och folieförsedda rör som ska knäppas fast:
 - a. "Snap-In 2 Barcode" (Streckkod för rör 2): 1K (gällande *Respiratory Virus Mix I* reaction tube).
 - b. "Snap-In 3 Barcode" (Streckkod för rör 3): 11 (gällande Rehydration Buffer tube).
 - c. "Snap-In 4 Barcode" (Streckkod för rör 4): 1M (gällande *Respiratory Virus Mix II* reaction tube).

I flikarna "PCR Settings" (PCR-inställningar):

- 9) I fältet "PCR Settings" (PCR-inställningar) anger du de parametrar som beskrivs i Tabell 5 och 6 rörposition 2 (snap-in 2) (grön färgkodning på stället) och rörposition 4 (snap-in 4) (blå färgkodning på stället), respektive: "Alias" (upp till sju alfanumeriska tecken), "PCR Gain" (PCR-förstärkning), "Threshold" (Tröskelvärde), "Ct Min" och "Ct Max".

<i>Channel</i> (Kanal)	<i>Alias</i> (Alias)	<i>PCR Gain</i> (PCR-förstärkning)	<i>Threshold</i> (Tröskelvärde)	<i>Ct Min</i> (Ct Min)	<i>Ct Max</i> (Ct Max)
475/520 (FAM)	SARS	80	150	0	40
530/565 (HEX)	FLUB	40	150	0	40
585/630 (ROX)	FLUA	80	150	0	40
630/665 (Cy5)	RSV	80	150	0	40
680/715 (Cy5.5)	EIC	80	150	0	35

Tabell 5. "PCR" settings (PCR-inställningar) för rörposition 2.

<i>Channel</i> (Kanal)	<i>Alias</i> (Alias)	<i>PCR Gain</i> (PCR-förstärkning)	<i>Threshold</i> (Tröskelvärde)	<i>Ct Min</i> (Ct Min)	<i>Ct Max</i> (Ct Max)
475/520 (FAM)	HPIV	60	150	0	40
530/565 (HEX)	HCOV	40	150	0	40
585/630 (ROX)	MPV	80	150	0	40
630/665 (Cy5)	HADV	80	150	0	40
680/715 (Cy5.5)	EIC	80	150	0	35

Tabell 6. "PCR settings" (PCR-inställningar) för rörposition 4.

Obs: Det rekommenderas att ställa in de minimitröskelvärden som anges ovan för varje kanal som en startpunkt. De slutliga inställningarna måste dock fastställas av slutanvändaren under resultattolkningen. Detta för att säkerställa att tröskelvärdena faller inom fluorescenskurvornas exponentiella fas och över eventuell bakgrundssignal. Tröskelvärdet för olika instrument kan variera på grund av olika signalintensiteter.

- 10) Ange även följande parametrar i fältet "Color compensation" (Färgkompensation) (Tabell 7 och 8).

		<i>False Receiving Channel</i> (Falsk mottagarkanal)				
<i>Excitation Channel</i> (Excitationskanal)	<i>Channel</i> (Kanal)	475/520	530/565	585/630	630/665	680/715
	475/520	–	4	0	0	0
	530/565	1	–	0	0	0
	585/630	0	0	–	1	0
	630/665	0	0	3	–	18
	680/715	0	0	0	1,5	–

Tabell 7. Parametrar för "Color compensation" (Färgkompensation) för rörposition 2

	<i>Channel</i> (Kanal)	<i>False Receiving Channel</i> (Falsk mottagarkanal)				
		475/520	530/565	585/630	630/665	680/715
<i>Excitation Channel</i> (Excitationskanal)	475/520	–	0	0	0	0
	530/565	0	–	0	0	0
	585/630	0	0	–	3	0
	630/665	0	0	5	–	19
	680/715	0	0	0	3	–

Tabell 8. Parametrar för "Color compensation" (Färgkompensation) för rörposition 4.

I flikarna "Melt Settings" (Smältinställningar) behövs ingen åtgärd, den är inte tillämplig för denna produkt.

I fliken "Test Steps" (Teststeg):

- 11) Ange stegets namn (upp till tjugo tecken) och ställ in följande parametrar för att definiera varje steg i PCR-protokollet: "Profile Type" (Profiltyp), "Cycles" (Cykler), "Time" (Tid) och "Temperature" (Temperatur) och välj fältet "Detect" (Detektion) för att definiera detektionssteget (Tabell 9). Klicka på knappen "Add" (Lägg till) för att lägga till ett nytt steg och upprepa tills alla nödvändiga steg är definierade.

Obs: Fältet "Type" (Typ) måste vara tomt.

<i>Step</i> (Steg)	<i>Step name</i> (Stegnamn)	<i>Profile Type</i> (Profiltyp)	<i>Cycles</i> (Cykler)	<i>Time (s)</i> (Tid (s))	<i>Temperature</i> (Temperatur)	<i>Detect</i> (Detektion)
Reverse transcription (Omvänd transkription)	RV-transcription	<i>Hold</i>	1	900	45 °C	–
Initial denaturation (Inledande denaturering)	IN-denaturation	<i>Hold</i>	1	120	98 °C	–
Denaturation and Annealing/Extension (Data collection) (Denaturering och hybridisering/förlängning (datainsamling))	Annealing/Extension	<i>2- Temperature</i>	45	10	95 °C	–
				61,1	63 °C	✓

Tabell 9. PCR-protokoll för rörposition 2 och rörposition 4.

I fliken "Result Logic" (Resultatlogik):

- 12) I fältet "Target" (Målsekvens): dvs. SARS (upp till sju alfanumeriska tecken). Upprepa steg 12–15 för varje mål (dvs. SARS, FLUB, FLUA och RSV för rörposition 2 (snap-in 2) eller HPIV, HCOV, MPV och HADV för rörposition 4 (snap-in 4)) enligt tabellerna specifika för det mål som definieras.

Obs: Välj rörposition 2 (grön) (snap-in 2 (green)) i listrutan "Master Mix" (Huvudblandning) för att fastställa resultatlogiken för den första reaktionsblandningen och rörposition 4 (blå) (snap-in 4 (blue)) för den andra. Målnamnen måste vara olika för rörposition 2 och rörposition 4.

- 13) Klicka i rutan "Analyze" (Analysera) för att inkludera de önskade våglängderna (PCR-kanaler) i målsekvensens resultatanalys (tabellerna 10-13 för rörposition 2 och tabellerna 14-17 för rörposition 4).

Först master mix (*Respiratory Virus Mix I* reaction tube): Rörposition 2 (grönt) (Snap-in 2 (green))

<i>Wavelength</i> (Våglängd)	<i>Alias</i> (Alias)	<i>Type</i> (Typ)	<i>Analyze</i> (Analys)
475/520	SARS	PCR	✓
680/715	EIC	PCR	✓

Tabell 10. Val av PCR-kanaler i fliken "Result logic" (Resultatlogik) för SARS (SARS-CoV-2)-målsekvens.

<i>Wavelength</i> (Våglängd)	<i>Alias</i> (Alias)	<i>Type</i> (Typ)	<i>Analyze</i> (Analys)
530/565	FLUB	PCR	✓
680/715	EIC	PCR	✓

Tabell 11. Val av PCR-kanaler i fliken "Result logic" (Resultatlogik) för FLUB (Influenza B)-målsekvens.

<i>Wavelength</i> (Våglängd)	<i>Alias</i> (Alias)	<i>Type</i> (Typ)	<i>Analyze</i> (Analys)
585/630	FLUA	PCR	✓
680/715	EIC	PCR	✓

Tabell 12. Val av PCR-kanaler i fliken "Result logic" (Resultatlogik) för FLUA (Influenza A) -målsekvens.

<i>Wavelength</i> (Våglängd)	<i>Alias</i> (Alias)	<i>Type</i> (Typ)	<i>Analyze</i> (Analys)
630/665	RSV	PCR	✓
680/715	EIC	PCR	✓

Tabell 13. Val av PCR-kanaler i fliken "Result logic" (Resultatlogik) för RSV (Respiratory Syncytial Virus typ A och B) -målsekvens.

Andra master mix (*Respiratory Virus Mix II* reaction tube): Rörposition 4 (blått) (Snap-in 4 (blue))

<i>Wavelength</i> (Våglängd)	<i>Alias</i> (Alias)	<i>Type</i> (Typ)	<i>Analyze</i> (Analys)
475/520	HPIV	PCR	✓
680/715	EIC	PCR	✓

Tabell 14. Val av PCR-kanaler i fliken "Result logic" (Resultatlogik) för HPIV (Parainfluenza, typ 1, 2, 3 och 4) -målsekvens.

<i>Wavelength</i> (Våglängd)	<i>Alias</i> (Alias)	<i>Type</i> (Typ)	<i>Analyze</i> (Analys)
530/565	HCOV	PCR	✓
680/715	EIC	PCR	✓

Tabell 15. Val av PCR-kanaler i fliken "Result logic" (Resultatlogik) för HCOV (Coronavirus 229E, NL63, HKU1 och OC43) -målsekvens.

<i>Wavelength</i> (Våglängd)	<i>Alias</i> (Alias)	<i>Type</i> (Typ)	<i>Analyze</i> (Analys)
585/630	MPV	PCR	✓
680/715	EIC	PCR	✓

Tabell 16. Val av PCR-kanaler i fliken "Result logic" (Resultatlogik) för MPV (Metapneumovirus) -målsekvens.

<i>Wavelength</i> (Våglängd)	<i>Alias</i> (Alias)	<i>Type</i> (Typ)	<i>Analyze</i> (Analys)
630/665	HADV	PCR	✓
680/715	EIC	PCR	✓

Tabell 17. Val av PCR-kanaler i fliken "Result logic" (Resultatlogik) för HADV (Adenovirus) -målsekvens.

14) Klicka på knappen "Edit Logic" (Redigera logik).

15) I fönstret "Edit Logic" (Redigera logik) listas alla kombinationer av resultattyper. Välj resultatet som kallas när villkoren i den raden uppfylls i listrutemenyn "Result" (Resultat) för varje rad enligt Tabell 18–21 för rörposition 2 och Tabell 22–25 för rörposition 4.

Första master mix (*Respiratory Virus Mix* / reaction tube): Rörposition 2 (grönt) (Snap-in 2 (green))

<i>Result</i> (Resultat)	SARS (475/520)	EIC (680/715)
POS	Valid (Giltigt)	Valid (Giltigt)
UNR	Valid (Giltigt)	Invalid (Ogiltigt)
NEG	Invalid (Ogiltigt)	Valid (Giltigt)
UNR	Invalid (Ogiltigt)	Invalid (Ogiltigt)

Tabell 18. Lista över kombinationen av resultattyper och resultatlogik för SARS (SARS-CoV-2) -målsekvns. Tillgängliga resultat är POS (positivt), NEG (negativt) och UNR (olöst).

<i>Result</i> (Resultat)	FLUB (530/565)	EIC (680/715)
POS	Valid (Giltigt)	Valid (Giltigt)
UNR	Valid (Giltigt)	Invalid (Ogiltigt)
NEG	Invalid (Ogiltigt)	Valid (Giltigt)
UNR	Invalid (Ogiltigt)	Invalid (Ogiltigt)

Tabell 19. Lista över kombinationen av resultattyper och resultatlogik för FLUB (Influenza B) -målsekvns. Tillgängliga resultat är POS (positivt), NEG (negativt) och UNR (olöst).

<i>Result</i> (Resultat)	FLUA (585/630)	EIC (680/715)
POS	Valid (Giltigt)	Valid (Giltigt)
UNR	Valid (Giltigt)	Invalid (Ogiltigt)
NEG	Invalid (Ogiltigt)	Valid (Giltigt)
UNR	Invalid (Ogiltigt)	Invalid (Ogiltigt)

Tabell 20. Lista över kombinationen av resultattyper och resultatlogik för FLUA (Influenza A) -målsekvns. Tillgängliga resultat är POS (positivt), NEG (negativt) och UNR (olöst).

<i>Result</i> (Resultat)	RSV (630/665)	EIC (680/715)
POS	Valid (Giltigt)	Valid (Giltigt)
UNR	Valid (Giltigt)	Invalid (Ogiltigt)
NEG	Invalid (Ogiltigt)	Valid (Giltigt)
UNR	Invalid (Ogiltigt)	Invalid (Ogiltigt)

Tabell 21. Lista över kombinationen av resultattyper och resultatlogik för RSV (Respiratory Syncytial Virus typ A och B) -målsekvns. Tillgängliga resultat är POS (positivt), NEG (negativt) och UNR (olöst).

Obs: Enligt tidigare definierad Ct Max (Tabell 5):

- Resultattypen för SARS (475/520), FLUB (530/565), FLUA (585/630) och RSV (630/665) -kanalerna anses "Valid" (Giltigt) när det erhållna Ct-värdet är ≤ 40 och "Invalid" (Ogiltigt) när det erhållna Ct-värdet är > 40 .
- Resultattypen för EIC (680/715)-kanalen anses "Valid" (Giltigt) när det erhållna Ct-värdet är ≤ 35 och "Invalid" (Ogiltigt) när det erhållna Ct-värdet är > 35 .

Andra master mix (*Respiratory Virus Mix II* reaction tube): Rörposition 4 (blått) (Snap-in 4 (blue))

<i>Result</i> (Resultat)	HPIV (475/520)	EIC (680/715)
POS	Valid (Giltigt)	Valid (Giltigt)
UNR	Valid (Giltigt)	Invalid (Ogiltigt)
NEG	Invalid (Ogiltigt)	Valid (Giltigt)
UNR	Invalid (Ogiltigt)	Invalid (Ogiltigt)

Tabell 22. Lista över kombinationen av resultattyper och resultatlogik för HPIV (Parainfluenza typ 1, 2, 3 och 4) -målsekvns. Tillgängliga resultat är POS (positivt), NEG (negativt) och UNR (olöst).

<i>Result</i> (Resultat)	HCOV (530/565)	EIC (680/715)
POS	Valid (Giltigt)	Valid (Giltigt)
UNR	Valid (Giltigt)	Invalid (Ogiltigt)
NEG	Invalid (Ogiltigt)	Valid (Giltigt)
UNR	Invalid (Ogiltigt)	Invalid (Ogiltigt)

Tabell 23. Lista över kombinationer av resultattyper och resultatlogik för HCOV (Coronavirus 229E, NL63, HKU1 och OC43) -målsekvns. Tillgängliga resultat är POS (positivt), NEG (negativt) och UNR (olöst).

<i>Result</i> (Resultat)	MPV (585/630)	EIC (680/715)
POS	Valid (Giltigt)	Valid (Giltigt)
UNR	Valid (Giltigt)	Invalid (Ogiltigt)
NEG	Invalid (Ogiltigt)	Valid (Giltigt)
UNR	Invalid (Ogiltigt)	Invalid (Ogiltigt)

Tabell 24. Lista över kombinationen av resultattyper och resultatlogik för MPV (Metapneumovirus) -målsekvns. Tillgängliga resultat är POS (positivt), NEG (negativt) och UNR (olöst).

<i>Result</i> (Resultat)	HADV (630/665)	EIC (680/715)
POS	Valid (Giltigt)	Valid (Giltigt)
UNR	Valid (Giltigt)	Invalid (Ogiltigt)
NEG	Invalid (Ogiltigt)	Valid (Giltigt)
UNR	Invalid (Ogiltigt)	Invalid (Ogiltigt)

Tabell 25. Lista över kombinationen av resultattyper och resultatlogik för HADV (Adenovirus) -målsekvns. Tillgängliga resultat är POS (positivt), NEG (negativt) och UNR (olöst).

Obs: Enligt tidigare definierad Ct Max (Tabell 6):

- i. Resultattypen för HPIV (475/520), HCOV (530/565), MPV (585/630) och HADV (630/665) -kanalerna anses "Valid" (Giltigt) när det erhållna Ct-värdet är ≤ 40 och "Invalid" (Ogiltigt) när det erhållna Ct-värdet är > 40 .
- ii. Resultattypen för EIC (680/715)-kanaler anses "Valid" (Giltigt) när det erhållna Ct-värdet är ≤ 35 och "Invalid" (Ogiltigt) när det erhållna Ct-värdet är > 35 .

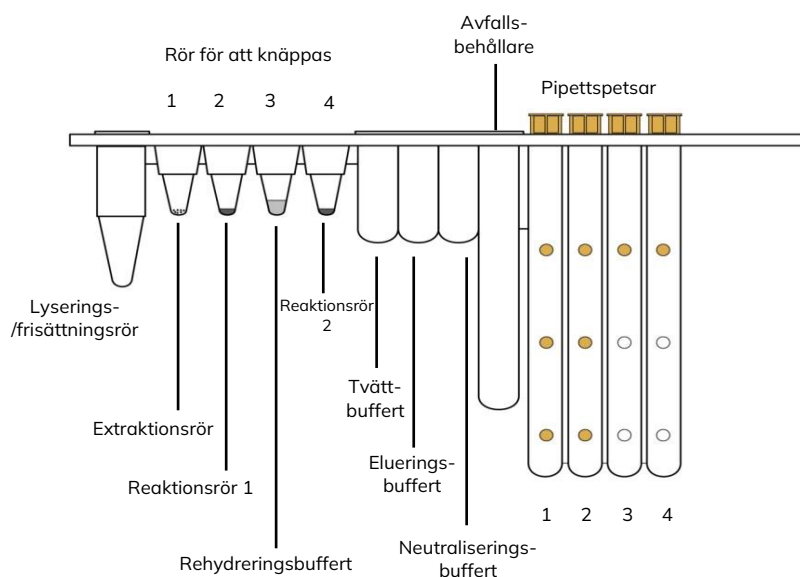
16) Klicka på knappen "Save" (Spara) för att spara testet.

8.3.2. Installation av BD MAX™-ställ

- 1) För varje prov som ska testas ska du ta ut en Unitized Reagent Strips från BD MAX™ ExK™ TNA-3 kit. Knacka försiktigt varje remsa mot en hård yta för att säkerställa att alla vätskor finns på rörens botten och ladda den på provrörsstället för BD MAX™ System.

- 2) Ta ut nödvändigt antal BD MAX™ ExK™ TNA Extraction Tubes (extraktionsrör) (B4) (vit folie) från den skyddande påsen. Knäpp fast Extraction Tube(s) (vit folie) på motsvarande positioner på TNA-remsan (rörposition 1, vit färgkodning på stället. Se figur 1). Avlägsna överskott av luft och stäng påsen med blixtlåsförseglingen.
- 3) Bestäm och separera lämpligt antal *Respiratory Virus Mix I* reaction tubes (1K-folie) och knäpp fast dem på motsvarande positioner på remsan (rörposition 2, grön färgkodning på stället. Se figur 1).
 - a. Avlägsna överskott av luft och stäng aluminiumpåsarerna med blixtlåsförseglingen.
 - b. Utför en korrekt rehydrering genom att se till att den frystorkade produkten finns på rörets botten och att den inte klibbar fast på rörets övre del eller på folieförseglingen. Knacka försiktigt varje rör mot en hård yta för att se till att all produkt hamnar på botten av röret.
- 4) Ta ut lämpligt antal Rehydration Buffer tubes (11-folie) och knäpp fast rören på motsvarande positioner på remsan (rörposition 3, färglös kodning på stället. Se figur 1).
 - a. Avlägsna överskott av luft och stäng påsen med blixtlåsförseglingen.
 - b. Utför en korrekt överföring genom att se till att vätskan finns på rörets botten och att den inte klibbar fast på rörets övre del eller på folieförseglingen. Knacka försiktigt varje rör mot en hård yta för att se till att all buffert hamnar på botten av röret.
- 5) Bestäm och separera lämpligt antal *Respiratory Virus Mix II* reaction tubes (1M-folie) och knäpp fast dem på motsvarande positioner på remsan (rörposition 4, blå färgkodning på stället. Se figur 1).
 - a. Avlägsna överskott av luft och stäng aluminiumpåsarerna med blixtlåsförseglingen.
 - b. Utför en korrekt rehydrering genom att se till att den frystorkade produkten finns på rörets botten och att den inte klibbar fast på rörets övre del eller på folieförseglingen. Knacka försiktigt varje rör mot en hård yta för att se till att all produkt hamnar på botten av röret.

Figur 1. BD MAX™ TNA Reagent Strip (TNA) från BD MAX™ ExK™ TNA-3 kit.



8.3.3. Inställning av BD MAX™-instrument

- 1) Välj fliken "Worklist" (Arbetslista) på skärmen "Run" (Kör) i programvara v4.50A eller senare för BD MAX™ System.
- 2) I listrutan "Test" väljer du önskat test: dvs. VIASURE Resp virus (se avsnitt 8.3.1 om det inte redan har skapats).
- 3) I listrutan "Kit Lot Number" (Satspartinummer) väljer du lämpligt lotnummer för satsen (finns på den använda extraktionssatsens ytterkartong) (valfritt).

Obs: Partinummer måste definieras i displayen "Inventory" (Lager) innan de kan väljas här.

- 4) Ange Sample Buffer Tube-identifikationsnumret i fältet "Sample tube" (provrör), antingen genom att läsa av streckkoden med en streckkodsläsare eller genom manuell inmatning.
- 5) Fyll i fältet "Patient ID" (Patient-ID) och/eller "Accession" (Tillträde) och klicka på Tab- eller Enter-tangenten. Fortsätt tills alla Sample Buffer Tubes (provbuffertrör) -streckkoder har angivits. Säkerställ att "Specimen/Patient ID" (Prov-/patient-ID) och Sample Buffer Tubes (provbuffertrör) noga överensstämmer.
- 6) Placera det förberedda Sample Buffer Tube (provbuffertröret) i BD MAX™ ställ.
- 7) Ladda stället/ställen i BD MAX™ System (ställ A är positionerat på den vänstra sidan av BD MAX™ System och ställ B på dess högra sida).
- 8) Placera lämpligt antal BD MAX™ PCR Cartridge i BD MAX™ System.
- 9) Stäng luckan på BD MAX™ System.
- 10) Klicka på "Start" (Starta) för att påbörja proceduren.

8.3.4. BD MAX™-resultatrapport

- 1) Klicka på knappen "Results" (Resultat) i menyraden.
- 2) Dubbelklicka antingen på din körning i listan eller tryck på knappen "View" (Visning).
- 3) Knappen "Print" (Skriv ut) och "Export" längst ned på skärmen aktiveras.

Så här skriver du ut resultaten:

1. Klicka på knappen "Print" (Skriv ut).
2. Välj i fönstret "Print" (Skriv ut) förhandsgranskning av körningsrapporten: "Run Details" (Körningsinformation), "Test Details" (Testinformation) och "Plots" (Kurva).
3. Klicka på "Print" (Skriv ut) för att skriva ut rapporten eller klicka på "Export" för att exportera en PDF av rapporten till ett USB-minne.

Så här exporterar du resultaten:

1. Klicka på knappen "Export" för att överföra rapporten (PDF- och CSV-fil) till ett USB-minne.
2. När exporten är klar visas ikonerna för lyckad/misslyckad i fönstret "Results Export" (Resultatexport).

9. Resultattolkning

Se användarhandboken för BD MAX™ System för en detaljerad beskrivning av dataanalys.

Dataanalys utförs av BD MAX™-programvaran enligt tillverkarens anvisningar. BD MAX™-programvaran rapporterar Ct-värden och amplifieringskurvor för varje detektorkanal för varje testat prov på följande sätt:

- Ct-värde på 0 anger att det inte fanns något Ct-värde beräknat av programvaran med det specificerade tröskelvärdet (se Tabell 5). Amplifieringskurvan för provet med ett Ct-värde på "0" måste kontrolleras manuellt.
- Ct-värdet -1 anger att ingen amplifieringsprocess har inträffat, att inget Ct-värde beräknades av programvaran eller att det beräknade Ct-värdet ligger under den angivna tröskeln eller över det fastställda Ct Max (avskärning).
- Ett annat Ct-värde ska tolkas i korrelation med amplifieringskurvan och enligt riktlinjerna för provtolkning som finns i Tabell 26 och Tabell 27.

Kontrollera signalen för den endogena interna kontrollen för att bekräfta korrekt funktion av amplifieringsblandningen. Kontrollera dessutom att det inte föreligger någon rapport om fel på BD MAX™ System.

Resultat bör avläsas och analyseras med hjälp av följande tabeller:

Första master mix (<i>Respiratory Virus Mix</i> / reaction tube): Rörposition 2 (Snap-in 2)				
SARS-CoV-2 (namn på mål: SARS)	Influenza B (namn på mål: FLUB)	Influenza A (namn på mål: FLUA)	Respiratory syncytial virus (namn på mål: RSV)	Tolkning av patientens enskilda prover
POS	POS	POS	POS	SARS-CoV-2, Influenza B, Influenza A och RSV RNA detekterade
POS	POS	POS	NEG	SARS-CoV-2-, Influenza B- och Influenza A-RNA detekterat, RSV-RNA ej detekterat
POS	POS	NEG	POS	SARS-CoV-2-, Influenza B- och RSV-RNA detekterat, Influenza A-RNA ej detekterat
POS	NEG	POS	POS	SARS-CoV-2-, Influenza A- och RSV-RNA detekterat, Influenza B-RNA ej detekterat
NEG	POS	POS	POS	Influenza B-, Influenza A- och RSV-RNA detekterat, SARS-CoV-2-RNA ej detekterat
POS	POS	NEG	NEG	SARS-CoV-2- och Influenza B-RNA detekterat, Influenza A- och RSV-RNA ej detekterat
POS	NEG	POS	NEG	SARS-CoV-2- och Influenza A-RNA detekterat, Influenza B- och RSV-RNA ej detekterat

POS	NEG	NEG	POS	SARS-CoV-2- och RSV-RNA detekterat, Influenza B- och Influenza A-RNA ej detekterat
NEG	POS	POS	NEG	Influenza B- och Influenza A-RNA detekterat, SARS-CoV-2- och RSV-RNA ej detekterat
NEG	POS	NEG	POS	Influenza B- och RSV-RNA detekterat, SARS-CoV-2- och Influenza A-RNA ej detekterat
NEG	NEG	POS	POS	Influenza A- och RSV-RNA detekterat, SARS-CoV-2 och Influenza B-RNA ej detekterat
POS	NEG	NEG	NEG	SARS-CoV-2-RNA detekterat, Influenza B-, Influenza A- och RSV-RNA ej detekterat
NEG	POS	NEG	NEG	Influenza B-RNA detekterat, SARS-CoV-2-, Influenza A- och RSV-RNA ej detekterat
NEG	NEG	POS	NEG	Influenza A-RNA detekterat, SARS-CoV-2-, Influenza B- och RSV-RNA ej detekterat
NEG	NEG	NEG	POS	RSV-RNA detekterat, SARS-CoV-2-, Influenza B- och Influenza A-RNA ej detekterat
NEG	NEG	NEG	NEG	RNA-mål ej detekterat
UNR	UNR	UNR	UNR	Olösta resultat (UNR) erhålls när det förekommer inhibitorer i PCR-reaktionen eller när ett allmänt problem (som inte rapporterats av en felkod) inträffar under bearbetningen av provet och/eller amplifieringen. ¹
IND	IND	IND	IND	Obestämt analysresultat (IND). Beror på fel på BD MAX™ System. Analysresultat som visas vid instrumentfel som är kopplade till en felkod. ²
INC	INC	INC	INC	Ofullständigt analysresultat (INC). Beror på fel på BD MAX™ System. Analysresultat som visas om körningen inte kan slutföras. ²

Tabell 26. Provtolkning.

1 Den endogena interna kontrollen (EIC) måste visa en amplifieringssignal med Ct-värde ≤ 35 för att beaktas. Om det inte förekommer någon signal för EIC eller om Ct-värdet är >35 anses resultatet vara "Unresolved (UNR)" och omtestning krävs. Kontrollera resultatrapporten och Ct-värdena för de valda målen och vidta lämpliga åtgärder med hänsyn till följande:

- I. När resultaten för målgenerna är ogiltiga (Ct >40 , vilket visas av programvaran som ett "-1"-resultat) måste analysen upprepas från den primära provberedningen av Sample Buffer Tube (provbuffetrör, SBT), om tillräcklig provvolym finns tillgänglig. Följ laboratoriets riktlinjer och/eller policyhandböcker för mikrobiologilaboratoriet.
- II. När resultaten för målgener är giltiga (Ct ≤ 40) är det möjligt att se ingen amplifiering eller amplifiering från EIC med ett Ct-värde >35 (vilket visas av programvaran som ett "-1"-resultat) vid testning av högt koncentrerade prover på grund av en föredragen amplifiering av målspecifika nukleinsyror. Om det anses nödvändigt, späd dessa prover 1/10, förbered Sample Buffer Tube (provbuffetröret, SBT) igen och upprepa testningen. Följ laboratoriets riktlinjer och/eller policyhandböcker för mikrobiologilaboratoriet.

OBS: Nasofaryngeala svabbar kan förvaras utan överföring till probuffetröret i upp till 2 dagar om de förvaras vid 25 °C eller upp till 7 dagar om de förvaras vid 4 °C.

2 Obestämda (IND) eller ofullständiga (INC) resultat kan erhållas på grund av ett systemfel och omtestning krävs. Se användarhandboken för BD MAX™ System för tolkning av varnings- och felkoder.

Andra master mix (<i>Respiratory Virus Mix II</i> reaction tube): Rörposition 4 (Snap-in 4)				
Parainfluenza (namn på mål: HPIV)	Coronavirus (namn på mål: HCOV)	Metapneumovirus (namn på mål: MPV)	Adenovirus (namn på mål: HADV)	Tolkning av patientens enskilda prover
POS	POS	POS	POS	Parainfluenza-, coronavirus-, metapneumovirus- och adenovirus-RNA/DNA detekterat
POS	POS	POS	NEG	Parainfluenza-, coronavirus- och metapneumovirus-RNA detekterat, adenovirus-DNA ej detekterat
POS	POS	NEG	POS	Parainfluenza-, coronavirus- och adenovirus- RNA/DNA detekterat, metapneumovirus-RNA ej detekterat
POS	NEG	POS	POS	Parainfluenza-, metapneumovirus- och adenovirus-RNA/DNA detekterat, coronavirus- RNA ej detekterat
NEG	POS	POS	POS	Coronavirus-, metapneumovirus- och adenovirus-RNA/DNA detekterat, parainfluenza-RNA ej detekterat
POS	POS	NEG	NEG	Parainfluenza- och coronavirus-RNA detekterat, metapneumovirus- och adenovirus-RNA/ DNA ej detekterat
POS	NEG	POS	NEG	Parainfluenza- och metapneumovirus-RNA detekterat, coronavirus- och adenovirus-RNA/ DNA ej detekterat
POS	NEG	NEG	POS	Parainfluenza- och adenovirus-RNA/DNA detekterat, coronavirus- och metapneumovirus-RNA ej detekterat
NEG	POS	POS	NEG	Coronavirus- och metapneumovirus-RNA detekterat, parainfluenza- och adenovirus- RNA/ DNA ej detekterat
NEG	POS	NEG	POS	Coronavirus- och adenovirus-RNA/DNA detekterat, parainfluenza- och metapneumovirus-RNA ej detekterat
NEG	NEG	POS	POS	Metapneumovirus- och adenovirus-RNA/DNA detekterat, parainfluenza- och coronavirus- RNA ej detekterat
POS	NEG	NEG	NEG	Parainfluenza-RNA detekterat, coronavirus-, metapneumovirus- och adenovirus-RNA/ DNA ej detekterat
NEG	POS	NEG	NEG	Coronavirus-RNA detekterat, parainfluenza-, metapneumovirus- och adenovirus-RNA/ DNA ej detekterat
NEG	NEG	POS	NEG	Metapneumovirus-RNA detekterat, parainfluenza-, coronavirus- och adenovirus- RNA/ DNA ej detekterat
NEG	NEG	NEG	POS	Adenovirus-DNA detekterat, parainfluenza-, coronavirus- och metapneumovirus-RNA ej detekterat
NEG	NEG	NEG	NEG	RNA-mål ej detekterat

UNR	UNR	UNR	UNR	Olösta resultat (UNR) erhålls när det förekommer inhibitorer i PCR-reaktionen eller när ett allmänt problem (som inte rapporterats av en felkod) inträffar under bearbetningen av provet och/eller amplifieringen. ¹
IND	IND	IND	IND	Obestämt analysresultat (IND). Beror på fel på BD MAX™ System. Analysresultat som visas vid instrumentfel som är kopplade till en felkod. ²
INC	INC	INC	INC	Ofullständigt analysresultat (INC). Beror på fel på BD MAX™ System. Analysresultat som visas om körningen inte kan slutföras. ²

Tabell 27. Provtolkning.

1 Den endogena interna kontrollen (EIC) måste visa en amplifieringssignal med Ct-värde ≤ 35 för att beaktas. Om det inte förekommer någon signal för EIC eller om Ct-värdet är >35 anses resultatet vara "Unresolved (UNR)" och omtestning krävs. Kontrollera resultatrapporten och Ct-värdena för de valda målen och vidta lämpliga åtgärder med hänsyn till följande:

- I. När resultaten för målgenerna är ogiltiga ($Ct > 40$, vilket visas av programvaran som ett "-1"-resultat) måste analysen upprepas från den primära provberedningen av Sample Buffer Tube (provbuffetrör, SBT), om tillräcklig provvolym finns tillgänglig. Följ laboratoriets riktlinjer och/eller policyhandböcker för mikrobiologilaboratoriet.
- II. När resultaten för målgener är giltiga ($Ct \leq 40$) är det möjligt att se ingen amplifiering eller amplifiering från EIC med ett Ct-värde >35 (vilket visas av programvaran som ett "-1"-resultat) vid testning av högt koncentrerade prover på grund av en föredragen amplifiering av målspecifika nukleinsyror. Om det anses nödvändigt, späd dessa prover 1/10, förbered Sample Buffer Tube (provbuffetröret, SBT) igen och upprepa testningen. Följ laboratoriets riktlinjer och/eller policyhandböcker för mikrobiologilaboratoriet.

OBS: Nasofaryngeala svabbar kan förvaras utan överföring till probuffetröret i upp till 2 dagar om de förvaras vid 25 °C eller upp till 7 dagar om de förvaras vid 4 °C.

2 Obestämda (IND) eller ofullständiga (INC) resultat kan erhållas på grund av ett systemfel och omtestning krävs. Se användarhandboken för BD MAX™ System för tolkning av varnings- och felkoder.

Obs: När du använder externa kontroller ska de ge följande förväntade resultat: negativt för ENC och positivt för EPC (kända positiva prover förväntas vara positiva endast för de mikroorganismer som finns i provet). En ENC som ger ett positivt testresultat indikerar en kontaminering eller ett fel vid hanteringen av provet. En EPC som ger ett negativt resultat indikerar ett problem med hanteringen/förberedelsen av provet. Se över tekniken för hantering/förberedelse av provet. Omtestning krävs om ett fel inträffar med en extern kontroll.

Om ett tvetydigt resultat visas kontinuerligt rekommenderas att konsultera bruksanvisningen, granska den använda extraktionsprocessen, verifiera korrekt prestanda för varje PCR-steg och granska parametrarna samt att kontrollera den sigmoida formen på kurvan och fluorescensintensiteten.

Resultat av testet bör utvärderas av sjukvårdspersonal med beaktande av medicinsk anamnes, kliniska symtom och andra diagnostiska tester.

10. Testets begränsningar

- Resultat av testet bör utvärderas av sjukvårdspersonal med beaktande av medicinsk anamnes, kliniska symtom och andra diagnostiska tester.
- Även om denna analys kan användas med andra typer av prover, har den validerats med enbart nasofaryngeala svabbar.
- Den frystorkade produkten ska finnas i botten av röret för god testprestanda och inte häfta fast vid rörets överdel eller folieförseglingen. Knacka försiktigt varje rör mot en hård yta för att se till att all produkt hamnar på botten av röret.
- Kvaliteten på testet beror på provets kvalitet. Extraktion av nukleinsyra måste ske på lämpligt sätt från kliniska prover.
- Detta test är kvalitativt och ger inga kvantitativa värden och anger inte antalet förekommande organismer. Det är inte möjligt att korrelera Ct-värdena som erhålls från PCR med koncentrationen av provet, eftersom de beror på den använda termocyklern och själva körningen.
- Extremt låga nivåer av mål under detektionsgränsen kan detekteras men resultaten är kanske inte reproducerbara.
- Observera analysens avsedda mätintervall eftersom prover med koncentrationer över eller under detta intervall kan ge felaktiga resultat.
- Det finns risk för falskt positiva resultat på grund av korskontamination av prover från SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B, RSV (typ A och B), parainfluenza (typ 1, 2, 3 och 4), humant coronavirus (229E, NL63, HKU1 och OC43), metapneumovirus och adenovirus som innehåller höga koncentrationer av mål-RNA/DNA eller kontamination från PCR-produkter från tidigare reaktioner.
- De specifika kombinationer av primrar och prober för detektion av generna *N* och *ORF1ab* hos SARS-CoV-2, *M*-genen (matrisprotein 1 (M1)) hos Influenza A/B, *HA*-genen hos Influenza A H1N1-subtypen, *N*-genen hos RSV (typ A och B), *HN*-genen hos parainfluenza (typ 1, 2 och 3), *F*-genen hos parainfluenza (typ 4), *N*-genen hos coronavirus (229E, NL63, HKU1 och OC43), *F*-genen hos metapneumovirus och *hexon*-genen hos adenovirus, som används i VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System, uppvisar inte signifikanta kombinerade homologier med humant genom, human mikroflora eller andra luftvägsmikroorganismer, vilket skulle kunna leda till förutsägbara falskt positiva resultat.
- Falskt negativa resultat kan inträffa på grund av flera faktorer och kombinationer av dessa, inklusive:
 - Olämplig insamling, transport, förvaring och/eller hantering av prover.
 - Olämpliga processförfaranden (inklusive RNA/DNA-extraktion).
 - Nedbrytning av RNA/DNA under provtransport/-förvaring och/eller bearbetning.
 - Mutationer eller polymorfismer i primer- eller probbindande regioner kan påverka detekteringen av nya eller okända stammar av SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B, RSV (typ A och B),

parainfluenza (typ 1, 2, 3 och 4), humant coronavirus (229E, NL63, HKU1 och OC43), metapneumovirus och/eller adenovirus.

- En virusbelastning i provet under analysens detektionsgräns.
- Förekomsten av RT-qPCR-inhibitorer eller andra typer av störande ämnen. Inverkan av vacciner, vissa antivirala läkemedel, antibiotika, cellgifter, immunsänkande läkemedel eller antimykotiska medel som används för att förhindra infektionen eller som används under behandlingen av infektionen har inte utvärderats.
- Effekten av störande ämnen har endast utvärderats för de ämnen som anges i avsnitt 12.7.1 ("Study of interfering substances" (studie av störande ämnen)) i denna bruksanvisning. Interferens observerades vid testning av flutikason (1,26E-06 mg/ml) och nikotin (3,00E-02 mg/ml) i både *Respiratory Virus Mix I* reaction tube och *Respiratory Virus Mix II* reaction tube. Se avsnittet för att kontrollera de vanligaste endogena och exogena ämnena som framkallar en total eller partiell störning av RT-qPCR-reaktionen. Andra ämnen som inte anges i denna del kan leda till felaktiga resultat.
- Underlåtelse att följa bruksanvisningar och analysförfarandet.
- Ett positivt testresultat anger inte nödvändigtvis förekomsten av livskraftiga virus och antyder inte att dessa virus är smittsamma eller orsakar kliniska symtom. Ett positivt resultat anger dock förekomsten av målinriktade virussekvenser.
- Negativa resultat utesluter inte förekomst av SARS-CoV-2, Influenza A-, Influenza B-, RSV- (typ A och B), parainfluenza- (typ 1, 2, 3 och 4), humant coronavirus- (229E, NL63, HKU1 och OC43), metapneumovirus- och/eller adenovirus-RNA/DNA i ett kliniskt prov och bör inte användas som den enda grunden för behandling eller andra beslut om patienthantering. Optimala provtyper och tidpunkt för mikrobiotopnivåer vid infektioner orsakade av dessa mikroorganismer har inte fastställts. Insamling av flera prover (typer och tidpunkter) från samma patient kan bli nödvändig för att detektera patogenen.
- Det är möjligt att detektionen av vissa cirkulerande stammar från 2019 som tillhör Victoria-linjen av influensa B kan äventyras på grund av punktmutationer i dessa nya stammar. Endast integreringen av influensa B testades för varianter innehållande mutationerna C54T, C55T och C120T (referenssekvens NC002210.1).
- Om diagnostiska tester för andra luftvägssjukdomar är negativa och kliniska observationer, anamnes och epidemiologisk information antyder att infektion av SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B, RSV (typ A och B), parainfluenza (typ 1, 2, 3 och 4), humant coronavirus (229E, NL63, HKU1 och OC43), metapneumovirus och/eller adenovirus är möjlig, ska förekomsten av ett falskt negativt resultat övervägas och en omtestning av patienten bör diskuteras.
- Fluorescensvärden kan variera på grund av flera faktorer såsom: PCR-utrustning (även om det är samma modell), extraktionssystem, provtyp, tidigare behandling av provet osv.

- Enheten omfattar primrar och prober som specifikt detekterar influensa A H1N1pdm09-stammen. Pandemisk influensastam kan inte uteslutas och ytterligare tester bör beaktas i händelse av ett positivt influensa-resultat.
- Positiva och negativa prediktiva värden är starkt beroende av prevalens i alla *in vitro*-diagnostiska tester. VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System kan variera beroende på prevalens och vilken population som testats.
- Om resultaten blir olösta, obestämda eller ofullständiga med användning av VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System krävs omtestning. Olösta prover kan orsakas av förekomsten av hämmare i provet eller en inkorrekt återhydrering av röret med frystorkad reaktionsblandning. Om det föreligger ett instrumentfel kommer obestämda eller ofullständiga resultat att erhållas.

11. Kvalitetskontroll

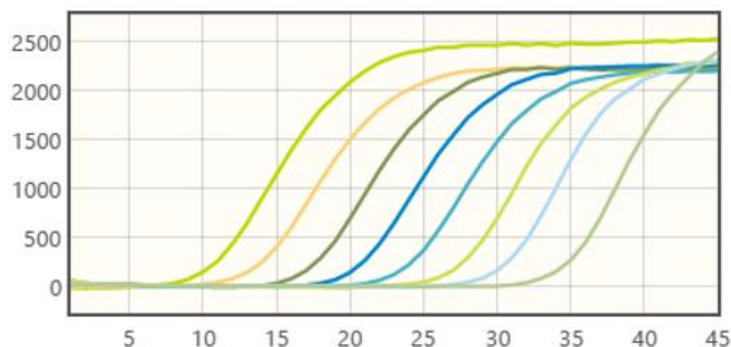
VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System innehåller en endogen intern kontroll (EIC) i varje reaktionsrör som bekräftar korrekt prestanda för tekniken. Dessutom möjliggör användningen av externa kontroller (EPC och ENC) bekräftelse av analysens prestanda. Externa kontroller används inte av BD MAX™ System för tolkning av resultat utan betraktas som ett prov. Extern positiv kontroll (EPC) är avsedd att övervaka en eventuell brist på analysreagenser, medan extern negativ kontroll (ENC) är avsedd att detektera miljö- eller reagenskontaminering av målnukleinsyror.

12. Egenskaper för analytisk prestanda

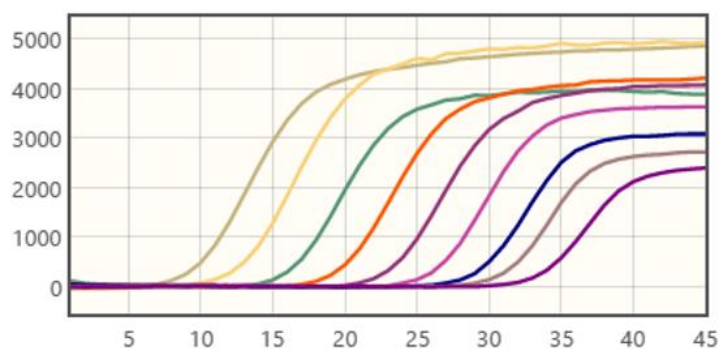
12.1. Analytisk linjäritet

Analysens linjäritet bestämdes och bekräftades genom att testa en serie av tiofaldiga spädningar av nasofaryngeala svabbar innehållande en känd koncentration av specifikt och syntetiskt RNA/DNA tillhörande SARS-CoV-2, Influenza A-virus, Influenza B-virus, human respiratory syncytial virus, parainfluenzavirus, coronavirus, metapneumovirus och adenovirus (från 2E+07 till 2E+00 kopior per µl). Exempel på amplifieringskurvor från en analys visas nedan:

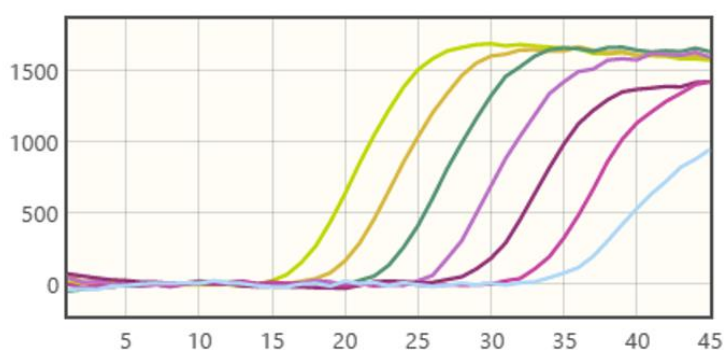
Figur 2. Spädningsserie för en körning av SARS-CoV-2 (2E+07 till 2E+00 kopior/µl) -genmall på BD MAX™ System (475/520 (FAM)-kanal).



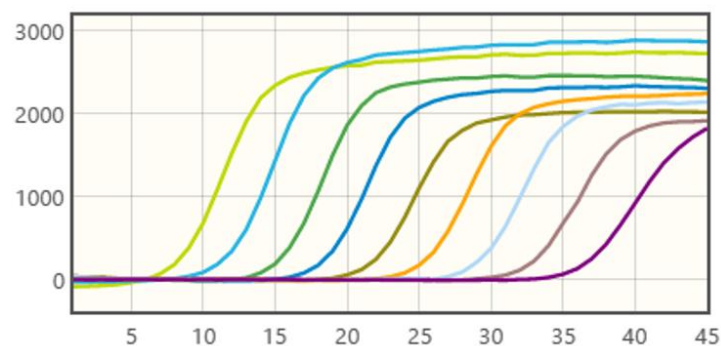
Figur 3. Spädningsserie för en körning av Influenza B ($2E+07$ till $2E+00$ kopior/ μ l) -genmall på BD MAX™ System (530/565 (HEX)-kanal).



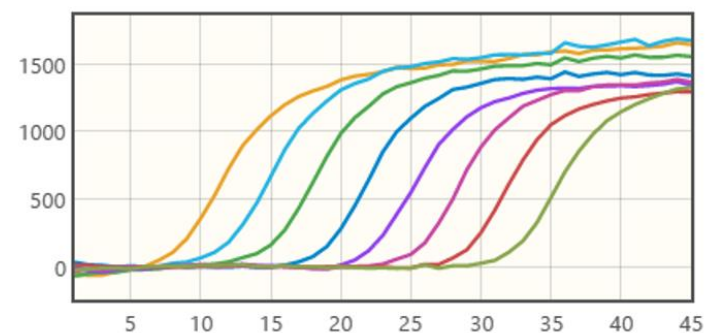
Figur 4. Spädningsserie för en körning av Influenza A ($2E+07$ till $2E+00$ kopior/ μ l) -genmall på BD MAX™ System (585/630 (ROX)-kanal).



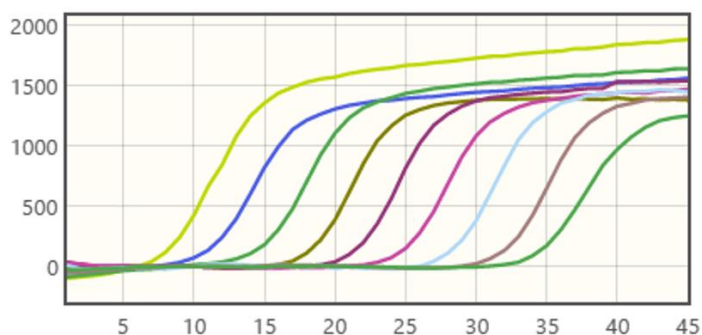
Figur 5. Spädningsserie för en körning av RSV ($2E+07$ till $2E+00$ kopior/ μ l) -genmall på BD MAX™ System (630/665 (Cy5)-kanal).



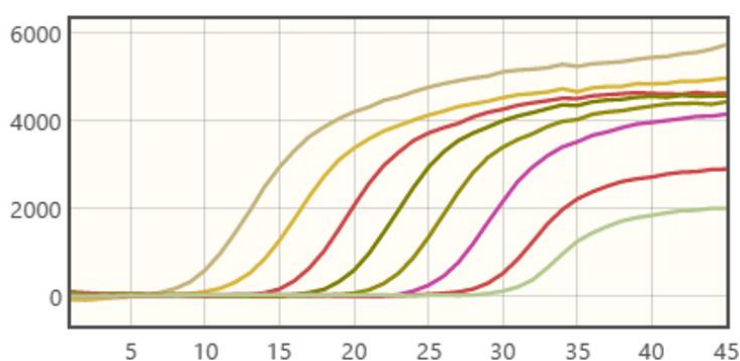
Figur 6. Spädningsserie för en körning av parainfluenza ($2E+07$ till $2E+00$ kopior/ μ l) -genmall på BD MAX™ System (475/520 (FAM)-kanal).



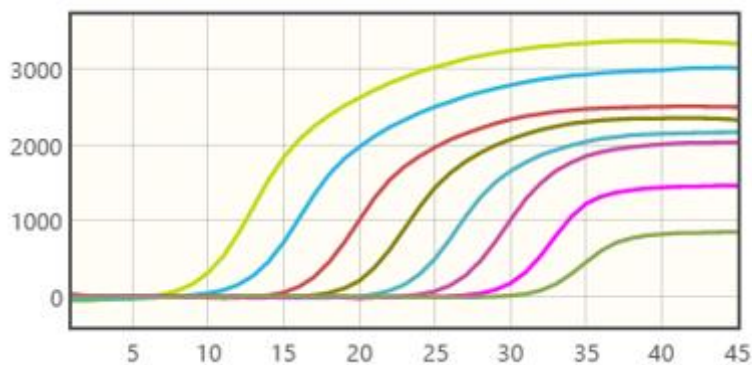
Figur 7. Spädningsserie för en körning av coronavirus ($2E+07$ till $2E+00$ kopior/ μ l) -genmall på BD MAX™ System (530/565 (HEX)-kanal).



Figur 8. Spädningsserie för en körning av metapneumovirus ($2E+07$ till $2E+00$ kopior/ μ l) -genmall på BD MAX™ System (585/630 (ROX)-kanal).



Figur 9. Spädningsserie för en körning av adenovirus ($2E+07$ till $2E+00$ kopior/ μ l) -genmall på BD MAX™ System (630/665 (Cy5)-kanal).



12.2. Analytisk sensitivitet. Detektionsgräns (LoD)

Analytisk sensitivitet eller detektionsgräns (LoD) för VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System analyserades med tre satser med negativa nasofaryngeala prover insamlade i BD™ Universal Viral Transport System och tillsatta med referensstammar eller syntetiskt RNA enligt följande tabell:

Virus	Stam/syntetiskt RNA	Extern referens
SARS-CoV-2	Värmeinaktiverad SARS-CoV-2-stam 2019-n-CoV/USA-WA1/2020	VR-1986HK
Influenza A	Influenza A-virus (H1N1) stam A/PR/8/34	VR-95PQ
Influenza B	Influenza B-virus (linje Yamagata) stam B/Florida/4/2006	VR-1804PQ
RSV A	Humant respiratoriskt syncytialvirus, typ A, stam Long	VR-26PQ
RSV B	Humant respiratoriskt syncytialvirus B, stam 9320	FR-293
Parainfluenzavirus typ 1	Humant parainfluenzavirus 1, stam C35	VR-94
Parainfluenzavirus typ 2	Humant parainfluenzavirus 2, stam Greer	VR-92
Parainfluenzavirus typ 3	Humant parainfluenzavirus 3, stam C 243	VR-93
Parainfluenzavirus typ 4	Humant parainfluenzavirus 4b, stam CH 19503	VR-1377
Coronavirus OC43	Betacoronavirus 1	VR-1558
Coronavirus 229E	Humant coronavirus 229E	VR-740
Coronavirus NL63	Humant coronavirus, stam NL63	FR-304
Coronavirus HKU1	Kvantitativt syntetiskt humant coronavirus HKU1 RNA	ATCC-VR3262SD
Metapneumovirus	Human metapneumovirus 8 (hMPV-8), typ B2 cellkulturvätska (värmeinaktiverad)	0810159CF
Adenovirus	Human adenovirus 1, stam Adenoid 71	VR-1

Tabell 28. Referensstammar och syntetiskt RNA som använts för VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System prestandautvärderingar (LoD-analys).

Dessutom analyserades LoD (IU/μl) för målet SARS-CoV-2 med 1st WHO International Standard SARS-CoV-2 RNA (NIBSC-kod 20/146). De LoD-resultat som erhöles för VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System redovisas i följande tabell:

Nasofaryngeal svabb			
<i>Respiratory Virus Mix I</i> reaction tube			
SARS	FLUA	FLUB	RSV
4,5E+00 IU/μl	6,7E-01 kopior/μl	7,29E+00 kopior/μl	1,35E+00 kopior/μl RSV A 2,52E+01 TCID50/ml RSV B
<i>Respiratory virus Mix II</i> reaction tube			
HPIV	HCOV	MPV	HADV
5,33E+00 TCID50/ml HPIV 1 4,80E+00 TCID50/ml HPIV 2 9,00E+02 TCID50/ml HPIV 3 1,44E+01 TCID50/ml HPIV 4	4,80E-02 TCID50/ml HCOV OC43 1,60E-01 TCID50/ml HCOV 229E 4,80E-03 TCID50/ml HCOV NL63 6,00E+00 kopior/μl HCOV HKU1	5,10E-02 TCID50/ml	6,00E+00 TCID50/ml

Tabell 29. Detektionsgränsresultat för VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System. IU = internationell enhet, TCID50 = Median Tissue Culture Infection Dose (medianinfektionsdos för vävnadskultur).

12.3. Mätintervall

Analysens mätintervall bestämdes genom att testa en serie av tiofaldiga spädningar innehållande en känd koncentration av specifikt och syntetiskt NA tillhörande SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B, RSV (typ A och B), parainfluenza (typ 1, 2, 3 och 4), humant coronavirus (229E, NL63, HKU1 och OC43), metapneumovirus och adenovirus. Resultaten gjorde det möjligt att bekräfta korrekt detektion av målen från $2E+07$ till $2E+00$ kopior/ μ l, utom för HCoV-HKU1 vars mätintervall sträcker sig från $2E+06$ till $2E+00$ kopior/ μ l.

Sammanfattningsvis bestämdes mätområdet för VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System framgångsrikt, vilket säkerställer tillförlitliga, exakta och reproducerbara resultat över ett brett spektrum av virusbelastningar och bekräftar dess användbarhet i olika kliniska diagnosscenarier.

12.4. Noggrannhet

12.4.1. Riktighet (sanningsenlighet)

Sanningsenligheten hos VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System utvärderades genom att testa referensmaterialet nedan tillsatt i negativa nasofaryngeala prover insamlade i BD™ Universal Viral Transport System.

1. Syntetiska DNA-fragment

- Syntetiskt DNA-fragment för *ORF1*-genen hos SARS-CoV-2: NCOXPC, FAM-kanal.
- Syntetiskt DNA-fragment för *N*-genen hos SARS-CoV-2: NCOXPC, FAM-kanal.
- Syntetiskt DNA-fragment för *M1*-genen hos Flu A: YIAXPC, ROX-kanal.
- Syntetiskt DNA-fragment för *HA*-genen hos Flu A: HNVXPC, ROX-kanal.
- Syntetiskt DNA-fragment för *M1*-genen hos Flu B: YIBXPC, HEX-kanal.
- Syntetiskt DNA-fragment för *N*-genen hos RSV-A: RSAXPC, Cy5-kanal.
- Syntetiskt DNA-fragment för *N*-genen hos RSV-B: RSBXPC, Cy5-kanal.
- Syntetiskt DNA-fragment för *HN*-genen hos parainfluenza 1: PIXPC, FAM-kanal.
- Syntetiskt DNA-fragment för *HN*-genen hos parainfluenza 2: PIXPC, FAM-kanal.
- Syntetiskt DNA-fragment för *HN*-genen hos parainfluenza 3: PIXPC, FAM-kanal.
- Syntetiskt DNA-fragment för *F*-genen hos parainfluenza 4: PIXPC, FAM-kanal.
- Syntetiskt DNA-fragment för *N*-genen hos coronavirus OC43: CORXPC, HEX-kanal.
- Syntetiskt DNA-fragment för *N*-genen hos coronavirus-229E: CORXPC, HEX-kanal.
- Syntetiskt DNA-fragment för *N*-genen hos coronavirus-NL63: CORXPC, HEX-kanal.
- Syntetiskt DNA-fragment för *N*-genen hos coronavirus HKU1: CORXPC, HEX-kanal.
- Syntetiskt DNA-fragment för *F*-genen hos metapneumovirus: MPVXPC, ROX-kanal.
- Syntetiskt DNA-fragment för *hexon*-genen hos adenovirus: ADVXPC, Cy5-kanal.

Alla syntetiska DNA-fragment detekterades korrekt i lämplig kanal.

2. The American Type Culture Collection ("ATCC®")

Extern referens	Mikroorganism	Produktnamn	Variant	Resultat
VR-1986HK	SARS-CoV-2	Heat-inactivated SARS-CoV-2	2019-nCoV/USA-WA1/2020	Detekterad
VR-3276SD	SARS-CoV-2	Quantitative Synthetic SARS-CoV-2 RNA: ORF, E, N	N/A	Detekterad
VR-1986D	SARS-CoV-2	Genomic RNA from 2019 Novel Coronavirus	SARS-Related Coronavirus 2, isolat USA-WA1/2020	Detekterad
VR-95PQ	Flu A	Influenza A virus (H1N1), Purified	A/PR/8/34	Detekterad
VR-1804PQ	Flu B	Influenza B virus (Yamagata Lineage), Purified	B/Florida/4/2006	Detekterad
VR-26PQ	RSV-A	Human respiratory syncytial virus, High titer	Stam Long	Detekterad
VR-94	Parainfluenzavirus 1	Human parainfluenza virus 1 (HPIV-1)	Stam C35	Detekterad
VR-92	Parainfluenzavirus 2	Human parainfluenza virus 2 (HPIV-2)	Stam Greer	Detekterad
VR-93	Parainfluenzavirus 3	Human parainfluenza virus 3 (HPIV-3)	Stam C 243	Detekterad
VR-1377	Parainfluenzavirus 4	Human parainfluenza virus 4 (HPIV-4b)	Stam CH 19503	Detekterad
VR-1558	Coronavirus OC43	Betacoronavirus 1	Stam OC43	Detekterad
VR-740	Coronavirus 229E	Human coronavirus 229E	Stam 229E	Detekterad
VR-3262SD	Coronavirus HKU1	Quantitative Synthetic Human Coronavirus Strain HKU1 RNA	Stam HKU1	Detekterad
VR-3263SD	Coronavirus NL63	Quantitative Synthetic Human coronavirus Strain NL63 RNA	Stam NL63	Detekterad
VR-3250SD	Metapneumovirus	Synthetic Human metapneumovirus RNA	N/A	Detekterad
VR-1	Adenovirus	Human adenovirus 1	Stam Adenoid 71	Detekterad
VR-6	Adenovirus	Human Adenovirus 6	Typ 6 (art C) stam Tonsil 99	Detekterad
VR-16	Adenovirus	Human Adenovirus 15	Typ 15 (art D) stam 305 [955, CH. 38]	Detekterad
VR-3343	Adenovirus	Human adenovirus 31	Typ 31 (art A) stam 1315/63	Detekterad

Tabell 30. Referensmaterial från American Type Culture Collection (ATCC®).

Alla stammar från ATCC detekterades korrekt i lämplig kanal och EIC visade amplifiering med ett Ct-värde på ≤ 35 .

3. The International Reagent Resource (IRR™)

Extern referens	Mikroorganism	Produktnamn	Variant	Resultat
FR-293	RSV-B	Human respiratory syncytial virus B	Stam 9320	Detekterad
FR-304	Coronavirus NL63	Human Coronavirus, Strain NL63	Stam NL63	Detekterad
FR-1	Flu A	Influenza A virus	A/Brisbane/59/2007 (H1N1)	Detekterad
FR-3	Flu A	Influenza A virus	A/South Dakota/6/2007 (H1N1)	Detekterad
FR-5	Flu A	Influenza A virus	A/Hawaii/31/2007 (H1N1)	Detekterad
FR-6	Flu A	Influenza A virus	A/Qatar/1123/2007 (H1N1)	Detekterad
FR-7	Flu A	Influenza A virus	A/Cambodia/0371/2007 (H1N1)	Detekterad
FR-8	Flu A	Influenza A virus	A/Brisbane/10/2007 (H3N2)	Detekterad
FR-12	Flu A	Influenza A virus	A/Taiwan/760/2007 (H3N2)	Detekterad
FR-13	Flu A	Influenza A virus	A/Texas/71/2007 (H3N2)	Detekterad
FR-27	Flu A	Influenza A virus	A/Brisbane/10/2007 IVR-147 (H3N2)	Detekterad
FR-28	Flu A	Influenza A virus	A/Brisbane/59/2007 IVR-148 (H1N1)	Detekterad
FR-29	Flu A	Influenza A virus	A/South Dakota/6/2007 X-173 (H1N1)	Detekterad
FR-201	Flu A	Influenza A virus	A/California/07/2009 (H1N1)pdm09	Detekterad
FR-202	Flu A	Influenza A virus	A/California/08/2009 (H1N1)pdm09	Detekterad
FR-203	Flu A	Influenza A virus	A/New York/18/2009 (H1N1)pdm09	Detekterad
FR-245	Flu A	Influenza A virus	A/Mexico/4108/2009 (H1N1)pdm09	Detekterad
FR-246	Flu A	Influenza A virus	A/California/07/2009 NYMC X-179A (H1N1)pdm09	Detekterad
FR-16	Flu B	Influenza B virus	B/Pennsylvania/7/2007 (linje Yamagata)	Detekterad
FR-17	Flu B	Influenza B virus	B/Santiago/4364/2007 (linje Yamagata)	Detekterad
FR-18	Flu B	Influenza B virus	B/Brisbane/3/2007 (linje Yamagata)	Detekterad
FR-19	Flu B	Influenza B virus	B/Pennsylvania/5/2007 (linje Victoria)	Detekterad
FR-20	Flu B	Influenza B virus	B/Victoria/304/2006 (linje Victoria)	Detekterad

FR-183	Flu B	Influenza B virus	B/Bangladesh/3333/2007 (linje Yamagata)	Detekterad
FR-294	RSV A	Human respiratory syncytial virus	Stam A-2	Detekterad

Tabell 31. Referensmaterial från the International Reagent Resource (IRR™).

Alla stammar från IRR detekterades korrekt i lämplig kanal och EIC visade amplifiering med ett Ct-värde på ≤ 35 .

4. National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC)

Extern referens	Mikroorganism	Produktnamn	Variant	Resultat
20/146	SARS-CoV-2	First WHO International Standard for SARS-CoV-2 RNA	England/02/2020-isolat	Detekterad
20/110	SARS-CoV-2	2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) Working Reagent for NAT	N/A	Detekterad
19/304	SARS-CoV-2	Research Reagent for SARS-CoV-2-RNA	N/A	Detekterad
08/176	Parainfluenzavirus 1	Parainfluenza Virus Serotype 1	N/A	Detekterad
08/178	Parainfluenzavirus 2	Parainfluenza Virus Serotype 2	N/A	Detekterad
08/180	Parainfluenzavirus 4	Parainfluenza Virus Serotype 1	N/A	Detekterad
08/320	Metapneumovirus	Human Metapneumovirus Working Reagent for NAT	N/A	Detekterad
16/324	Adenovirus	First WHO International Standard for Human Adenovirus DNA	Typ 2	Detekterad

Tabell 32. Referensmaterial från National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC).

Alla stammar från NIBSC detekterades korrekt i lämplig kanal och EIC visade amplifiering med ett Ct-värde på ≤ 35 .

5. BEI Resources

Extern referens	Mikroorganism	Produktnamn	Variant	Resultat
NR-52287	SARS-CoV-2	SARS-Related Coronavirus 2	Isolat USA-WA1/2020, gammabestrålat	Detekterad
NR-28530	RSV	Human respiratory syncytial virus, A2000/3-4	Stam A2000/3-4	Detekterad
NR-22227	Metapneumovirus	Humant metapneumovirus	TN/83-1211	Detekterad

Tabell 33. Referensmaterial från BEI Resources.

Alla stammar från BEI Resources detekterades korrekt i lämplig kanal och EIC visade amplifiering med ett Ct-värde på ≤ 35 .

6. Kontrollmaterial

Extern referens	Mikroorganism	Produktnamn	Variant	Resultat
Fluarix Tetra 2022/2023	Flu A/Flu B	Influenza vaccine Fluarix Tetra 2022/2023	Flu A/Victoria/2570/2019 Flu A/Darwin/6/2021 Flu B/Austria/1359417/2021 Flu B/Phuket/3073/2013	Detekterad
Fluarix Tetra 2023/2024	Flu A/Flu B	Influenza vaccine Fluarix Tetra 2023/2024	Flu A/Victoria/4897/2022 Flu A/Darwin/6/2021 Flu B/Austria/1359417/2021 Flu B/Phuket/3073/2013	Detekterad
102019	SARS-CoV-2	Synthetic SARS-CoV-2 RNA Control 1	SARS-CoV-2-isolat Australia/VIC01/2020	Detekterad
102024	SARS-CoV-2	Synthetic SARS-CoV-2 RNA Control 2	SARS-CoV-2-isolat Wuhan-Hu-1	Detekterad
103907	SARS-CoV-2	Synthetic SARS-CoV-2 RNA Control 14	UK variant (B.1.1.7_710528)	Detekterad
103909	SARS-CoV-2	Synthetic SARS-CoV-2 RNA Control 15	UK variant (B.1.1.7_601443)	Detekterad
104043	SARS-CoV-2	Synthetic SARS-CoV-2 RNA Control 16	Sydafrika-variant	Detekterad
104044	SARS-CoV-2	Synthetic SARS-CoV-2 RNA Control 17	Japan/Brasilien-variant	Detekterad
0505-0129	SARS-CoV-2	Accuplex™ SARS-CoV-2 Verification Panel	N/A	Detekterad
MBC139-R	SARS-CoV-2	AMPLIRUN® SARS-CoV-2 B.1.351 RNA CONTROL	Linje B.1.351	Detekterad
MBTC030-R	SARS-CoV-2	AMPLIRUN® TOTAL SARS-CoV-2 CONTROL	Linje B.1.351	Detekterad
MBTC031-R	SARS-CoV-2, Flu A, Flu B och RSV	AMPLIRUN® TOTAL SARS-CoV-2/FLUA/FLUB/RSV CONTROL	Influenza A H3N2 (A/Perth/16/2009), Influenza B (B/Brisbane/60/2008), RSV (9320)	Detekterad
MBC144-R	MPV	AMPLIRUN® METAPNEUMOVIRUS RNA CONTROL	Linje B1	Detekterad
SCV2_24C1B-01	SARS-CoV-2	SARS-CoV-2 Delta variant	Delta-variant B.1.617.2	Detekterad
SCV2_23C1D-01	SARS-CoV-2	SARS-CoV-2 Omicron variant	Sublinje XBB	Detekterad
SCV2_23C1D-02	SARS-CoV-2	SARS-CoV-2 Omicron variant	Sublinje BQ1.1	Detekterad
SCV2_23C1D-03	SARS-CoV-2	SARS-CoV-2 Omicron variant	Sublinje BA.2.75	Detekterad
SCV2_23C1D-04	SARS-CoV-2	SARS-CoV-2 Omicron variant	Sublinje BA.5	Detekterad
SCV2_23C1D-05	SARS-CoV-2	SARS-CoV-2 Omicron variant	Sublinje BQ.1	Detekterad

SCV2_23C1B-01	SARS-CoV-2	SARS-CoV-2 Omicron variant	Sublinje BA.4	Detekterad
SCV2_23C1B-03	SARS-CoV-2	SARS-CoV-2 Omicron variant	Sublinje BA.5	Detekterad
SCV2_23C1B-04	SARS-CoV-2	SARS-CoV-2 Omicron variant	Sublinje BA.4	Detekterad
SCV2_23C1B-05	SARS-CoV-2	SARS-CoV-2 Omicron variant	Sublinje BA.2	Detekterad
SCV2_23C1C-01	SARS-CoV-2	SARS-CoV-2 Omicron variant	Sublinje BA.2.75	Detekterad
SCV2_23C1C-02	SARS-CoV-2	SARS-CoV-2 Omicron variant	Sublinje BQ.1	Detekterad
SCV2_23C1C-03	SARS-CoV-2	SARS-CoV-2 Omicron variant	Sublinje BQ1.1	Detekterad
SCV2_23C1C-04	SARS-CoV-2	SARS-CoV-2 Omicron variant	Sublinje XBB	Detekterad
SCV2_23C1C-05	SARS-CoV-2	SARS-CoV-2 Omicron variant	Sublinje BA.2	Detekterad
SCV2_23C1A-01	SARS-CoV-2	SARS-CoV-2 Omicron variant	Sublinje BA.5	Detekterad
SCV2_23C1A-02	SARS-CoV-2	SARS-CoV-2 Omicron variant	Sublinje BA.2	Detekterad
SCV2_23C1A-03	SARS-CoV-2	SARS-CoV-2 Omicron variant	Sublinje BA.5	Detekterad
SCV2_23C1A-05	SARS-CoV-2	SARS-CoV-2 Omicron variant	Sublinje BA.4	Detekterad
ID3-09 2023	RSV	Influenza A virus	Stam A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)	Detekterad
359043	RSV	Human respiratory syncytial virus, B	N/A	Detekterad
PINFRNA101S-06	Parainfluenzavirus typ 2	PIV-2	N/A	Detekterad
PINFRNA22S-02	Parainfluenzavirus typ 3	PIV-3	N/A	Detekterad
CVRNA22S-04	Coronavirus	Coronavirus HKU	Stam HKU	Detekterad
0810110CF	Adenovirus	Adenovirus Culture Fluid (Heat Inactivated) Type 2	Typ 2 (art C)	Detekterad
0810062CFHI	Adenovirus	Adenovirus Culture Fluid (Heat Inactivated) Type 3	Typ 3 (art B)	Detekterad
0810070CFHI	Adenovirus	Adenovirus Culture Fluid (Heat Inactivated) Type 4	Typ 4 (art E)	Detekterad
0810020CF	Adenovirus	Adenovirus Culture Fluid (Heat Inactivated) Type 5	Typ 5 (art C)	Detekterad

0810021CFHI	Adenovirus	Adenovirus Culture Fluid (Heat Inactivated) Type 7A	Typ 7A (art B)	Detekterad
0810119CFHI	Adenovirus	Adenovirus Culture Fluid (Heat Inactivated) Type 37	Typ 37	Detekterad
0810084CFHI	Adenovirus	Adenovirus Type 40 Culture Fluid (Heat Inactivated) Strain Dugan	Typ 40, stam Dugan	Detekterad
0810085CFHI	Adenovirus	Adenovirus Type 41 Culture Fluid (Heat Inactivated) Strain Tak	Typ 41 (art F), stam Tak	Detekterad
0810159CF	MPV	Human metapneumovirus 8	Typ B2	Detekterad

Tabell 34. Kontrollmaterial för SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B, RSV, parainfluenza, coronavirus, metapneumovirus och adenovirus.

Alla stammar detekterades korrekt i lämplig kanal och EIC visade amplifiering med ett Ct-värde på ≤ 35 .

7. Extern kvalitetsbedömning (EQA) program

Totalt 85 prover innehållande SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B, RSV, parainfluenzavirus, coronavirus, metapneumovirus och/eller adenovirus, bland andra icke-målpatogener, analyserades från QCMD-, INSTAND-, CAP- och RCPA-programmen och visade hög överensstämmelse.

12.4.2. Precision

För att bestämma precisionen för VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System utfördes analyser inom analys (repeterbarhet), mellan analyser, mellan satser och mellan utrustning (reproducerbarhet) med nasofaryngeala svabbar insamlade med BD™ Universal Viral Transport System och tillsatta med referensstammarna i Tabell 28 för de representativa mål som valts för varje fluorescenskanal: SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B, RSV B, parainfluenzavirus typ 3, coronavirus OC43, metapneumovirus och adenovirus.

Inom analys

Inom analys testades genom att analysera sex replikat av alla prover i samma körning med användning av VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System. En sammanfattning av resultat visas i tabellerna nedan.

Respiratory Virus Mix / reaction tube					
Mål	Prover	Kanal	Ct ($\bar{x}$)	σ	CV %
SARS-CoV-2	2xLoD	475/520 (FAM)	30,30	0,31	1,02
	5xLoD	475/520 (FAM)	29,15	0,45	1,53
	Negativ kontroll	475/520 (FAM)	Neg	N/A	N/A

Influenza B	2xLoD	530/565 (HEX)	32,98	0,53	1,62
	5xLoD	530/565 (HEX)	31,32	0,52	1,68
	Negativ kontroll	530/565 (HEX)	Neg	N/A	N/A
Influenza A	2xLoD	585/630 (ROX)	33,45	1,35	4,03
	5xLoD	585/630 (ROX)	31,37	0,67	2,15
	Negativ kontroll	585/630 (ROX)	Neg	N/A	N/A
RSV	2xLoD	630/665 (CY5)	32,18	1,49	4,64
	5xLoD	630/665 (CY5)	31,02	0,56	1,79
	Negativ kontroll	630/665 (CY5)	Neg	N/A	N/A
EIC	2xLoD	680/715 (CY5.5)	26,17	0,38	1,46
	5xLoD	680/715 (CY5.5)	25,97	0,50	1,93
	Negativ kontroll	680/715 (CY5.5)	26,37	0,91	3,46

Tabell 35. Resultat av repeterbarhet inom analys för VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System. (Ct) = tröskelcykel. ($\bar{x}$) = aritmetiskt Ct-medelvärde, (σ) = standardavvikelse, (CV %) = variationskoefficient, Neg = negativt, N/A = ej tillämpligt.

Respiratory Virus Mix II reaction tube					
Mål	Prover	Kanal	Ct ($\bar{x}$)	σ	CV %
Parainfluenzavirus	2xLoD	475/520 (FAM)	32,13	0,56	1,76
	5xLoD	475/520 (FAM)	29,97	1,16	3,88
	Negativ kontroll	475/520 (FAM)	Neg	N/A	N/A
Coronavirus	2xLoD	530/565 (HEX)	34,23	0,73	2,14
	5xLoD	530/565 (HEX)	32,03	0,85	2,65
	Negativ kontroll	530/565 (HEX)	Neg	N/A	N/A
Metapneumovirus	2xLoD	585/630 (ROX)	31,53	0,66	2,09
	5xLoD	585/630 (ROX)	29,63	0,77	2,61
	Negativ kontroll	585/630 (ROX)	Neg	N/A	N/A
Adenovirus	2xLoD	630/665 (CY5)	34,35	0,10	0,31
	5xLoD	630/665 (CY5)	33,55	1,39	4,15
	Negativ kontroll	630/665 (CY5)	Neg	N/A	N/A
EIC	2xLoD	680/715 (CY5.5)	25,72	0,53	2,08
	5xLoD	680/715 (CY5.5)	25,57	0,61	2,39
	Negativ kontroll	680/715 (CY5.5)	25,63	0,23	0,91

Tabell 36. Resultat av repeterbarhet inom analys för VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System. (Ct) = tröskelcykel. ($\bar{x}$) = aritmetiskt Ct-medelvärde, (σ) = standardavvikelse, (CV %) = variationskoefficient, Neg = negativt, N/A = ej tillämpligt.

Mellan analyser

Mellan analyser testades genom testning av fyra replikat för de olika proverna under tre olika dagar av tre olika operatörer med användning av VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System. En sammanfattning av resultat visas i tabellerna nedan.

<i>Respiratory Virus Mix I reaction tube</i>					
Mål	Prover	Kanal	Ct ($\bar{x}$)	σ	CV %
SARS-CoV-2	2xLoD	475/520 (FAM)	30,33	0,38	1,27
	5xLoD	475/520 (FAM)	28,93	0,28	0,97
	Negativ kontroll	475/520 (FAM)	Neg	N/A	N/A
Influenza B	2xLoD	530/565 (HEX)	32,61	0,66	2,03
	5xLoD	530/565 (HEX)	31,55	0,46	1,45
	Negativ kontroll	530/565 (HEX)	Neg	N/A	N/A
Influenza A	2xLoD	585/630 (ROX)	32,94	0,99	2,99
	5xLoD	585/630 (ROX)	31,95	0,76	2,37
	Negativ kontroll	585/630 (ROX)	Neg	N/A	N/A
RSV	2xLoD	630/665 (CY5)	32,80	0,74	2,27
	5xLoD	630/665 (CY5)	31,67	0,53	1,68
	Negativ kontroll	630/665 (CY5)	Neg	N/A	N/A
EIC	2xLoD	680/715 (CY5.5)	25,90	0,25	0,95
	5xLoD	680/715 (CY5.5)	25,99	0,40	1,55
	Negativ kontroll	680/715 (CY5.5)	25,84	0,31	1,21

Tabell 37. Resultat mellan analyser för VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System. (Ct) = tröskelcykel. ($\bar{x}$) = aritmetiskt Ct-medelvärde, (σ) = standardavvikelse, (CV %) = variationskoefficient, Neg = negativt, N/A = ej tillämpligt.

<i>Respiratory Virus Mix II reaction tube</i>					
Mål	Prover	Kanal	Ct ($\bar{x}$)	σ	CV %
Parainfluenzavirus	2xLoD	475/520 (FAM)	31,86	0,71	2,22
	5xLoD	475/520 (FAM)	30,18	0,82	2,72
	Negativ kontroll	475/520 (FAM)	Neg	N/A	N/A
Coronavirus	2xLoD	530/565 (HEX)	33,45	0,76	2,27
	5xLoD	530/565 (HEX)	31,56	0,96	3,04
	Negativ kontroll	530/565 (HEX)	Neg	N/A	N/A
Metapneumovirus	2xLoD	585/630 (ROX)	30,79	0,93	3,01
	5xLoD	585/630 (ROX)	29,68	0,88	2,97
	Negativ kontroll	585/630 (ROX)	Neg	N/A	N/A
Adenovirus	2xLoD	630/665 (CY5)	35,08	1,62	4,61
	5xLoD	630/665 (CY5)	33,20	0,77	2,33
	Negativ kontroll	630/665 (CY5)	Neg	N/A	N/A
EIC	2xLoD	680/715 (CY5.5)	25,49	0,31	1,21
	5xLoD	680/715 (CY5.5)	25,65	0,33	1,30
	Negativ kontroll	680/715 (CY5.5)	25,52	0,31	1,21

Tabell 38. Resultat mellan analyser för VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System. (Ct) = tröskelcykel. ($\bar{x}$) = aritmetiskt Ct-medelvärde, (σ) = standardavvikelse, (CV %) = variationskoefficient, Neg = negativt, N/A = ej tillämpligt.

Mellan satser

Värdena för analys mellan satser bestämdes med sex replikat av olika prover genom användning av tre satser av VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System. En sammanfattning av resultat visas i tabellerna nedan.

<i>Respiratory Virus Mix I reaction tube</i>					
Mål	Prover	Kanal	Ct ($\bar{x}$)	σ	CV %
SARS-CoV-2	2xLoD	475/520 (FAM)	29,07	0,45	1,53
	5xLoD	475/520 (FAM)	29,14	0,59	2,01
	Negativ kontroll	475/520 (FAM)	Neg	N/A	N/A
Influenza B	2xLoD	530/565 (HEX)	32,58	0,64	1,95
	5xLoD	530/565 (HEX)	31,01	1,03	3,31
	Negativ kontroll	530/565 (HEX)	Neg	N/A	N/A
Influenza A	2xLoD	585/630 (ROX)	32,75	1,7	5,33
	5xLoD	585/630 (ROX)	31,61	1,14	3,62
	Negativ kontroll	585/630 (ROX)	Neg	N/A	N/A
RSV	2xLoD	630/665 (CY5)	31,72	1,90	5,99
	5xLoD	630/665 (CY5)	30,21	1,35	4,46
	Negativ kontroll	630/665 (CY5)	Neg	N/A	N/A
EIC	2xLoD	680/715 (CY5.5)	25,40	0,31	1,23
	5xLoD	680/715 (CY5.5)	25,61	0,53	2,06
	Negativ kontroll	680/715 (CY5.5)	25,54	0,37	1,45

Tabell 39. Resultat mellan satser för VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System. (Ct) = tröskelcykel, ($\bar{x}$) = aritmetiskt Ct-medelvärde, (σ) = standardavvikelse, (CV %) = variationskoefficient, Neg = negativt, N/A = ej tillämpligt.

<i>Respiratory Virus Mix II reaction tube</i>					
Mål	Prover	Kanal	Ct ($\bar{x}$)	σ	CV %
Parainfluenzavirus	2xLoD	475/520 (FAM)	31,45	1,20	3,82
	5xLoD	475/520 (FAM)	29,53	0,59	1,99
	Negativ kontroll	475/520 (FAM)	Neg	N/A	N/A
Coronavirus	2xLoD	530/565 (HEX)	32,35	0,71	2,20
	5xLoD	530/565 (HEX)	30,18	1,33	4,39
	Negativ kontroll	530/565 (HEX)	Neg	N/A	N/A
Metapneumovirus	2xLoD	585/630 (ROX)	31,66	1,00	3,16
	5xLoD	585/630 (ROX)	29,16	1,25	4,29
	Negativ kontroll	585/630 (ROX)	Neg	N/A	N/A
Adenovirus	2xLoD	630/665 (CY5)	33,23	0,70	2,12
	5xLoD	630/665 (CY5)	32,83	1,06	3,23
	Negativ kontroll	630/665 (CY5)	Neg	N/A	N/A

EIC	2xLoD	680/715 (CY5.5)	24,82	0,43	1,73
	5xLoD	680/715 (CY5.5)	25,57	0,42	1,64
	Negativ kontroll	680/715 (CY5.5)	25,03	0,36	1,43

Tabell 40. Resultat mellan satser för VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System. (Ct) = tröskelcykel. ($\bar{x}$) = aritmetiskt Ct-medelvärde, (σ) = standardavvikelse, (CV %) = variationskoefficient, Neg = negativt, N/A = ej tillämpligt.

Mellan termocykler

Värdena för analys mellan termocykler bestämdes med sex replikat av samma prover som användes för analys inom analys, mellan analyser och mellan satser med användning av VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System. Dessa analyser kördes på två laboratorier med två olika BD MAX™ System. En sammanfattning av resultat visas i tabellerna nedan.

Respiratory Virus Mix I reaction tube					
Mål	Prover	Kanal	Ct ($\bar{x}$)	σ	CV %
SARS-CoV-2	2xLoD	475/520 (FAM)	30,30	0,29	0,96
	5xLoD	475/520 (FAM)	28,93	0,24	0,82
	Negativ kontroll	475/520 (FAM)	Neg	N/A	N/A
Influenza B	2xLoD	530/565 (HEX)	32,70	0,42	1,29
	5xLoD	530/565 (HEX)	31,26	0,45	1,43
	Negativ kontroll	530/565 (HEX)	Neg	N/A	N/A
Influenza A	2xLoD	585/630 (ROX)	33,33	1,47	4,42
	5xLoD	585/630 (ROX)	31,52	0,61	1,92
	Negativ kontroll	585/630 (ROX)	Neg	N/A	N/A
RSV	2xLoD	630/665 (CY5)	32,80	0,76	2,33
	5xLoD	630/665 (CY5)	30,88	1,30	4,20
	Negativ kontroll	630/665 (CY5)	Neg	N/A	N/A
EIC	2xLoD	680/715 (CY5.5)	35,97	0,32	1,24
	5xLoD	680/715 (CY5.5)	25,71	0,33	1,28
	Negativ kontroll	680/715 (CY5.5)	25,96	0,37	1,44

Tabell 41. Resultat mellan termocykler för VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System. (Ct) = tröskelcykel. ($\bar{x}$) = aritmetiskt Ct-medelvärde, (σ) = standardavvikelse, (CV %) = variationskoefficient, Neg = negativt, N/A = ej tillämpligt.

Respiratory Virus Mix II reaction tube					
Mål	Prover	Kanal	Ct ($\bar{x}$)	σ	CV %
Parainfluenzavirus	2xLoD	475/520 (FAM)	31,95	0,83	2,61
	5xLoD	475/520 (FAM)	29,79	0,95	3,18
	Negativ kontroll	475/520 (FAM)	Neg	N/A	N/A

Coronavirus	2xLoD	530/565 (HEX)	34,26	0,74	2,15
	5xLoD	530/565 (HEX)	31,95	0,61	1,91
	Negativ kontroll	530/565 (HEX)	Neg	N/A	N/A
Metapneumovirus	2xLoD	585/630 (ROX)	31,59	0,50	1,58
	5xLoD	585/630 (ROX)	29,51	1,03	3,48
	Negativ kontroll	585/630 (ROX)	Neg	N/A	N/A
Adenovirus	2xLoD	630/665 (CY5)	34,14	0,72	2,12
	5xLoD	630/665 (CY5)	32,31	0,36	1,13
	Negativ kontroll	630/665 (CY5)	Neg	N/A	N/A
EIC	2xLoD	680/715 (CY5.5)	25,35	0,22	0,85
	5xLoD	680/715 (CY5.5)	25,10	0,22	0,87
	Negativ kontroll	680/715 (CY5.5)	25,73	0,28	1,11

Tabell 42. Resultat mellan termocykler för VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System. (Ct) = tröskelcykel. ($\bar{x}$) = aritmetiskt Ct-medelvärde, (σ) = standardavvikelse, (CV %) = variationskoefficient, Neg = negativt, N/A = ej tillämpligt.

Sammanfattningsvis bekräftade precisionsstudien den tillförlitliga prestandan och konsekvensen hos VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System.

12.5. Carry-over

Robustheten (parametern carry-over) analyserades enligt de gemensamma specifikationerna för vissa IVD-enheter i klass D i enlighet med förordning (EU) 2017/746, i synnerhet bilaga XIII som fastställer gemensamma specifikationer för enheter avsedda för detektion eller kvantifiering av markörer för infektion med SARS-CoV-2-virus. Dessa rekommendationer gällde endast målet SARS-CoV-2-virus. Övriga mål för *Respiratory Virus Mix I* reaction tube analyserades inte i denna analys. Parainfluenza-virus typ 3 analyserades dock också som ett mål för *Respiratory Virus Mix II* reaction tube för att utföra analysen med båda "Master Mix" (huvudblandningarna).

Kontaminationsfrekvensen (carry-over contamination rate) bestämdes genom att testa 60 replikat av negativa nasofaryngeala svabbar och 60 replikat av ett SARS-CoV-2-prov-RNA som var positivt med en hög titer av viralt SARS-CoV-2-RNA (First WHO International Standard for SARS-CoV-2 RNA (NIBSC-kod: 20/146), vid 1E+02 IU/ml) och ett Human parainfluenzavirus typ 3-prov-RNA som var positivt med en hög titer av viralt HPIV 3-RNA (Human parainfluenza-virus 3 (ATCC-kod: VR-93™), vid 1E+05 TCID50/ml). Totalt fem körningar med positiva och negativa prover utfördes med en analysmetod baserad på ett schackbrädsmonster, vilket möjliggör att proverna placeras växelvis.

För *Respiratory Virus Mix I* reaction tube detekterades 60 av 60 positiva prover korrekt och 59 av 60 negativa prover gav ett negativt resultat, vilket ger en överensstämmelsefrekvens på 98,33 %. För *Respiratory Virus Mix II* reaction tube detekterades alla positiva prover korrekt och alla negativa prover gav ett negativt resultat. Enligt resultaten för båda reaktionsrören var korskontaminationsfrekvensen nästan 0 %.

12.6. Felfrekvens för hela systemet

Robustheten (parametern felfrekvens för hela systemet) analyserades enligt anvisningarna i de gemensamma specifikationerna för enheter avsedda för detektion eller kvantifiering av markörer för infektion med SARS-CoV-2-virus. Dessa rekommendationer gällde endast målet SARS-CoV-2-virus. Övriga mål för analyserades inte i denna analys.

För att visa att lågt positiva prover för SARS-CoV-2-RNA detekteras av VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System testades 119 negativa nasofaryngeala svabbar, tillsatta med den första internationella standarden från WHO för SARS-CoV-2-RNA (NIBSC-kod: 20/146) vid en viruskoncentration motsvarande tre gånger dess LoD (3xLoD), med VIASURE-analysen.

Resultaten av studien indikerar att alla replikat var reaktiva för målet SARS-CoV-2-RNA, vilket motsvarar en överensstämmelsefrekvens på 100 %. Sammanfattningsvis är felfrekvensen för hela systemet 0 %.

12.7. Analytisk specificitet och reaktivitet

Den analytiska specificiteten och reaktiviteten utvärderades för VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System *in silico* och experimentellt och med användning av olika startmaterial, såsom certifierade referensstammar, certifierat referens-RNA/DNA och material från EQA-program.

12.7.1. Analytisk specificitet

Analytisk specificitet är analysens förmåga att detektera den avsedda målsekvensen. Det finns två komponenter som ska beaktas för analytisk specificitet: korsreaktivitet och interferens. Korsreaktivitet kan inträffa när genetiskt relaterade sekvenser finns i ett patientprov, medan interferens kan inträffa om förekomsten av specifika ämnen som eventuellt förekommer i provmatriserna påverkar RT-qPCR-prestandan.

Korsreaktivitet *in silico*-analys

Korsreaktiviteten bedömdes genom att använda referenssekvenser av patogenerna från NCBI genbank (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>) och en intern programvara för bioinformatikanalys. BLAST-analys för varje primer och prob över NCBI Genbank Nucleotide Database och en intern bioinformatikanalys utfördes.

Det anses vara osannolikt att kunna detektera anpassade sekvenser med en procentandel för anpassning som är mindre än 80 %. De erhållna resultaten visade att **alla analyserade sekvenser hade under 80 % homologi med primrar och probset för SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B och RSV (typ A och B) som ingår i *Respiratory Virus Mix I* reaction tube och primrar och probset för parainfluenza (typ 1, 2, 3 och 4), humant coronavirus (229E, NL63 och HKU1), metapneumovirus och adenovirus som ingår i *Respiratory Virus Mix II* reaction tube.**

I fallet med coronavirus OC43 erhöjls följande resultat:

Coronavirus OC43

BLAST-analys filtrerad på coronavirus OC43 (exklusive OC43 Taxonomi-ID: 31631) visar hög homologi mellan primrarna och proberna och betacoronavirus 1 från stammar av nötkreatur, buffel, oryx, giraff, kamel, hund, häst, gris, kanin, sabelantilop, sambarhjort, tapir, vattenhjort, vattenbock, watusiboskap, vitsvansad hjort och jak. Dessa virus har dock inte identifierats hos människa och anses för närvarande inte vara zoonotiska virus, så de påverkar inte detekteringen av coronavirus OC43.

Därför kan ingen av de analyserade sekvenserna, inklusive de som visar en homologi högre än 80 %, påverka den korrekta detekteringen av coronavirus OC43.

Sammanfattningsvis bör måldesignen för SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B, RSV (typ A och B), parainfluenza (typ 1, 2, 3 och 4), humant coronavirus (229E, NL63, HKU1 och OC43), metapneumovirus och adenovirus för VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System inte orsaka falskt positiva resultat vid detektion av dessa mikroorganismer när andra organismer förekommer.

Analytisk specificitet: experimentellt test

Korsreaktivitet: experimentellt test

Korsreaktiviteten för VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System fastställdes genom att testa en panel av olika mikroorganismer associerade med luftvägsinfektioner tillsatta i nasofaryngeala svabbar insamlade med BD™ Universal Viral Transport System. När det var möjligt och koncentrationsdata tillgängliga utvärderades virus och bakterier som interfererade på medicinskt relevanta nivåer (vanligtvis $1E+05$ – $1E+06$ cfu (kolonibildande enhet)/ml för bakterier och $1E+04$ – $1E+05$ pfu (plackbildande enhet)/ml för virus). Ingen korsreaktivitet detekterades mellan någon av följande mikroorganismer som testades, förutom målmikroorganismerna.

Test av korsreaktivitet					
Adenovirus typ 15 (art D), stam 35 [955, CH.38]	+/-	Influenza A-virus A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)	+/-	SARS-CoV-2	+/-
Adenovirus typ 2, art C	+/-	Influenza A-virus A/Hawaii/31/2007 (H1N1)	+/-	SARS-CoV-2	+/-
Adenovirus typ 3, art B	+/-	Influenza A-virus A/Mexico/4108/2009 (H1N1)pdm09	+/-	SARS-CoV-2 B.1.1.7_601443, UK-variant	+/-
Adenovirus typ 31 (art A) stam 1315/63	+/-	Influenza A-virus A/New York/18/2009 (H1N1)pdm09	+/-	SARS-CoV-2 B.1.1.7_710528, UK-variant	+/-
Adenovirus, typ 37	+/-	Influenza A-virus A/Qatar/1123/2007 (H1N1)	+/-	SARS-CoV-2 B.1.351	+/-
Adenovirus typ 4, art E	+/-	Influenza A-virus A/South Dakota/6/2007 (H1N1)	+/-	SARS-CoV-2 Coronavirus 2 stam 2019-nCoV/USA-WA1/2020	+/-

Test av korsreaktivitet					
Adenovirus, typ 40, stam Dugan	+/-	Influenza A-virus A/South Dakota/6/2007 X-173 (H1N1)	+/-	SARS-CoV-2 Delta-variant B.1.617.2	+/-
Adenovirus typ 41 (art F), stam Tak	+/-	Influenza A-virus A/Taiwan/760/2007 (H3N2)	+/-	SARS-CoV-2 Omicron-variant, sublinje BA.2	+/-
Adenovirus typ 5, art C	+/-	Influenza A-virus A/Texas/71/2007 (H3N2)	+/-	SARS-CoV-2 Omicron-variant, sublinje BA.2	+/-
Adenovirus typ 6 (art C), stam Tonsil 99	+/-	Influenza B-virus B/Bangladesh/3333/2007 (linje Yamagata)	+/-	SARS-CoV-2 Omicron-variant, sublinje BA.2	+/-
Adenovirus typ 7A, art B	+/-	Influenza B-virus B/Brisbane/3/2007 (linje Yamagata)	+/-	SARS-CoV-2 Omicron-variant, sublinje BA.2.75	+/-
Adenovirus Human Adenovirus-DNA typ 2	+/-	Influenza B-virus B/Pennsylvania/5/2007 (linje Victoria)	+/-	SARS-CoV-2 Omicron-variant, sublinje BA.2.75	+/-
<i>Bordetella holmesii</i>	-	Influenza B-virus B/Pennsylvania/7/2007 (linje Yamagata)	+/-	SARS-CoV-2 Omicron-variant, sublinje BA.4	+/-
<i>Bordetella parapertussis</i>	-	Influenza B-virus B/Santiago/4364/2007 (linje Yamagata)	+/-	SARS-CoV-2 Omicron-variant, sublinje BA.4	+/-
<i>Bordetella pertussis</i>	-	Influenza B-virus B/Victoria/304/2006 (linje Victoria)	+/-	SARS-CoV-2 Omicron-variant, sublinje BA.4	+/-
<i>Bordetella pertussis</i> typstam	-	<i>Klebsiella pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i> stam PCI 602	-	SARS-CoV-2 Omicron-variant, sublinje BA.5	+/-
<i>Candida albicans</i>	-	<i>Legionella pneumophila</i> Sg1 (ST47)	-	SARS-CoV-2 Omicron-variant, sublinje BA.5	+/-
<i>Chlamydomonas pneumoniae</i> stam CM-1	-	<i>Legionella pneumophila</i> Sg1 (ST62)	-	SARS-CoV-2 Omicron-variant, sublinje BA.5	+/-
Coronavirus HKU	+/-	<i>Legionella pneumophila</i> subsp. <i>pneumophila</i> , stam Philadelphia-1	-	SARS-CoV-2 Omicron-variant, sublinje BA.5	+/-
Coronavirus stam NL63	+/-	MERS-CoV stam Florida/USA-2_Saudi Arabia_2014	-	SARS-CoV-2 Omicron-variant, sublinje BQ.1	+/-
Enterovirus D58 US/MO/14-18949	-	<i>Moraxella catarrhalis</i> , stam 59632	-	SARS-CoV-2 Omicron-variant, sublinje BQ.1	+/-
<i>Haemophilus influenzae</i>	-	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-	SARS-CoV-2 Omicron-variant, sublinje BQ1.1	+/-
<i>Haemophilus influenzae</i>	-	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , stam PI 1428	-	SARS-CoV-2 Omicron-variant, sublinje BQ1.1	+/-
<i>Haemophilus influenzae</i> , stam L-378	-	Parainfluenzavirus typ 2	+/-	SARS-CoV-2 Omicron-variant, sublinje XBB	+/-
Human Adenovirus 17, stam 33342	-	Parainfluenzavirus typ 3	- +/-	SARS-CoV-2 Omicron-variant, sublinje XBB	+/-
Influenza A-virus A/Brisbane/10/2007 (H3N2)	+/-	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	-	SARS-CoV-2 SARS-CoV-2 isolat Australia/VIC01/2020	+/-
Influenza A-virus A/Brisbane/10/2007 IVR-147 (H3N2)	+/-	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , stam RH 815	-	SARS-CoV-2 SARS-CoV-2 isolat Wuhan-Hu-1	+/-

Test av korsreaktivitet					
Influenza A-virus A/Brisbane/59/2007 (H1N1)	+/-	RSV A 2000/3-4	+/-	SARS-CoV-2	+/-
Influenza A-virus A/Brisbane/59/2007 IVR-148 (H1N1)	+/-	RSV, stam A-2	+/-	<i>Staphylococcus epidermis</i> , stam PCI 1200	-
Influenza A-virus A/California/07/2009 (H1N1)pdm09	+/-	HHV6, typ B	+/-	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-
Influenza A-virus A/California/07/2009 NYMC X- 179A (H1N1)pdm09	+/-	SARS-CoV-1, stam Frankfurt 1	+/-	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , stam [CIP 104225]	-
Influenza A-virus A/Cambodia/0371/2007 (H1N1)	+/-				

Tabell 43. Patogena referensmikroorganismer som ingår i analysen av korsreaktivitet. Resultatet +/- avser det positiva eller negativa resultat som erhöjts i de olika kanalerna beroende på vilket mål som detekterats. Om en testad mikroorganism är ett av målen som detekteras av enheten erhålls ett positivt resultat i motsvarande kanal, men ett negativt resultat i de andra kanalerna.

Sammanfattningsvis indikerar resultaten från korsreaktivitetstesterna en hög specificitet för VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System för detektion av de mikroorganismer som är målen. Detta minimerar risken för falskt positiva resultat. Eftersom ingen icke-specifik amplifiering observerades med andra besläktade mikroorganismer tyder detta på att enheten kan skilja målen åt på ett korrekt sätt.

Studie av saminfektion

En studie av saminfektion genomfördes med referensstammarna i Tabell 28 för de representativa mål som valts för varje fluorescenskanal: SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B, RSV B, parainfluenzavirus typ 3, coronavirus OC43, metapneumovirus och adenovirus, vid olika koncentrationer, för att bekräfta att förekomsten av något av dem, oberoende av koncentrationen, inte ändrar detekteringen mellan dem. Nio nasofaryngeala prover tillsatta med referensmaterial analyserades: ett prov innehöll målet i låg koncentration (3xLoD) medan de övriga innehöll målen i mycket hög koncentration, vanligen 1E+04–1E+05 enheter/ml när så var möjligt.

Resultaten bekräftar att detekteringen av målmikroorganismerna inte påverkas när analyserna utförs med VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System även vid saminfektion och varierande koncentrationer.

Studie av störande mikrobiella agens

En studie om störande mikrobiella agens utfördes för att analysera potentiella störande mikrobiella agens för VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System. En panel av olika mikroorganismer förknippade med luftvägssjukdomar testades i närvaro av SARS-CoV-2, Influenza A- och B-virus, RSV B-, parainfluenzavirus typ 3, coronavirus OC43 och adenovirus (referensstammar i Tabell 28) vid 3xLoD. När det var möjligt och koncentrationsdata tillgängliga utvärderades virus och bakterier

som interfererade på medicinskt relevanta nivåer (vanligtvis 1E+05 – 1E+06 CFU (kolonibildande enhet)/ml för bakterier och 1E+04 – 1E+05 pfu (plackbildande enhet)/ml för virus). Varje punktanalys utfördes två gånger per prov.

Positiv matriskontroll (Positive Matrix Control, PMC) och negativ matriskontroll (Negative Matrix Control, NMC) är inkluderade som kontroller för testet. PMC motsvarar den negativa nasofaryngeala matrisen som tillsatts med specifika målstammar utan något störande mikrobiellt agens, medan NMC motsvarar den negativa nasofaryngeala matrisen utan något interfererande mikrobiellt agens.

<i>Respiratory Virus Mix I</i> reaction tube och <i>Respiratory Virus Mix II</i> reaction tube		
Mikroorganismens namn	Testad koncentration	Resultat
PMC	N/A	I.S.
NMC	N/A	I.S.
Human rhinovirus 17	1,60E+04 TCID50/ml	I.S.
Enterovirus D58	4,00E+04 TCID50/ml	I.S.
MERS-CoV	3,55E+03 TCID50/ml	I.S.
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	3,16E+04 TCID50/ml	I.S.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,80E+03 CFU/μl	I.S.
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,00E+05 CFU/ml	I.S.
<i>Candida albicans</i>	4,18E+06 CFU/ml	I.S.
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3,60E+06 CFU/ml	I.S.
SARS-CoV 1	5,20E+02 kop/ml	I.S.
<i>Bordetella pertussis</i>	1,20E+05 CFU/ml	I.S.
<i>Bordetella holmesii</i>	4,10E+04 CFU/ml	I.S.
<i>Bordetella parapertussis</i>	1,20E+05 CFU/ml	I.S.
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3,65E+04 CFU/μl	I.S.
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1,00E+06 CFU/ml	I.S.
<i>Legionella pneumophila subsp. pneumophila</i>	5,60E+04 CFU/μl	I.S.
<i>Haemophilus influenzae</i>	5,20E+03 CFU/μl	I.S.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4,90E+06 CFU/ml	I.S.
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	1,00E+03 kop/μl	I.S.

Tabell 44. Analys av störande mikrobiella agens. I.S. = Ingen störning.

Sammanfattningsvis observerades ingen interferens vid detektion av målnukleinsyran med någon av de testade mikroorganismerna.

Studie av störande ämnen

En studie om störande ämnen utfördes för att testa möjlig störande effekt av endogena och exogena ämnen på VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System. Totalt tjugo potentiellt interfererande ämnen tillsattes i den negativa nasofaryngeala matrisen berikad med referensstammarna i Tabell 28 för SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B, RSV B, parainfluenzavirus typ 3, coronavirus OC43, metapneumovirus och adenovirus och utvärderades med sex replikat.

Positiv matriskontroll (Positive Matrix Control, PMC) och negativ matriskontroll (Negative Matrix Control, NMC) är inkluderade som kontroller för testet. PMC motsvarar den negativa nasofaryngeala matrisen som tillsatts med specifika målstammar utan interfererande substans, medan NMC motsvarar den negativa nasofaryngeala matrisen utan interfererande substans och utan tillsatta mikroorganismer/referensmaterial. Följande resultat erhöles:

<i>Respiratory Virus Mix I</i> reaction tube och <i>Respiratory Virus Mix II</i> reaction tube		
Ämnets namn	Testad koncentration	Resultat
PMC	N/A	I.S.
NMC	N/A	I.S.
Oseltamivir	3,99E-04 mg/ml	I.S.
Zanamivir	3,30 mg/ml	I.S.
Azitromycin	1,10E-02 mg/ml	I.S.
Mupirocin	1,50E-03 mg/ml	I.S.
Tobramycin	3,30E-02 mg/ml	I.S.
Albumin	1,00E+01mg/ml	I.S.
Genom-DNA	3,50E-03 mg/ml	I.S.
Humanslem	1,00 % (v/v)	I.S.
Mucin	2,50E+00 mg/ml	I.S.
Triglycerider	1,50E+01 mg/ml	I.S.
Helblod	1,00 % (v/v)	I.S.
Karbocystein	5,00E+00 mg/ml	I.S.
N-acetylcystein	1,50E-01 mg/ml	I.S.
Fenylefrin	3,00E-05 mg/ml	I.S.
Flutikason	1,26E-06 mg/ml	S
	3,15E-07 mg/ml	I.S.
<i>Galphimia glauca</i> , luffa operculata	1,25E+01 mg/ml	I.S.
Oxymetazolinhydroklorid	1,00E-01 mg/ml	I.S.
Natriumklorid	9,00E-01 mg/ml	I.S.
Nikotin	3,00E-02 mg/ml	S
	7,50E-04 mg/ml	I.S.
Bensokain	3,00E+00 mg/ml	I.S.

Tabell 45. Potentiellt störande ämnen. I.S: Ingen rapporterbar störning, S: Interferens.

Olika möjliga störande ämnen, både endogena och exogena, testades på VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System. Interferens observerades vid testning av flutikason (1,26E-06 mg/ml) och nikotin (3,00E-02 mg/ml) i både *Respiratory Virus Mix I* reaction tube och *Respiratory Virus Mix II* reaction tube. En spädning på 1/4 utfördes för att bedöma att denna interferenseffekt inte observeras vid lägre koncentrationer. De erhållna resultaten leder till slutsatsen att vid de slutliga koncentrationer som testats observeras ingen interferens av någon av de utvärderade substanserna vid de testade koncentrationerna.

12.7.2. Analytisk reaktivitet

Analytisk reaktivitet kan definieras som andelen av mikrobiella målstammar eller DNA/RNA-prover som ger korrekt positivt resultat. Analytisk reaktivitet studerades *in silico* och genom experimentell analys.

Analytisk reaktivitet *in silico*-analys

Den analytiska reaktiviteten för VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System bedömdes med hjälp av offentligt tillgängliga nukleotidsekvensdatabaser som NCBI GenBank (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>), Global Initiative on Sharing All SARS-CoV-2 Data (GISAID EpiCoV database (<https://www.gisaid.org/>)), Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID EpiFlu database (<https://www.gisaid.org/>)), Global Initiative on Sharing All RSV Data (GISAID EpiRSV database (<https://www.gisaid.org/>)), och en intern programvara för bioinformatikanalys för att visa att målgenen kan detekteras korrekt av den enhet som undersöks. En *in silico*-analys av primer- och probdesignen utfördes genom inriktning mot sekvenser tillgängliga i databasens nukleotidsamling (nr/nt). Resultaten som erhöles efter analys av de inkluderade sekvenserna visas i följande tabell:

Mikroorganism	Gen	% sekvenser experimentellt detekterade utan felmatchningar	% sekvenser experimentellt detekterade med felmatchningar	Antal inriktade sekvenser
SARS-CoV-2	<i>N</i> -gen, region N1 och region N2	98,08 %	–	22 404
Influenza A	<i>HA</i> -gen + <i>M1</i> -gen	0,88 %	32,92 %	99 326
Influenza B	<i>M1</i> -gen	21,63 %	70,58 %	24 369
RSV A	<i>N</i> -gen	2,32 %	80,83 %	4 002
RSV B	<i>N</i> -gen	2,61 %	80,11 %	4 172
Parainfluenza 1 Parainfluenza 2 Parainfluenza 3 Parainfluenza 4	<i>HN</i> -gen <i>HN</i> -gen <i>HN</i> -gen <i>F</i> -gen	19,23 %	–	1451
Coronavirus OC43	<i>N</i> -gen	76,32 %	–	380
Coronavirus 229E	<i>N</i> -gen	0,00%*	–	266
Coronavirus NL63	<i>N</i> -gen	48,12 %	–	293
Coronavirus HKU1	<i>N</i> -gen	46,51 %	–	215
Metapneumovirus	<i>F</i> -gen	93,7 %	–	2 144
Adenovirus A	<i>Hexon</i> -gen	98,7 %	–	154
Adenovirus B	<i>Hexon</i> -gen	98,75 %	–	718
Adenovirus C	<i>Hexon</i> -gen	96,17 %	–	392
Adenovirus D	<i>Hexon</i> -gen	97,74 %	–	310

Adenovirus E	<i>Hexon-gen</i>	89,53 %	–	172
Adenovirus F	<i>Hexon-gen</i>	96,40 %	–	250
Adenovirus G	<i>Hexon-gen</i>	90,48 %	–	21

Tabell 46. Analytisk reaktivitet *in silico*-analys.

* De flesta sekvenser av coronavirus 229E från NCBI GenBank som inkluderats i *in silico*-analysen har 1 eller 2 felmatchningar som inte påverkar korrekt detektion av målet. Dessutom visar det syntetiska DNA:t från coronavirus 229E som användes under den analytiska valideringen av produkten 100 % homologi med uppsättningen primrar och prober, vilket experimentellt visar att det kan detekteras korrekt.

Sammanfattningsvis visade inklusivetsanalysen en korrekt detektion av SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B, RSV (typ A och B), parainfluenza (typ 1, 2, 3 och 4), coronavirus (NL63, 229E, HKU1 och OC43), metapneumovirus och adenovirus med VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System.

Analytisk reaktivitet: experimentellt test

Den analytiska reaktiviteten hos VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System för SARS-CoV-2 utvärderades mot RNA från följande stammar, tillsatta i nasofaryngeala svabbar insamlade med BD™ Universal Viral Transport System, med positiva resultat:

SARS-Related Coronavirus 2, isolat USA-WA1/2020, Gamma-Irradiated (NR-52287), Quantitative Synthetic SARS-CoV-2 RNA: ORF, E, N (VR-3276SD), Genomic RNA from 2019 Novel Coronavirus (VR-1986D), 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) Working Reagent for Nucleic Acid Amplification Testing (NAT) (NIBSC 20/110), Research Reagent for SARS-CoV-2 RNA (NIBSC 19/304), Twist Synthetic SARS-CoV-2 RNA Control 1 (MT007544.1): SARS-CoV-2-isolat Australia/VIC01/2020 (Twist Bioscience 102019), Twist Synthetic SARS-CoV-2 RNA Control 2 (MN908947.3): SARS-CoV-2-isolat Wuhan-Hu-1 (Twist Bioscience 102024), Twist Synthetic SARS-CoV-2 RNA Control 14 (B.1.1.7_710528), UK-variant (Twist Bioscience 103907), Twist Synthetic SARS-CoV-2 RNA Control 15 (B.1.1.7_601443), UK-variant (Twist Bioscience 103909), Twist Synthetic SARS-CoV-2 RNA Control 16 (EPI_ISL_678597), Sydafrika-variant (Twist Bioscience 104043), Twist Synthetic SARS-CoV-2 RNA Control 17 (EPI_ISL_792683), Japan/Brasilien-variant (Twist Bioscience 104044), Accuplex™ SARS-CoV-2 Verification Panel (SeraCare c0505-0129), AMPLIRUN® SARS-CoV-2 B.1.351 RNA CONTROL (MBC139-R), AMPLIRUN® TOTAL SARS-CoV-2 CONTROL (SWAB) (MBTC030-R), AMPLIRUN TOTAL SARS-CoV-2-FluA-FluB-RSV CONTROL (MBTC031-R), SARS-CoV-2 Omicron-variant, sublinje BA.5 (SCV2_23C1A-01), SARS-CoV-2 Omicron-variant, sublinje BA.2 (SCV2_23C1A-02), SARS-CoV-2 Omicron-variant, sublinje BA.5 (SCV2_23C1A-03), SARS-CoV-2 Omicron-variant, sublinje BA.4 (SCV2_23C1A-05), SARS-CoV-2 Omicron-variant, sublinje BA.4 (SCV2_23C1B-01), SARS-CoV-2 Omicron-variant, sublinje BA.5 (SCV2_23C1B-03), SARS-CoV-2 Omicron-variant, sublinje BA.4 (SCV2_23C1B-04), SARS-CoV-2 Omicron-variant, sublinje BA.2 (SCV2_23C1B-05), SARS-CoV-2 Delta-variant B.1.617.2 (SCV2_24C1B-01), SARS-CoV-2 Omicron-variant, sublinje BA.2.75 (SCV2_23C1C-01), SARS-CoV-2 Omicron-variant, sublinje BQ.1 (SCV2_23C1C-02), SARS-CoV-2 Omicron-variant, sublinje BQ1.1

(SCV2_23C1C-03), SARS-CoV-2 Omicron-variant, sublinje XBB (SCV2_23C1C-04), SARS-CoV-2 Omicron-variant, sublinje BA.2 (SCV2_23C1C-05), SARS-CoV-2 Omicron-variant, sublinje XBB (SCV2_23C1D-01), SARS-CoV-2 Omicron-variant, sublinje BQ1.1 (SCV2_23C1D-02), SARS-CoV-2 Omicron-variant, sublinje BA.2.75 (SCV2_23C1D-03), SARS-CoV-2 Omicron-variant, sublinje BQ.1 (SCV2_23C1D-04) och SARS-CoV-2 Omicron-variant, sublinje BA.5 (SCV2_23C1D-05).

Den analytiska reaktiviteten för VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System för Influenza A utvärderades mot RNA från följande stammar, med positivt resultat:

Influenza A-virus, A/Brisbane/59/2007 (H1N1) (FR-1), Influenza A-virus, A/South Dakota/6/2007 (H1N1) (FR-3), Influenza A-virus, A/Hawaii/31/2007 (H1N1) (FR-5), Influenza A-virus, A/Qatar/1123/2007 (H1N1) (FR-6), Influenza A-virus, A/Cambodia/0371/2007 (H1N1) (FR-7), Influenza A-virus, A/Brisbane/10/2007 (H3N2) (FR-8), Influenza A-virus, A/Taiwan/760/2007 (H3N2) (FR-12), Influenza A-virus, A/Texas/71/2007 (H3N2) (FR-13), Influenza A-virus, A/Brisbane/10/2007 IVR-147 (H3N2) (FR-27), Influenza A-virus, A/Brisbane/59/2007 IVR-148 (H1N1) (FR-28), Influenza A-virus, A/South Dakota/6/2007 X-173 (H1N1) (FR-29), Influenza A-virus, A/California/07/2009 (H1N1)pdm09 (FR-201), Influenza A-virus, A/California/08/2009 (H1N1)pdm09 (FR-202), Influenza A-virus, A/New York/18/2009 (H1N1)pdm09 (FR-203), Influenza A-virus, A/Mexico/4108/2009 (H1N1)pdm09 (FR-245), Influenza A-virus, A/California/07/2009 NYMC X-179A (H1N1)pdm09 (FR-246), Influenza A/Victoria/2570/2019 (H1N1) och/eller Influenza A/Darwin/6/2021 (H3N2) (Vaccine Fluarix Tetra 2022/2023), Influenza A/Victoria/4897/2022 (H1N1) och/eller Influenza A/Darwin/6/2021 (H3N2) (Vaccine Fluarix Tetra 2023/2024), AMPLIRUN TOTAL SARS-CoV-2-FluA-FluB-RSV CONTROL (Vircell MBTC031-R) och Influenza A-virus, H3/H2N2 (CAP ID3-09 2023).

Den analytiska reaktiviteten för VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System för Influenza B utvärderades mot RNA från följande stammar, med positiva resultat:

Influenza B-virus, B/Pennsylvania/7/2007 (linje Yamagata) (FR-16), Influenza B-virus, B/Santiago/4364/2007 (linje Yamagata) (FR-17), Influenza B-virus, B/Brisbane/3/2007 (linje Yamagata) (FR-18), Influenza B-virus, B/Pennsylvania/5/2007 (linje Victoria) (FR-19), Influenza B-virus, B/Victoria/304/2006 (linje Victoria) (FR-20), Influenza B-virus, B/Bangladesh/3333/2007 (linje Yamagata) (FR-183), AMPLIRUN TOTAL SARS-CoV-2-FluA-FluB-RSV CONTROL (MBTC031-R), Influenza B/Austria/1359417/2021 och/eller Influenza B/Phuket/3073/2013 (Vaccine Fluarix Tetra 2022/2023), Influenza B/Austria/1359417/2021 och/eller Influenza B/Phuket/3073/2013 (Vaccine Fluarix Tetra 2023/2024).

Den analytiska reaktiviteten för VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System för RSV utvärderades mot RNA från Human Respiratory Syncytial Virus A (stam A-2) (FR-294), Human Respiratory Syncytial Virus, A 2000/3-4 (NR-28530), AMPLIRUN TOTAL SARS-CoV-2-FluA-FluB-RSV CONTROL (MBTC031-R) och Human Respiratory Syncytial Virus, B (INSTAND 359043), med positiva resultat.

Den analytiska reaktiviteten för VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System för parainfluenza utvärderades mot RNA från Parainfluenzavirus serotyp 1 (NIBSC 08/176), Parainfluenzavirus serotyp 2 (NIBSC 08/178), Parainfluenzavirus serotyp 4 (NIBSC 08/180), Parainfluenzavirus 2 (PINFRNA101S-06) och Parainfluenzavirus 3 (PINFRNA22S-02), med positiva resultat.

Den analytiska reaktiviteten för VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System för coronavirus utvärderades mot RNA från Quantitative Synthetic Human coronavirus stam NL63-RNA (VR-3263SD) och coronavirus HKU (CVRNA22S-04), med positiva resultat.

Den analytiska reaktiviteten för VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System för metapneumovirus utvärderades mot RNA AMPLIRUN® METAPNEUMOVIRUS RNA CONTROL (MBC144-R), Human metapneumovirus (NIBSC 08/320) och Quantitative Synthetic Human metapneumovirus hMPV-RNA (VR-3250SD), med positiva resultat.

Den analytiska reaktiviteten för VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System för adenovirus utvärderades mot DNA från följande stammar, med positivt resultat:

Adenovirus typ 2, art C (0810110CF), Adenovirus typ 3, art B (0810062CFHI), Adenovirus typ 4, art E (0810070CFHI), Adenovirus typ 5, art C (0810020CF), Adenovirus typ 6 (art), stam Tonsil 99 (VR-6), Adenovirus typ 7A, art B (0810021CFHI), Adenovirus typ 15 (Species D), stam 35 [955, CH.38] (VR-16), Adenovirus typ 31 (Species A) stam 1315/63 (VR-3343), Adenovirus typ 37 (0810119CFHI), Adenovirus typ 40, stam Dugan (0810084CFHI), Adenovirus typ 41 (art F), stam Tak (0810085CFHI) och First WHO International Standard for Human Adenovirus DNA (NIBSC code: 16/324).

12.8. Metrologisk spårbarhet

Denna analys är inte utformad för mättingsändamål.

13. Kliniska prestandaegenskaper

Den kliniska prestandan för VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System testades med nasofaryngeala svabbar som samlats in av sjukvårdspersonal med en flexibel, steril nylonsvabbar som placerades i det sterila röret som innehåller 3 ml Universal Transport Media® (UTM®) (Copan). Resultaten var följande:

	Plats	Provtyp	Arbetsflöde	Mål
1	Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza, Spanien)	Nasofaryngeala svabbar (Retrospektiv studie)	BD MAX™ ExK™ TNA-3-kit + BD MAX™ System	SARS-CoV-2
				Influenza A
				Influenza B
				RSV (typ A och B)
				Parainfluenza (typ 1, 2, 3 och 4)

				Coronavirus (OC43, NL63, 229 och HKU1)
				Metapneumovirus
				Adenovirus

Tabell 47. Plats, provtyp, arbetsflöde och mål.

Sanna positiva och negativa värden, falskt positiva och negativa värden, sensitivitet, specificitet, förväntat positiva värden (PPV) och förväntat negativa värden (NPV) samt sannolikhetskvot (LR) för VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System beräknades i relation till respektive jämförelseanalys enligt följande tabell:

Plats	Jämförelseanalys	Mål	TP	TN	FP	FN	Sensitivitet	Specificitet	PPV	NPV	LR+	LR-
1	Cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B assay (Roche)	SARS-CoV-2	110	733	7	6	0,95 (0,89 – 0,98)	0,99 (0,98 – 0,99)	0,94 (0,88 – 0,97)	0,99 (0,98 – 0,99)	100,3 (47,9 – 209,8)	0,052 (0,02 – 0,11)
		Flu A	143	699	4	10	0,94 (0,88 – 0,97)	0,99 (0,98 – 0,99)	0,97 (0,93 – 0,99)	0,99 (0,97 – 0,99)	164,3 (61,8 – 436,8)	0,066 (0,04 – 0,12)
		Flu B	29	826	0	1	0,97 (0,83 – 0,99)	1 (0,99 – 1)	1 (0,88 – 1)	0,99 (0,99 – 1)	1574 (98,4 – 25172)	0,048 (0,01 – 0,23)
	Allplex™ RV Essential Assay (Seegene)	Influenza A	143	699	4	10	0,94 (0,88 – 0,97)	0,99 (0,98 – 0,99)	0,97 (0,93 – 0,99)	0,99 (0,97 – 0,99)	164,3 (61,8 – 436,8)	0,066 (0,04 – 0,12)
		Influenza B	29	826	0	1	0,97 (0,83 – 0,99)	1 (0,99 – 1)	1 (0,88 – 1)	0,99 (0,99 – 1)	1574 (98,4 – 25172)	0,048 (0,01 – 0,23)
		RSV (typ A och B)	60	787	6	3	0,95 (0,87 – 0,99)	0,99 (0,98 – 0,99)	0,91 (0,82 – 0,96)	0,99 (0,98 – 0,99)	125,9 (56,61 – 279,9)	0,048 (0,01 – 0,15)
		Parainfluenza (typ 1, 2, 3 och 4)	74	765	9	8	0,90 (0,82 – 0,96)	0,99 (0,98 – 0,99)	0,90 (0,82 – 0,95)	0,99 (0,98 – 0,99)	77,61 (40,38 – 149,2)	0,099 (0,05 – 0,19)
		Metapneumovirus	73	778	1	4	0,95 (0,87 – 0,99)	0,99 (0,99 – 1)	0,99 (0,93 – 0,99)	0,99 (0,98 – 0,99)	738,5 (104,1 – 5240)	0,052 (0,02 – 0,14)
		Adenovirus	64	786	5	1	0,99 (0,92 – 1)	0,99 (0,98 – 0,99)	0,93 (0,84 – 0,97)	0,99 (0,99 – 1)	155,8 (65 – 373,4)	0,015 (0,002 – 0,11)
	Allplex™ Respiratory Panel 3 (Seegene) + sekvensering	Coronavirus (OC43, NL63, 229 och HKU1)	39	813	2	2	0,95 (0,84 – 0,99)	0,99 (0,99 – 1)	0,95 (0,84 – 0,99)	0,99 (0,99 – 1)	387,6 (96,9 – 1549,9)	0,049 (0,013 – 0,189)

Tabell 48. Sant positiva (TP) och negativa värden (TN), falskt positiva (FP) och falskt negativa (FN) värden, sensitivitet, specificitet, förväntat positiva värden (PPV), förväntat negativa värden (NPV) och sannolikhetskvoter (LR) för VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System.

Sammanfattningsvis visar resultaten hög överensstämmelse för att detektera SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B, RSV (typ A och B), parainfluenza (typ 1, 2, 3 och 4), coronavirus (OC43, NL63, 229E och HKU1), metapneumovirus och adenovirus med VIASURE *Respiratory Virus Extended Mix* Real Time PCR Detection Kit for BD MAX™ System.

Bibliografi

- Abu-Raya, B., Viñeta Paramo, M., Reicherz, F., & Lavoie, P. M. (2023). Why has the epidemiology of RSV changed during the COVID-19 pandemic? *EClinicalMedicine*, 61, 102089. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102089>
- Bergeron, H. C., & Tripp, R. A. (2021). Immunopathology of RSV: An Updated Review. *Viruses*, 13, 2478. <https://doi.org/10.3390/v13122478>
- Buckwalter, S. P., Teo, R., Espy, M. J., Sloan, L. M., Smith, T. F., & Pritt, B. S. (2012). Real-time qualitative PCR for 57 human adenovirus types from multiple specimen sources. *Journal of Clinical Microbiology*, 50(3), 766–771. <https://doi.org/10.1128/JCM.05629-11>
- CDC |. (2023). *COVID-19*. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/about-covid-19.html>
- Datta, N. (2023). A review of molecular biology detection methods for human adenovirus. *AIMS Biophysics*, 10(1), 95–120. <https://doi.org/10.3934/BIOPHY.2023008>
- Fernández-Pérez, G. C., Oñate Miranda, M., Fernández-Rodríguez, P., Velasco Casares, M., Corral de la Calle, M., Franco López, Díez Blanco, M., & Cuchat, J. M. O. (2021). SARS-CoV-2: cómo es, cómo actúa y cómo se expresa en la imagen. *Radiología*, 63, 115–126. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2020.10.006>
- Friedman, N., Alter, H., Hindiyeh, M., Mendelson, E., Avni, Y. S., & Mandelboim, M. (2018). Human Coronavirus Infections in Israel: Epidemiology, Clinical Symptoms and Summer Seasonality of HCoV-HKU1. *Viruses*, 10. <https://doi.org/10.3390/v10100515>
- Gaunt, E. R., Hardie, A., Claas, E. C. J., Simmonds, P., & Templeton, K. E. (2010). Epidemiology and Clinical Presentations of the Four Human Coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 Detected over 3 Years Using a Novel Multiplex Real-Time PCR Method. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*, 48(8), 2940–2947. <https://doi.org/10.1128/JCM.00636-10>
- Henrickson, K. J. (2003). Parainfluenza Viruses. *CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS*, 16(2), 242–264. <https://doi.org/10.1128/CMR.16.2.242-264.2003>
- Hu, B., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z. L. (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, 19, 141–154. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
- Ison, M. G., & Hayden, R. T. (2016). Adenovirus. *Microbiology Spectrum*, 4(4), DMIH2-0020–2015. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec>
- Jansen, R. R., Schinkel, J., Koekkoek, S., Pajkrt, D., Beld, M., De Jong, M. D., & Molenkamp, R. (2011). Development and evaluation of a four-tube real time multiplex PCR assay covering fourteen respiratory viruses, and comparison to its corresponding single target counterparts. *Journal of Clinical Virology*, 51, 179–

185. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.04.010>

Krammer, F., Smith, G. J. D., Fouchier, R. A. M., Peiris, M., Kedzierska, K., Doherty, P. C., Palese, P., Shaw, M. L., Treanor, J., Webster, R. G., & García-Sastre, A. (2018). Influenza. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(3), 1–21. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0002-y>

Lim, Y. X., Ng, Y. L., Tam, J. P., & Liu, D. X. (2016). Human Coronaviruses: A Review of Virus-Host Interactions. *Diseases*, 4(26), 1–28. <https://doi.org/10.3390/diseases4030026>

Lynch, J. P., & Kajon, A. E. (2016). Adenovirus: Epidemiology, Global Spread of Novel Serotypes, and Advances in Treatment and Prevention. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 37, 586–602. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1584923>

Safiabadi Tali, S. H., LeBlance, J. J., Sadiq, Z., Oyewunmi, O. D., Camargo, C., Nikpuor, B., Armanfard, N., Sagan, S. M., & Jahanshahi-Anbuhi, S. (2021). Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection. *Clinical Microbiology Reviews*, 34(3), e00228–20.

Schuster, J. E., & Williams, J. V. (2013). Human Metapneumovirus. *Pediatrics in Review*, 34(12), 558–565.

Templeton, K. E., Scheltinga, S. A., Beersma, M. F. C., Kroes, A. C. M., & Claas, E. C. J. (2004). Rapid and Sensitive Method Using Multiplex Real-Time PCR for Diagnosis of Infections by Influenza A and Influenza B Viruses, Respiratory Syncytial Virus, and Parainfluenza Viruses 1, 2, 3, and 4. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*, 42(4), 1564–1569. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.4.1564-1569.2004>

Tyrrell, carina S., Allen, J. L. Y., & Gkrania-Klotsas, E. (2021). Influenza: epidemiology and hospital management. *Medicine (Abingdon, England: UK Ed.)*, 49(12), 797–804.

Uddin, S., & Thomas, M. (2020). Human Metapneumovirus. In *StatsPearls*. StatPearls Publishing. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40181-4.00226-7>

Uyeki, T. M., Hui, D. S., Zambon, M., Wentworth, D. E., & Monto, A. S. (2022). Influenza. *The Lancet*, 400, 693–706. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00982-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00982-5)

WHO | World Health Organization. (n.d.). *Respiratory Syncytial Virus (RSV) disease*. Retrieved August 10, 2023, from <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/respiratory-syncytial-virus-disease>

WHO | World Health Organization. (2023a). *Coronavirus disease (COVID-19)*. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-(covid-19))

WHO | World Health Organization. (2023b). *Influenza (Seasonal)*. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))

Zeng, Z.-Q., Chen, D.-H., Tan, W.-P., Qiu, S.-Y., Xu, D., Liang, H.-X., Chen, M.-X., Li, X., Lin, Z.-S., Liu, W.-K., & Zhou, R. (2018). Epidemiology and clinical characteristics of human coronaviruses OC43, 229E, NL63, and HKU1: a study of hospitalized children with acute respiratory tract infection in Guangzhou, China. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 37, 363–369. <https://doi.org/10.1007/s10096-017-3144-z>

Symboler för IVD-komponenter och reagenser

 Medicinteknisk produkt för <i>in vitro</i> -diagnostik	 Håll torrt	 Utgångsdatum	 Tillverkare	 Partinummer
 Se bruksanvisningen	 Temperaturgräns	 Innehåller tillräckligt för <n> tester	 Unik enhetsidentifiering	 Katalognummer
 CE-märkning	 Håll borta från solljus			

Varumärken

BD MAX™ är ett registrerat varumärke som tillhör Becton, Dickinson and Company.

Modifieringsrättigheter förbehålls. Alla rättigheter förbehålls. © Certest Biotec, S.L.

Alla andra varumärken som kan anges i denna bipacksedel är respektive ägares egendom.



Certest Biotec, S.L.
 Pol. Industrial Río Gállego II, Calle J, N° 1, 50840, San Mateo de Gállego, Zaragoza (Spanien)
 Tfn. (+34) 976 520 354 | viasure@certest.es | www.certest.es

Information om sponsor, Australien Becton Dickinson Pty Ltd., 66 Waterloo Road.
 Macquarie Park NSW 2113, Australien

Information om sponsor, Nya Zeeland Becton Dickinson Limited, 14B George Bourke Drive.
 Mt. Wellington Auckland 1060, Nya Zeeland

Ändringshistorik		
Versionsnr	Ändringar	Datum
00	Originalversion Denna version är en översättning av originaldokumentet engelska: IUo-444221en0825.00	2025-08-01

Tabell A2. Kontrolländringstabell.

Revision: 1 augusti 2025

VIASURE

by **certest**



Certest Biotec, S.L.

Pol. Industrial Río Gállego II · Calle J, Nº1 50840,
San Mateo de Gállego, Zaragoza (Spain)



(+34) 976 520 354



viasure@certest.es



www.certest.es

certest

F-566 rev.03

Modification rights reserved. All rights reserved. © Certest Biotec, S.L.
The products, services and data set out in this document may suffer changes
and/or variations on the texts and pictures shown.