

REF 300800 NeuMoDx™ SARS-CoV-2 Test Strip -testiliuska

R only

HUOMIO: Vain vietäväksi Yhdysvaltojen ulkopuolelle

IVD Tarkoitettu NeuMoDx 288 Molecular System- ja NeuMoDx 96 Molecular System -järjestelmillä tehtävää *in vitro* -diagnostiikkaa varten

Selostepäivitykset ovat osoitteessa: www.qiagen.com/neumodx-ifu
Lisätietoja on NeuMoDx 288 Molecular System -järjestelmän käyttöoppaassa, tuotenumero 40600108
Lisätietoja on NeuMoDx 96 Molecular System -järjestelmän käyttöoppaassa, tuotenumero 40600317
Lisätietoja on NeuMoDx Saliva Collection Kit -sarjan käyttöohjeissa, tuotenumero 40600441


KÄYTTÖTARKOITUS

NeuMoDx 288 Molecular System -järjestelmässä ja NeuMoDx 96 Molecular System -järjestelmässä (NeuMoDx Molecular System(s) -järjestelmät) tehtävä NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määritys on reaaliaikainen diagnostinen RT-PCR-testi SARS-CoV-2-koronaviruksen RNA:n kvalitatiiviseen tunnistamiseen nenästä, nenänielusta tai suunielusta otetusta kuljetusaineeseen siirretystä näytteestä ja bronkoalveolaarihuuhtelu (bronchoalveolar lavage, BAL) -näytteestä henkilöiltä, joilla terveydenhuoltohenkilöstö epäilee COVID-19-tartuntaa.

Tätä testiä käytetään myös sylkinäytteille, jotka kerätään testattavalta terveydenhuoltolaitoksessa NeuMoDx Saliva Collection Kit -sarjan avulla, kun terveydenhuoltohenkilöstö on määrittänyt tämän menetelmän soveltuvaksi.

Tulokset on tarkoitettu SARS-CoV-2-viruksen RNA:n tunnistamiseen. SARS-CoV-2:n RNA voidaan yleisesti havaita hengitystienäytteistä infektion akuutin vaiheen aikana. Positiiviset tulokset osoittavat SARS-CoV-2 RNA:n läsnäoloa. Kliininen potilashistorian vastaavuus ja muut diagnostiset tiedot ovat tarpeen potilaan infektioitilan määrittämisessä. Positiivinen tulos ei sulje pois bakteeri-infektion tai muun viruksen aiheuttaman samanaikaisen infektion mahdollisuutta. Yhdysvalloissa ja sen hallinnoimilla alueilla olevien laboratoriodien on ilmoitettava kaikki positiiviset tulokset asianomaisille julkisille terveysviranomaisille.

Negatiiviset tulokset eivät sulje pois SARS-CoV-2-infektiota, eikä niitä tule käyttää ainoana perusteena hoitopäätöksissä. Negatiiviset tulokset on yhdistettävä kliiniseen tarkkailuun, potilashistoriaan ja epidemiologisiin tietoihin. Syljestä todetut SARS-CoV-2:n RNA:n negatiiviset tulokset on vahvistettava suorittamalla vaihtoehdoisen näytetyypin testi, jos se koetaan kliinisesti tarpeelliseksi.

NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay on tarkoitettu sellaisen koulutetun kliinisen laboratoriohenkilöstön käyttöön, joka on saanut ohjeita ja koulutusta reaaliaikaisista PCR -tekniikoista ja *in vitro* -diagnostisista toimenpiteistä.

YHTEENVETO JA SELITYKSET

Nenänielun, suunielun ja nenän limakalvonäytteet otetaan Copan Universal Transport Medium (UTM-RT®) -järjestelmällä tai BD™ Universal Viral Transport System (UVT) -viruskuljetusjärjestelmällä. Testauksen valmistelua varten ensisijainen näyteputki (josta on poistettu näytekorkki), näytekasvuvalustan raaka-alikvootti tai alikvootti NeuMoDx Viral Lysis Buffer -puskurilla esikäsittelyssä kuljetusaineessa toissijaisessa näytekupussa merkitään viivakoodilla ja asetetaan NeuMoDx System -järjestelmään määritetyllä näytekupukitelineellä, minkä jälkeen käsittely alkaa automaattisesti. NeuMoDx System aspiroi kutakin näytettä 400 µl:n alikvoottiin ja sekoittaa siihen NeuMoDx Lysis Buffer 3 -puskuria (suorat näytteet) tai NeuMoDx Lysis Buffer 2 -puskuria (esikäsittellyt näytteet).

Sylkinäytteet otetaan NeuMoDx Saliva Collection kit -sarjan avulla pakkauksen käyttöohjeen (osanro 40600441) mukaisesti. Testaamista varten kerätty sylki siirretään NeuMoDx Saliva Collection Vial -keräysputkesta NeuMoDx Specimen Stabilization Tube -stabilointiputken siirtopipetillä, jotta saadaan seos, jonka pitoisuus on 1:1,67 sylkeä/SSB:tä (v/v). Sylki ja stabilointipuskuri sekoitetaan huolellisesti kääntämällä putki ylösalaisin 5–8 kertaa. Stabiloitu sylki voidaan testata suoraan NeuMoDx System -järjestelmässä tai sitä voidaan säilyttää myöhempää testausta varten.

NeuMoDx System suorittaa automaattisesti kaikki kohdegeniinihapon eristämiseen tarvittavat toimet, valmistelea eristetyn RNA:n reaaliaikaisen käänteistranskriptio polymeraasiketjureaktion (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) -toimenpidettä varten ja monistaa ja tunnistaa mahdolliset monistustuotteet: ei-rakenneproteiinin 2 (Nsp2) geenin ja SARS-CoV-2-genomin N-geenin. NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määritys sisältää RNA-näytteen prosessikontrollin (Sample Process Control, SPC2), jolla etsitään mahdollisia estäviä aineita sekä eristämisen ja monistamisprosessien aikaisia NeuMoDx System -järjestelmän ja reagenssien toimintahäiriöitä.

MENETELMÄN TOIMINTAPERIAATE

NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määrityksessä yhdistyvät automaattinen RNA:n eristys, monistus ja havaitseminen reaaliaikaisella RT-PCR:llä. Nenänielun, suunielun tai nenän limakalvonäytteet otetaan Copan UTM-RT -järjestelmällä tai BD UVT -järjestelmällä. Sylkinäytteet kerätään NeuMoDx Saliva Collection Kit -sarjalla. NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määrityksen näytteenvalmisteluun on käytettävissä kaksi työnkulkua. Suora työnkulku mahdollistaa näytekupken tai toissijaisessa putkessa kuljetusaineessa olevan alikvoottiin asettamisen NeuMoDx System -järjestelmään käsittelyä varten ilman lisätoimia. Vaihtoehtoisesti näytekasvuvalusta esikäsittellään NeuMoDx Viral Lysis Buffer -puskurilla ennen sen asettamista NeuMoDx System -järjestelmään käsittelyä varten. Sylkinäytteiden testaamista varten käyttäjä asettaa stabiloitua sylkeä sisältävän ensisijainen näytteen stabilointiputken suoraan NeuMoDx System -järjestelmään. NeuMoDx System -järjestelmä aloittaa käsittelyn automaattisesti aspiroimalla puiikonäytematriisiin alikvoottiin tai stabiloidun syljen ja sekoittamalla siihen NeuMoDx Lysis Buffer -lyysauspuskuria ja NeuMoDx Extraction Plate -eristyslevyn sisältämiä reagensseja. NeuMoDx System -järjestelmä suorittaa automaattisesti ja järjestelmän sisäisesti RNA:n eristämisen ja konsentroidin, PCR-reagenssien valmistelun sekä nukleiinihapon monistamisen ja kohdesekvenssin tunnistuksen reaaliaikaisella RT-PCR:llä. Testiin sisältyvällä näytteen prosessikontrollilla (Sample Process Control 2, SPC2) etsitään mahdollisia estäviä aineita sekä järjestelmän, prosessin ja reagenssien toimintahäiriöitä. Kun näyte on asetettu NeuMoDx System -järjestelmään, käyttäjän toimia ei enää tarvita.

NeuMoDx System -järjestelmä käyttää lämmön, hajottavan entsyymien ja eristysreagenssien yhdistelmää automaattisessa hajotuksessa ja RNA:n eristämässä ja poistaa estäjät käyttämällä erikseen saatavilla olevia NeuMoDx-reagensseja. Vapautuneet nukleiinihapot tarttuvat paramagneettisiin hiukkasiin. Hiukkaset, joihin nukleiinihapot on sitoutunut, latautuvat NeuMoDx Cartridge -kasettiin, missä sitoutumattomat elementit pestään pois NeuMoDx Wash Reagent -pesureagenssilla. Sitoutunut RNA eluoidaan käyttämällä NeuMoDx Release Reagent -irrotusreagenssia. Eluoidun RNA:n avulla NeuMoDx System -järjestelmä rehydroi omistusoikeudellisen RT-PCR-monistuksen NeuDry™-seoksen, joka sisältää kaikki SARS-CoV-2-kohteen ja SPC2-kohteen monistamiseen tarvittavat osat. Näin sekä kohde että prosessikontrolli (Sample Process Control 2, SPC2) voidaan monistaa ja tunnistaa samanaikaisesti yhdestä reaktiosta. Kun kuivatut RT-PCR-reagenssit on valmisteltu, NeuMoDx System -järjestelmä annostelee RT-PCR-ajoa varten valmiin seoksen NeuMoDx Cartridge -kasetin yhteen PCR-kammioon (näytekohtaisesti). Kontrolli- ja kohdesekvenssit (jos niitä on) käännteistranskriptoidaan, monistetaan ja tunnistetaan PCR-kammiossa. NeuMoDx Cartridge -kasetti sisältää amplikonin RT-PCR:n jälkeen, mikä käytännössä katsoen eliminoi monistuksen jälkeisen kontaminaation vaaran.

Monistetut kohteet tunnistetaan reaaliaikaisesti hydrolyysikoettimien avulla (eli TaqMan®-tekniikalla), jossa käytetään amplikonikohtaisia fluoresoivia oligonukleotidikoettimien molekyylejä. TaqMan-koettimet koostuvat fluoresoivasta aineesta, joka on kovalenttisesti kiinnittynyt oligonukleotidikoettimen 5'-päähän, ja 3'-päässä olevasta sammuttajasta. Koettimen ollessa ehjä fluoresoivan aineen ja sammuttajamolekyylin läheisyys tukahduttaa fluoresoivan aineen lähettämän fluoresenssin Förster-tyyppisellä energiansiirrolla (Förster Resonance Energy Transfer, FRET).

TaqMan-koettimet on suunniteltu kiinnittymään tietyn alukejoukon monistamalle DNA:n alueelle. Kun Taq DNA -polymeraasi pidentää aluketta ja syntetisoi uuden juosteen, Taq DNA -polymeraasin 5'-3'-eksonukleasiaktiivisuus hajottaa malliin kiinnittyneen koettimen. Koettimen hajoaminen vapauttaa fluoresoivan aineen, ja koetin ja sammuttaja erkanevat toisistaan, jolloin FRET:n tukahduttamisvaikutus estyy ja fluoresoivan aineen havaitseminen voi tapahtua. NeuMoDx System -järjestelmän kvantitatiivisessa RT-PCR-laitteessa havaittu fluoresenssisignaali on suoraan verrannollinen vapautuneeseen fluoresoivaan aineeseen ja voi korreloida kohteen määrän kanssa. Fluoresoivalla FAM-aineella (470/510 nm) leimattua TaqMan-koetinta käytetään SARS-CoV-2-genomin Nsp2-alueen havaitsemiseen ja fluoresoivalla HEX-aineella (530/555 nm) leimattua TaqMan-koetinta SARS-CoV-2-genomin N-geenin havaitsemiseen. TaqMan-koetin on leimattu fluoresoivalla Far-Red-värillä (680/715 nm) SPC2:n havaitsemista varten. NeuMoDx System -järjestelmän ohjelmisto valvoo TaqMan-koettimien lähettämää fluoresenssisignaalia jokaisen monistamissyklin lopussa. Monistamisen päätyttyä NeuMoDx System -järjestelmän ohjelmisto analysoi tiedot ja laatii raportin tuloksista (POSITIVE [Positiivinen] / NEGATIVE [Negatiivinen] / INDETERMINATE [Epäselvä] / NO RESULT [Ei tulosta] / UNRESOLVED [Ratkaisematon]).

REAGENSIT/TARVIKKEET

Toimitetut materiaalit

REF	Sisältö	Testejä/yksikkö	Testejä/pakkaus
300800	NeuMoDx SARS-CoV-2 Test Strip -testiliuska <i>Kuivatut RT-PCR:n reagenssit, jotka sisältävät SARS-CoV-2-spesifiset TaqMan-koettimet ja alukkeet SPC2-spesifisten TaqMan-koettimien ja alukkeiden lisäksi</i>	16	96

Tarvitavat lisämateriaalit, jotka eivät sisälly toimitukseen (saatavilla erikseen NeuMoDx-yhtiöltä)

REF	Sisältö
100100	NeuMoDx Cartridge -kasetti
100200	NeuMoDx Extraction Plate -eristyslevy
400100	NeuMoDx Wash Reagent -pesureagenssi
400200	NeuMoDx Release Reagent -irrotusreagenssi
400500 (Valinnainen*)	NeuMoDx Lysis Buffer 2 -lyysauspuskuri
400600**	NeuMoDx Lysis Buffer 3 -lyysauspuskuri
401600 (valinnainen*)	NeuMoDx Viral Lysis Buffer -lyysauspuskuri
235903	Hamilton CO-RE / CO-RE II -kärjet (300 µl) ja suodattimet
235905	Hamilton CO-RE / CO-RE II -kärjet (1 000 µl) ja suodattimet

*Tarvitaan vain, jos esikäsitteily halutaan tehdä lyysaamalla laitteen ulkopuolella ennen näytteiden lisäämistä. Katso kohta Käyttöohjeet.

**Tarvitaan vain raakanäytteiden suorakäsitteilyyn. Katso kohta Käyttöohjeet jäljempänä.

Näytepuikot ja kuljetusaineet (ei kuulu toimitukseen)

Näytetyyppi	Näytteenottotarvikkeet	Suosittelut näytteenottotarvikkeet	Suosittelut näytepuikko
Nenänielutikka	Muovinen lasta, jossa steriilit raionista ja polyesteristä kehrätyt puikkopäät, ja nylonnukatut puikot, joilla näyte otetaan UTM®: Universal Transport Medium - yleiskuljetusaineeseen (Copan Diagnostic Inc, CA) tai virusten UVT BD Universal Viral Transport System (UVT) -kuljetusjärjestelmään (BD, NJ)	3 ml/1 ml Universal Transport Medium -yleiskuljetusainetta (Copan UTM-RT) tai virusten Universal Viral Transport System -kuljetusjärjestelmä (BD UVT)	Flexible Minitip Size Nylon® Flocked Swab (Copan) tai Flexible minitip flocked swab (BD)
Puikkonäyte suunielusta			
Puikkonäyte nenästä			

Syljen keräysmateriaalit (saatavana erikseen NeuMoDx-yhtiöltä)

REF	Sisältö
100500	NeuMoDx Saliva Collection Kit -sarja <i>Sisältää (1) NeuMoDx Saliva Collection Vial -keräysputken, (1) NeuMoDx Specimen Stabilization Tube -stabilointiputken, jossa on 1 ml NeuMoDx saliva stabilization buffer -puskuria ja (1) kertakäyttöisen siirtopipetin (yksi sarja riittää yhden näytteen keräämiseen, katso lisätietoja käyttöohjeesta, tuotenumero 40600441)</i>

Tarvittavat laitteet

NeuMoDx 288 Molecular System -järjestelmä [REF 500100] tai NeuMoDx 96 Molecular System -järjestelmä [REF 500200].



VAROITUKSET JA VAROTOIMET

- NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay on tarkoitettu *in vitro* -diagnostiseen käyttöön vain NeuMoDx System -järjestelmällä.
- Vain lääkärin määräyksestä.
- Ei saa käyttää uudelleen.
- Näytteitä on aina käsiteltävä kuin ne olisivat tartuntavaarallisia ja on noudatettava laboratorion turvaohjeita: Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories¹ ja CLSI Document M29-A4.²
- NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määrityksen tekeminen on rajattu henkilöihin, jotka ovat saaneet koulutuksen NeuMoDx System -järjestelmän käyttöön sekä tartuntavaarallisten materiaalien käsittelyyn.
- Testattaessa sylkinäytteitä NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määritystä saa käyttää vain yhdessä NeuMoDx Saliva Collection Kit -sarjan kanssa.
- Älä käytä reagensseja tai tarvikkeita viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Reagensseja ei saa käyttää, jos suoja-aihteet on rikki tai pakkaus on vahingoittunut vastaanotettaessa.
- Älä käytä tarvikkeita ja reagensseja, jos suoja-aihteet on avautunut tai rikki vastaanotettaessa.
- Toissijaisten alikvoottien näytteen vähimmäismäärä riippuu näyteputken koosta ja näyteputkelineestä seuraavasti. Määritettyä minimiä pienempi määrä voi aiheuttaa virheen Quantity Not Sufficient (Määrä ei riitä).
- Väärissä lämpötiloissa tai liian pitkään säilytettyjen näytteiden käyttö voi aiheuttaa epäkelvöllisiä tai virheellisiä tuloksia.
- Vältä kaikkien reagenssien ja tarvikkeiden mikrobi- ja ribonukleaasi (RNAasi) -kontaminaatiota. Steriilien RNAasittomien, kertakäyttöisten, aerosoliesteellä varustettujen pipettien käyttö on suositeltavaa käytettäessä toissijaisia putkia. Käytä jokaiselle näytteelle uutta pipettiä.
- Vältä kontaminaatio: älä käsittele äläkä irrota NeuMoDx Cartridge -kasettia monistamisen jälkeen. Älä missään tapauksessa ota NeuMoDx Cartridge -kasetteja biovaarallisen jätteen säiliöstä (NeuMoDx 288 Molecular System -järjestelmässä) tai biovaarallisen jätteen astiasta (NeuMoDx 96 Molecular System -järjestelmässä). NeuMoDx Cartridge -kasetti on suunniteltu estämään kontaminaatiota.
- Kun laboratoriossa tehdään PCR-testejä myös avoimella putkella, on varottava, etteivät NeuMoDx SARS-CoV-2 Test Strip -testiliuska, muut testissä tarvittavat tarvikkeet ja reagenssit, suojavaarusteet, kuten käsiaineet ja laboratoriotakit, tai NeuMoDx System -järjestelmä kontaminoidu.
- NeuMoDx:n reagensseja ja tarvikkeita käsiteltäessä on käytettävä puhtaita, puuterittomia nitrilikäsineitä. Varo, ettet kosketa NeuMoDx Cartridge -kasetin yläpintaa tai NeuMoDx SARS-CoV-2 Test Strip -testiliuskan NeuMoDx Extraction Plate -eristyslevyn folioteipin pintaa tai NeuMoDx Lysis Buffer -lyysauspuskurisäiliön yläpintaa. Tarvikkeita ja reagensseja käsiteltäessä saa koskea vain sivupintoihin.
- Käyttöturvallisuustiedotteet (Safety Data Sheets, SDS) ovat saatavilla osoitteessa www.qiagen.com/neumodx-ifu
- Pese kädet huolellisesti testin jälkeen.
- Älä pipetoi suun avulla. Älä tupakoi, syö tai juo tiloissa, joissa käsitellään näytteitä tai reagensseja.
- Hävität käyttämättömät reagenssit ja jäte paikallisten, alueellisten ja kansallisten säädösten mukaisesti.
- Instrumentit ja määritystoiminnot vähentävät monistustuotteen aiheuttamaa kontaminaatoriskiä. Kuitenkin positiivisista kontrolloista tai näytteistä peräisin olevaa nukleinihappojen aiheuttamaa kontaminaatiota on pyrittävä välttämään noudattamalla hyviä laboratoriokäytäntöjä.
- Kontaminoinnin välttämisen edellyttää hyvän laboratoriokäytännön noudattamista, kuten käsiainesten käyttämistä aina potilaiden näytteitä käsiteltäessä.



TUOTTEEN SÄILYTYS, KÄSITTELY JA STABIILISUUS

- NeuMoDx SARS-CoV-2 Test Strips -testiliuskat ovat stabiileja sisäpakkauksessa tuotteen etiketissä ilmoitettuun viimeiseen käyttöpäivään asti, kun niitä säilytetään 4–28 °C:n lämpötilassa.
- Tarvikkeita ja reagensseja ei saa käyttää viimeisen käyttöpäivän jälkeen.
- Älä käytä testituotetta, jos sen sisä- tai ulkopakkaus näyttää vahingoittuneelta.
- Älä aseta uudelleen mitään testituotetta, joka on aiemmin asetettu toiseen NeuMoDx System -järjestelmään.
- Kun NeuMoDx SARS-CoV-2 Test Strip on asetettu, se voi olla NeuMoDx System -järjestelmän sisällä 7 vuorokautta. Ohjelmisto seuraa järjestelmään asetettujen testiliuskojen jäljellä olevaa käyttöaikaa ja ilmoittaa sen käyttäjälle reaaliaikaisesti. Järjestelmä kehottaa vaihtamaan testiliuskan, joka on ollut käytössä sallittua pidemmän ajan.

NÄYTTEIDEN KERUU, KULJETUS JA SÄILYTYS

Käsittele kaikkia näytteitä kuin ne pystyisivät siirtämään eteenpäin tarttuvaa taudinaiheuttajaa.

Nenänielusta ja nenästä otetut näytteet

Näytteet on otettava Copan UTM-RT System -järjestelmää tai BD UVT System -järjestelmää ja hyväksytyjä nylonnukallisia puikkoja käyttämällä (katso materiaalit, jotka eivät sisällä toimitukseen). Muita hyväksytyjä puikkoja ovat nukalliset puikot, polyesteripuikot ja raionpuikot. Noudata valmistajan ohjeita näytteiden ottamisesta, kuljettamisesta ja säilyttämisestä. Ohjeet on annettu Copan UTM-RT System -järjestelmän / BD UVT System -järjestelmän käyttöohjeissa:

- Näytteenoton jälkeen näytettä on säilytettävä 2–25 °C:ssa, ja se on käsiteltävä 48 tunnin sisällä.
- Jos näytteiden toimitus ja käsittely tapahtuu yli 48 tunnin kuluessa, näytteet on kuljetettava hiilihappojäässä ja pakastettava laboratoriossa –70 °C:ssa tai kylmemmässä.

Sylkinäytteet

Lisätietoja on NeuMoDx Saliva Collection Kit -sarjan käyttöoppaassa, tuotenumero 40600441

Sylkinäytteet on otettava NeuMoDx Saliva Collection Kit -sarjan avulla. Kerätty sylki siirretään NeuMoDx Saliva Collection Vial -keräysputkesta NeuMoDx Specimen Stabilization Tube -stabilointiputkeen siirtopipetillä, jotta saadaan seos, jonka pitoisuus on 1:1,67 sylkeä/SSB:tä (v/v). Sylki ja stabilointipuskuri sekoitetaan huolellisesti kääntämällä putki ylösalaisin 5–8 kertaa. Stabiloitu sylki voidaan testata suoraan NeuMoDx System -järjestelmässä tai sitä voidaan säilyttää myöhempää testausta varten.

- Sylkinäytteitä voidaan säilyttää korkeintaan 2 tuntia huoneenlämmössä ennen sen sekoittamista NeuMoDx Stabilization Buffer -stabilointipuskurin (SSB) kanssa.
- Kun sylki on sekoitettu stabilointipuskuriin, tarkista näytteen määrä näytteen stabilointiputkessa. Jos kokonaismäärä jää täyttöviivan alapuolelle, lisää molekyylibiologiaan soveltuvaa vettä, kunnes kokonaismäärä ylittää täyttöviivan.
- Stabiloitua sylkeä voidaan säilyttää korkeintaan 24 tuntia huoneenlämmössä ja jopa 7 päivää 2–8 °C:ssa. Näytteiden on annettava lämmitä huoneenlämpöön ennen testausta.
- Stabiloitua sylkeä voidaan säilyttää 12 tuntia NeuMoDx Molecular Systems -järjestelmissä.
- Stabiloitu sylki pitää kuljettaa kylmäpakkauksissa ja asettaa jääkaappiin 2–8 °C:n lämpötilaan, jos näytteen keräämisen ja käsittelyn välillä kuluu yli 48 tuntia.

KÄYTTÖOHJEET

NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määrityksen kanssa voidaan käyttää kahta eri työnkulkua käyttäjän tai laboratorion mieltymysten mukaan:

Työnkulku 1: SUORA – kuljetusaineessa olevat puikkonäytteet ja stabilointipuskuriin sekoitettu sylki asetetaan suoraan NeuMoDx System -järjestelmään ensisijaisessa keräysputkessa tai toissijaisissa näyteputkissa

–tai–

Työnkulku 2: ESIKÄSITTELY – kuljetusaineessa olevat puikkonäytteet esikäsitellään NeuMoDx Viral Lysis Buffer -puskurilla ennen NeuMoDx System -järjestelmään asettamista ensisijaisessa keräysputkessa tai toissijaisissa näyteputkissa

Testin valmistelu – SUORA työnkulku suoralle puikkonäytteelle ja sylkinäytteille

Huomautus: kaikkien näytteiden on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi (15–30 °C) ennen käsittelyä.

1. Kiinnitä näytteen viivakooditietokortti NeuMoDx System -järjestelmän kanssa yhteensopivaan näyteputkeen, kuten kohdissa 4 ja 5 on ohjeistettu.
2. Jos näyte testataan ensisijaisessa näyteputkessa (puikkonäytteet) tai näytteen stabilointiputkessa (sylkinäytteet), aseta viivakoodilla merkitty putki näyteputkelineeseen ja varmista, että korkki ja/tai näytetikku on poistettu ennen telineen asettamista NeuMoDx System -järjestelmään.
3. Vaihtoehtoisesti kuljetusaineen alikvoottitai stabiloitu sylki voidaan siirtää viivakoodilla merkittyyn toisioputkeen ja asettaa 32 putken näyteputkelineeseen. Jos testissä käytetään toisioputkea, siirrä kuljetusaineen alikvootti tai stabiloitu sylki viivakoodilla merkittyyn NeuMoDx System -järjestelmän kanssa yhteensopivaan näyteputkeen. Vähimmäistäyttömäärät on esitetty alla:

4. Puikkonäytteet:

- Näyteputkiteline (32 putken): halkaisija 11–14 mm ja korkeus 60–120 mm; vähimmäistäyttömäärä ≥ 550 ml
- Näyteputkiteline (24 putken): halkaisija 14,5–18 mm ja korkeus 60–120 mm; vähimmäistäyttömäärä $\geq 1\ 000$ ml
- Pienen tilavuuden näyteputkien teline (32 putken): 1,5 ml:n kartiomikrosentrifugiputki; vähimmäistäyttömäärä ≥ 500 ml

5. Stabiloidut sylkinäytteet:

- Näyteputkiteline (32 putken): halkaisija 11–14 mm ja korkeus 60–120 mm; vähimmäistäyttömäärä ≥ 800 μ l
- Pienen tilavuuden näyteputkien teline (32 putken): 1,5 ml:n kartiomikrosentrifugiputki; vähimmäistäyttömäärä ≥ 700 μ l

Testin valmistelu – ESIKÄSITTELY-työnkulku esikäsitellyille puikkonäytteille

Huomautus: kaikkien näytteiden on annettava lämmitetty huoneenlämpöiseksi (15–30 °C) ennen käsittelyä.

VAROITUS: Näytteiden esikäsitely NeuMoDx Viral Lysis Buffer -lyysauspuskurilla ei takaa näytteessä olevan viruksen inaktivoitumista. Kaikkia näytteitä on käsiteltävä kuin ne pystyisivät siirtämään eteenpäin tarttuvia taudinaiheuttajia.

- Esikäsittele näytteen kuljetusaine 1:1 NeuMoDx Viral Lysis Buffer -lyysauspuskurilla. Tämä voidaan tehdä ensisijaisessa näyteputkessa, jos kuljetusaineen määrä tunnetaan. Esikäsitely voidaan vaihtoehtoisesti tehdä toisioputkessa yhdistämällä kuljetusaineen alikvootti samaan määrään NeuMoDx Viral Lysis Buffer -lyysauspuskuria. Saadun seoksen pitäisi täyttää jäljempänä määritetyt vähimmäismäärävaatimukset.
- Sekoita pipetillä varovasti, jotta NeuMoDx Viral Lysis Buffer -lyysauspuskuri jakautuu tasaisesti.
- Jos näyte testataan ensisijaisessa näyteputkessa, aseta viivakoodilla merkitty putki näyteputkitelineeseen ja varmista, että korkki ja näytetikku on poistettu ennen telineen asettamista NeuMoDx System -järjestelmään.
- Jos testissä käytetään toisioputkea, siirrä kuljetusainelysaatti viivakoodilla merkittyyn NeuMoDx System -järjestelmän kanssa yhteensopivaan näyteputkeen. Vähimmäistäyttömäärät on esitetty alla:
 - Näyteputkiteline (32 putken): halkaisija 11–14 mm ja korkeus 60–120 mm; vähimmäistäyttömäärä ≥ 550 μ l
 - Näyteputkiteline (24 putken): halkaisija 14,5–18 mm ja korkeus 60–120 mm; vähimmäistäyttömäärä $\geq 1\ 000$ μ l
 - Pienen tilavuuden näyteputkien teline (32 putken): 1,5 ml:n kartiomikrosentrifugiputki; vähimmäistäyttömäärä ≥ 500 μ l

NeuMoDx System -järjestelmän käyttö

Lisätietoja NeuMoDx 288 Molecular System- ja NeuMoDx 96 Molecular System -järjestelmän käyttöoppaassa.

- Aseta testitilaus NeuMoDx System -järjestelmään testin valmistelussa käytetyn työnkulun mukaan:
 - Käsittelemättömät, raat näytteet, jotka on valmisteltu SUORALLA työnkululla, testataan määrittämällä näyte **Transport Medium** (Kuljetusaine) -näytteeksi.
 - Puikkonäytteet, jotka on esikäsitelty ESIKÄSITTELY-työnkulun mukaan, testataan määrittämällä näyte **UserSpecified1** (Käyttäjän määrittämä 1) -näytteeksi.
 - Stabiloidut sylkinäytteet testataan SUORA-työnkulussa määrittämällä näyte **UserSpecified2** (Käyttäjän määrittämä 2) -näytteeksi.
- Aseta vähintään yhteen testiliuskatelineeseen NeuMoDx SARS-CoV-2 Test Strip -testiliuskoja ja lisää testiliuskatelineet NeuMoDx System -järjestelmään kosketusnäytön avulla.
- Jos NeuMoDx System -järjestelmän ohjelmisto niin kehottaa, lisää tarvittavat kulutustarvikkeet (NeuMoDx Cartridge -kasetit, NeuMoDx Extraction Plates -eristyslevyt, NeuMoDx Lysis Buffer 2 -lyysauspuskuri, NeuMoDx Lysis Buffer 3 -lyysauspuskuri, CO-RE-kärjet) NeuMoDx System -järjestelmän tarviketelineisiin ja lisää tarpeen mukaan telineet NeuMoDx System -järjestelmään kosketusnäytön avulla.
- Jos NeuMoDx System -järjestelmän ohjelman näyttöön tulee sitä koskeva kehote/ vaihda NeuMoDx Wash Reagent -pesureagenssi ja/tai NeuMoDx Release Reagent -irrotusreagenssi tarpeen mukaan.
- Mikäli NeuMoDx System -järjestelmän ohjelmisto niin kehottaa, tyhjennä esitäytön jätessäiliö (vain NeuMoDx 288 Molecular System), kärkien jätessäiliö (vain NeuMoDx 96 Molecular System) ja biovaarallisen jätteen säiliö (vain NeuMoDx 96 Molecular System) tarpeen mukaan.
- Aseta näytteet näyteputkitelineeseen ja varmista, että kaikkien putkien korkit on poistettu.
- Aseta näyteputkiteline(et) automaattilataimen hyllylle ja lisää teline(et) NeuMoDx System -järjestelmään kosketusnäytön avulla. Tämä käynnistää lisättyjen näytteiden käsittelyn määritetyissä testeissä, kunhan järjestelmässä on voimassa oleva testitilaus.

RAJOITUKSET

- NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määrityksen käyttöä on arvioitu vain NeuMoDx Molecular Systems -järjestelmissä.
- NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay on suunniteltu havaitsemaan SARS-CoV-2:n RNA nenänielun, suunielun ja nenän limakalvonäytteistä, jotka on otettu Copan UTM-RT System (UTM-RT) -järjestelmällä tai BD Universal Viral Transport System (UVT) -viruskuljetusjärjestelmällä, tai sylkinäytteistä, jotka on otettu NeuMoDx Saliva Collection Kit -näytteenottosarjalla. NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määrityksen käyttöä muiden näytetyyppien kanssa ei ole arvioitu eikä suorituskykyominaisuuksia tunneta.
- Luotettavat tulokset ovat riippuvaisia asianmukaisesta näytteenotosta, -käsittelystä ja -säilytyksestä.
- Nenästä ja nenäkuorikon keskiosasta otettuja puikkonäytteitä ja bronkoalveolaarihuuhtelunäytteitä pidetään hyväksyttävänä näytetyyppinä käytettäväksi NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määrityksessä, mutta niiden suorituskykyä ei ole todennettu. Nenästä ja nenäkuorikon keskiosasta otettujen puikkonäytteiden (potilaan itse terveydenhuoltohenkilöstön valvonnassa keräämät näytteet tai terveydenhuoltohenkilöstön ottamat näytteet) käyttö on rajoitettu potilaisiin, joilla on COVID-19-taudin oireita.
- Testattaessa sylkinäytteitä NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määritystä saa käyttää vain yhdessä NeuMoDx Saliva Collection Kit -sarjan kanssa.

- Näytteiden virheellinen ottaminen, käsittely, säilytys, tekninen virhe tai näyteputkien sekaantuminen voivat aiheuttaa virheellisiä testituloksia. Virheellinen syljen määrä näytteen stabilointiputkessa voi heikentää testin herkkyyttä. Vääriä negatiivisia testituloksia voidaan saada myös silloin, kun näytteessä olevien virushiukkasten määrä on NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määrityksen tunnistusrajan alapuolella.
- Jos SARS-CoV-2-kohde ja SPC2-kohde eivät kumpikaan monistu, järjestelmä raportoi epäkelvollisen tuloksen (Indeterminate [Epäselvä], No Results [Ei tuloksia] tai Unresolved [Ratkaisematon]), ja testi on toistettava.
- NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määrityksen kohdealueiden deleetit tai mutaatiot voivat vaikuttaa havaitsemiseen ja johtaa virheelliseen tulokseen.
- Crest® Pro-Health Advanced Gum Protection -hammastahna tai sen jäänteet sylkinäytteissä voivat häiritä SARS-CoV-2:n RNA:n havaitsemista ja johtaa virheelliseen tulokseen.
- Positiivinen tulos merkitsee SARS-CoV-2-viruksen RNA:n olemassaoloa näytteessä, mutta ei välttämättä merkitse tartuntavaarallisen SARS-CoV-2-viruksen olemassaoloa.
- Negatiiviset tulokset eivät sulje pois SARS-CoV-2-virustartuntaa eikä potilaan hoitoon/hoidon hallintaan tai julkiseen terveydenhoitoon liittyviä päätöksiä tule perustaa vain näihin tuloksiin.
- NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määrityksen tuloksia tulisi käyttää kliinisten havaintojen ja muiden lääkärin käytettävissä olevien tietojen ohella.
- Kontaminoitumisen välttäminen edellyttää hyvän laboratoriokäytännön noudattamista, kuten käsineiden käyttämistä aina potilaiden näytteitä käsiteltäessä.

TULOKSET

Testituloksia voidaan katsella ja tulostaa NeuMoDx System -järjestelmän kosketusnäytöstä, tulosikkunan Results (Tulokset) -välilehdestä. Testitulokset on Positive (Positiivinen) (POS), Negative (Negatiivinen) (NEG), Indeterminate (Epäselvä) (IND), No Results (Ei tulosta) (NR) tai Unresolved (Ratkaisematon) (UNR) näytteen prosessikontrollin (Sample Process Control 2, SPC2) ja kohteen monistumistilan perusteella.

Positiivisen ja negatiivisen tuloksen ratkaisuehdot määritetään NeuMoDx System -järjestelmän NeuMoDx SARS-CoV-2 -testin määritystiedostossa (Assay Definition File, ADF). Puikko- ja sylkinäytteiden tulosten raportointi perustuu ADF-ratkaisualgoritmiin, joka on esitelty tarkemmin *taulukoissa 1 ja 2* alla.

Kaikki testin kontrollit on tarkistettava ennen potilastulosten tulkitsemista. Jos kontrollit eivät ole kelvollisia, potilastuloksia ei voi tulkita.

Taulukko 1. NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määrityksen tulosten tulkinta

KOKONAISTULOS	KOHDE 1 (Nsp2-geeni) FAM	KOHDE 2 (N-geeni) HEX	PROSESSIKONTROLLI (Sample Process Control, SPC2) Ääripunainen	Tulkinta
POSITIVE (Positiivinen)	AMPLIFIED (Monistettu) [5 ≤ Ct < 20 AND (JA) EPR ≥ 1,2 AND (JA) EP ≥ 700] OR (TAI) (20 ≤ Ct ≤ 40 AND (JA) EP ≥ 700)	Ei oleellinen	Ei oleellinen	SARS-CoV-2 RNA havaittu**
	Ei oleellinen	AMPLIFIED (Monistettu) (5 ≤ Ct < 20 AND (JA) EPR ≥ 1,5 AND (JA) EP ≥ 1000) OR (TAI) (20 ≤ Ct ≤ 40 AND (JA) EP > 1 000)		
NEGATIVE (Negatiivinen)	NOT AMPLIFIED (Ei monistettu) Ei oleellinen OR (TAI) (5 ≤ Ct < 20 AND (JA) EPR < 1,2) OR (TAI) (20 ≤ Ct ≤ 40 AND (JA) EP < 700) OR (TAI) (Ct > 40)	NOT AMPLIFIED (Ei monistettu) Ei oleellinen OR (TAI) (5 ≤ Ct < 20 AND (JA) EPR < 1,5) OR (TAI) (20 ≤ Ct ≤ 40 AND (JA) EP < 1 000) OR (TAI) (Ct > 40)	AMPLIFIED (Monistettu) (24 ≤ Ct ≤ 33 AND (JA) EP ≥ 1 000)	SARS-CoV-2 RNA:ta ei havaittu
IND*	NOT AMPLIFIED/ System Error Noted, Sample Processing Completed (Ei monistettu, järjestelmävirhe havaittu, näyte käsitelty)			Kaikki kohdetulokset olivat epäkelvoja; testaa näyte uudelleen
NR*	NOT AMPLIFIED/ System Error Noted, Sample Processing Aborted (Ei monistettu, järjestelmävirhe havaittu, näytteen käsittely keskeytetty)			Näytteen käsittely keskeytettiin, testaa näyte uudelleen
UNR*	NOT AMPLIFIED/No System Errors Noted (Ei monistettu / Ei järjestelmävirhettä)			Kaikki kohdetulokset olivat epäkelvoja; testaa näyte uudelleen

*Järjestelmässä on automaattinen Rerun (Uusinta-ajo-) / Repeat (Toisto) -ominaisuus, jota käyttäjä voi päättää käyttäen varmistamaan, että IND (Epäselvä) / NR (Ei tulosta) / UNR (Ratkaisematon) -tulos käsitellään automaattisesti uudelleen tulosten raportoinnin viiveiden minimoimista varten.

**Uusintatesti voidaan haluttaessa tehdä tilanteessa, jossa vain toinen kahdesta SARS-CoV-2-kohteesta monistuu.

Taulukko 2. NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määrittämisen tulosten tulkinta – sylkinäytteet

KOKONAISTULOS	KOHDE 1 (Nsp2-geeni) FAM	KOHDE 2 (N-geeni) HEX	PROSESSIKONTROLLI (Sample Process Control, SPC2) Ääripunainen	Tulkinta
POSITIVE (Positiivinen)	AMPLIFIED (Monistettu) [5 ≤ Ct < 28 AND (JA) EPR ≥ 600 AND (JA) EPR > 1,2] OR (TAI) [28 ≤ Ct ≤ 40 AND (JA) EP ≥ 600]	Ei oleellinen	Ei oleellinen	SARS-CoV-2 RNA havaittu**
	Ei oleellinen	AMPLIFIED (Monistettu) [5 ≤ Ct < 28 AND (JA) EPR ≥ 675 AND (JA) EPR > 1,2] OR (TAI) [28 ≤ Ct ≤ 40 AND (JA) EP ≥ 675]		
NEGATIVE (Negatiivinen)	NOT AMPLIFIED (Ei monistettu) Ei oleellinen OR (TAI) [5 ≤ Ct < 28 AND (JA) EPR ≤ 1,2] OR (TAI) [28 ≤ Ct ≤ 42 AND (JA) EP < 600] OR (TAI) [Ct > 40]	NOT AMPLIFIED (Ei monistettu) Ei oleellinen OR (TAI) [5 ≤ Ct < 28 AND (JA) EPR ≤ 1,2] OR (TAI) [28 ≤ Ct ≤ 42 AND (JA) EP < 675] OR (TAI) [Ct > 40]	AMPLIFIED (Monistettu) (24 ≤ Ct ≤ 33 AND (JA) EP ≥ 1 000)	SARS-CoV-2 RNA:ta ei havaittu
IND*	NOT AMPLIFIED/ System Error Noted, Sample Processing Completed (Ei monistettu, järjestelmävirhe havaittu, näyte käsitelty)			Kaikki kohdetulokset olivat epäkelvoja; testaa näyte uudelleen
NR*	NOT AMPLIFIED/ System Error Noted, Sample Processing Aborted (Ei monistettu, järjestelmävirhe havaittu, näytteen käsittely keskeytetty)			Näytteen käsittely keskeytettiin, testaa näyte uudelleen
UNR*	NOT AMPLIFIED/No System Errors Noted (Ei monistettu / Ei järjestelmävirhettä)			Kaikki kohdetulokset olivat epäkelvoja; testaa näyte uudelleen

*Järjestelmässä on automaattinen Rerun (Uusinta-ajo-) / Repeat (Toisto) -ominaisuus, jota käyttäjä voi päättää käyttää varmistamaan, että IND (Epäselvä) / NR (Ei tulosta) / UNR (Ratkaisematon) -tulokset käsitellään automaattisesti uudelleen tulosten raportoinnin viiveiden minimoimista varten.

**Uusintatesti voidaan haluttaessa tehdä tilanteissa, jossa vain toinen kahdesta SARS-CoV-2-kohteesta monistuu.

Positiivinen tulos voidaan raportoida näytteistä, jotka tuottavat differentiaalisen monistustilan niin, että vain yksi kohteista – kohde 1 (Nsp2-geeni) tai kohde 2 (N-geeni) – monistuu. Näin voi tapahtua 1) koska näytenpitoisuus on testin havaitsemisrajan lähellä tai alapuolella 2) koska jollakin kohdealueella on mutaatio tai 3) muista tekijöistä. Positiivisessa testissä, jossa vain yksi kohteista monistuu, testin toistamista voi harkita, jos SPC2-kontrolli on negatiivinen. Jos toistetun testin tulos on edelleen sama, lisävahvistustestaus on tehtävä, jos se on kliinisesti tarpeen.

Epäkelvolliset tulokset

Jos NeuMoDx System -järjestelmällä tehdystä NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määrittämisestä ei saada hyväksyttävää tulosta, sen kohdalla lukee raportissa Indeterminate (Epäselvä), No Results (Ei tulosta) tai Unresolved (Ratkaisematon) virhetyypin mukaan ja testi on toistettava, jotta siitä saadaan hyväksyttävä tulos.

Raportissa on Indeterminate (Epäselvä) -tulos, jos NeuMoDx System -järjestelmä huomaa näytteen käsittelyn aikana järjestelmävirheen. Jos tulos Indeterminate (Epäselvä), uusintatestausta suositellaan.

Raportissa on tuloksena No Result (Ei tulosta), jos NeuMoDx System -järjestelmä huomaa järjestelmävirheen ja näytteen käsittely keskeytetään. Jos tulos on No Result (Ei tulosta), uusintatestausta suositellaan.

Raportissa on Unresolved (Ratkaisematon) -tulos, jos kohdetta ei löytynyt eikä näytteen prosessikontrolli monistunut. Tämä voi johtua reagenssin viasta tai estäjistä. Jos raportissa on Unresolved (Ratkaisematon) -tulos, uusintatestausta suositellaan ensimmäisenä toimenpiteenä. Jos uusintatestaus epäonnistuu, laimennetulla näytteellä voidaan lieventää mahdollisen inhibition vaikutuksia.

Laadunvarmistus

Laboratorion vastuulla on käyttää kontrollimenetelmiä, joilla valvotaan koko analysointiprosessin virheettömyyttä ja tarkkuutta. Laboratorion on määritettävä myös kontrollimateriaalien testauksen toistoväli, tyyppi ja määrä.

1. NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määrityksen mukana ei toimiteta kontrollimateriaaleja. Kuitenkin NeuMoDx on validoinut seuraavat kontrollimateriaalit ja suosittelee niiden käyttöä. Kontrollien on täytettävä samat vähimmäismäärät kuin näyteputkelineen koon perusteella edellä määritettyjen kliinisten näytteiden.

Puikkonäytteille suositellaan seuraavia kontrolleja

- Positiivinen kontrolli:
 - Puhdistettu SARS-CoV-2:n genominen RNA (tuotenro VR-1986D, ATCC, Manassas, VA, USA) lopullisena pitoisuutena 5E3 kopiota/ml
 - Lämmöllä deaktivoitu SARS-CoV-2 (tuotenro VR-1986HK, ATCC, Manassas, VA, USA) lopullisena pitoisuutena 5E3 kopiota/ml
 - 5 ml NATtrol™ SARS-CoV-2 (recombinant) Stock (sisältää vain N-geeniä, tuotenro 0831042, ZeptoMetrix, Buffalo, NY, USA) 1 ml:ssa BD UVT -kuljetusainetta.
- negatiivinen kontrolli: Copan / BD UVT -kuljetusaine tai vastaava.

Sylkinäytteille suositellaan seuraavia kontrolleja

Positiivinen kontrolli: Laimenna valittu alla mainittu materiaali molekyylibiologiaan soveltuvalla vedellä ja stabilointipuskurilla (Saliva Stabilization Buffer, SSB) seokseksi, jonka pitoisuus on 1:1,67 vettä/SSB:tä (v/v):

- Puhdistettu SARS-CoV-2:n genominen RNA (tuotenro VR-1986D, ATCC, Manassas, VA, USA) lopullisena pitoisuutena 5E3 kopiota/ml
- Lämmöllä deaktivoitu SARS-CoV-2 (tuotenro VR-1986HK, ATCC, Manassas, VA, USA) lopullisena pitoisuutena 5E3 kopiota/ml
- NATtrol™ SARS-CoV-2 (Recombinant) Stock (sisältää vain N-geeniä, tuotenro 0831042, ZeptoMetrix, Buffalo, NY, USA) laimennettuna pitoisuuteen 1:20.

Negatiivinen kontrolli: 0,6 ml molekyylibiologiaan soveltuvaa vettä lisättyä 1 ml:aan syljen stabilointipuskuria (saliva stabilization buffer, SSB) suhteessa 1:1,67 vettä/SSB:tä (v/v).

2. On suositeltavaa, että käyttäjät käsittelevät yhden positiiviset ja negatiiviset kontrollit joka vuorokausi (24 tunnin välein) sekä ennen potilasnäytteiden käsittelyä.
3. Kun käsittelet kontrolleja, aseta merkityt kontrollit näyteputkelineeseen ja lisää teline NeuMoDx System -järjestelmään automaattilaitaimen hyllyltä kosketusnäytön avulla. Kun se on määritetty, NeuMoDx System tunnistaa viivakoodit ja aloittaa kontrollien käsittelyn.
4. Näytteen prosessikontrollin (Sample Process Control 2, SPC2) alukkeet ja koetin sisältyvät NeuMoDx SARS-CoV-2 Test Strip -testiliuskaan. Näytteen prosessikontrollin avulla NeuMoDx System -järjestelmä voi valvoa RNA:n eristämisen ja RT-PCR:n monistamisprosessien tehokkuutta.
5. Ennen RT-PCR:ää NeuMoDx System tekee automaattisesti FILL CHECK (Täyttötarkistus) -toimenpiteen ja tarkistaa sillä, että PCR-kammio on täynnä liuosta ja sisältää riittävän määrän fluoresoivaa koetinta.
6. NeuMoDx System -järjestelmän ohjelmisto tarkkailee jatkuvasti laitteen antureita ja toimilaitteita ja varmistaa siten järjestelmän turvallisen ja tehokkaan toiminnan.
7. Aktiivinen aspiraatio- ja jakelutoimintojen tarkkailu ottaa käyttöön useita nestevirheestä palautumisen tiloja sen varmistamiseksi, että järjestelmä voi joko suorittaa kaikkien näytteiden käsittelyn loppuun turvallisesti ja tehokkaasti tai antaa asianmukaisen virhekoodin.
8. NeuMoDx System -järjestelmässä on automaattinen Rerun (Uusinta-ajo-) / Repeat (Toisto) -ominaisuus, jota käyttäjä voi päättää käyttäen sen varmistamiseksi, että INVALID (Epäkelpo) -tulos käsitellään automaattisesti uudelleen tulosten raportoinnin viiveiden minimoimista varten.
9. Jos negatiivisella kontrollinäytteellä on raportissa positiivinen testitulostulos, näyte voi olla kontaminoitunut. Vianmääritysohjeita on NeuMoDx 288/96 Molecular System -järjestelmän käyttöoppaassa.
10. Jos positiivisella kontrollinäytteellä on raportissa negatiivinen tulos, reagenssiin tai NeuMoDx System -järjestelmään saattaa liittyä ongelmia. Vianmääritysohjeita on NeuMoDx 288/96 Molecular System -järjestelmän käyttöoppaassa.

SUORITUSKYKYOMINAISUUDET

Analyttinen herkkyys – nenänielusta otetut puikkonäytteet

NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määrityksen havaitsemisraja (Limit of Detection, LoD) määritettiin testaamalla laimennussarja yhdistettyjä negatiivisia kliinisiä nenänielusta otettuja puikkonäytteitä (nylonnukallinen puikko UTM- [Copan Diagnostic Inc, CA] tai UVT [BD, NJ] -kuljetusaineessa), joihin oli lisätty SARS-CoV-2:n genomista RNA:ta (BEI Resources NR-52285). Ne käsiteltiin sekä SUORALLA työnkululla että ESIKÄSITTELY-työnkululla. Vähintään 20 replikaattia per laimennus arvioitiin kummassakin NeuMoDx Systems -järjestelmässä kummallakin työnkululla. LoD-rajaksi määritettiin **150 kopiota/ml**.

Taulukko 3. Havaitsemisaste ja havaitsemisraja SARS-CoV-2:lle NeuMoDx 96 Molecular System -järjestelmässä: Esikäsittely-työnkulku

SARS-CoV-2 LoD: N96, esikäsittely-työnkulku								
Kohdetaso	Hyväksyttävät tulokset	Nsp2-geeni positiivinen		Nsp2-geenin havaitsemisaste	N-geeni Positive (Positiivinen)		N-geenin havaitsemisaste	Molemmat kohteet monistettu -aste
		n	Keskimääräinen Ct		n	Keskimääräinen Ct		
250 kopiota/ml	22	22	31,7	100 %	22	30,9	100 %	100 %
150 kopiota/ml	20	20	31,5	100 %	20	31,0	100 %	100 %
50 kopiota/ml	24	0	ei oleellinen	0 %	22	31,8	91,7 %	0 %
Negative (Negatiivinen)	30	ei oleellinen		0 %	0	ei oleellinen	0 %	0 %

N96 LoD: 150 kopiota/ml [matalin kohdetaso, joka ilmentää > 95 %:n havaitsemisastetta molemmissa kohteissa]

Taulukko 4. Havaitsemisaste ja havaitsemisraja SARS-CoV-2:lle NeuMoDx 288 Molecular System -järjestelmässä: Esikäsittely-työnkulku

SARS-CoV-2 LoD: N288, esikäsittely-työnkulku								
Kohdetaso	Hyväksyttävät tulokset	Nsp2-geeni Positive (Positiivinen)		Nsp2-geenin havaitsemisaste	N-geeni Positive (Positiivinen)		N-geenin havaitsemisaste	Molemmat kohteet monistettu -aste
		n	Keskimääräinen Ct		n	Keskimääräinen Ct		
250 kopiota/ml	21	21	32,1	100 %	21	31,4	100 %	100 %
150 kopiota/ml	26	26	31,7	100 %	26	31,2	100 %	100 %
50 kopiota/ml	21	11	32,2	52,4 %	20	32,2	95,2 %	52,4 %
Negative (Negatiivinen)	20	0	ei oleellinen	0 %	0	ei oleellinen	0 %	0 %

N288 LoD: 150 kopiota/ml [matalin kohdetaso, joka ilmentää > 95 %:n havaitsemisastetta molemmissa kohteissa]

Taulukko 5. Havaitsemisaste ja havaitsemisraja SARS-CoV-2:lle NeuMoDx 96 Molecular System -järjestelmässä: Suora työnkulku

SARS-CoV-2 LoD: N96, suora työnkulku								
Kohdetaso	Hyväksyttävät tulokset	Nsp2-geeni Positive (Positiivinen)		Nsp2-geenin havaitsemisaste	N-geeni Positive (Positiivinen)		N-geenin havaitsemisaste	Molemmat kohteet monistettu -aste
		n	Keskimääräinen Ct		n	Keskimääräinen Ct		
400 kopiota/ml	24	23*	32,4	95,8 %	24	31,1	100,0 %	95,8 %
250 kopiota/ml	24	24	33,0	100,0 %	24	31,7	100,0 %	100,0 %
150 kopiota/ml	24	24	33,4	100,0 %	24	32,4	100,0 %	100,0 %
50 kopiota/ml	24	12	32,6	50,0 %	18	32,8	75,0 %	41,7%**
Negative (Negatiivinen)	22	0		0 %	0		0 %	0 %

N96 LoD: 150 kopiota/ml [matalin kohdetaso, joka ilmentää > 95 %:n havaitsemisastetta molemmissa kohteissa]

*Tässä näytteessä ilmeni lisäksi heikko SPC2-monistuminen ja heikon monistumisen uskottiin olevan järjestelmän prosessin aiheuttama artefakti. Tätä tukee 100 %:n havaitsemisaste samalla kohdepitoisuudella RPT-8505B:ssä (kliininen arviointi). Lisäksi tässä tutkimuksessa 100 %:n havaitsemisaste saavutettiin matalammilla pitoisuuksilla 250 kopiota/ml ja 150 kopiota/ml.

**Kymmenessä 24 näytteestä molemmat kohteet havaittiin pitoisuudella 50 kopiota/ml, jolloin kokonaispositiivisuusaste oli 41,7 %.

Taulukko 6. Havaitsemisaste ja havaitsemisraja SARS-CoV-2:lle NeuMoDx 288 Molecular System -järjestelmässä: Suora työnkulku

SARS-CoV-2 LoD: N288, suora työnkulku								
Kohdetaso	Hyväksyt- tävät tulokset	Nsp2-geeni Positive (Positiivinen)		Nsp2-geenin havaitsemisaste	N-geeni Positive (Positiivinen)		N-geenin havaitsemisaste	Molemmat kohteet monistettu -aste
		n	Keskimää- räinen Ct		n	Keskimää- räinen Ct		
400 kopiota/ml	24	24	32,8	100,0 %	24	31,7	100,0 %	100,0 %
250 kopiota/ml	24	24	33,0	100,0 %	24	32,0	100,0 %	100,0 %
150 kopiota/ml	22	21	33,5	95,5 %	22	32,4	100,0 %	95,5 %
50 kopiota/ml	24	20	34,3	83,3 %	24	33,4	100,0 %	83,3 %
Negative (Negatiivinen)	24	0		0,0 %	0		0,0 %	0,0 %

N288 LoD: 150 kopiota/ml [matalin kohdetaso, joka ilmentää > 95 %:n havaitsemisastetta molemmissa kohteissa]

Analyttinen herkkyys – sylkinäytteet

NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määrityksen havaitsemisraja (Limit of Detection, LoD) sylkinäytteille määritettiin testaamalla laimennussarja yhdistettyjä negatiivisia sylkinäytteitä (sekoitettuna NeuMoDx Saliva Stabilization Buffer -stabilointipuskuriin suhteessa 1:1,67 vettä/stabilointipuskuria), joihin oli lisätty γ -säteilytettyä SARS-CoV-2-virusta (BEI Resources NR-52287) tai SARS-CoV-2:n genomista RNA:ta (BEI Resources NR-52285). Testaukseen käytettiin suoraa työnkulkua. Vähintään viisi replikanttia kutakin laimennosta arvioitiin odotetun havaitsemisrajan (Limit of Detection, LoD) lähipitoisuuksilta, minkä jälkeen käsittely varmistettiin käsittelemällä vähintään 20 replikanttia matalimmilla positiivisen tuloksen antavilla pitoisuustasoilla. Havaitsemisrajojen (Limit of Detection, LoD) genomiselle RNA:lle ja γ -säteilytetylle virukselle määritettiin olevan **50 kopiota/ml** ja **0,0075 TCID50/ml**.

Taulukko 7. Havaitsemisasteet ja alustava havaitsemisraja γ -säteilytetylle SARS-CoV-2-virukselle

SARS-CoV-2 LoD; γ -säteilytetty SARS-CoV-2-virus								
Kohdetaso	Hyväksyt- tävät tulokset	Nsp2-geeni Positive (Positiivinen)		Nsp2-geenin havaitsemisaste	N-geeni Positive (Positiivinen)		N-geenin havaitsemisaste	Molemmat kohteet monistettu -aste
		N	Keskimää- räinen Ct		n	Keski- määräi- nen Ct		
0,01 TCID50/ml	5	5	32,8	100 %	5	32,6	100 %	100 %
0,005 TCID50/ml	5	5	34,0	100 %	5	33,1	100 %	100 %
0,0025 TCID50/ml	10	4	33,5	40 %	5	32,7	50 %	30 %*

Alustava LoD – γ -säteilytetty virus: 0,005 TCID50/ml [matalin kohdetaso, joka ilmentää > 95 %:n havaitsemisastetta molempien kohteiden osalta]

*Kolmessa näytteessä kymmenestä (3/10) havaittiin molemmat kohteet pitoisuudella 0,0025 TCID50/ml, jolloin kokonaispositiivisuusaste oli 30 %

Taulukko 8. Havaitsemisasteet ja alustava havaitsemisraja SARS-CoV-2:n gRNA:lle

SARS-CoV-2 LoD; SARS-CoV-2:n genomisen RNA								
Kohdetaso	Hyväksyttävät tulokset	Nsp2-geeni Positive (Positiivinen)		Nsp2-geenin havaitsemisaste	N-geeni Positive (Positiivinen)		N-geenin havaitsemisaste	Molemmat kohteet monistettu -aste
		N	Keskimää- räinen Ct		n	Keskimää- räinen Ct		
100 kopiota/ml	5	5	32,7	100 %	5	31,8	100 %	100 %
50 kopiota/ml	5	5	33,3	100 %	5	32,5	100 %	100 %
40 kopiota/ml	10	6	34,4	60 %	9	33,1	90 %	60 %*
25 kopiota/ml	10	4	34,1	40 %	9	33,0	90 %	40 %**

Alustava LoD – gRNA: 50 kopiota/ml [matalin kohdetaso, joka ilmentää > 95 %:n havaitsemisastetta molemmissa kohteissa]

*Kuudessa näytteestä kymmenestä (6/10) havaittiin molemmat kohteet pitoisuudella 40 kopiota/ml, jolloin kokonaispositiivisuusaste oli 60 %
 **Neljässä näytteestä kymmenestä (4/10) havaittiin molemmat kohteet pitoisuudella 25 kopiota/ml, jolloin kokonaispositiivisuusaste oli 40 %

Taulukko 9. Havaitsemisasteet ja havaitsemisrajan vahvistus γ -säteilytettylle SARS-CoV-2-virukselle

SARS-CoV-2 LoD; γ -säteilytetty SARS-CoV-2-virus									
Järjestelmä	Kohdetaso	Hyväksyttävät tulokset	Nsp2-geeni Positive (Positiivinen)		Nsp2-geenin havaitsemisaste	N-geeni Positive (Positiivinen)		N-geenin havaitsemisaste	Molemmat kohteet monistettu -aste
			N	Keskimmääräinen Ct		n	Keskimmääräinen Ct		
N288	0,0075 TCID50/ml	20	20	33,7	100 %	20	33,0	100 %	100 %
N96	0,0075 TCID50/ml	20	20	34,2	100 %	20	33,8	100 %	100 %
N288	0,005 TCID50/ml	20	18	33,4	90 %	18	33,3	90 %	85 %*
N96	0,005 TCID50/ml	20	15	33,4	80 %	16	33,3	80 %	65 %**
N288 LoD: 0,0075 TCID50/ml [matalin kohdetaso, joka ilmentää > 95 %:n havaitsemisastetta molempien kohteiden osalta] N96 LoD: 0,0075 TCID50/ml [matalin kohdetaso, joka ilmentää > 95 %:n havaitsemisastetta molempien kohteiden osalta]									
*Kahdestakymmenestä näytteestä seitsemäsatoista (17/20) havaittiin molemmat kohteet N288-järjestelmällä, jolloin kokonaispositiivisuusaste oli 85 %									
**Kahdestakymmenestä näytteestä kolmessatoista (13/20) havaittiin molemmat kohteet N96-järjestelmällä, jolloin kokonaispositiivisuusaste oli 65 %									

Taulukko 10. Havaitsemisasteet ja havaitsemisrajan vahvistus SARS-CoV-2:n gRNA:lle

SARS-CoV-2 LoD; SARS-CoV-2:n genominen RNA									
Järjestelmä	Kohdetaso	Hyväksyttävät tulokset	Nsp2-geeni Positive (Positiivinen)		Nsp2-geenin havaitsemisaste	N-geeni Positive (Positiivinen)		N-geenin havaitsemisaste	Molemmat kohteet monistettu -aste
			N	Keskimmääräinen Ct		n	Keskimmääräinen Ct		
N288	50 kopiota/ml	20	20	34,4	100 %	20	33,9	100 %	100 %
N96	50 kopiota/ml	20	19	33,9	95 %	19	33,8	95 %	95 %*
N288 LoD: 50 kopiota/ml [matalin kohdetaso, joka ilmentää > 95 %:n havaitsemisastetta molemmissa kohteissa] N96 LoD: 50 kopiota/ml [matalin kohdetaso, joka ilmentää > 95 %:n havaitsemisastetta molemmissa kohteissa]									
*Kahdestakymmenestä näytteestä yhdeksäsatoista (19/20) havaittiin molemmat kohteet N96-järjestelmällä, jolloin kokonaispositiivisuusaste oli 95 %									

Inklusiivisuus

NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määrityksen inklusiivisuus arvioitiin *in silico* -analyysillä kartoittamalla määrityksen alukkeet ja koettimet kaikkiin saatavilla oleviin SARS-CoV-2 -sekvenssiin (n = 96) NCBI-tietokannassa 14.3.2020. Testin alukkeiden ja koettimien alueita verrattiin *in silico* -analyysillä, jolla varmistettiin sekvenssien homologia liikkeellä olevien SARS-CoV-2-kantojen kanssa. NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määrityksellä oli 100 %:n homologia kaikkiin paitsi yhteen Nsp2-geenin (kohde 1) sekvenssiin. Tämän yhden sekvenssin havaittiin olevan yksittäisen nukleotidin vastaamattomuus etualukkeessa, eikä sillä ollut ennustettua vaikutusta määrityksen suorituskykyyn. N-geenin (kohde 2) alukkeiden ja koettimien homologia havaittiin olevan 100 % kaikissa saatavilla olevissa sekvensseissä.

Ristireaktiivisuus / mikrobien häirintävaikutus

NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay arvioitiin *in silico* mahdollisten taulukossa 11 esitettyjen mikro-organismien ristireaktiivisuuden varalta kartoittamalla yksitellen NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määrityksen alukkeet ja koettimet NCBI-tietokannan sekvenssiin. Mikään analysoiduista sekvensseistä ei osoittanut homologiaa Nsp2-geenin (kohde 1) alukkeiden tai koettimien osalta. *Haemophilus influenzae* (CP000672.1) osoitti homologiaa N-geenin (kohde 2) etualukkeen kanssa, mutta sillä ei ollut merkittävää homologiaa taka-alukkeen ja koettimien kanssa. Samoin SARS-koronaviruksella (AY345986.1) osoitettiin homologiaa N-geenin etualukkeen ja koettimien osalta, mutta ei merkittävää homologiaa taka-alukkeen osalta. *Pseudomonas aeruginosa* (CP000438.1) osoitti homologiaa SPC2:n etualukkeen kanssa, mutta ei kummakaan SARS-CoV-2-kohteen kanssa. Siten *in silico* -analyysissä ei ilmennyt todennäköistä ristireaktiivisuutta minkään arvioidun sekvenssin kanssa. Muita märkättestä tehtiin sen varmistamiseksi, että *H. influenzae* ja *P. aeruginosa* eivät aiheuttaneet ristireaktiivisuusriskiä tai mikrobiologista häiriötä. Näiden testien tulokset on esitetty Taulukoissa 12 ja 13.

Taulukko 11. Ristireaktiivisten organismien *In Silico* -analyysi

Organismi	NCBI GenBank -kirjainnumero(t)	Organismi	NCBI GenBank -kirjainnumero(t)
Ihmisen koronavirus 229E	KF514433.1	Influenssa B	MK969560.1
	KF514432.1	Enterovirus	JF896312.1
Ihmisen koronavirus OC43	KX344031.1	Respiratorinen synsytiaalivirus	JN032120.1
	KF530099.1	Rinovirus	NC_001490.1
Ihmisen koronavirus HKU1	KF430201.1	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	NZ_LN847241.1
	MH940245.1	<i>Haemophilus influenzae</i>	CP000672.1
Ihmisen koronavirus NL63	KF530114.1	<i>Legionella pneumophila</i>	CP015928.1
	KF530113.1	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	AP018036.1
SARS-koronavirus	AY686863.1	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	CP027540.1
		<i>Streptococcus pyogenes</i>	AE009949.1
MERS-koronavirus	MH013216.1	<i>Bordetella pertussis</i>	CP011448.1
Adenovirus	AC_000017.1	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	CP039772.1
Ihmisen metapneumovirus (hMPV)	KJ627437.1	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)	MH010446.1
Parainfluenssavirus 1	KX639498.1	<i>Candida albicans</i>	NC_018046.1
Parainfluenssavirus 2	KM190939.1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	CP000438.1
Parainfluenssavirus 3	KF530243.1	<i>Staphylococcus epidermis</i>	KY750253.1
Parainfluenssavirus 4	KF483663.1	<i>Streptococcus salivarius</i>	CP020451.2
Influenssa A	MH798556.1		

Taulukko 12. Ristireaktiivisuuden ja häiriöiden testaus: *H. Influenzae*

NÄYTE		Hyväksyttävät tulokset	Positiivisten määrä N-geeni	N-geeni positiivinen % (keltainen)	N-geenin Ct ka	Nsp2-geeni positiivinen #	Nsp2-geeni positiivinen % (vihreä)	Nsp2-geenin Ct ka	SPC2 Ct ka
Ristireaktiivisuus	Puhdas UVT (kontrolli negatiivinen)	3	0	0 %	Ei oleellinen	0	0 %	Ei oleellinen	27,7
	UVT+ <i>H. Influenzae</i> (7,2E6 CFU/ml)	3	0	0 %	Ei oleellinen	0	0 %	Ei oleellinen	28,3
Häiriö	Puhdas UVT + SARS-CoV-2-viruksen RNA (750 kopiota/ml) (kontrolli positiivinen)	3	3	100 %	32,03	3	100 %	34,05	27,8
	UVT+ <i>H. Influenzae</i> (7,2E6 CFU/ml) + SARS-CoV-2-viruksen RNA (750 kopiota/ml)	3	3	100 %	32,45	3	100 %	33,98	27,7

Taulukko 13. Ristireaktiivisuuden ja häiriöiden testaus: *P. aeruginosa*

NÄYTE		Hyväksyttävät tulokset	N-geeni (HEX)			Nsp2-geeni (FAM)			SPC2 (Ääripunainen)
			Pos	% Pos	Ct ka	Pos	% Pos	Ct ka	Ct ka
Ristireaktiivisuus	UVT+ <i>P. aeruginosa</i> (1 ⁶ CFU/ml)	3	0	0 %	Ei oleellinen	0	0 %	Ei oleellinen	27,5
Häiriö	Puhdas UVT -kontrolli	3	3	100 %	30,3	3	100 %	32,0	26,9
	Positive (Positiivinen)								
	UVT + <i>P. aeruginosa</i> (1 ⁶ CFU/ml) + SARS-CoV-2 RNA (450 kopiota/ml)	3	3	100 %	30,4	3	100 %	32,0	27,0

Häiritsevät aineet – nenänielusta otetut puikkonäytteet

NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay arvioitiin nenänielunäytteiden ottamiseen mahdollisesti liittyvien aineiden aiheuttamien häiriöiden alttiuden varalta. Kliinisiin negatiivisiin nenänielun limakalvon jäännösnäytteisiin lisättiin SARS-CoV-2 genomista RNA:ta (BEI Resources NR-52285) 5 X LoD-pitoisuus, ja ne käsiteltiin alla *taulukossa 14* ilmoitettujen aineiden läsnäollessa ja poissaollessa. Millään testaukseen sisällytetyllä aineella ei ollut haitallista vaikutusta määrityksen suorituskykyyn.

Taulukko 14. Häiriön aiheuttamisen varalta testatut aineet

		Aine	Pitoisuus*
Endogeeninen		Musiini	0,5 % (w/v)
		Veri	2 % (v/v)
Eksogeeninen		Afrin® Original (oksimetatsoliini)	15 % (v/v)
		Zicam® Cold Remedy -nenäsuihke	5 % (v/v)
		Flonase® Allergy Relief (flutikasoni)	5 % (v/v)
		Beklometasoni	10 mg/ml
		Mupirosiini	11,4 mg/ml
		Relenza® (tsanamiviiri)	5,25 mg/ml
		Tamiflu® (oseltamiviiri)	7,5 mg/ml
	Tobramysiini	1,8 mg/ml	

*Huomautus: Ilmoitetut pitoisuudet ovat niitä, joilla näytteet saturoitiin ennen häiritsevän aineen lisäämistä keinokehoisiin positiivisiin kliinisiin näytteisiin. Siten ne edustavat näytteenottoaikan siedettävää tasoa.

Häiritsevät aineet – sylkinäytteet

NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay arvioitiin sylkinäytteiden ottamiseen mahdollisesti liittyvien aineiden aiheuttamien häiriöiden alttiuden varalta. Yhdistettyyn negatiiviseen sylkeen lisättiin γ -säteilytettyä SARS-CoV-2-virusta (BEI Resources NR-52287) 10 kertaa havaitsemisrajan pitoisuudella. Sylki oli valmisteltu NeuMoDx Saliva Collection Kit -sarjalla. Yhdistetty näyte käsiteltiin ilman alla olevassa *taulukossa 15* lueteltuja häiritseviä aineita ja niiden kanssa. Millään testaukseen sisällytetyllä aineella ei ollut haitallista vaikutusta määrityksen suorituskykyyn ilmoitetuilla pitoisuuksilla.

Taulukko 15. Häiriön aiheuttamisen varalta testatut aineet – sylkinäytteet

	Aine	Pitoisuus
Endogeeninen	Kokoveri	1 % v/v
Eksogeeninen	Altoids™ (Spearmint)	2 % w/v
	Aspirin™	1 % w/v
	LISTERINE® Ultra-clean Antiseptic -suuvesi	1 % v/v
	Halls™ Menthol-Lyptus -yskänlääke	1 % w/v
	Crest Pro-Health Advanced Gum Protection -hammastahna	0,001 % w/v*
	Wal-Tussin® DM Max -yskänlääke	1 % v/v

*Tämän aineen pitoisuus raportoidaan 0,1 %:n annoksen annosvastetutkimuksen tuloksista, joiden mukaan aine on estäjä.

Toistettavuus

NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määrityksen laboratorion sisäinen toistettavuus varmistettiin negatiivisten ja keinotekoisien positiivisten kliinisten nenänielunäytteiden retrospektiivisellä suorituskykyanalyysillä. *Taulukoissa 16a–c* esitetyt tiedot edustavat useiden käyttäjien testausta kahdella laitteella kolmen päivän aikana. Taulukoissa on esitetty tulokset näytteistä, jotka on valmisteltu sekä SUORALLA työskentelyllä että ESIKÄSITTELY-työskentelyllä.

Taulukko 16a. NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määrityksen toistettavuus ja tarkkuus yhteensä

SARS-CoV-2-taso (kop/ml)	N	N-kohde			Nsp2-kohde			SPC2		
		Positiivisten prosenttiosuus	Ct ka	Ct %CV	Positiivisten prosenttiosuus	Ct ka	Ct %CV	Positiivisten prosenttiosuus	Ct ka	Ct %CV
2 000	16	100 %	29,3	2,1 %	100 %	30,7	2,4 %	100 %	27,1	2,1 %
1 000	14	100 %	29,9	2,1 %	100 %	31,2	2,6 %	100 %	27,1	2,3 %
500	28	100 %	30,9	2,2 %	100 %	32,0	2,8 %	100 %	27,3	1,6 %
400	77	100 %	31,2	2,1 %	99 %	32,4	2,2 %	100 %	27,2	1,7 %
250	91	100 %	31,5	2,1 %	100 %	32,4	2,6 %	100 %	27,4	1,6 %
150	46	100 %	31,1	1,8 %	100 %	31,6	1,7 %	100 %	27,1	2,0 %
0	178	0 %	Ei oleellinen	Ei oleellinen	0 %	Ei oleellinen	Ei oleellinen	100 %	27,5	2,6 %

Taulukko 16b. NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määrityksen toistettavuus ja tarkkuus

Kohde	Taso (kop/ml)	NeuMoDx 288 Molecular System				NeuMoDx 96 Molecular System			
		N	Positiivisten prosenttiosuus	Ct ka	Ct %CV	N	Positiivisten prosenttiosuus	Ct ka	Ct %CV
N-kohde	2 000	12	100 %	29,3	2,3 %	4	100 %	29,3	1,4 %
	1 000	11	100 %	30,0	2,0 %	3	100 %	29,5	1,6 %
	500	21	100 %	30,8	2,2 %	7	100 %	31,1	1,7 %
	400	46	100 %	31,2	2,3 %	31	100 %	31,1	1,9 %
	250	45	100 %	31,7	2,0 %	46	100 %	31,3	2,0 %
	150	26	100 %	31,2	1,6 %	20	100 %	31,0	1,9 %
Nsp2-kohde	2 000	12	100 %	30,7	2,3 %	4	100 %	30,8	2,6 %
	1 000	11	100 %	31,3	2,5 %	3	100 %	26,8	0,4 %
	500	21	100 %	31,9	2,9 %	7	100 %	32,1	2,0 %
	400	46	100 %	32,4	2,4 %	31	97 %	32,3	2,0 %
	250	45	100 %	32,6	2,3 %	46	100 %	32,3	2,8 %
	150	26	100 %	31,7	1,8 %	20	100 %	31,5	1,6 %

Taulukko 16c. NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määrityksen toistettavuus ja tarkkuus yhteensä

Kohde	Taso (kop/ml)	SUORA työnkulku				ESIKÄSITTELY-työnkulku			
		N	Positiivisten prosenttiosuus	Ct ka	Ct %CV	N	Positiivisten prosenttiosuus	Ct ka	Ct %CV
N-kohde	2 000	8	100 %	29,7	0,8 %	8	100 %	28,8	1,9 %
	1 000	7	100 %	30,5	0,7 %	7	100 %	29,4	1,2 %
	500	15	100 %	31,3	1,3 %	13	100 %	30,3	1,4 %
	400	63	100 %	31,4	1,8 %	14	100 %	30,3	1,0 %
	250	48	100 %	31,9	1,5 %	43	100 %	31,1	2,0 %
Nsp2-kohde	2 000	8	100 %	31,2	1,3 %	8	100 %	30,1	1,9 %
	1 000	7	100 %	31,9	0,6 %	7	100 %	30,4	1,5 %
	500	15	100 %	32,6	1,6 %	13	100 %	31,3	2,2 %
	400	63	98 %	32,6	1,6 %	14	100 %	31,4	2,0 %
	250	48	100 %	33,0	1,8 %	43	100 %	31,9	2,2 %

Kliininen suorituskyky
a. Keinotekoisten näytteiden testaus – nenänielusta otetut puikkonäytteet

NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määrityksen suorituskyky kliinisten nenänielun limakalvon jäännösnäytteille (nylonnukallinen puikko UTM- [Copan Diagnostic Inc, CA] tai UVT [BD, NJ] -kuljetusaineessa) arvioitiin käyttämällä 82 negatiivista kliinistä näytettä ja 87 keinotekoista positiivista näytettä, jotka oli aiemmin otettu influenssa- ja/tai respiratorisen synyiaaliviruksen testausta varten potilailta, joilla oli ylähengitystieinfektion oireita. Positiiviset keinotekoiset näytteet valmistettiin lisäämällä SARS-CoV-2:n genomista RNA:ta (BEI Resources NR-52285) negatiivisiin kliinisiin näytteisiin. 87 keinotekoisesta positiivisesta näytteestä 57 oli pitoisuutta 1–2 X LoD ja 30 oli pitoisuutta 4–8 X LoD. Näytteet käsiteltiin sekä SUORALLA työnkululla että ESIKÄSITTELY-työnkululla molemmilla NeuMoDx Systems -järjestelmillä.

Kaikki positiiviset näytteet raportoitiin positiivisiksi ja kaikki negatiiviset näytteet negatiivisiksi, kuten *taulukoissa 17–20* esitetään.

Taulukko 17. Vain NeuMoDx 288 Molecular System -järjestelmässä käsitellyt esikäsitellyt puikkonäytteet

Esikäsitely-työnkulku: NeuMoDx 288 Molecular System					
Näytteen pitoisuus	n	Kohde 1 (Nsp2-geeni)		Kohde 2 (N-geeni)	
		% positiivinen (kaksipuolinen 95 %:n CI)	Keskimääräinen Ct	% positiivinen (kaksipuolinen 95 %:n CI)	Keskimääräinen Ct
225 kopiota/ml ~1,5 X LoD	12	100 (75,6–99,9)	32,5	100 (75,6–99,9)	32,2
400 kopiota/ml ~2,7 X LoD	11	100 (74,0–99,9)	31,4	100 (74,0–99,9)	30,2
500 kopiota/ml ~3,3 X LoD	10	100 (72,1–99,9)	31,2	100 (72,1–99,9)	30,2
1000 kopiota/ml	5	100 (56,4–99,9)	30,5	100 (56,4–99,9)	29,4
2000 kopiota/ml	6	100 (60,8–99,9)	30,2	100 (60,8–99,9)	28,8
Negative (Negatiivinen)	29	0 (ei oleellinen)	ei oleellinen	0 (ei oleellinen)	ei oleellinen
Suorituskyky verrattuna odotettuihin tuloksiin: Positiivinen yhtäpitävyysprosentti: 44/44 = 100 % (95 % CI: 91,9–100 %) Negatiivinen yhtäpitävyysprosentti: 29/29 = 100 % (95 % CI: 88,2–100 %)					

Taulukko 18. Vain NeuMoDx 96 Molecular System -järjestelmässä käsitellyt esikäsitellyt puikkonäytteet

Esikäsitely-työnkulku: NeuMoDx 96 Molecular System					
Näytteen pitoisuus	n	Kohde 1 (Nsp2-geeni)		Kohde 2 (N-geeni)	
		% positiivinen (kaksipuolinen 95 %:n CI)	Keskimääräinen Ct	% positiivinen (kaksipuolinen 95 %:n CI)	Keskimääräinen Ct
225 kopiota/ml ~1,5 X LoD	12	100 (75,6–99,9)	32,0	100 (75,6–99,9)	31,5
400 kopiota/ml ~2,7 X LoD	3	100 (43,7–99,8)	31,2	100 (43,7–99,8)	30,4
500 kopiota/ml ~3,3 X LoD	3	100 (43,7–99,8)	31,5	100 (43,7–99,8)	30,6
1000 kopiota/ml	2	100 (34,2–99,8)	30,2	100 (34,2–99,8)	29,2
2000 kopiota/ml	2	100 (34,2–99,8)	30,1	100 (34,2–99,8)	28,9
Negative (Negatiivinen)	20	0 (ei oleellinen)	ei oleellinen	0 (ei oleellinen)	ei oleellinen
Suorituskyky verrattuna odotettuihin tuloksiin: Positiivinen yhtäpitävyysprosentti: 22/22 = 100 % (95 % CI: 85,0–100 %) Negatiivinen yhtäpitävyysprosentti: 20/20 = 100 % (95 % CI: 83,8–100 %)					

Taulukko 19. Vain NeuMoDx 288 Molecular System -järjestelmässä käsitellyt puikkonäytteet suorassa työnkulussa

Suora työnkulku: NeuMoDx 288 Molecular System					
Näytteen pitoisuus	n	Kohde 1 (Nsp2-geeni)		Kohde 2 (N-geeni)	
		% positiivinen (kaksipuolinen 95 %:n CI)	Keskimääräinen Ct	% positiivinen (kaksipuolinen 95 %:n CI)	Keskimääräinen Ct
225 kopiota/ml ~1,5 X LoD	12	100 (75,6–99,9)	33,8	100 (75,6–99,9)	32,7
400 kopiota/ml ~2,7 X LoD	11	100 (74,0–99,9)	32,4	100 (74,0–99,9)	31,1
500 kopiota/ml ~3,3 X LoD	11	100 (74,0–99,9)	32,5	100 (72,1–99,9)	31,3
1000 kopiota/ml	6	100 (60,8–99,9)	31,9	100 (56,4–99,9)	30,5
2000 kopiota/ml	6	100 (60,8–99,9)	31,1	100 (60,8–99,9)	29,7
Negative (Negatiivinen)	33	0 (ei oleellinen)	ei oleellinen	0 (ei oleellinen)	ei oleellinen
Suorituskyky verrattuna odotettuihin tuloksiin: Positiivinen yhtäpitävyysprosentti: 46/46 = 100 % (95 % CI: 92,2–100 %) Negatiivinen yhtäpitävyysprosentti: 33/33 = 100 % (95 % CI: 89,5–100 %)					

Taulukko 20. Vain NeuMoDx 96 Molecular System -järjestelmässä käsitellyt puikkonäytteet suorassa työnkulussa

Suora työnkulku: NeuMoDx 96 Molecular System					
Näytteen pitoisuus	n	Kohde 1 (Nsp2-geeni)		Kohde 2 (N-geeni)	
		% positiivinen (kaksipuolinen 95 %:n CI)	Keskimääräinen Ct	% positiivinen (kaksipuolinen 95 %:n CI)	Keskimääräinen Ct
225 kopiota/ml ~1,5 X LoD	12	100 (75,6–99,9)	33,4	100 (75,6–99,9)	32,3
400 kopiota/ml ~2,7 X LoD	4	100 (50,9–99,9)	32,7	100 (50,9–99,9)	31,7
500 kopiota/ml ~3,3 X LoD	4	100 (50,9–99,9)	32,6	100 (50,9–99,9)	31,5
1000 kopiota/ml	1	100 (20,7–99,8)	31,9	100 (20,7–99,8)	30,2
2000 kopiota/ml	2	100 (34,2–99,8)	31,5	100 (34,2–99,8)	29,7
Negative (Negatiivinen)	0	0 (ei oleellinen)	Ei oleellinen	0 (ei oleellinen)	Ei oleellinen
Suorituskyky verrattuna odotettuihin tuloksiin: Positiivinen yhtäpitävyysprosentti: 23/23 = 100 % (95 % CI: 85,6–100 %) Negatiivinen yhtäpitävyysprosentti: N/A					

b. Keinotekoisten näytteiden testaus – sylkinäytteet

NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määrityksen suorituskyky sylkinäytteille (jotka on valmisteltu NeuMoDx Saliva Collection Kit -sarjalla) arvioitiin käyttämällä 36 negatiivisesta luovutetusta näytteestä koostuvaa paneelia. Jokaisesta terveen luovuttajan antamasta näytteestä valmisteltiin negatiivinen näyte ja keinotekoinen positiivinen näyte lisäämällä näytteeseen γ -säteilöityä SARS-CoV-2 -virusta (BEI Resources NR-52287). Näin saatiin yhteensä 72 testattavaa näytettä. Keinotekoisia positiivisia näytteitä oli yhteensä 36, joista 28:n pitoisuus oli 1,5–2 x LoD, 4:n pitoisuus oli 10 x LoD ja 4:n pitoisuus oli 20 x LoD. Näytteiden käsittelyssä käytettiin UserSpecified2 (Käyttäjän määrittämä 2) -työnkulkua. Kaikki positiiviset näytteet raportoitiin positiivisiksi ja kaikki negatiiviset näytteet negatiivisiksi, kuten *taulukossa 21 esitetään*.

Taulukko 21. Vain NeuMoDx 288 Molecular System -järjestelmässä käsitellyt sylkinäytteet

Näytteen pitoisuus	n	Kohde 1 (Nsp2-geeni)		Kohde 2 (N-geeni)	
		% positiivinen (kaksipuolinen 95 %:n CI)	Keskimääräinen Ct	% positiivinen (kaksipuolinen 95 %:n CI)	Keskimääräinen Ct
0,01125–0,015 TCID50/ml (1,5–2 x LoD)	27	96 (81,7-99,3)	33,2	100 (87,6-100)	33,1
0,075 TCID50/ml (10 x LoD)	4	100 (51,0-100)	32,7	100 (51,0-100)	32,3
0,15 TCID50/ml (20 x LoD)	4	100 (51,0-100)	31,0	100 51,0-100	30,9
Negative (Negatiivinen)	35	0 (ei oleellinen)	ei oleellinen	0 (ei oleellinen)	ei oleellinen

Suorituskyky verrattuna odotettuihin tuloksiin:

Nsp2-geenin positiivinen yhtäpitävyysprosentti: 34/35 = 97,1 % (95 %:n CI: 85,5–99,5 %)

Nsp2-geenin negatiivinen yhtäpitävyysprosentti: 35/35 = 100 % (95 %:n CI: 90,1–100 %)

N-geenin positiivinen yhtäpitävyysprosentti: 35/35 = 100 % (95 %:n CI: 90,1–100 %)

N-geenin negatiivinen yhtäpitävyysprosentti: 35/35 = 100 % (95 %:n CI: 90,1–100 %)

Positiivinen yhtäpitävyysprosentti yhteensä: 35/35 = 100 % (95 %:n CI: 90,1–100 %)

Negatiivinen yhtäpitävyysprosentti yhteensä: 35/35 = 100 % (95 %:n CI: 90,1–100 %)

c. Kliinisten näytteiden testaus – nenänielusta otetut puikkonäytteet

NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määrityksen suorituskyky arvioitiin käyttämällä kliinisiä näytteitä. Tunnistamattomaksi tehdyt kliiniset nenänielunäytteiden (nasopharyngeal, NP) jäännökset oireilevilta potilailta kerättiin nukatuilla minikärkisillä puikoilla 3 ml:aan BD Universal Viral Transport Medium -kuljetusainetta (BD UVT). Näytteet luovutettiin SARS-CoV-2-testaukseen kahteen ulkoiseen testauslaitokseen, jotka suorittivat näille näytteille vertailutestit yhdysvaltalaisen FDA:n aiemmin hätäkäyttöön hyväksymillä testeillä. NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määrityksellä testit tehtiin yhdessä sisäisessä ja yhdessä ulkoisessa testauslaitoksessa. Yhteensä 40 näytettä käsiteltiin NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määrityksellä. Jotkin näytteet testattiin sekä N288- että N96 NeuMoDx System -järjestelmissä ja käyttämällä sekä ESIKÄSITTELY- että SUORA-työnkululla. NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määrityksen antamat tulokset vastasivat täysin vertailussa käytetyn määrityksen antamia tuloksia kaikkien menetelmän vertailututkimuksessa testattujen kliinisten näytteiden osalta (Taulukot 22 ja 23).

Taulukko 22. Kvalitatiivisen menetelmän vertailun tulokset: NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määritys NeuMoDx Molecular System -järjestelmissä vrt. vertailutestit – ESIKÄSITTELY-työnkulku

Esikäsitteily: N96- ja N288-järjestelmät		Vertailumääritys/-määritykset		
		Pos	Neg	Yhteensä
NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay	Pos	25	0	25
	Neg	0	15	15
	Yhteensä	25	15	40
Kliininen herkkyys 100 % (95 %:n CI 86,6–100 %)				
Kliininen spesifisyys 100 % (95 %:n CI 79,5–99,9 %)				

Taulukko 23. Kvalitatiivisen menetelmän vertailun tulokset: NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määritys vrt. viitetestit – SUORA työnkulku

(a) NeuMoDx 288 Molecular System -järjestelmässä (N288) ja (b) NeuMoDx 96 Molecular System -järjestelmässä (N96)

(a)

(b)

N288 Suora		Vertailumääritys/-määritykset		
		Pos	Neg	Yhteensä
NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay	Pos	10	0	10
	Neg	0	9	9
	Yhteensä	10	9	19
Kliininen herkkyys 100 % (95 %:n CI 72,1–99,9 %)				
Kliininen spesifisyys 100 % (95 %:n CI 69,9–99,9 %)				

N96 Suora		Vertailumääritys/-määritykset		
		Pos	Neg	Yhteensä
NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay	Pos	5	0	5
	Neg	0	6	6
	Yhteensä	5	6	11
Kliininen herkkyys 100 % (95 %:n CI 56,4–99,9 %)				
Kliininen spesifisyys 100 % (95 %:n CI 60,8–99,9 %)				

d. Kliinisten näytteiden testaus – sylkinäytteet

NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määrityksen suorituskyky sylkinäytteille (joiden valmistelussa käytettiin NeuMoDx Saliva Collection Kit -sarjaa) arvioitiin käyttämällä 112 tunnistamattomaksi tehtyä parillista sylki- ja nenänielu (nasopharyngeal, NP) -näytettä, jotka oli otettu samalta henkilöltä joko peräkkäin prospektiivisesti tai muodostettu saman henkilön (myös peräkkäin otetuista) jäännösnäytteistä. NeuMoDx Saliva Collection Kit -sarjaa käytettiin prospektiivisten sylkinäytteiden keräämiseen, kun taas sylkinäytteiden jäännösnäytteet kerättiin näyteputkeen, jossa ei ollut säilöntäaineita ja joita säilytettiin jäädytettynä –80 °C:ssa, kunnes ne testattiin NeuMoDx Saliva Stabilization Buffer -stabilointipuskurin kanssa. Nenänielu (nasopharyngeal, NP) -näytteet otettiin nukatuilla minikärkisillä puikoilla 3 ml:aan BD Universal Viral Transport Medium -kuljetusainetta (BD UVT). Kaikki sylkinäytteet ja suurin osa nenänielu (nasopharyngeal, NP) -näytteistä testattiin NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määrityksellä ja N288- ja N96 NeuMoDx System -järjestelmien yhdistelemällä. Loput nenänielu (nasopharyngeal, NP) -näytteet käsiteltiin muilla EUA:n hyväksymillä vertailutesteillä. Testaus tehtiin yhdessä sisäisessä ja kahdessa ulkoisessa testauslaitoksessa. Yhteensä todettiin NP-näytteiden > 95 %:n positiivinen ja negatiivinen yhtäpitävyys vertailutestien tulosten kanssa NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määritykselle käyttämällä sylkinäytteitä, kuten taulukossa 24 on esitetty.

Taulukko 24. Kvalitatiivisen menetelmän vertailun tulokset: NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay -määrittäminen sylkinäytteille vrt. NP-näytteille

Kvalitatiivinen yhtäpitävyys		NP-näytteet		
		Pos	Neg	Yhteensä
Sylkinäytteet	Pos	41	2	43
	Neg	2	67	69
	Yhteensä	43	69	112
Kliininen herkkyys 95,4 % (84,5–98,7 %)				
Kliininen spesifisyys 97,1 % (90,0–99,2 %)				

LÄHDEVIITTEET









- Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th edition. HHS Publication No. (CDC) 21-1112, Revised December 2009.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline – Fourth Edition. CLSI document M29-A4; May 2014.

TAVARAMERKIT

NeuMoDx™ ja NeuDry™ ovat NeuMoDx Molecular, Inc:n tavaramerkkejä.
 Afrin® on Bayer AG:n rekisteröity tavaramerkki.
 Altoids™ on Callard and Bowser Limitedin tavaramerkki.
 Aspirin™ on Bayer AG:n rekisteröity tavaramerkki.
 BD™ on Becton, Dickinson and Companyn tavaramerkki.
 Crest® Pro-Health on Procter and Gamble Companyn rekisteröity tavaramerkki.
 Flonase® on GlaxoSmithKline plc:n rekisteröity tavaramerkki.
 Halls™ on Mondelēz International Groupin tavaramerkki.
 Hamilton® on Hamilton Companyn rekisteröity tavaramerkki.
 Listerine® on Johnson & Johnsonin rekisteröity tavaramerkki.
 Relenza® on GlaxoSmithKline plc:n rekisteröity tavaramerkki.
 Tamiflu® on Genentech USA, Inc:n rekisteröity tavaramerkki.
 TaqMan® on Roche Molecular Systems, Inc:n rekisteröity tavaramerkki.
 UTM-RT® on Copan Diagnostics, Inc:n rekisteröity tavaramerkki.
 Wal-Tussin® on Walgreens Companyn rekisteröity tavaramerkki.
 Zicam® on Matrixx Initiatives, Inc:n rekisteröity tavaramerkki.

Kaikki muut tuotenimet, tavaramerkit ja rekisteröidyt tavaramerkit, joita mahdollisesti tässä asiakirjassa mainitaan, ovat omien omistajiensa omaisuutta.

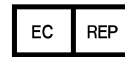
SYMBOLIEN SELITYKSET

R only	Vain lääkärin määräyksestä		Lämpötilarajoitus
	Valmistaja		Ei saa käyttää uudelleen
IVD	<i>In vitro</i> -diagnostinen lääkinnällinen laite		Sisältö riittää <n> testiin
EC REP	Valtuutettu edustaja Euroopan yhteisössä		Lue käyttöohjeet
REF	Luettelonumero		Huomio
LOT	Eräkoodi		Biologiset vaarat
	Viimeinen käyttöpäivämäärä	CE	CE-merkki



NeuMoDx Molecular, Inc.
1250 Eisenhower Place
Ann Arbor, MI 48108, USA

Toimeksiantaja (AUS):
QIAGEN Pty Ltd
Level 2 Chadstone Place
1341 Dandenong Rd
Chadstone VIC 3148
Australia



Emergo Europe B.V.
Westervoortsedijk 60
6827 AT Arnhem
The Netherlands



Tekninen tuki / haittatapahtumaraportointi: support@qiagen.com

Patentti: www.neumodx.com/patents