

REF 300800 NeuMoDx™ SARS-CoV-2 Test Strip

R only

ETTEVAATUST. Ainult USA ekspordiks

IVD Kasutamiseks *in vitro* diagnostikas koos seadmetega NeuMoDx 288 ja NeuMoDx 96 Molecular System

 Värskenduste sisestamiseks minge aadressile: www.qiagen.com/neumodx-ifu

Üksikasjalike juhiste saamiseks lugege seadme NeuMoDx 288 Molecular System käsiraamatut; tootekood 40600108

Üksikasjalike juhiste saamiseks lugege seadme NeuMoDx 96 Molecular System käsiraamatut; tootekood 40600317

Üksikasjalikud juhised leiata seadme NeuMoDx Saliva Collection Kit kasutusjuhendist; tootekood 40600441

SIHTOTSTARVE

Seadmetega NeuMoDx 288 Molecular System ja NeuMoDx 96 Molecular System (NeuMoDx Molecular System) tehtav NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay on reaalaajas RT-PCR-i diagnostikatest, mille eesmärk on SARS-CoV-2 koroonaviiruse RNA kvalitatiivne tuvastamine transpordikeskkonna ninaneelu- ja suuõõne tampoonides ning bronhoalveolaarse lavaaži (bronchoalveolar lavage, BAL) proovides, mille on kogunud tervishoiutöötajad COVID-19 viiruse kahtlusega isikutelt.

See test on mõeldud kasutamiseks ka süljeproovidega, mis on kogutud patsientidelt tervishoiuasutuses süljekogumiskomplektiga NeuMoDx Saliva Collection Kit, kui tervishoiuteenuse osutaja määratleb selle kohaseks.

Tulemused on ette nähtud SARS-CoV-2 RNA identifitseerimiseks. SARS-CoV-2 RNA on üldjuhul tuvastatav infektsiooni akuutses faasis hingamisteedest kogutud proovides. Positiivne tulemus näitab SARS-CoV-2 RNA olemasolu. Patsiendil infektsiooni määramiseks on vajalik kliiniline korrelatsioon patsiendi anamneesi ja muu diagnostilise teabega. Positiivne tulemus ei välista bakteriaalset infektsiooni ega muude viiruste kaasinfektsiooni. Ameerika Ühendriikides ja selle territooriumitel asuvad laboris peavad teavitama asjaomaseid riiklikke terviseasutusi kõikidest positiivsetest tulemustest.

Negatiivne tulemus ei välista SARS-CoV-2 infektsiooni ning seda ei tuleks kasutada ainsa alusena patsiendi käsitlusotsuste tegemisel. Negatiivseid tulemusi peab tõlgendama koos kliiniliste vaatluste, patsiendi anamneesi ja epidemioloogilise teabega. SARS-CoV-2 RNA negatiivne tulemus süljel tuleb üle kontrollida alternatiivse proovitüübi testimisega, kui see on kliiniliselt näidustatud.

Analüüs NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay on ette nähtud kasutamiseks väljaõppega kliinilise labori töötajatele, kes on saanud spetsiifilised juhised ja väljaõppe reaalaaja PCR-i tehnikate ja *in vitro* diagnostiliste protseduuride alal.

KOKKUVÕTE JA SELGITUSED

Ninaneelu-, suuõõne- või ninatampoonid kogutakse transpordikeskkonda Copan Universal Transport Medium (UTM-RT®) System või BD™ Universal Viral Transport System (UVT). Testimiseks ettevalmistamisel lisatakse vöötкод esmasele kogumiskatsutile (tampoon ja kork eemaldatud), puhtale proovikeskkonna alikvoodile või sekundaarse proovikatsutis puhvriga NeuMoDx Viral Lysis Buffer eeltöödeldud transpordikeskkonna alikvoodile ja need laaditakse seadmesse NeuMoDx System, kasutades selleks spetsiifilist proovikatsuti kandjat, pärast mida algab töötlemine automaatselt. Iga proovi korral aspireerib seade NeuMoDx System 400 µl alikvooti ja segab selle puhvriga NeuMoDx Lysis Buffer 3 (vahetud proovid) või NeuMoDx Lysis Buffer 2 (eeltöödeldud proovid).

Süljeproovid kogutakse süljekogumiskomplektiga NeuMoDx Saliva Collection Kit kasutusjuhiste järgi (tootekood 40600441). Testimiseks ettevalmistamiseks kantakse kogutud sülg süljekogumisviaalist NeuMoDx Saliva Collection Vial üle stabiliseerimiskatsutisse NeuMoDx Specimen Stabilization Tube, kasutades ülekandepipetti ja tagades segusuhte 1 : 1,67 sülg/SSB (mahu alusel). Sülg ja stabiliseerimispuhver segatakse hoolikalt, pöörates viaali 5–8 korda ümber. Stabiliseeritud sülje saab testida otse seadmes NeuMoDx System või säilitada hilisemaks testimiseks.

Süsteem NeuMoDx System teeb automaatselt kõik sammud, mis on vajalikud sihtnukleiinhappe ekstraheerimiseks, isoleeritud RNA reaalaaja pöördtranskriptsiooni polümeraasi ahelreaktsiooni (RT-PCR) ettevalmistamiseks ja esinemise korral amplifikatsiooniproductide (mittestrukturaalse proteiini 2 (Nsp2) geeni ja SARS-CoV-2 genoomi N-geeni) amplifitseerimiseks ja tuvastamiseks. Analüüs NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay sisaldab RNA proovi töötlemise kontrolli (Sample Process Control, SPC2), et aidata jälgida võimalike inhibeervate ainete ja ka süsteemi NeuMoDx System või reaktiivi tõrkeid, mis võivad ekstraheerimise ja amplifitseerimise protsessi käigus esineda.

PROTSEDUURI PÕHIMÕTTED

NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay kombineerib automatiseeritud RNA ekstraheerimise ja reaalaaja RT-PCR-i teel amplifitseerimise/tuvastamise. Ninaneelu-, suuõõne- või ninatampoonid kogutakse süsteemi Copan UTM-RT System või BD UVT System. Süljeproovid kogutakse süljekogumiskomplekti NeuMoDx Saliva Collection Kit. Tampooniproovide ettevalmistamiseks analüüsiga NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay on kaks töövoogu. Vahetu töövoog võimaldab laadida tampooni kogumiskatsuti või sekundaarse katsuti transpordikeskkonna alikvoodi töötlemiseks seadmesse NeuMoDx System ilma edasise sekkumise vajaduseta. Teise võimalusena eeltöödeldakse tampooni proovikeskkonda puhvriga NeuMoDx Viral Lysis Buffer ja alles seejärel asetatakse töötlemiseks seadmesse NeuMoDx System. Süljeproovi korral laadib töötaja stabiliseeritud sülje sisaldava esmase proovi stabiliseerimiskatsuti seadmesse NeuMoDx System. Seade NeuMoDx System alustab automaatselt töötlemist, aspireerides tampooni proovimaatriksi alikvoodi või stabiliseeritud sülje ning segades selle lüüsimispuhvriga NeuMoDx Lysis Buffer ja ekstraheerimisplaadil NeuMoDx Extraction Plate sisalduvate reaktiividega. Seade NeuMoDx System automatiseerib ja integreerib RNA ekstraheerimise ja kontsentreerimise, PCR-i reaktiivide ettevalmistamise ning nukleiinhappe amplifitseerimise ja sihtjärjestuste tuvastamise

reaalaja RT-PCR-i abil. Komplekti kuuluv proovi töötlemise kontroll (Sample Process Control, SPC2) aitab jälgida inhibeerivate ainete esinemist ja süsteemi, protsessi või reaktiivi tõrkeid. Kui proov on laaditud seadmesse NeuMoDx System, pole kasutaja sekkumine vajalik.

Seade NeuMoDx System kasutab lüüsimise, RNA ekstraheerimise ja inhibiitorite eemaldamise automaatseks tegemiseks kuumutamise, lüütilise ensüümi ja ekstraheerimisreaktiivide kombinatsiooni, kasutades eraldi saadaval olevaid reaktiive NeuMoDx. Vabanenud nukleiinhapped püütakse kinni paramagnetiliste osakeste abil. Need osakesed, mis on seondunud nukleiinhapetega, laaditakse kassetti NeuMoDx Cartridge, kus mitteseondunud elemendid pestakse minema pesemisreaktiiviga NeuMoDx Wash Reagent. Seejärel elueeritakse seondunud RNA vabastusreaktiivi NeuMoDx Release Reagent abil. Seade NeuMoDx System kasutab elueeritud RNA-d, et reühdreerida patenditud NeuDry™ RT-PCR-i amplifikatsioonisegu, mis sisaldab kõiki SARS-CoV-2 ja SPC2 sihtmärkide amplifitseerimiseks vajalikke elemente. See võimaldab nii sihtmärki kui ka SPC2 samaaegset amplifikatsiooni ja tuvastamist ühes reaktsioonis. Pärast kuivanud RT-PCR-i reaktiivide taastamist jaotab seade NeuMoDx System ettevalmistatud RT-PCR-iks valmis segu kassetti NeuMoDx Cartridge ühte PCR-i kambris (proovi kohta). Kontroll- ja sihtjärjestuste (kui on olemas) pöördtranskriptsioon, amplifitseerimine ja tuvastamine toimub PCR-i kambris. Kassett NeuMoDx Cartridge on loodud amplikoni hoidmiseks pärast RT-PCR-i, välistades seeläbi sisuliselt amplifikatsiooni-järgse saastumise riski.

Võimendatud sihtmärgid tuvastatakse reaajas hüdrolüüsionide keemia abil (tavaliselt nimetatakse seda TaqMan®-i keemiaks), kasutades fluoro-genese oligonukleotiidide sondimolekule, mis on spetsiifilised amplikonidele nende vastavate sihtmärkide jaoks. Sondid TaqMan koosnevad fluorofoorist, mis on kovalentselt seotud oligonukleotiidide sondi 5'-otsaga ja kustutist 3'-otsas. Kui sond on intaktne, on fluorofoor ja kustuti läheduses, mis võimaldab kustuti-molekulil supresseerida fluorestsentsi, mille fluorofoor eraldab Försteri resonantsenergia ülekande (Förster Resonance Energy Transfer, FRET) kaudu.

TaqMan sondid on sellise kujundusega, et need tugevnevad praimerite kindla komplektiga võimendatud DNA piirkonnas. Kui Taq DNA polümeraas pikendab praimerit ja sünteesib uue ahela, siis Taq DNA polümeraasi 5' kuni 3' eksonukleaasi aktiivsus lagundab matriitsiga kokkusulanud sondi. Sondide lagundamine vabastab fluorofoori ja katkestab läheduse kustutiga, vältides sellega FRET-ist tulenevat kustutusmõju ja võimaldades fluorofoori tuvastada. Tulemuseks saadav fluorestsentsisignaal, mille tuvastab seadme NeuMoDx System kvantitatiivne RT-PCR termotsükler on otseselt proportsionaalne vabastatud fluorofooriga ja seda saab viia korrelatsiooni olemasoleva sihtmärki kogusega. FAM-fluorofooriga (470/510 nm) märgistatud sondi TaqMan kasutatakse SARS-CoV-2 genoomi Nsp2-piirkonna tuvastamiseks ja HEX-fluorofooriga (530/555 nm) märgistatud sondi TaqMan kasutatakse SARS-CoV-2 genoomi N-geeni tuvastamiseks. SPC2 tuvastamiseks on sond TaqMan märgistatud Far-Red-fluorofooriga (680/715 nm). Seadme NeuMoDx System tarkvara jälgib iga amplifitseerimistsükli lõpus TaqMani sondide poolt emiteeritud fluorestsentsisignaali. Kui amplifikatsioon on lõpule jõudnud, analüüsib seadme NeuMoDx System tarkvara andmeid ja esitab tulemuse (POSITIVE (POSITIIVNE) / NEGATIVE (NEGATIIVNE) / INDETERMINATE (MÄÄRAMATU) / NO RESULTS (TULEMUS PUUDUB) / UNRESOLVED (LAHENDAMATA)).

REAKTIIVID/KULUKAUBAD

Kaasolevad materjalid

REF	Sisukord	Teste ühikus	Teste pakis
300800	NeuMoDx SARS-CoV-2 Test Strip <i>Kuivatatud RT-PCR-i reaktiivid, mis sisaldavad SARS-CoV-2-spetsiifilisi TaqMani sonde ja primereid ning SPC2-spetsiifilisi TaqMani sonde ja primereid</i>	16	96

Muud vajalikud, kuid tarnekomplekti mittekuuluvad materjalid (saadaval eraldi ettevõttelt NeuMoDx)

REF	Sisukord
100100	NeuMoDx Cartridge
100200	NeuMoDx Extraction Plate
400100	NeuMoDx Wash Reagent
400200	NeuMoDx Release Reagent
400500 (Valikuline*)	NeuMoDx Lysis Buffer 2
400600**	NeuMoDx Lysis Buffer 3
401600 (Valikuline*)	NeuMoDx Viral Lysis Buffer
235903	Filtriga otsakud Hamilton CO-RE / CO-RE II (300 µl)
235905	Filtriga otsakud Hamilton CO-RE / CO-RE II (1000 µl)

* Vajalik ainult siis, kui enne proovide laadimist on vajalik teha eeltötlusetapp eraldiseisvaks lüüsimiseks. Vt jaotist „Kasutusjuhend.“

** Vajalik ainult puhaste proovide vahetuks töötlemiseks. Vt jaotist „Kasutusjuhend“ allpool.

Proovivõtu tampoon ja transpordikeskkond (pole kaasas)

Sample Type (Proovitiüp)	Kogumisseadmed	Soovituslik kogumisseade	Soovituslik tampoon
Ninaneelu tampoon	Plastist aplikaator steriilsete kedaratud siid- ja polüestertampoonidega ning nailonist kiudtampoonidega, kogutud transpordikeskkonda UTM®: Universal Transport Medium (Copan Diagnostic Inc, CA) või UVT BD Universal Viral Transport System (UVT) (BD, NJ)	3 ml / 1 ml Universal Transport Medium (Copan UTM-RT) või Universal Viral Transport System (BD UVT)	Flexible Minitip Size Nylon® Flocked Swab (Copan) või Flexible minitip flocked swab (BD)
Suuõõne tampoon			
Nina tampoon			

Sülje kogumismaterjal (saadaval eraldi ettevõttelt NeuMoDx)

REF	Sisukord
100500	NeuMoDx Saliva Collection Kit <i>Sisaldab järgmist: (1) süljekogumisvial NeuMoDx Saliva Collection Vial, (1) proovi stabiliseerimiskatsuti NeuMoDx Specimen Stabilization Tube 1 ml stabiliseerimispuhvriga NeuMoDx Saliva Stabilization Buffer ja (1) ühekordselt kasutatav ülekandepipett (piisab ühe proovi kogumiseks komplekti kohta; üksikasju vt kasutusjuhendist; tootekood 40600441)</i>

Vajalikud mõteseadmed
NeuMoDx 288 Molecular System [REF 500100] või **NeuMoDx 96 Molecular System** [REF 500200].

HOIATUSED JA ETTEVAATUSABINÕUD

- Analüüs NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay on kasutamiseks *in vitro* diagnostikas ainult seadmetega NeuMoDx System.
- Ainult ettekirjutuse alusel kasutamiseks.
- Mitte korduskasutada.
- Proove tuleb alati käidelda nakkusohtlikena ja kooskõlas ohutute laboriprotseduuridega, mida on kirjeldatud sellistes väljaannetes, nagu Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories¹ ja CLSI dokumendis M29-A4.²
- Analüüsi NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay tohivad kasutada ainult seadme NeuMoDx System kasutamise alase ja nakkusohtlike materjalide käsitlemise puudutava väljaõppe saanud töötajad.
- Süljeproovide testimiseks tohib analüüsi NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay kasutada ainult koos süljekogumiskomplektiga NeuMoDx Saliva Collection Kit.
- Ärge kasutage reaktiive või kulukaupa pärast märgitud kõlblikkuuapäeva.
- Ärge kasutage ühtegi reaktiivi, kui turvasulgur on katki või kui pakend on saabumisel kahjustatud.
- Ärge kasutage kulukaupu ega reaktiive, kui kaitsekott on saabumisel avatud või katki.
- Sekundaarsete alikvootide proovi väiksem maht sõltub allpool määratletud katsuti suuruselt / proovikatsuti kandjast. Kindlaksmääratud miinimumist väiksem maht võib põhjustada tõrke „Quantity Not Sufficient“ (Kogus pole piisav).
- Valel temperatuuril või üle kindlaksmääratud säilitusajaga proovide kasutamine võib põhjustada kehtetuid või ekslikke tulemusi.
- Vältige kõigi reaktiivide ja kulukaupade saastumist mikroobide ja ribonukleasiga (RNAas). Sekundaarsete katsutite kasutamisel on soovitatav kasutada steriilseid RNAasi-vabu aerosoolbarjääriga ühekordselt kasutatava ülekandepipette. Kasutage iga proovi jaoks uut pipetti.
- Saastumise vältimiseks ärge käsitlege ega eraldage pärast amplifikatsiooni ühtegi kasseti NeuMoDx Cartridge. Ärge mingil juhul võtke kassette NeuMoDx Cartridges bioohtlike jäätmete mahutist (NeuMoDx 288 Molecular System) ega bioohtlike jäätmete nõust (NeuMoDx 96 Molecular System). Kassett NeuMoDx Cartridge on loodud saastumise vältimiseks.
- Juhtudel, kui laboris tehakse ka avatud katsuti PCR-teste, tuleb hoolitseda selle eest, et testribad NeuMoDx SARS-CoV-2 Test Strip, testimiseks vajalikud täiendavad kulukaubad ja reaktiivid, isikukaitsevahendid, nagu kindad ja laborikitlid, ja seade NeuMoDx System ei saastuks.
- NeuMoDx reaktiivide ja kulukaupade käsitlemisel tuleb kanda puhtaid, pulbrivabu nitrilkindaid. Ärge puudutage kassetti NeuMoDx Cartridge ülemist pinda, testriba NeuMoDx SARS-CoV-2 Test Strip või ekstraheerimisplaadi NeuMoDx Extraction Plate fooliumtihendi pinda ega lüüsimispuhvri NeuMoDx Lysis Buffer mahutite ülemist pinda; kulukaupade ja reaktiivide käsitlemine peaks toimuma ainult külgpindu puudutades.
- Ohutuskaardid (Safety Data Sheets, SDS) on saadaval aadressil www.qiagen.com/neumodx-ifu
- Pärast testi tegemist peske hoolikalt käsi.
- Ärge pipeteerige suu abil. Ärge suitsetage, jooge ega sööge kohtades, kus käideldakse proove või reaktiive.
- Utliseerige kasutamata reaktiivid ja jäätmed vastavalt riigi, föderaal-, provintsi, osariigi ja kohalikele seadustele.
- Instrumentid ja analüüsiprotseduurid vähendavad amplifikatsiooniproduktiga saastamise ohtu. Kuid heade laboritavade abil tuleb vältida positiivsete kontrollide või proovide nukleiinhapetega saastamise ohtu.
- Saastumise vältimiseks on soovitatav hea laboritava, sealhulgas kinnaste vahetamine erinevate patsiendiproovide käitlemise vahel.



TOOTE SÄILITAMINE, KÄSITSEMINE JA STABIILSUS

- Testribad NeuMoDx SARS-CoV-2 Test Strip on esmases pakendis stabiilsed temperatuuril 4–28 °C kuni toote vahetel etiketil märgitud kõlblikkusaja lõpuni.
- Ärge kasutage kulukaupu ega reaktiive pärast märgitud kõlblikkuskuupäeva.
- Ärge kasutage ühtegi analüüsitoodet, kui visuaalsel vaatlusel on leitud esmase või sekundaarse pakendi kahjustusi.
- Ärge laadige uuesti ühtegi testitavat toodet, mis on varem laaditud teise seadmesse NeuMoDx System.
- Pärast laadimist võib testriba NeuMoDx SARS-CoV-2 Test Strip jääda süsteemi NeuMoDx System 7 päevaks. Laaditud testribade allesjäänud säilivusaega jälgib tarkvara ja teatab kasutajale reaajajas. Süsteem soovib testriba eemaldamist, mis on olnud kasutuses pärast selle lubatud perioodi.

PROOVI KOGUMINE, TRANSPORTIMINE JA SÄILITAMINE

Käsitleda kõiki proove kui võimaliku nakkusohu allikana.

Ninaneelu- ja ninaproovid

Proovid tuleb koguda seadmega Copan UTM-RT System või BD UVT System, kasutades valideeritud nailonist kiudtampoone (vt komplekti mitte kuuluvad materjalid). Sobivad tamponid on veel ka kiudtamponid, polüestertamponid ja siidtamponid. Järgige seadme Copan UTM-RT System / BD UVT System kasutusjuhendis toodud tootja kogumis-, transpordi- ja säilitamisjuhiseid.

- Pärast kogumist tuleb proovi hoida temperatuuril 2–25 °C ja töödelda 48 tunni jooksul.
- Kui kohaletoimetamise ja töötlemise aeg ületab 48 tundi, tuleb proove transportida kuival jääl ja laborisse jõudmisel külmutada temperatuuril vähemalt –70 °C.

Süljeproovid

Üksikasjalikke juhiseid vt komplektist NeuMoDx Saliva Collection Kit; tootekood 40600441.

Proovid tuleb koguda süljekogumiskomplektiga NeuMoDx Saliva Collection Kit. Kogutud sülg kantakse süljekogumisviaalist NeuMoDx Saliva Collection Vial üle stabiliseerimiskatsutisse NeuMoDx Specimen Stabilization Tube, kasutades ülekandepipetti ja tagades segusuhte 1 : 1,67 sülg/SSB (mahu alusel). Sülg ja stabiliseerimispuhver segatakse hoolikalt, pöörates viaali 5–8 korda ümber. Stabiliseeritud sülg saab testida otse seadmes NeuMoDx System või säilitada hilisemaks testimiseks.

- Süljeproove saab enne stabiliseerimispuhvriga NeuMoDx Stabilization Buffer (SSB) segamist keskkonnatingimustes säilitada kuni kaks tundi.
- Pärast sülje segamist stabiliseerimispuhvriga kontrollige mahtu proovi stabiliseerimiskatsutis. Kui kogumaht jääb alla täitejoone, lisage molekulaarset vett, kuni kogumaht ulatub täitejoonele.
- Stabiliseeritud sülg saab keskkonnatingimustes säilitada kuni 24 tundi ja temperatuuril 2–8 °C kuni seitse päeva. Enne testimist peab proov saavutama toatemperatuuri.
- Stabiliseeritud sülg saab seadmes NeuMoDx Molecular System säilitada kuni 12 tundi.
- Stabiliseeritud sülg tuleb transportida jääkottidel ja seejärel säilitada temperatuuril 2–8 °C, kui kogumise ja töötlemise vahele jääv aeg on pikem kui 48 tundi.

KASUTUSJUHEND

NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay võimaldab kasutaja/labori eelistuste põhjal kasutada kahte erinevat töövoogu.

Töövoog 1: OTSENE – tamponiproov transpordikeskkonnas ja sülg stabiliseerimispuhvril laaditakse otse seadme NeuMoDx System esmasse kogumiskatsutisse või sekundaarsetesse proovikatsutisse

-või-

Töövoog 2: EELTÖÖDELDUD – tamponiproov transpordikeskkonnas eeltöödeldakse enne seadme NeuMoDx System esmasse kogumiskatsutisse või sekundaarsetesse proovikatsutisse laadimist puhvriga NeuMoDx Viral Lysis Buffer

Testi ettevalmistamine – töövoog OTSENE otseste tamponi- ja süljeproovide korral

Märkus. Enne töötlemist laske kõigil proovidel saavutada toatemperatuur (15–30 °C).

1. Kandke proovikatsutile, mis ühildub seadmega NeuMoDx System, proovi vötkoodisilt, nagu kirjeldatud allpool 4. ja 5. punktis.
2. Proovi testimisel esmases kogumiskatsutis (tamponiproovid) või proovi stabiliseerimiskatsutis (süljeproovid) asetage vötkoodiga katsuti proovikatsuti kandjasse ja veenduge, et kork ja/või tampon oleks enne laadimist seadmesse NeuMoDx System eemaldatud.
3. Teise variandina võib transpordikeskkonna alikvoodi või stabiliseeritud sülje kanda üle vötkoodiga varustatud sekundaarsetesse katsutisse ja asetada 32 katsutiga proovikatsuti kandjasse. Sekundaarse katsuti kasutamisel kandke transpordikeskkonna alikvoot või stabiliseeritud sülg vötkoodiga proovikatsutisse, mis ühildub süsteemiga NeuMoDx System allpool määratletud mahtude kohaselt.
4. *Tamponiproovid.*
 - Proovikatsuti kandja (32 katsutile): 11–14 mm läbimööt ja 60–120 mm kõrgus; minimaalne täitemaht $\geq 550 \mu\text{l}$
 - Proovikatsutikandja (24 katsutile): 14,5–18 mm läbimööt ja 60–120 mm kõrgus; minimaalne täitemaht $\geq 1000 \mu\text{l}$
 - Väikese mahuga proovikatsuti kandja (32 katsutile): 1,5 ml koonilise põhjaga mikrotsentrifuugi katsuti; minimaalne täitemaht on $\geq 500 \mu\text{l}$

5. *Stabiliseeritud süljeproovid.*

- Proovikatsuti kandja (32 katsutile): 11–14 mm läbimõõd ja 60–120 mm kõrgus; minimaalne täitemaht $\geq 800 \mu\text{l}$
- Väikese mahuga proovikatsuti kandja (32 katsutile): 1,5 ml koonilise põhjaga mikrotsentrifuugi katsuti; minimaalne täitemaht on $\geq 700 \mu\text{l}$

Testi ettevalmistamine – töövoog EELTÖÖDELDUD eeltöödeldud tampooniproovide korral

Märkus. Enne töötlemist laske kõigil proovidel saavutada toatemperatuur (15–30 °C).

HOIATUS. Tampooniproovide eeltöötlemine tootega NeuMoDx Viral Lysis Buffer ei garanteeri proovis leiduva mis tahes viiruse inaktiveerimist. Kõiki proove tuleb käsitleda nagu need oleks võimelised edasi kandma nakkustekitajaid.

1. Eeltöödelge proovi transpordikeskkonda 1 : 1 mahus puhvriga NeuMoDx Viral Lysis Buffer. Seda võib teha esimese proovi kogumiskatsutis, kui transpordikeskkonna kogus on teada. Teise variandina saab eeltöötlemise teha sekundaarses katsutis, segades transpordikeskkonna alikvoodi samaväärses mahus puhvriga NeuMoDx Viral Lysis Buffer. Saadav segu peab vastama allpool toodud miinimummahu nõuetele.
2. Segage ettevaatlikult pipetiga, et tagada puhvri NeuMoDx Viral Lysis Buffer ühtlane jaotumine.
3. Proovi testimisel esimeses kogumiskatsutis asetage vöötкодiga katsuti proovikatsuti kandjasse ja veenduge, et kork ja tampoon eemaldatakse enne laadimist seadmesse NeuMoDx System.
4. Sekundaarse katsuti kasutamisel kandke transpordikeskkonna lüsaadi alikvoot vöötкодiga proovikatsutisse, mis ühildub süsteemiga NeuMoDx System allpool määratletud mahtude kohaselt.
 - Proovikatsuti kandja (32 katsutile): 11–14 mm läbimõõd ja 60–120 mm kõrgus; minimaalne täitemaht $\geq 550 \mu\text{l}$
 - Proovikatsutikandja (24 katsutile): 14,5–18 mm läbimõõd ja 60–120 mm kõrgus; minimaalne täitemaht $\geq 1000 \mu\text{l}$
 - Väikese mahuga proovikatsuti kandja (32 katsutile): 1,5 ml koonilise põhjaga mikrotsentrifuugi katsuti; minimaalne täitemaht on $\geq 500 \mu\text{l}$

Seadme NeuMoDx System kasutamine

Üksikasjalike juhiste saamiseks lugege seadmete NeuMoDx 288 ja 96 Molecular System käsiraamatuid.

1. Laadige analüüsi tellimus seadmesse NeuMoDx System vastavalt analüüsi ettevalmistamise töövoole.
 - Töövooga OTSENE ettevalmistatavate töötlemata puhaste tampooniproovide testimisel määratletakse proov kui „**Transport Medium**“ (Transpordikeskkond)
 - Töövooga EELTÖÖDELDUD eeltöödeldud tampooniproovide testimisel määratletakse proov kui „**UserSpecified1**“ (KasutajaMääratletud1)
 - Töövooga OTSENE stabiliseeritud sülje testimisel määratletakse proov kui „**UserSpecified2**“ (KasutajaMääratletud2)
2. Täitke üks või enam testribakandja(t) testriba(de)ga NeuMoDx SARS-CoV-2 Test Strip ja laadige puutekraani abil testribakandja(d) süsteemi NeuMoDx System.
3. Kui süsteemi NeuMoDx System tarkvara kuvab vastava viiba, lisage vajalikud süsteemi kulutarvikud (kassetid NeuMoDx Cartridge, ekstraheerimisplaadid NeuMoDx Extraction Plate, lüüsimispuhver NeuMoDx Lysis Buffer 2, lüüsimispuhver NeuMoDx Lysis Buffer 3, CO-RE otsakud) süsteemi NeuMoDx System tarbitavatele kandjatele ja laadige puutekraani abil kandja(d) süsteemi NeuMoDx System.
4. Kui süsteemi NeuMoDx System tarkvara kuvab vastava viiba, asendage vajaduse kohaselt pesemisreaktiiv NeuMoDx Wash Reagent ja/või vabastusreaktiiv NeuMoDx Release Reagent.
5. Kui süsteemi NeuMoDx System tarkvara kuvab vastava viiba, tühjendage praimingujäätmed, biootlike jäätmehahuti (ainult NeuMoDx 288 Molecular System), otsikute jäätmehahuti (ainult NeuMoDx 96 Molecular System) või biootlike jäätmehahuti nõu (ainult NeuMoDx 96 Molecular System) vajaduse kohaselt.
6. Laadige proov(id) proovikatsuti kandjasse ja veenduge, et kõigilt katsutitelt oleksid korgid eemaldatud.
7. Asetage proovikatsuti kandja(d) automaatlaadija riulile ja kasutage puutetundlikku ekraani kandja(te) laadimiseks seadmesse NeuMoDx System. Sellega käivitatakse tuvastatavate testide jaoks laaditud proovide töötlemine, eeldusel, et süsteemis on kehtiv testitellimus.

PIIRANGUD

- Analüüs NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay on läbinud hindamise kasutamiseks ainult süsteemides NeuMoDx Molecular System.
- NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay on ette nähtud SARS-CoV-2 RNA tuvastamiseks ninaneelu, suuõõne või nina tampooniproovides, mis on kogutud seadmega Copan UTM-RT System (UTM-RT) või BD Universal Viral Transport System (UVT), või süljeproovides, mis on kogutud süljekogumiskomplektiga NeuMoDx Saliva Collection Kit. NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay kasutamist muude proovitüüpidega pole hinnatud ja toimivusnäitajad nende korral on teadmata.
- Tulemuste usaldusväärsus oleneb proovi korrektsest kogumisest, käitlemisest ja säilitamisest.
- Nina ja keskninakarbiku tampoonid ning bronhoalveolaarse lavaaži proovid on analüüsiga NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay kasutamiseks aktsepteeritud proovitüübid, kuid nende proovitüüpide toimivusnäitajad on kindlaks tegemata. Nina ja keskninakarbiku tampoonide (järelvalve all ise kogutud või tervishoiuteenuse osutaja poolt kogutud) testimine on piiratud üksnes COVID-19 sümptomitega patsientidega.

- Süljeproovide testimiseks tohib analüüsi NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay kasutada ainult koos süljekogumiskomplektiga NeuMoDx Saliva Collection Kit.
- Proovide ebaõige kogumise, käitlemise, säilitamise, tehniliste vigade või proovikatsuti segiajamise tulemusel võib saada valed tulemused. Sülje vale maht proovi stabiliseerimiskatsutis võib vähendada testi sensitiivsust. Lisaks võivad tekkida valenegatiivsed tulemused, kuna proovis leiduvate viirusosakeste arv on väiksem kui analüüsi NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay tuvastuspiir.
- Kui nii SARS-CoV-2 sihtmärgid kui ka SPC2 sihtmärk ei amplifitseeru, esitatakse kehtetu tulemus (Indeterminate (Määramatu), No Result (Tulemus puudub) või Unresolved (Lahendamata)) ja testi tuleb korrata.
- Analüüsi NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay sihtmärgiks olevate piirkondade deletsioonid või mutatsioonid võivad tuvastamist mõjutada ja põhjustada vale tulemust.
- Hambapasta Crest® Pro-Health Advanced Gum Protection Toothpaste olemasolu süljeproovis võib takistada SARS-CoV-2 RNA tuvastamist ja põhjustada vale tulemust.
- Positiivne tulemus näitab SARS-CoV-2 RNA olemasolu, kuid mitte tingimata nakkusliku SARS-CoV-2 olemasolu.
- Negatiivne tulemus ei välista infektsiooni SARS-CoV-2 viirusega ning seda ei tuleks kasutada ainsa alusena patsiendi ravi-/käsitlusotsuste või rahvatervist puudutavate otsuste tegemisel.
- Analüüsi NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay tulemusi tuleks kasutada kliiniliste vaatluste ja muu arstile kättesaadava teabe täiendusena.
- Saastumise vältimiseks on soovitatav hea laboritava, sealhulgas kinnaste vahetamine erinevate patsiendiproovide käitlemise vahel.

TULEMUSED

Kättesaadavaid testitulemusi saab vaadata või printida seadme NeuMoDx System puuteekraani akna Tulemused vahekaardilt Tulemused. Testitulemust nimetatakse kui Positive (Positiivne) (POS), Negative (Negatiivne) (NEG), Indeterminate (Määramatu) (IND), No Results (Tulemus puudub) (NR) või Unresolved (Lahendamata) (UNR) sihtmärgi ja prooviprotsessi kontrolli (Sample Process Control, SPC2) amplifikatsiooni oleku alusel.

Positiivse või negatiivse otsuse kriteeriumid on määratletud analüüsi NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay definitsiooni failis (Assay Definition File, ADF), nagu see on installitud süsteemi NeuMoDx System. Tampooni- ja süljeproovide tulemused esitatakse ADF-i otsustusalgoritmi alusel, mis on kokku võetud allpool tabelites 1 ja 2.

Enne patsiendi tulemuste tõlgendamist tuleb uurida kõiki testi kontrole. Kui kontrollid pole kehtivad, siis ei saa patsiendi tulemusi tõlgendada.

Tabel 1. Analüüsi NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay tulemuste tõlgendamine

ÜLDINE TULEMUS	SIHTMÄRK 1 (Nsp2-geen) FAM	SIHTMÄRK 2 (N-geen) FAM	PROTSESSIKONTROLL (SPC2) Far Red	Tõlgendus
POSITIVE (POSITIIVNE)	AMPLIFIED (AMPLIFITSEERITUD) (5 ≤ Ct < 20 JA EPR ≥ 1,2 JA EP ≥ 700) OR (VÕI) (20 ≤ Ct ≤ 40 JA EP ≥ 700)	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav	SARS-CoV-2 RNA tuvastatud**
	Pole kohaldatav	AMPLIFIED (AMPLIFITSEERITUD) (5 ≤ Ct < 20 JA EPR ≥ 1,5) JA EP ≥ 1000 OR (VÕI) (20 ≤ Ct ≤ 40 JA EP > 1000)		
NEGATIVE (NEGATIIVNE)	NOT AMPLIFIED (MITTEAMPLIFITSEERITUD) Pole kohaldatav OR (VÕI) (5 ≤ Ct < 20 JA EPR < 1,2) OR (VÕI) (20 ≤ Ct ≤ 40 JA EP < 700) OR (VÕI) (Ct > 40)	NOT AMPLIFIED (MITTEAMPLIFITSEERITUD) Pole kohaldatav OR (VÕI) (5 ≤ Ct < 20 JA EPR < 1,5) OR (VÕI) (20 ≤ Ct ≤ 40 JA EP < 1000) OR (VÕI) (Ct > 40)	AMPLIFIED (AMPLIFITSEERITUD) (24 ≤ Ct ≤ 33 JA EP ≥ 1000)	SARS-CoV-2 RNA-d ei tuvastatud
IND*	NOT AMPLIFIED/System Errors Noted, Sample Processing Completed (MITTEAMPLIFITSEERITUD / Tuvastatud süsteemivead, Proovi töötlemine lõpetatud)			Kõik sihtmärktulemused olid kehtetud; testige proovi uuesti
NR*	NOT AMPLIFIED/System Errors Noted, Sample Processing Aborted (MITTEAMPLIFITSEERITUD / Tuvastatud süsteemivead, Proovi töötlemine katkestatud)			Proovi töötlemine katkestati; testige proovi uuesti
UNR*	NOT AMPLIFIED/No System Errors Noted (MITTEAMPLIFITSEERITUD, Süsteemivigu ei tuvastatud)			Kõik sihtmärktulemused olid kehtetud; testige proovi uuesti

*Süsteem on varustatud automaatse uuesti käitamise / kordamise funktsiooniga, mille lõppkasutaja saab soovi korral sisse lülitada, et tagada tulemuse IND/UNR/NR automaatne uuesti töötlemine tulemuste esitamise viivituste minimeerimiseks.

** Soovi korral saab teha kordustesti, kui amplifitseeriti ainult üks kahest SARS-CoV-2 sihtmärgist.

Tabel 2. Analüüsi NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay tulemuste tõlgendamine – süljeproovid

ÜLDINE TULEMUS	SIHTMÄRK 1 (Nsp2-geen) FAM	SIHTMÄRK 2 (N-geen) FAM	PROTSESSIKONTROLL (SPC2) Far Red	Tõlgendus
POSITIVE (POSITIIVNE)	AMPLIFIED (AMPLIFITSEERITUD) [5 ≤ Ct < 28 JA EP ≥ 600 JA EPR > 1,2] OR (VÕI) [28 ≤ Ct ≤ 40 JA EP ≥ 600]	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav	SARS-CoV-2 RNA tuvastatud**
	Pole kohaldatav	AMPLIFIED (AMPLIFITSEERITUD) [5 ≤ Ct < 28 JA EP ≥ 675 JA EPR > 1,2] OR (VÕI) [28 ≤ Ct ≤ 40 JA EP ≥ 675]		
NEGATIVE (NEGATIIVNE)	NOT AMPLIFIED (MITTEAMPLIFITSEERITUD) Pole kohaldatav OR (VÕI) [5 ≤ Ct < 28 JA EPR ≤ 1,2] OR (VÕI) [28 ≤ Ct ≤ 42 JA EP < 600] OR (VÕI) [Ct > 40]	NOT AMPLIFIED (MITTEAMPLIFITSEERITUD) Pole kohaldatav OR (VÕI) [5 ≤ Ct < 28 JA EPR ≤ 1,2] OR (VÕI) [28 ≤ Ct ≤ 42 JA EP < 675] OR (VÕI) [Ct > 40]	AMPLIFIED (AMPLIFITSEERITUD) [24 ≤ Ct ≤ 33 JA EP ≥ 1000]	SARS-CoV-2 RNA-d ei tuvastatud
IND*	NOT AMPLIFIED/System Errors Noted, Sample Processing Completed (MITTEAMPLIFITSEERITUD / Tuvastatud süsteemivead, Proovi töötlemine lõpetatud)			Kõik sihtmärgtulemused olid kehtetud; testige proovi uuesti
NR*	NOT AMPLIFIED/System Errors Noted, Sample Processing Aborted (MITTEAMPLIFITSEERITUD / Tuvastatud süsteemivead, Proovi töötlemine katkestatud)			Proovi töötlemine katkestati; testige proovi uuesti
UNR*	NOT AMPLIFIED/No System Errors Noted (MITTEAMPLIFITSEERITUD, Süsteemivigu ei tuvastatud)			Kõik sihtmärgtulemused olid kehtetud; testige proovi uuesti

*Süsteem on varustatud automaatse uuesti käitamise / kordamise funktsiooniga, mille lõppkasutaja saab soovi korral sisse lülitada, et tagada tulemuse IND/UNR/NR automaatne uuesti töötlemine tulemuste esitamise viivituste minimeerimiseks.

** Soovi korral saab teha kordustesti, kui amplifitseeriti ainult üks kahest SARS-CoV-2 sihtmärgist.

Positiivne tulemus võidakse esitada proovide korral, mis annavad erineva amplifikatsioonioleku, näiteks kui amplifitseeritakse ainult ühte sihtmärki – kas Sihtmärki 1 (Nsp2-geen) või Sihtmärki 2 (N-geen). Selle toimumise põhjuseks võib olla 1) testi tuvastuspiiri lähedal või alla selle olev proovi kontsentratsioon, 2) mutatsioon ühes sihtpiirkonnas või 3) muud tegurid. Ainult ühe amplifitseeritud sihtmärgiga positiivse testi korral võib kaaluda kordustesti tegemist, kui SPC2 kontroll on negatiivne. Kui kordustesti tulemus on sama, võib teha täiendavaid kinnitusteste, kui see on kliiniliselt näidustatud.

Kehtetud tulemused

Kui seadmel NeuMoDx System läbi viidud analüüs NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay ei anna kehtivat tulemust, esitatakse see kas tulemusena Indeterminate (Määramatu), No Results (Tulemus puudub) või Unresolved (Lahendamata), olenevalt tekkinud veatüübist, ja testi tuleb kehtiva tulemuse saamiseks korrata.

Kui proovi töötlemisel tuvastatakse seadme NeuMoDx System tõrge, esitatakse tulemus Indeterminate (Määramatu). Tulemuse Indeterminate (Määramatu) korral on soovitatav teha kordustest.

Kui proovi töötlemisel tuvastatakse seadme NeuMoDx System tõrge ja proovi töötlemine katkestatakse, siis esitatakse tulemus No Result (Tulemus puudub). Kui esitatakse tulemus No Result (Tulemus puudub), on soovitatav teostada kordusanalüüs.

Tulemus Unresolved (Lahendamatu) esitatakse juhul, kui sihtmärki ei tuvastata ja prooviprotsessi kontrolli amplifitseerimist ei toimu, mis viitab võimalikule reaktiivi tõrkele või inhibiitorite olemasolule. Tulemuse Unresolved (Lahendamata) korral on esimese sammuna soovitatav teha kordustest. Kui kordustest nurjub, võib võimaliku inhibiitoriva mõju leevendamiseks kasutada proovi lahjendust.

Kvaliteedikontroll

Labor vastutab kontrolliprotseduuride eest, millega jälgitakse kogu analüüsiprotsessi täpsust ja kordustäpsust, ning peab määrama kontrollmaterjalide testimise arvu, tüübi ja sageduse.

1. Kontrollmaterjalid ei kuulu analüüsi NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay komplekti. Kuid järgmised kontrollmaterjalid on ettevõtte NeuMoDx poolt valideeritud ja kasutamiseks soovitatud. Kontrollid peavad vastama samadele väikseima mahu spetsifikatsioonidele kui ülalpool täpsustatud kliinilised proovid vastavalt proovikatsuti kandja suurusele.

Tamponiproovide jaoks soovitatud kontrollid

- Positiivne kontroll
 - Puhastatud SARS-CoV-2 genoomne RNA (Cat# VR-1986D, ATCC, Manassas, VA, USA) lõppkontsentratsioonil 5E3 koopiat/ml.
 - Kuumusega inaktiveeritav SARS-CoV-2 (Cat# VR-1986HK, ATCC, Manassas, VA, USA) lõppkontsentratsioonil 5E3 koopiat/ml.
 - 5 ml NATtrol™ SARS-CoV-2 (recombinant) Stocki (sisaldab ainult N-geeni, Catalog# 0831042, ZeptoMetrix, Buffalo, NY, USA) 1 ml BD UVT keskkonnas.
- Negatiivne kontroll: Copan/BD UVT keskkond või samaväärne.

Süljeproovide jaoks soovitatud kontrollid

Positiivne kontroll: lahjendage mõni järgmistest materjalidest molekulaarse vee ja SSB segusse suhtega 1 : 1,67 vesi/SSB (mahu alusel).

- Puhastatud SARS-CoV-2 genoomne RNA (Cat# VR-1986D, ATCC, Manassas, VA, USA) lõppkontsentratsioonil 5E3 koopiat/ml.
- Kuumusega inaktiveeritav SARS-CoV-2 (Cat# VR-1986HK, ATCC, Manassas, VA, USA) lõppkontsentratsioonil 5E3 koopiat/ml.
- NATtrol™ SARS-CoV-2 (Recombinant) Stock (sisaldab ainult N-geeni, Cat#0831042, ZeptoMetrix, Buffalo, NY, USA) lahjendus suhtega 1 : 20.

Negatiivne kontroll: 0,6 ml molekulaarset vett lisatud 1 ml sülje stabiliseerimispuhvri (saliva stabilization buffer, SSB) või suhtes 1 : 1,67 vesi/SSB (mahu alusel).

2. Kasutajatel on soovitatav töödelda üks komplekt positiivseid ja negatiivseid kontrolle iga 24 tunni tagant ja enne patsiendi proovide töötlemist.
3. Kontrollide töötlemisel pange märgistatud kontrollid proovikatsuti kandjasse ja laadige kandja automaatlaadija riivilt seadme NeuMoDx System puuetundliku ekraani abil. Kui need on määratletud, tuvastab NeuMoDx System vötkoodeid ja alustab kontrollide töötlemist.
4. Prooviprotsessi kontrolli (SPC2) spetsiifilised praimerid ja sond lisatakse igale testribale NeuMoDx SARS-CoV-2 Test Strip. See prooviprotsessi kontroll võimaldab seadmel NeuMoDx System jälgida RNA ekstraheerimise ja RT-PCR-i amplifikatsiooniprotsesside tõhusust.
5. Enne RT-PCR-i teostab NeuMoDx System automaatselt toiminguga „FILL CHECK“ (TÄITMISKONTROLL) tagamaks, et PCR-i kamber on lahusega täidetud ja sisaldab piisavas koguses fluorestseeruvat sondi.
6. Seadme NeuMoDx System tarkvara jälgib pidevalt süsteemiseid andureid ja käivitajaid, et tagada süsteemi ohutu ja tõhus töö.
7. Aspireerimise ja jaotamise toimingute aktiivne jälgimine rakendab mitut vedeliku veetaaste režiimi tagamaks, et süsteem saab ohutult ja tõhusalt lõpule viia kõikide proovide töötlemise või anda asjakohane weakood.
8. NeuMoDx System on varustatud automaatse Rerun (Uuesti käitamine) / Repeat (Kordamine) võimekusega, mida lõppkasutaja saab valida, et tagada tulemuse INVALID (KEHTETU) automaatne uuesti töötlemine, et minimeerida tulemuse esitamise viibimist.
9. Negatiivse kontrollproovi positiivne testitulem võib viidata proovi saastumisele. Törkeotsingu näpunäiteid leiate NeuMoDx 288 või 96 Molecular System käsiraamatust.
10. Positiivse kontrollproovi negatiivne tulemus võib osutada reaktiiviga või seadmega NeuMoDx System seotud probleemile. Törkeotsingu näpunäiteid leiate NeuMoDx 288 või 96 Molecular System käsiraamatust.

TOIMIVUSNÄITAJAD

Analüütiline sensitiivsus – ninaneelu tamponiproovid

Analüüsi NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay tuvastuspiiri (Limit of Detection, LoD) määratlemiseks testiti negatiivsete kliiniliste ninaneelu tamponiproovide kogumi lahjendusseeriat (nailonist kiudtamponid, kogutud UTM-iga [Copan Diagnostic Inc, CA] või UVT-ga [BD, NJ]), mida rikastati SARS-CoV-2 genoomse RNA-ga (BEI Resources NR-52285) ja töödeldi nii töövooga OTSENE kui ka EELTÖÖDELDUD. Igast lahjendusest hinnati vähemalt 20 replikaati mõlemas süsteemis NeuMoDx System ja mõlemas töövoos. LoD väärtuseks määratleti **150 koopiat/ml**.

Tabel 3. SARS-CoV-2 tuvastusmäär ja tuvastuspiir süsteemis NeuMoDx 96 Molecular System: Eeltöödeldud töövoog

SARS-CoV-2 LoD: N96, eeltöödeldud töövoog								
Sihttase	Kehtivad tulemused	Nsp2-geen positiivne		Nsp2-geen tuvastusmäär	N-geen Positive (Positiivne)		N-geen tuvastusmäär	Mõlema sihtmärgi amplifikatsiooni määr
		n	Keskmine Ct		n	Keskmine Ct		
250 koopiat/ml	22	22	31,7	100%	22	30,9	100%	100%
150 koopiat/ml	20	20	31,5	100%	20	31,0	100%	100%
50 koopiat/ml	24	0	–	0%	22	31,8	91,7%	0%
Negatiivne	30	–		0%	0	–	0%	0%
N96 LoD: 150 koopiat/ml [madalaim sihttase, mis näitab > 95% mõlema sihtmärgi tuvastusmäära]								

Tabel 4. SARS-CoV-2 tuvastusmäär ja tuvastuspiir süsteemis NeuMoDx 288 Molecular System: Eeltöödeldud töövoog

SARS-CoV-2 LoD: N288, eeltöödeldud töövoog								
Sihttase	Kehtivad tulemused	Nsp2-geen Positive (Positiivne)		Nsp2-geen tuvastusmäär	N-geen Positive (Positiivne)		N-geen tuvastusmäär	Mõlema sihtmärgi amplifikatsiooni määr
		n	Keskmine Ct		n	Keskmine Ct		
250 koopiat/ml	21	21	32,1	100%	21	31,4	100%	100%
150 koopiat/ml	26	26	31,7	100%	26	31,2	100%	100%
50 koopiat/ml	21	11	32,2	52,4%	20	32,2	95,2%	52,4%
Negatiivne	20	0	–	0%	0	–	0%	0%
N288 LoD: 150 koopiat/ml [madalaim sihttase, mis näitab > 95% mõlema sihtmärgi tuvastusmäära]								

Tabel 5. SARS-CoV-2 tuvastusmäär ja tuvastuspiir süsteemis NeuMoDx 96 Molecular System: Otsene töövoog

SARS-CoV-2 LoD: N96, otsene töövoog								
Sihttase	Kehtivad tulemused	Nsp2-geen Positive (Positiivne)		Nsp2-geen tuvastusmäär	N-geen Positive (Positiivne)		N-geen tuvastusmäär	Mõlema sihtmärgi amplifikatsiooni määr
		n	Keskmine Ct		n	Keskmine Ct		
400 koopiat/ml	24	23*	32,4	95,8%	24	31,1	100,0%	95,8%
250 koopiat/ml	24	24	33,0	100,0%	24	31,7	100,0%	100,0%
150 koopiat/ml	24	24	33,4	100,0%	24	32,4	100,0%	100,0%
50 koopiat/ml	24	12	32,6	50,0%	18	32,8	75,0%	41,7%**
Negatiivne	22	0		0%	0		0%	0%
N96 LoD: 150 koopiat/ml [madalaim sihttase, mis näitab > 95% mõlema sihtmärgi tuvastusmäära]								

* See proov näitas lisaks nõrka SPC2 amplifikatsiooni ja amplifikatsiooni puudumine loeti süsteemi töötlemise artefaktiks. Seda toetas 100% tuvastusmäär samal sihtkontsentratsioonil RPT-8505B-s (kliiniline hindamine). Lisaks saavutati selles uuringus 100% tuvastusmäär madalamatel 250 koopiat/ml ja 150 koopiat/ml kontsentratsioonidel.

** Kümnel proovil 24 proovist tuvastati mõlemad sihtmärgid 50 koopiat/ml juures ja üldine positiivsusmäär oli 41,7%.

Tabel 6. SARS-CoV-2 tuvastusmäär ja tuvastuspiir süsteemis NeuMoDx 288 Molecular System: Otsene töövoog

SARS-CoV-2 LoD: N288, otsene töövoog								
Sihttase	Kehtivad tulemused	Nsp2-geen Positive (Positiivne)		Nsp2-geen tuvastusmäär	N-geen Positive (Positiivne)		N-geen tuvastusmäär	Mõlema sihtmärgi amplifikatsiooni määr
		n	Keskmine Ct		n	Keskmine Ct		
400 koopiat/ml	24	24	32,8	100,0%	24	31,7	100,0%	100,0%
250 koopiat/ml	24	24	33,0	100,0%	24	32,0	100,0%	100,0%
150 koopiat/ml	22	21	33,5	95,5%	22	32,4	100,0%	95,5%
50 koopiat/ml	24	20	34,3	83,3%	24	33,4	100,0%	83,3%
Negatiivne	24	0		0,0%	0		0,0%	0,0%
N288 LoD: 150 koopiat/ml [madalaim sihttase, mis näitab > 95% mõlema sihtmärgi tuvastusmäära]								

Analüütiline sensitiivsus – süljeproovid

Analüüsi NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay tuvastuspiiri (limit of detection, LoD) määratlemiseks süljeproovide kasutamisel testiti negatiivsete süljeproovide kogumi lahjenduseeriat (segatud stabiliseerimispuhvriga NeuMoDx Saliva Stabilization Buffer sülje-puhvri segumääraga 1 : 1,67), mida rikastati γ -kiiritatud SARS-CoV-2 viirusega (BEI Resources NR-52287) või SARS-CoV-2 genoomse RNA-ga (BEI Resources NR-52285) ja töödeldi töövooga Otsene. Hinnati vähemalt viit replikaati igas lahjenduses eeldatava LoD läheduses, millele järgnes vähemalt 20 madalaima taseme replikaadi kinnitav töötlemine, mis kõik andsid positiivse tulemuse. Genoomse RNA ja γ -kiiritatud viiruse LoD väärtused määratleti vastavalt **50 koopiat/ml** ja **0,0075 TCID50/ml**.

Tabel 7. γ -kiiritatud SARS-CoV-2 tuvastusmäärad ja esialgne tuvastuspiir

SARS-CoV-2 LoD; γ -kiiritatud SARS-CoV-2 viirus								
Sihttase	Kehtivad tulemused	Nsp2-geen Positive (Positiivne)		Nsp2-geen tuvastusmäär	N-geen Positive (Positiivne)		N-geen tuvastusmäär	Mõlema sihtmärgi amplifikatsiooni määr
		N	Keskmine Ct		n	Keskmine 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%*
Esialgne LoD – γ-kiiritatud viirus: 0,005 TCID50/ml [madalaim sihttase, mis näitab > 95% mõlema sihtmärgi tuvastusmäära]								
* Kolmel proovil kümnest (3/10) tuvastati mõlemad sihtmärgid 0,0025 TCID50/ml juures ja üldine positiivsusmäär oli 30%								

Tabel 8. SARS-CoV-2 gRNA tuvastusmäärad ja esialgne tuvastuspiir

SARS-CoV-2 LoD; SARS-CoV-2 genoomne RNA								
Sihttase	Kehtivad tulemused	Nsp2-geen Positive (Positiivne)		Nsp2-geen tuvastusmäär	N-geen Positive (Positiivne)		N-geen tuvastusmäär	Mõlema sihtmärgi amplifikatsiooni määr
		N	Keskmine Ct		n	Keskmine Ct		
100 koopiat/ml	5	5	32,7	100%	5	31,8	100%	100%
50 koopiat/ml	5	5	33,3	100%	5	32,5	100%	100%
40 koopiat/ml	10	6	34,4	60%	9	33,1	90%	60%*
25 koopiat/ml	10	4	34,1	40%	9	33,0	90%	40%**
Esialgne LoD – gRNA: 50 koopiat/ml [madalaim sihttase, mis näitab > 95% mõlema sihtmärgi tuvastusmäära]								
* Kuuel proovil kümnest (6/10) tuvastati mõlemad sihtmärgid 40 koopiat/ml juures ja üldine positiivsusmäär oli 60%								
** Neljal proovil kümnest (4/10) tuvastati mõlemad sihtmärgid 25 koopiat/ml juures ja üldine positiivsusmäär oli 40%								

Tabel 9. γ-kiiritatud SARS-CoV-2 tuvastusmäärad ja tuvastuspiiri kinnitus

SARS-CoV-2 LoD; γ-kiiritatud SARS-CoV-2 viirus									
Süsteem	Sihttase	Kehtivad tulemused	Nsp2-geen Positive (Positiivne)		Nsp2-geen tuvastusmäär	N-geen Positive (Positiivne)		N-geen tuvastusmäär	Mõlema sihtmärgi amplifikatsiooni määr
			N	Keskmine Ct		n	Keskmine 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 [madalaim sihttase, mis näitab > 95% mõlema sihtmärgi tuvastusmäära] N96 LoD: 0,0075 TCID50/ml [madalaim sihttase, mis näitab > 95% mõlema sihtmärgi tuvastusmäära]									
* Seitsmeteistkümmel (17) proovil kahekümnest (20) tuvastati mõlemad sihtmärgid N288 juures ja üldine positiivsusmäär oli 85%									
** Kolmeteistkümmel (13) proovil kahekümnest (20) tuvastati mõlemad sihtmärgid N96 juures ja üldine positiivsusmäär oli 65%									

Tabel 10. SARS-CoV-2 gRNA tuvastusmäärad ja tuvastuspiiri kinnitus

SARS-CoV-2 LoD; SARS-CoV-2 genoomne RNA									
Süsteem	Sihttase	Kehtivad tulemused	Nsp2-geen Positive (Positiivne)		Nsp2-geen tuvastusmäär	N-geen Positive (Positiivne)		N-geen tuvastusmäär	Mõlema sihtmärgi amplifikatsiooni määr
			N	Keskmine Ct		n	Keskmine Ct		
N288	50 koopiat/ml	20	20	34,4	100%	20	33,9	100%	100%
N96	50 koopiat/ml	20	19	33,9	95%	19	33,8	95%	95%*
N288 LoD: 50 koopiat/ml [madalaim sihttase, mis näitab > 95% mõlema sihtmärgi tuvastusmäära] N96 LoD: 50 koopiat/ml [madalaim sihttase, mis näitab > 95% mõlema sihtmärgi tuvastusmäära]									
* Üheksateistkümmel (19) proovil kahekümnest (20) tuvastati mõlemad sihtmärgid N96 juures ja üldine positiivsusmäär oli 95%									

Inklusiivsus

Analüüsi NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay inklusiivsust hinnati *in silico* analüüsiga, mis kaardistas analüüsi praimerid ja sondid kõigis SARS-CoV-2 järjestustes (n = 96), mis olid kättesaadavad NCBI andmebaasis seisuga 14. märts 2020. Testi praimerite ja sondide piirkondi võrreldi *in silico* analüüsiga, et kinnitada järjestuse homoloogilisust tsirkuleerivate SARS-CoV-2 tüvedega. NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay saavutas 100% homoloogilisuse kõigi järjestustega peale ühe Nsp2-geeni (Sihtmärk 1). Ühel järjestusel leiti üks nukleotiidi mittevastavus päripidises praimeris ilma prognoositava mõjuta analüüsi toimivusele. N-geeni (Sihtmärk 2) praimerite ja sondi vaheline homoloogilisus oli kõigis kättesaadavates järjestustes 100%.

Ristreaktiivsus / mikroobne interferents

Analüüsi NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay hinnati *in silico* võimaliku ristreaktiivsuse suhtes tabelis 11 toodud mikroorganismidega, kaardistades individuaalselt analüüsi NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay praimerid ja sondid NCBI andmebaasi järjestustega. Mitte ükski analüüsitud järjestus ei näidanud praimerite või sondi homoloogilisust Nsp2-geeniga (Sihtmärk 1). *Haemophilus influenzae* (CP000672.1) näitas homoloogilisust N-geeni (Sihtmärk 2) päripidise praimeriga, kuid ei näidanud märkimisväärset homoloogilisust äraspidise praimeriga ja sondiga. Sarnaselt näitas koroonaviirus SARS (AY345986.1) homoloogilisust N-geeni päripidise praimeriga ja sondiga, kuid ei näidanud märkimisväärset homoloogilisust äraspidise praimeriga. *Pseudomonas aeruginosa* (CP000438.1) näitas homoloogilisust päripidise SPC2 praimeriga, kuid ei näidanud kummagi SARS-CoV-2 sihtmärgiga. Seega ei näidanud *in silico* analüüs tõenäolist ristreaktiivsust ühegi hinnatud järjestusega. Seejärel tehti täiendav märgtstimine, et kinnitada, kas *H. influenzae* ja *P. aeruginosa* kujutavad ristreaktiivsuse või mikroobse interferentsi riski, mille tulemused on toodud tabelites 12 ja 13.

Tabel 11. Ristreaktiivsete organismide *in silico* analüüs

Organism	NCBI GenBanki registreerimisnumber/-numbrid	Organism	NCBI GenBanki registreerimisnumber/-numbrid
Inimese koroonaviirus 229E	KF514433.1	B-gripp	MK969560.1
	KF514432.1	Enteroviirus	JF896312.1
Inimese koroonaviirus OC43	KX344031.1	Respiatoorne süntsütaalviirus	JN032120.1
	KF530099.1	Rinoviiirus	NC_001490.1
Inimese koroonaviirus HKU1	KF430201.1	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	NZ_LN847241.1
	MH940245.1	<i>Haemophilus influenzae</i>	CP000672.1
Inimese koroonaviirus NL63	KF530114.1	<i>Legionella pneumophila</i>	CP015928.1
	KF530113.1	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	AP018036.1
Koroonaviirus SARS	AY686863.1	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	CP027540.1
		<i>Streptococcus pyogenes</i>	AE009949.1
Koroonaviirus MERS	MH013216.1	<i>Bordetella pertussis</i>	CP011448.1
Adenoviirus	AC_000017.1	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	CP039772.1
Inimese metapneumoviirus (hMPV)	KJ627437.1	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)	MH010446.1
Paragripiviirus 1	KX639498.1	<i>Candida albicans</i>	NC_018046.1
Paragripiviirus 2	KM190939.1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	CP000438.1
Paragripiviirus 3	KF530243.1	<i>Staphylococcus epidermis</i>	KY750253.1
Paragripiviirus 4	KF483663.1	<i>Streptococcus salivarius</i>	CP020451.2
A-gripp	MH798556.1		

Tabel 12. *H. Influenzae* ristreaktiivsuse ja interferentsi testimine

PROOV		Kehtivad tulemused	Positiivsete arv N-geen	Positiivsete N-geenide % (kollane)	Ct Avg N-geen	Positiivsete Nsp2-geenide arv	Positiivsete Nsp2-geenide % (roheline)	Ct Avg Nsp2-geen	SPC2 Ct Avg
Ristreaktiivsus	Puhas UVT (Negatiivne kontroll)	3	0	0%	Pole kohaldatav	0	0%	Pole kohaldatav	27,7
	UVT+ <i>H. Influenzae</i> 7,2E6 CFU/ml	3	0	0%	Pole kohaldatav	0	0%	Pole kohaldatav	28,3
Interferents	Puhas UVT + SARS-CoV-2 RNA (750 koopiat/ml) (Positiivne kontroll)	3	3	100%	32,03	3	100%	34,05	27,8
	UVT+ <i>H. Influenzae</i> (7,2E6 CFU/ml) + SARS-CoV-2 RNA (750 koopiat/ml)	3	3	100%	32,45	3	100%	33,98	27,7

Tabel 13. *P. aeruginosa* ristreaktiivsuse ja interferentsi testimine

PROOV		Kehtivad tulemused	N-geen (HEX)			Nsp2 geen (FAM)			SPC2 (Far Red)
			Pos	Pos %	Keskmine Ct	Pos	Pos %	Keskmine Ct	Keskmine Ct
Ristreaktiivsus	UVT+ <i>P. aeruginosa</i> (1 ⁶ CFU/ml)	3	0	0%	Pole kohaldatav	0	0%	Pole kohaldatav	27,5
Interferents	Puhas UVT kontroll	3	3	100%	30,3	3	100%	32,0	26,9
	Positive (Positiivne)								
	UVT + <i>P. aeruginosa</i> (1 ⁶ CFU/ml) + SARS-CoV-2 RNA (450 koopiat/ml)	3	3	100%	30,4	3	100%	32,0	27,0

Segava mõjuga ained – ninaneelu tamponiproovid

Analüüsi NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay tundlikkust hinnati ninaneelu tamponiproovide kogumisega potentsiaalselt seotud ainete tekitatava interferentsi suhtes. Kliiniliselt negatiivseid ninaneelu tamponijääkproove rikastati SARS-CoV-2 genoomse RNA-ga (BEI Resources NR-52285) 5-kordse LoD taseme juures ning töödeldi allpool tabelis 14 näidatud ainete esinemise ja puudumise korral. Ühelgi testimisse kaasatud ainel polnud analüüsi toimivusele mõju.

Tabel 14. Interferentsi suhtes testitud ained

		Aine	Kontsentratsioon*
Endogeenne		Mutsiin	0,5% (massi/mahu alusel)
		Veri	2% (mahu alusel)
Eksogeenne		Afrin® Original (oksümetasoliin)	15% (mahu alusel)
		Zicam® Cold Remedy ninasprei	5% (mahu alusel)
		Flonase® Allergy Relief (flutikasoon)	5% (mahu alusel)
		Beklometasoon	10 mg/ml
		Mupirotiin	11,4 mg/ml
		Relenza® (zanamiviir)	5,25 mg/ml
		Tamiflu® (oseltamiviir)	7,5 mg/ml
		Tobramütsiin	1,8 mg/ml

*Märkus. Näidatud kontsentratsioonid kasutatakse tamponide immutamiseks enne kunstlike positiivsete kliiniliste proovide doseerimist segava ainega. Seetõttu esinevad nad tamponi kogumiskohal tasemel, mis on tolereeritav.

Segava mõjuga ained – süljeproovid

Analüüsi NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay tundlikkust hinnati süljeproovide kogumisega potentsiaalselt seotud ainete tekitatava interferentsi suhtes. Negatiivse sülje kogumit rikastati γ -kiiritatud SARS-CoV-2 viirusega (BEI Resources NR-52287) 10-kordse LoD taseme juures, valmistati ette süljekogumiskomplektiga NeuMoDx Saliva Collection Kit ja töödeldi allpool tabelis 15 näidatud ainete esinemise ja puudumise korral. Ühelgi testimisse kaasatud ainel polnud antud kontsentratsioonides analüüsi toimivusele mõju.

Tabel 15. Segamise suhtes testitud ained – süljeproovid

	Aine	Kontsentratsioon
Endogeenne	Täisveri	1% (mahu alusel)
Eksogeenne	Altoids™ (Spearmint)	2% (massi/mahu alusel)
	Aspirin™	1% (massi/mahu alusel)
	LISTERINE® Ultra-clean Antiseptic Mouthwash (antiseptiline suuvesi)	1% (mahu alusel)
	Halls™-i köhatilgad (mentooli-eukalüptimaitsetised)	1% (massi/mahu alusel)
	Crest Pro-Health Advanced Gum Protection (täiustatud igemekaitse)	0,001% massi/mahu alusel*
	Kõhasiirup Wal-Tussin® DM Max	1% (mahu alusel)

* Selle aine kontsentratsioon on esitatud annuse-ravivastuse uuringu tulemusel alates 0,1%, mille juures näitas see inhibeerivat toimet.

Korratavus

Analüüsi NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay laborisest korratavust kontrolliti toimivuse retrospektiivse analüüsiga, kasutades negatiivseid ja kunstlikke positiivseid kliinilisi ninaneelu tamponiproove. *tabelites 16a – c* kokku võetud andmed kajastavad mitme kasutaja kahel instrumendil kolme päeva jooksul tehtud teste. Toodud on nii töövooga OTSENE kui ka EELTÖÖDELUD ettevalmistatud proovide tulemused.

Tabel 16a. Analüüsi NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay üldine korratavus ja täpsus

SARS-CoV-2 tase (koopiat/ml)	N	N-sihtmärk			Nsp2 sihtmärk			SPC2		
		Positiivsete %	Ct Avg	Ct %CV	Positiivsete %	Ct Avg	Ct %CV	Positiivsete %	Ct Avg	Ct %CV
2000	16	100%	29,3	2,1%	100%	30,7	2,4%	100%	27,1	2,1%
1000	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%	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav	0%	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav	100%	27,5	2,6%

Tabel 16b. Analüüsi NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay korratavus ja täpsus

Sihiväärtus	Tase (koopiat/ml)	NeuMoDx 288 Molecular System				NeuMoDx 96 Molecular System			
		N	Positiivsete %	Ct Avg	Ct %CV	N	Positiivsete %	Ct Avg	Ct %CV
N-sihtmärk	2000	12	100%	29,3	2,3%	4	100%	29,3	1,4%
	1000	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 sihtmärk	2000	12	100%	30,7	2,3%	4	100%	30,8	2,6%
	1000	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%

Tabel 16c. Analüüsi NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay üldine korratavus ja täpsus

Sihtväärtus	Tase (koopiat/ml)	OTSENE töövoog				EELTÖÖDELDUD töövoog			
		N	Positiivsete %	Ct Avg	Ct %CV	N	Positiivsete %	Ct Avg	Ct %CV
N-sihtmärk	2000	8	100%	29,7	0,8%	8	100%	28,8	1,9%
	1000	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 sihtmärk	2000	8	100%	31,2	1,3%	8	100%	30,1	1,9%
	1000	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%

Kliiniline toimivus
a. Kunstlike proovide testimine – ninaneelu tampooniproovid

Analüüsi NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay toimivust kliiniliste ninaneelu jääktampooniproovidega (nailonist kiudtampoonid, kogutud UTM-iga [Copan Diagnostic Inc, CA] või UVT-ga [BD, NJ]) hinnati, kasutades paneeli 82 negatiivset kliinilist proovist ja 87 kunstlikust positiivset kliinilist proovist, mis olid varem esitatud influentza ja/või respiratoorse süntsütaalviiruse testimiseks ning olid kogutud patsientidel, kellel olid ülemiste hingamisteede infektsiooni tunnused ja sümptomid. Positiivsed kunstlikud proovid valmistati ette, rikastades SARS-CoV-2 genoomse RNA-ga (BEI Resources NR-52285) negatiivseid kliinilisi proove. 87 kunstlikust positiivset proovist olid 57 kontsentratsioonidel 1–2-kordne LoD ja 30 kontsentratsioonidel 4–8-kordne LoD. Proove töödeldi nii töövooga OTSENE kui ka EELTÖÖDELDUD mõlemas süsteemis NeuMoDx System.

Kõik positiivsed proovid esitati positiivseks ja negatiivsed negatiivseks, nagu näidatud tabelites 17 – 20.

Tabel 17. Eeltöödeldud tampooniproovid ainult süsteemis NeuMoDx 288 Molecular System

Eeltöödeldud töövoog: NeuMoDx 288 Molecular System					
Proovi kontsentratsioon	n	Sihtmärk 1 (Nsp2-geen)		Sihtmärk 2 (N-geen)	
		Positiivsete % (kahepoolne 95% CI)	Keskmine Ct	Positiivsete % (kahepoolne 95% CI)	Keskmine Ct
225 koopiat/ml ~1,5-kordne LoD	12	100 (75,6–99,9)	32,5	100 (75,6–99,9)	32,2
400 koopiat/ml ~2,7-kordne LoD	11	100 (74,0–99,9)	31,4	100 (74,0–99,9)	30,2
500 koopiat/ml ~3,3-kordne LoD	10	100 (72,1–99,9)	31,2	100 (72,1–99,9)	30,2
1000 koopiat/ml	5	100 (56,4–99,9)	30,5	100 (56,4–99,9)	29,4
2000 koopiat/ml	6	100 (60,8–99,9)	30,2	100 (60,8–99,9)	28,8
Negatiivne	29	0 (–)	–	0 (–)	–
Toimivus eeldatavate tulemuste suhtes on: positiivsete protsentuaalne kokkulangevus 44/44 = 100% (95% CI: 91,9–100%) negatiivsete protsentuaalne kokkulangevus 29/29 = 100% (95% CI: 88,2–100%)					

Tabel 18. Eeltöödeldud tamponiproovid ainult süsteemis NeuMoDx 96 Molecular System

Eeltöödeldud töövoog: NeuMoDx 96 Molecular System					
Proovi kontsentratsioon	n	Sihtmärk 1 (Nsp2-geen)		Sihtmärk 2 (N-geen)	
		Positiivsete % (kahepoolne 95% CI)	Keskmine Ct	Positiivsete % (kahepoolne 95% CI)	Keskmine Ct
225 koopiat/ml ~1,5-kordne LoD	12	100 (75,6–99,9)	32,0	100 (75,6–99,9)	31,5
400 koopiat/ml ~2,7-kordne LoD	3	100 (43,7–99,8)	31,2	100 (43,7–99,8)	30,4
500 koopiat/ml ~3,3-kordne LoD	3	100 (43,7–99,8)	31,5	100 (43,7–99,8)	30,6
1000 koopiat/ml	2	100 (34,2–99,8)	30,2	100 (34,2–99,8)	29,2
2000 koopiat/ml	2	100 (34,2–99,8)	30,1	100 (34,2–99,8)	28,9
Negatiivne	20	0 (–)	–	0 (–)	–
Toimivus eeldatavate tulemuste suhtes on: positiivsete protsentuaalne kokkulangevus 22/22 = 100% (95% CI: 85,0–100%) negatiivsete protsentuaalne kokkulangevus 20/20 = 100% (95% CI: 83,8–100%)					

Tabel 19. Otsese töövoog tamponiproovid ainult süsteemis NeuMoDx 288 Molecular System

Otsene töövoog: NeuMoDx 288 Molecular System					
Proovi kontsentratsioon	n	Sihtmärk 1 (Nsp2-geen)		Sihtmärk 2 (N-geen)	
		Positiivsete % (kahepoolne 95% CI)	Keskmine Ct	Positiivsete % (kahepoolne 95% CI)	Keskmine Ct
225 koopiat/ml ~1,5-kordne LoD	12	100 (75,6–99,9)	33,8	100 (75,6–99,9)	32,7
400 koopiat/ml ~2,7-kordne LoD	11	100 (74,0–99,9)	32,4	100 (74,0–99,9)	31,1
500 koopiat/ml ~3,3-kordne LoD	11	100 (74,0–99,9)	32,5	100 (72,1–99,9)	31,3
1000 koopiat/ml	6	100 (60,8–99,9)	31,9	100 (56,4–99,9)	30,5
2000 koopiat/ml	6	100 (60,8–99,9)	31,1	100 (60,8–99,9)	29,7
Negatiivne	33	0 (–)	–	0 (–)	–
Toimivus eeldatavate tulemuste suhtes on: positiivsete protsentuaalne kokkulangevus 46/46 = 100% (95% CI: 92,2–100%) negatiivsete protsentuaalne kokkulangevus 33/33 = 100% (95% CI: 89,5–100%)					

Tabel 20. Otsese töövoog tamponiproovid ainult süsteemis NeuMoDx 96 Molecular System

Otsene töövoog: NeuMoDx 96 Molecular System					
Proovi kontsentratsioon	n	Sihtmärk 1 (Nsp2-geen)		Sihtmärk 2 (N-geen)	
		Positiivsete % (kahepoolne 95% CI)	Keskmine Ct	Positiivsete % (kahepoolne 95% CI)	Keskmine Ct
225 koopiat/ml ~1,5-kordne LoD	12	100 (75,6–99,9)	33,4	100 (75,6–99,9)	32,3
400 koopiat/ml ~2,7-kordne LoD	4	100 (50,9–99,9)	32,7	100 (50,9–99,9)	31,7
500 koopiat/ml ~3,3-kordne LoD	4	100 (50,9–99,9)	32,6	100 (50,9–99,9)	31,5
1000 koopiat/ml	1	100 (20,7–99,8)	31,9	100 (20,7–99,8)	30,2
2000 koopiat/ml	2	100 (34,2–99,8)	31,5	100 (34,2–99,8)	29,7
Negatiivne	0	0 (–)	Pole kohaldatav	0 (–)	Pole kohaldatav
Toimivus eeldatavate tulemuste suhtes on: positiivsete protsentuaalne kokkulangevus 23/23 = 100% (95% CI: 85,6–100%) negatiivsete protsentuaalne kokkulangevus –					

b. Kunstlike proovide testimine – süljeproovid

Analüüsi NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay toimivust süljeproovidega (ette valmistatud süljekogumiskomplektiga NeuMoDx Saliva Collection Kit) hinnati, kasutades paneeli 36 negatiivsest doonoriproovist. Igast terve doonori proovist valmistati ette negatiivne ja kunstlik positiivne proov, rikastades γ -kiiritatud SARS-CoV-2 viirusega (BEI Resources NR-52287), mis andis testimiseks kokku 72 proovi. 36 kunstlikust positiivsest proovist olid 28 kontsentratsioonidel 1,5–2-kordne LoD, 4 kontsentratsioonidel 10-kordne LoD ja 4 kontsentratsioonidel 20-kordne LoD. Proove töödeldi töövooga UserSpecified2 (KasutajaMääratletud2).

Kõik positiivsed proovid esitati positiivsena ja negatiivsed negatiivsena, nagu näidatud tabelis 21.

Tabel 21. Süljeproovid süsteemis NeuMoDx 288 Molecular System

Proovi kontsentratsioon	n	Sihtmärk 1 (Nsp2-geen)		Sihtmärk 2 (N-geen)	
		Positiivsete % (kahepoolne 95% CI)	Keskmine Ct	Positiivsete % (kahepoolne 95% CI)	Keskmine Ct
0,01125–0,015 TCID50/ml (1,5–2-kordne LoD)	27	96 (81,7–99,3)	33,2	100 (87,6–100)	33,1
0,075 TCID50/ml (10-kordne LoD)	4	100 (51,0–100)	32,7	100 (51,0–100)	32,3
0,15 TCID50/ml (20-kordne LoD)	4	100 (51,0–100)	31,0	100 (51,0–100)	30,9
Negatiivne	35	0 (–)	–	0 (–)	–
Toimivus eeldatavate tulemuste suhtes on: Nsp2-geeni positiivsete protsentuaalne kokkulangevus 34/35 = 97,1% (95% CI: 85,5–99,5%) Nsp2-geeni negatiivsete protsentuaalne kokkulangevus 35/35 = 100% (95% CI: 90,1–100%) N-geeni positiivsete protsentuaalne kokkulangevus 35/35 = 100% (95% CI: 90,1–100%) N-geeni negatiivsete protsentuaalne kokkulangevus 35/35 = 100% (95% CI: 90,1–100%) Üldine positiivsete protsentuaalne kokkulangevus 35/35 = 100% (95% CI: 90,1–100%) Üldine negatiivsete protsentuaalne kokkulangevus 35/35 = 100% (95% CI: 90,1–100%)					

c. Kliiniliste proovide testimine – ninaneelu tampooniproovid

Analüüsi NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay toimivust hinnati ka kliiniliste proovidega. Sümptomaatiliste patsientide ülejäänud deidentifitseeritud kliinilised ninaneelu (nasopharyngeal, NP) tampooniproovid koguti minitip-otsakuga kiudtampoonidega 3 ml transpordikeskkonda BD Universal Viral Transport Medium (BD UVT). Proovid edastati SARS-CoV-2 testimiseks kahte välisesse testimiskohta, kus tehti nende proovide võrdlustestimine testidega, mis olid varem pälvitud USA FDA heakskiidu kasutamiseks eriolukorras. Testimine analüüsiga NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay tehti ühes sisemises ja ühes välises testimiskohas. Analüüsiga NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay töödeldi kokku 40 proovi. Mõned proovid testiti nii süsteemiga N288 kui N96 NeuMoDx System ning kasutades nii töövoogu EELTÖÖDELDUD kui OTSENE. Analüüsi NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay tulemused saavutasid täieliku kokkulangevuse võrdlusanalüüsi tulemustega kõigi kliiniliste proovide puhul, mida selle meetodivõrdlusuuringu käigus testiti (Tabelid 22 ja 23).

Tabel 22. Kvalitatiivse meetodi võrdlustulemused analüüs NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay süsteemidel NeuMoDx Molecular Systems vs. võrdlustestid – töövoogu EELTÖÖDELDUD

N96 ja N288 eeltöödeldud		Võrdlusanalüüs(id)		
		Pos	Neg	Kokku
NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay	Pos	25	0	25
	Neg	0	15	15
	Kokku	25	15	40
Kliiniline sensitiivsus 100% (95% CI 86,6–100%)				
Kliiniline spetsiifilisus 100% (95% CI 79,5–99,9%)				

Tabel 23. Kvalitatiivse meetodi võrdlustulemused analüüs NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay vs. võrdlustestid – töövoogu OTSENE

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

(a)

(b)

N288 otsene		Võrdlusanalüüs(id)		
		Pos	Neg	Kokku
NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay	Pos	10	0	10
	Neg	0	9	9
	Kokku	10	9	19
Kliiniline sensitiivsus 100% (95% CI 72,1-99,9%)				
Kliiniline spetsiifilisus 100% (95% CI 69,9–99,9%)				

N96 otsene		Võrdlusanalüüs(id)		
		Pos	Neg	Kokku
NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay	Pos	5	0	5
	Neg	0	6	6
	Kokku	5	6	11
Kliiniline sensitiivsus 100% (95% CI 56,4-99,9%)				
Kliiniline spetsiifilisus 100% (95% CI 60,8–99,9%)				

d. Kliiniliste proovide testimine – süljeproovid

Analüüsi NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay toimivust süljeproovidega (ette valmistatud süljekogumiskomplektiga NeuMoDx Saliva Collection Kit) hinnati, kasutades 112 deidentifitseeritud sülje ja ninaneelu (nasopharyngeal, NP) tampooniproovi paari, mis kas koguti järjest prospektiivselt või olid jääkproovid (samuti järjest kogutud) samalt isikult. Sülje prospektiivseks kogumiseks kasutati süljekogumiskomplekte NeuMoDx Saliva Collection Kit ja sülje jääkproovid koguti prooviviaali, mis ei sisaldanud säilitusaineid, ja neid säilitati külmutatult temperatuuril –80 °C kuni testimiseni puhvriga NeuMoDx Saliva Stabilization Buffer. Ninaneelu tampooniproovid koguti minitip-otsakuga kiudtampoonidega 3 ml transpordikeskkonda BD Universal Viral Transport Medium (BD UVT). Kõiki süljeproove ja enamikku ninaneelu tampooniproove testiti analüüsiga NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay ning süsteemide N288 ja N96 NeuMoDx System kombinatsiooniga. Ülejäänud ninaneelu proove töödeldi muude EUA (emergency use authorization – eriolukorras kasutamiseks heakskiidetud) heakskiiduga võrdlustestide abil. Testimine tehti ühel sisemisel ja kahel välisel testimiskohal. Kokku näitas analüüs NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay süljeproovide kasutamisel > 95% positiivset ja negatiivset vastavust ninaneelu tampooniproovide võrdlustestidega, nagu näidatud tabelis 24.

Tabel 24. Kvalitatiivse meetodi võrdlustulemused analüüs NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay süljeproovidega vs. ninaneelu tamponiproovid

Kvalitatiivne kokkulangevus		Ninaneelu tamponiproovid		
		Pos	Neg	Kokku
Süljeproovid	Pos	41	2	43
	Neg	2	67	69
	Kokku	43	69	112
Kliiniline sensitiivsus 95,4% (84,5–98,7%)				
Kliiniline spetsiifilisus 97,1% (90,0–99,2%)				

VIITED









- 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.

KAUBAMÄRGID

NeuMoDx™ ja NeuDry™ on ettevõtte NeuMoDx Molecular, Inc. kaubamärgid.
 Afrin® on ettevõtte Bayer AG kaubamärk.
 Altoids™ on ettevõtte Callard and Bowser Limited kaubamärk.
 Aspirin™ on ettevõtte Bayer AG registreeritud kaubamärk.
 BD™ on ettevõtte Becton, Dickinson, and Company kaubamärk
 Crest® Pro-Health on ettevõtte Procter and Gamble Company registreeritud kaubamärk.
 Flonase® on ettevõtte GlaxoSmithKline plc registreeritud kaubamärk.
 Halls™ on ettevõtte Mondelēz International Group kaubamärk.
 Hamilton® on ettevõtte Hamilton Company registreeritud kaubamärk
 Listerine® on ettevõtte Johnson & Johnson registreeritud kaubamärk.
 Relenza® on ettevõtte GlaxoSmithKline plc registreeritud kaubamärk.
 Tamiflu® on ettevõtte Genentech USA, Inc. registreeritud kaubamärk.
 TaqMan® on ettevõtte Roche Molecular Systems, Inc. registreeritud kaubamärk.
 UTM-RT® on ettevõtte Copan Diagnostics, Inc. registreeritud kaubamärk.
 Wal-Tussin® on ettevõtte Walgreens Company registreeritud kaubamärk.
 Zicam® on ettevõtte Matrixx Initiatives, Inc. registreeritud kaubamärk.

Kõik muud tootenimed, kaubamärgid ja registreeritud kaubamärgid, mis võivad esineda selles dokumendis, on nende vastavate omanike omandid.

SÜMBOLITE SELETUSED

R only	Ainult retsepti alusel		Temperatuuri piir
	Tootja		Mitte korduskasutada
IVD	<i>In vitro</i> diagnostiline meditsiiniseade		Sisaldab piisavalt <n> testi jaoks
EC REP	Volitatud esindaja Euroopa Ühenduses		Vaadake kasutusjuhendit
REF	Katalooginumber		Ettevaatust
LOT	Partii kood		Bioloogilised ohud
	Kasutamise lõppkuupäev	CE	CE-märgis



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

Sponsor (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



Tehniline tugi / järelevalve analüüs: support@qiagen.com

Patent: www.neumodx.com/patents