

REF 300901 NeuMoDx™ FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Test Strip**R only**

HUOMIO: Vain vietäväksi Yhdysvaltojen ulkopuolelle

IVD Tarkoitettu NeuMoDx™ 288- ja NeuMoDx™ 96 Molecular System -järjestelmillä tehtävää *in vitro* -diagnostiikkaa varten.Sähköinen versio saatavilla 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

KÄYTTÖTARKOITUS

NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay on moninkertainen reaaliaikainen RT-PCR-diagnostinen *in vitro* testi, joka on tarkoitettu influenssa A viruksen, influenssa B viruksen, RS-viruksen (Respiratory Syncytial Virus, RSV) ja SARS-CoV-2-viruksen RNA:n samanaikaiseen kvalitatiiviseen tunnistamiseen ja erottamiseen nenänielunäytteistä (nasopharyngeal, NP), jotka on kerätty kuljetusaineeseen henkilöiltä, joilla on influenssan kaltaisen taudin (influenza like illness, ILI) merkkejä ja oireita.

NeuMoDx 288 Molecular System- ja NeuMoDx 96 Molecular System -järjestelmissä käytettynä NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay sisältää automaattisen RNA:n eristyksen, jossa kohdenukleiinihapot eristetään näytteestä, ja reaaliaikaisen RT-PCR:n, jonka kohteena on yksi influenssa A:n ja RS-viruksen konservoitunut alue ja kaksi SARS-CoV-2-viruksen ja influenssa B:n konservoitunutta aluetta.

Tämän testin tuloksia ei pidä käyttää ainoana perusteena diagnosoinnissa, hoidossa tai hoitopäätöksissä. Positiiviset tulokset viittaavat SARS-CoV-2- ja/tai influenssa A- ja/tai influenssa B- ja/tai RS-viruksen RNA:n läsnäoloon mutta eivät sulje pois bakteeri-infektion tai muiden samanaikaisten virusinfektioiden mahdollisuutta. Kliininen potilashistorian vastaavuus ja muut diagnostiset tiedot ovat tarpeen potilaan infektio-tilan määrittämisessä.

Negatiiviset tulokset eivät sulje pois influenssa A-, influenssa B-, RSV- tai SARS-CoV-2-infektiota, eikä niitä tule käyttää ainoana perusteena diagnosoinnissa, hoidossa tai hoitopäätöksissä. Negatiiviset tulokset on yhdistettävä kliiniseen tarkkailuun, potilashistoriaan ja/tai epidemiologisiin tietoihin.

NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay on tarkoitettu sellaisen koulutetun kliinisen laboratoriohenkilöstön käyttöön, joka on saanut ohjeita ja koulutusta reaaliaikaisista RT-PCR-tekniikoista ja *in vitro* -diagnostisista toimenpiteistä ja/tai NeuMoDx Molecular System -järjestelmien käytöstä. NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay -määrittystä ei ole tarkoitettu itsetestaukseen tai vieritestaukseen.

YHTEENVETO JA SELITYKSET

NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay on kvalitatiivinen määrittäminen, joka on tarkoitettu käytettäväksi NeuMoDx 96- ja NeuMoDx 288 -järjestelmissä SARS-CoV-2-, influenssa A-, influenssa B- ja/tai RS-viruksen RNA:n tunnistamiseen nenänielunäytteistä. Määrittäminen ei tee eroa RSV A- ja RSV B-viruksen RNA:n välillä ilmoittaessaan havaintotuloksia. Nenänielunäytteet otetaan Copan Universal Transport Medium (UTM-RT®) System -järjestelmällä (Copan UTM-RT BD CA, USA) tai BD™ Universal Viral Transport System (UVT) -järjestelmällä (BD™ UVT, BD, NJ, USA). Testi käyttää RNA:n sisäistä näytteen prosessikontrollia (Sample Process Control, SPC2), joka sisällytetään prosessiin näytteen valmistelun aikana ja auttaa valvomaan koko prosessia näytteen valmistelusta käänteistranskriptioon ja PCR-monistukseen. NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay määrittäystä voidaan käyttää laboratorion tarpeiden mukaan enintään kahdella erilaisella näytteenkäsittelyllä: suorassa työnkulussa ja esikäsittelytyönkulussa. NeuMoDx Molecular System -järjestelmä suorittaa kaikki vaiheet automaattisesti: se eristää kohdenukleiinihapot, tekee eristetyt RNA:n valmistelut reaaliaikaisista käänteistranskriptaasipolymeerasiketjureaktiosta (RT-PCR) varten sekä käänteistranskriptioa, monistaa ja tunnistaa monistamisen tuotteet, jos niitä on näytteessä. NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay -määrittäminen kohdistuu seuraaviin konservoituneisiin alueisiin: SARS-CoV-2-viruksen Nsp2-geeni ja O-riboosimetyyllitransferaasi, influenssa A -viruksen ja RS-viruksen matriksiproteiinin alueet sekä influenssa B -viruksen matriksiproteiini ja ei-rakenneproteiini NS1.

MENETELMÄN TOIMINTAPERIAATE

Tällä hetkellä yleisesti vallitseva akuutti influenssa A- / influenssa B- / RSV- / SARS-CoV-2-infektion tunnistusmenetelmä on kohteen genomin konservoituneiden alueiden nukleiinihappomonistus, joka on linjassa NeuMoDx 288 Molecular System- ja NeuMoDx 96 Molecular System -järjestelmiin tarkoitettussa NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay -määrittäyksessä käytetyn reaaliaikaisen käänteistranskriptio-PCR:n kanssa.

NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay yhdistää SARS-CoV-2-, influenssa A-, influenssa B- ja RS-viruksen automaattisen RNA:n eristyksen ja monistuksen/tunnistuksen reaaliaikaisella RT-PCR:llä. Nenänielunäytteet otetaan Copan UTM-RT System -järjestelmällä tai BD™ UVT System -järjestelmällä. Suorassa työnkulussa ensisijainen näyteputki tai toissijaisessa putkessa kuljetusaineessa oleva alikvootti voidaan merkitä viivakoodilla ja asettaa NeuMoDx System -järjestelmään käsittelyä varten. Vaihtoehtoisesti kuljetusaineessa oleva puikkonäyte voidaan esikäsittellä yhtä suurella määrällä NeuMoDx Vantage Viral Lysis Buffer (VVLB) -lyysauspuskuriä ennen järjestelmään asettamista ilman lisätoimia. NeuMoDx System -järjestelmä aspiroi automaattisesti joko näytealikkootin sekoitettavaksi NeuMoDx Lysis Buffer 3 -lyysauspuskuriin suoraa työnkulkua varten tai esikäsittelynäytteen alikvoottin sekoitettavaksi Lysis Buffer 2 -lyysauspuskuriin sekä NeuMoDx Extraction Plate -eristyslevyllä oleviin eristysreagensseihin ja aloittaa käsittelyn. Suorassa työnkulussa ensisijainen näyteputki (josta on poistettu näytetikku ja korkki) tai alikvootti näyteaineessa toissijaisessa näyteputkessa merkitään viivakoodilla ja asetetaan NeuMoDx System -järjestelmään määritetyllä näyteputkikelineellä. Esikäsittelytyönkulussa kuljetusaineessa oleva näyte esikäsitellään yhtä suurella määrällä NeuMoDx VVLB -lyysauspuskuriä ennen järjestelmään asettamista. Suorassa työnkulussa NeuMoDx System aspiroi 400 µl näytealikkoottia ja sekoittaa siihen yhtä suuren määrän NeuMoDx Lysis Buffer 3 -lyysauspuskuriä, kun taas Esikäsittelytyönkulussa järjestelmä sekoittaa 550 µl esikäsiteltyä näytettä yhtä suureen määrään Lysis Buffer 2 -lyysauspuskuriä. NeuMoDx System -järjestelmä suorittaa automaattisesti ja järjestelmän sisäisesti RNA:n eristämisen ja rikastamisen, reagenssien valmistelun sekä nukleiinihapon monistamisen ja kohdesekvenssin tunnistuksen reaaliaikaisella RT-PCR:llä. 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, lyysausentsyymin ja eristysreagenssien yhdistelmää automaattisessa lyysauksessa, RNA:n eristämässä ja estäjien poistamisessa. Vapautuneet nukleiinihapot tarttuvat paramagneettisiin hiukkasiin. Hiukkaset, joihin nukleiinihappo on sitoutunut, latautuvat NeuMoDx Cartridge -kasettiin, missä sitoutumattomat elementit pestään pois NeuMoDx Wash Reagent -pesureagenssilla. Sitoutunut RNA eluoidaan sitten käyttämällä NeuMoDx Release Reagent -irrotusreagenssia. Eluoidun RNA:n avulla NeuMoDx System -järjestelmä rehydroi omistusoikeudelliset NeuDry™-monistusreagenssit, jotka sisältävät kaikki tarvittavat osat influenssa A-, influenssa B-, RSV-, SARS-CoV-2- ja SPC2-kohteiden monistamiseen. Näin kaikkien kohteiden ja näytteen prosessikontrollin RNA-sekvenssit voidaan monistaa ja tunnistaa samanaikaisesti. 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) käänteistranskriptoidaan, monistetaan ja tunnistetaan PCR-kammiossa. NeuMoDx Cartridge -kasetti sisältää generoidun 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 molekyyliä. TaqMan-koettimet koostuvat fluoresoivasta aineesta, joka on kovalenttisesti kiinnittynyt oligonukleotidikoettimen 5'-päähen, ja 3'-päässä olevasta sammuttajasta. Koettimen ollessa ehjä fluoresoivan aineen ja sammuttajamolekyylin läheisyys tukahduttaa fluoresoivan aineen lähettämän fluoresenssin Förster-tyyppinen energiansiirto (Förster Resonance Energy Transfer, FRET).

TaqMan-koettimet on suunniteltu kiinnittymään tietyn alukejoukon monistamalle cDNA:n alueelle. Kun Taq DNA -polymeraasi pidentää aluketta ja syntetisoi uuden juosteen, Taq DNA -polymeraasin 5'-3'-eksonukleasiaktiivisuus hajottaa mallineen 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 RT-PCR-laitteessa havaittu fluoresenssisignaali on suoraan verrannollinen vapautuneeseen fluoresoivaan aineeseen ja siitä voidaan laskea korrelaatio kohteen määrän kanssa.

NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay -määrityksen kohteiden fluoresenssin tunnistuskanavat esitetään seuraavassa taulukossa. NeuMoDx System -järjestelmän ohjelmisto valvoo TaqMan-koettimien lähettämää fluoresenssisignaalia jokaisen monistamissyklin lopussa. Lämpöjaksotuksen päätyttyä NeuMoDx System -järjestelmän ohjelmisto analysoi tiedot ja laatii raportin tuloksista (POSITIVE [Positiivinen] / NEGATIVE [Negatiivinen] / INDETERMINATE [Määrittämätön] / NO RESULT [Ei tulosta] / UNRESOLVED [Ratkaisematon]).

Taulukko 1. Tunnistuskanavat

Kohde	Kohdealue	Koettimen fluoresoiva aine	Heräte/emissio	Tunnistuskanava
Influenssa A	Matriksiproteiini	FAM	530/555 nm	Vihreä
Influenssa B	Matriksiproteiini	HEX	470/510 nm	Keltainen
	Ei-rakenneproteiini NS1			
SARS-CoV-2	Nsp2-geeni	Texas Red	585/610 nm	Oranssi
	O-riboosimetyylitransferaasi			
Respiratorinen synytaalivirus	Matriksiproteiini	Q705	680/715 nm	Ääripunainen
SPC2	Kokoojaproteiini (MS2)	Q670	625/660 nm	Punainen

REAGENSIT/TARVIKKEET

Toimitetut materiaalit

REF	Sisältö	Yksikköjä/pakkaus	Testejä/yksikkö	Testejä/pakkaus
300901	NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Test Strip -testiliuska Kuivatut RT-PCR-reagenssit, jotka sisältävät influenssa A- / influenssa B- / RSV- / SARS-CoV-2-spesifiset TaqMan-koettimet ja alukkeet ja SPC2-spesifiset TaqMan-koettimet ja alukkeet. Sisältö: 2,1,1 % Tris-HCl, 8,4 % dNTP ja muita epäaktiivisia aineita	6	16	96

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

REF	Sisältö
901200	NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 External Controls Kertakäyttöiset influenssa A- / influenssa B- / RSV- / SARS-CoV-2-positiiviset ja -negatiiviset kontrollisetit NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay -määrityksen päivittäisen validiteetin määrittämiseen (1 pullo kutakin kontrollia = 1 setti)
100200	NeuMoDx Extraction Plate Kuivatut paramagneettiset hiukkaset, hajottava entsyymi ja näytteiden prosessikontrollit
400500**	NeuMoDx Lysis Buffer 2
400600*	NeuMoDx Lysis Buffer 3
401500**	NeuMoDx Vantage Viral Lysis Buffer
400100	NeuMoDx Wash Reagent
400200	NeuMoDx Release Reagent
100100	NeuMoDx Cartridge
235903	Hamilton® CO-RE- / CO-RE II -kärjet (300 µl), joissa suodatin
235905	Hamilton CO-RE- / CO-RE II -kärjet (1000 µl), joissa suodatin

* Tarvitaan näytteiden käsittelyyn vain suoralla työnkululla, ilman esikäsitteilyvaihetta. Katso Käyttöohjeet-kohta jäljempänä.

** Tarvitaan näytteiden käsittelyyn vain esikäsitteily-työnkululla, jossa on esikäsitteilyvaihe. Katso Käyttöohjeet-kohta jäljempänä.

Näytepuikot ja kuljetusaineet (ei kuulu toimitukseen)

Näytetyyppi	Suosittelut näytteenottotarvikkeet	Suosittelut näytepuikko
Nenänielutikka	3 ml Universal Transport Medium -yleiskuljetusainetta (Copan UTM-RT, Copan, CA, USA, 305C) tai 3 ml Universal Viral Transport System -viruskuljetusjärjestelmää (BD UVT, BD, NJ, USA, BD 220531)	Flexible Minitip Nylon® Flocked Swab (Copan, CA, USA) tai Flexible Minitip Flocked Swab (BD, NJ, USA)

Tarvittavat laitteet

NeuMoDx 288 Molecular System [REF 500100] tai NeuMoDx 96 Molecular System [REF 500200]
NeuMoDx System ohjelmiston versio 1.9.2.6 tai uudempi



VAROITUKSET JA VAROTOIMET

- NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay on tarkoitettu *in vitro* -diagnostiseen käyttöön vain NeuMoDx System -järjestelmillä.
- Älä käytä reagensseja tai tarvikkeita viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Reagensseja ei saa käyttää, jos suoja- tai tiivistys on rikki tai pakkaus on vahingoittunut vastaanottaessa.
- Älä käytä tarvikkeita ja reagensseja, jos suoja- tai tiivistys on avautunut tai rikki vastaanottaessa.
- Toissijaisten alikvoottien näytteen vähimmäismäärä riippuu näyteputken koosta ja näyteputkelineestä seuraavasti. Määritettyä minimiä pienempi näytemäärä 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 kertakäyttösiirtopipettien 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 FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Test Strip -testiliuska, muut testissä tarvittavat tarvikkeet ja reagenssit, suojarusteet, kuten käsineet 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 FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Test Strip -testiliuskan ja NeuMoDx Extraction Plate -eristyslevyn foliotiivistepintaa tai NeuMoDx Lysis Buffer -lyysauspuskurisäiliön yläpintaa. Tarvikkeita ja reagensseja käsiteltäessä saa koskea vain sivupintoihin.
- NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 External Controls kontrollit [REF 901200] on käsiteltävä 24 tunnin välein NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay määrityksellä testattaessa.
- Jokaiselle reagenssille on (soveltuvasti) saatavissa käyttöturvallisuustiedote (Safety Data Sheet, SDS) osoitteesta www.giagen.com/neumodx-ifu.
- Pese kädet huolellisesti testin jälkeen.
- Älä pipetoi suun avulla. Älä tupakoi, syö tai juo tiloissa, joissa käsitellään näytteitä tai reagensseja.
- Käsittele näytteitä aina kuten tartuntavaarallisia näytteitä ja noudata laboratorion turvaohjeita: *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*¹ ja CLSI Document M29-A4.²
- Kun käsittelet kemikaaleja, käytä aina asianmukaista laboratoriotakkia, kertakäyttökäsineitä ja suojalaseja. Katso lisätietoja käyttöturvallisuustiedotteista (Safety Data Sheet, SDS).
- Hävitä käyttämättömät reagenssit ja jäte paikallisten, alueellisten ja kansallisten säädösten mukaisesti.

NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Test Strip -testiliuska



Sisältää boorihappoa, etoksyloitua nonyyliifenolia. Vaara! Aiheuttaa ihoärsytystä. Aiheuttaa vakavaa silmien ärsytystä. Saattaa heikentää hedelmällisyyttä tai vaurioittaa sikiötä. Haitallista vesiliöille, pitkäaikaisia haittavaikutuksia. Lue erityisohjeet ennen käyttöä. Lue varoitukset huolellisesti ennen käsittelyä. Käytä suojakäsineitä/suojavaatetusta/silmiensuojainta/kasvonsuojainta. Altistumisen tapahduttua tai jos epäillään altistumista: Hakeudu lääkäriin. Säilytä lukittuna. Toimita sisältö/säiliö hävitettäväksi hyväksytyyn jätteenkäsittelylaitokseen.

Hätäyhteystiedot

CHEMTREC

Yhdysvaltojen ja Kanadan ulkopuolella +1 703-527-3887

NeuMoDx Molecular, Inc.

40600555-FL_C
2023-08

Hävittäminen

Tuote sisältää etoksyloitua nonyylifenolia, joka on hormonitoimintaa häiritsevä aine, jolla voi olla haitallisia vaikutuksia ympäristölle. Hävitä vaarallisena jätteenä paikallisten ja kansallisten määräysten mukaisesti. Koskee myös käyttämättömiä tuotteita. Nestemäistä jätettä ei saa hävittää viemäriin. Noudata käyttöturvallisuustiedotteessa (Safety Data Sheet, SDS) annettuja suosituksia.

**TUOTTEEN SÄILYTYS, KÄSITTELY JA STABIILIUUS**

- NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Test Strip -testiliuskat ovat stabiileja sisäpakkauksessa tuotteen etiketissä ilmoitettuun viimeiseen käyttöpäivään asti, kun niitä säilytetään 15–28 °C:n lämpötilassa.
- Älä aseta uudelleen mitään testituotetta, joka on aiemmin asetettu toiseen NeuMoDx System -järjestelmään.
- Kun NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Test Strip on asetettu, se voi olla NeuMoDx System -järjestelmän sisällä 14 vuorokautta. Ohjelmisto seuraa järjestelmään asetettujen testiliuskojen jäljellä olevaa käyttöaikaa ja ilmoittaa sen käyttäjälle reaaliaikaisesti. NeuMoDx System -järjestelmä pyytää poistamaan testiliuskan, jos sen sallittu käyttöaika ylittyy.

NÄYTTEIDEN OTTO, KULJETUS JA SÄILYTYS

Käsittele kaikkia näytteitä kuin ne pystyisivät siirtämään eteenpäin tarttuvia taudinaiheuttajia.

1. Näytteet on otettava Copan UTM-RT® System -järjestelmää tai BD™ UVT System -järjestelmää ja hyväksytyjä nailonnukallisia puikkoja käyttämällä (katso kohta Näytepuikot ja kuljetusaineet). Muita hyväksytyjä puikkoja ovat nukalliset puikot, polyesteripuikot ja nailonpuikot. Noudata valmistajan ohjeita näytteiden ottamisesta, kuljettamisesta ja säilyttämisestä.
2. Näytteet voidaan testata yhteensopivissa ensisijaisissa keräysputkissa tai toissijaisissa näyteputkissa.
3. Näytteitä voidaan säilyttää NeuMoDx System -järjestelmässä enintään 8 tuntia ennen käsittelyä. Jos tarvitaan pidempi säilytysaika, on suositeltavaa asettaa näytteet joko jääkaappiin tai pakastimeen toissijaisina alikvootteina.
4. Valmisteltuja näytteitä saa säilyttää 2–8 °C:n lämpötilassa enintään 7 vuorokautta ennen testausta.
5. Jos näytteitä kuljetetaan, ne on pakattava ja merkittävä sovellettavien maakohtaisten ja/tai kansainvälisten säädösten mukaisesti.
6. Siirry *Testin valmistelut* -kohtaan.

TESTIN VALMISTELU

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

Työnkulku 1: **SUORA** – kuljetusaineessa olevat puikkonäytteet asetetaan suoraan NeuMoDx System -järjestelmään ensisijaisessa keräysputkessa tai toissijaisessa näyteputkessa.

–tai–

Työnkulku 2: **ESIKÄSITTELY** – kuljetusaineessa olevat puikkonäytteet esikäsitellään NeuMoDx Vantage Viral Lysis Buffer -lyysauspuskurilla ennen NeuMoDx System -järjestelmään asettamista ensisijaisessa keräysputkessa tai toissijaisessa näyteputkessa.

Testin valmistelu – SUORA työnkulku suorille puikkonäytteille

1. Kiinnitä näytteen viivakoodietiketti NeuMoDx System -järjestelmän kanssa yhteensopivaan näyteputkeen, kuten jäljempänä vaiheessa 3 ohjeistetaan.
2. Jos näyte testataan ensisijaisessa näyteputkessa, aseta viivakoodilla merkitty putki näyteputkelineeseen ja varmista, että korkki ja näytekorkki on poistettu ennen telineen asettamista NeuMoDx System -järjestelmään.
3. Vaihtoehtoisesti kuljetusaineen alikvootti voidaan siirtää viivakoodilla merkittyyn toissijaiseen putkeen ja asettaa näyteputkelineeseen. Jos testissä käytetään toisioputkea, siirrä kuljetusainealikootti viivakoodilla merkittyyn NeuMoDx System -järjestelmän kanssa yhteensopivaan näyteputkeen. Vähimmäistäyttömäärät on esitetty alla:
 - Näyteputkeline (32 putken): 11–14 mm halkaisijaltaan ja 60–120 mm korkeudeltaan; vähimmäistäyttömäärä $\geq 600 \mu\text{l}$
 - Näyteputkeline (24 putken): 14,5–18 mm halkaisijaltaan ja 60–120 mm korkeudeltaan; vähimmäistäyttömäärä $\geq 1000 \mu\text{l}$
 - Pienen määrän näyteputkien teline (32 putken): 1,5 ml:n kartiomikrosentrifugiputki; vähimmäistäyttömäärä $\geq 500 \mu\text{l}$

Testin valmistelu – ESIKÄSITTELY-työnkulku esikäsitellyille puikkonäytteille

Huomautus: Ota Vantage Viral Lysis Buffer huoneenlämpöön (15–30 °C) ennen käyttöä.

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

1. Esikäsittele näytteen kuljetusaine 1:1 NeuMoDx Vantage Viral Lysis Buffer -lyysauspuskurilla. Tämä voidaan tehdä ensisijaisessa näyteputkessa, jos kuljetusaineen määrä tunnetaan. Esikäsitely voidaan vaihtoehtoisesti tehdä toissijaisessa putkessa yhdistämällä kuljetusaineen alikvootti samaan määrään NeuMoDx Vantage Viral Lysis Buffer -lyysauspuskuria. Saadun seoksen pitäisi täyttää jäljempänä vaiheessa 4 määritetyt vähimmäismäärävaatimukset.
2. Sekoita pipetillä varovasti, jotta NeuMoDx Vantage Viral Lysis Buffer -lyysauspuskuri jakautuu tasaisesti.

3. Jos esikäsitelty näyte testataan ensisijaisessa näyteputkessa, aseta viivakoodilla merkitty putki näyteputkitelineeseen ja varmista, että korkki ja näytepuikko on poistettu ennen telineen asettamista NeuMoDx System -järjestelmään.
4. Jos testissä käytetään toissijaista putkea, siirrä esikäsitellyn näytteen alikvootti viivakooditarralla varustettuun NeuMoDx System -järjestelmän kanssa yhteensopivaan näyteputkeen ja aseta se näyteputkitelineeseen. Täyttömäärät esitetään alla:
 - Näyteputkiteline (32 putken): 11–14 mm halkaisijaltaan ja 60–120 mm korkeudeltaan; vähimmäistäyttömäärä $\geq 750 \mu\text{l}$
 - Näyteputkiteline (24 putken): 14,5–18 mm halkaisijaltaan ja 60–120 mm korkeudeltaan; vähimmäistäyttömäärä $\geq 1100 \mu\text{l}$
 - Pienen määrän näyteputkien teline (32 putken): 1,5 ml:n kartiomikrosentrifugiputki; vähimmäistäyttömäärä $\geq 650 \mu\text{l}$

NeuMoDx System -järjestelmän käyttö

Lisätietoja NeuMoDx 288/96 Molecular System -järjestelmän käyttöoppaassa (osanumerot 40600108 ja 40600317)

1. Aseta testitilaus NeuMoDx System -järjestelmään testin valmistelussa käytetyn työnkulun mukaan:
 - Käsittelemättömät, ra'at näytteet, jotka on valmisteltu SUORALLA työnkululla, testataan määrittämällä näyte **Transport Medium** (Kuljetusaine) -näytteeksi.
 - Puikkonäytteet, jotka on esikäsitelty NeuMoDx Vantage Viral Lysis Buffer -puskurilla ESIKÄSITTELY-työnkulun mukaan, testataan määrittämällä näyte **UserSpecified1** (Käyttäjän määrittämä 1) -näytteeksi.Kuljetusaineessa oleville näytteille (suora työnkulku) on oletusasetuksena **Secondary Tube** (Toissijainen putki), jos testitilauksessa ei ole määritetty toisin.
2. Aseta NeuMoDx System Test Strip Carrier testiliuskatelineeseen NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Test Strip testiliuskoja ja lisää testiliuskatelineet NeuMoDx System järjestelmään kosketusnäytön avulla.
3. Jos NeuMoDx System -järjestelmän ohjelma pyytää lisäämään tarvikkeita, lisää tarvittavat tarvikkeet NeuMoDx System -järjestelmän tarviketelineisiin ja lisää telineet NeuMoDx System -järjestelmään kosketusnäytön avulla.
4. Jos NeuMoDx System -järjestelmän ohjelmisto niin kehottaa, vaihda NeuMoDx Wash Reagent -pesureagenssi ja/tai NeuMoDx Release Reagent -irrotusagenssi, tyhjennä esitäytön jäte, biovaarallisen jätteen säiliö (vain NeuMoDx 288 Molecular System), karkien jätteastia (vain NeuMoDx 96 Molecular System) ja/tai biovaarallisen jätteen astia (vain NeuMoDx 96 Molecular System) kehotteen mukaan.
5. Aseta näyteputket näyteputkitelineeseen ja varmista, että kaikkien näyteputkien korkit ja näytetikut on poistettu.
6. Aseta näyteputkiteline automaattilataimen hyllylle ja lisää teline NeuMoDx System -järjestelmään kosketusnäytön avulla. Tämä käynnistää lisättyjen näytteiden käsittelyn määrättyissä testeissä, kunhan järjestelmässä on voimassa oleva testitilaus.

RAJOITUKSET

1. NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Test Strip testiliuskaa voi käyttää vain NeuMoDx System järjestelmissä.
2. NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Test Strip testiliuskan suorituskyky on määritetty kliinisesti otetuille, kuljetusaineessa oleville nenänielunäytteille. NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Test Strip -testiliuska määrittäminen muiden näytetyyppien kanssa ei ole arvioitu eikä suorituskykyominaisuuksia tunneta.
3. Koska näytteessä olevien viruspartikkelien määrä vaikuttaa yleensä viruskohteiden tunnistamiseen, näytteiden oikeanlainen kerääminen, käsittely ja säilytys vaikuttavat tulosten luotettavuuteen.
4. Näytteiden virheellinen kerääminen, käsittely, säilytys, tekninen virhe tai näyteputkien sekaantuminen voivat aiheuttaa virheellisiä testituloksia. Vääriä negatiivisia testituloksia voidaan saada myös silloin, kun näytteessä olevien viruspartikkelien määrä on NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay -määrittäksen tunnistusrajan alapuolella.
5. NeuMoDx System -järjestelmää saa käyttää ainoastaan NeuMoDx System -järjestelmän käyttökoulutusta saanut henkilöstö.
6. Jos influenssa A-, influenssa B-, RSV- ja SARS-CoV-2-kohteet ja SPC2-kohteet eivät monistu, järjestelmä raportoi epäkelvollisen tuloksen (Indeterminate [Epäselvä] tai Unresolved [Ratkaisematon]) ja testi on toistettava.
7. Mikäli tapahtuu järjestelmävirhe ennen näytteen käsittelyn päättymistä, laite ilmoittaa No Result (Ei tulosta), ja testi on toistettava.
8. Positiivinen tulos ei välttämättä viittaa elinkykyiseen influenssa A-, influenssa B-, SARS-CoV-2- ja/tai RS-virukseen. Positiiviset tulokset kuitenkin todennäköisesti viittaavat influenssa A-, influenssa B-, SARS-CoV-2- ja/tai RS-viruksen RNA:han.
9. NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay -määrittäksen konservoituneiden kohdealueiden deleetiot tai mutaatiot voivat vaikuttaa havaitsemiseen ja johtaa virheelliseen tulokseen.
10. NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay määrittäksen tuloksia tulisi käyttää kliinisten havaintojen ja muiden lääkärin käytettävissä olevien tietojen ohella.
11. Kontaminoitumisen välttäminen edellyttää hyvän laboratoriotyön noudattamista, kuten käsineiden käyttämistä aina potilaiden näytteitä käsiteltäessä.

TULOKSET

Tuloksia voidaan katsella ja tulostaa NeuMoDx System -järjestelmän kosketusnäytöstä, Results (Tulokset) -ikkunan Results (Tulokset) -välilehdestä. NeuMoDx System -järjestelmän ohjelma generoi NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay -määrittäksen tulokset automaattisesti käyttämällä päätöslogiikkaa ja NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay Definition File (FluA-B-RSV-CoV-2 ADF -versio 4.0.0 tai uudempi) -tiedoston sisältämiä käsittelyparametreja. NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay -määrittäksen tulos voi olla raportissa Negative (Negatiivinen), Positive (Positiivinen), Indeterminate (Määrittämätön), No Result (Ei tulosta) tai Unresolved (Ratkaisematon) kohteiden ja SPC2:n monistumistilan mukaan. Tulokset raportoidaan ADF-tiedoston tulosten käsittelyn ratkaisualgoritmin perusteella, ja niistä on yhteenveto *taulukossa 2*.

Taulukko 2. NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay -määrityksen tulosten tulkinta

KOKONAISTULOS	KOHDE 1 (influenssa A) FAM	KOHDE 2 (influenssa B) HEX	KOHDE 3 (SARS-CoV-2) TX RED	KOHDE 4 (RSV) Ääripunainen	PROSESSIKONTROLI (Sample Process Control, SPC2) Punainen	TULKINTA
POSITIVE (Positiivinen) (kohde-RNA havaittu)	AMPLIFIED (Monistettu) [5 ≤ Ct < 25 AND (JA) EPR > 2,0 AND (JA) EP ≥ 750] OR (TAI) (25 ≤ Ct ≤ 37 AND (JA) EP ≥ 750)	Ei oleellinen	Ei oleellinen	Ei oleellinen	Ei oleellinen	Influenssa A:n RNA havaittu
	Ei oleellinen	AMPLIFIED (Monistettu) [5 ≤ Ct < 28 AND (JA) EPR > 1,5 AND (JA) EP ≥ 600] OR (TAI) [28 ≤ Ct ≤ 37 AND (JA) EP ≥ 600]	Ei oleellinen	Ei oleellinen	Ei oleellinen	Influenssa B:n RNA havaittu
	Ei oleellinen	Ei oleellinen	AMPLIFIED (Monistettu) [5 ≤ Ct < 25 AND (JA) EPR > 1,5 AND (JA) EP ≥ 1200] OR (TAI) [25 ≤ Ct ≤ 37 AND (JA) EP ≥ 1200]	Ei oleellinen	Ei oleellinen	SARS-CoV-2:n RNA havaittu
	Ei oleellinen	Ei oleellinen	Ei oleellinen	AMPLIFIED (Monistettu) [5 ≤ Ct < 30 AND (JA) EPR > 1,15 AND (JA) EP ≥ 1200] OR (TAI) [30 ≤ Ct ≤ 37 AND (JA) EP ≥ 1200]	Ei oleellinen	RS-viruksen RNA havaittu
NEGATIVE (Negatiivinen) (kohde-RNA:ta ei havaittu)	NOT AMPLIFIED (Ei monistettu) Ei oleellinen OR (TAI) (5 ≤ Ct < 25 AND (JA) EPR ≤ 2,0) OR (TAI) (25 ≤ Ct ≤ 37 AND (JA) EP < 750) OR (TAI) (Ct > 37)	NOT AMPLIFIED (Ei monistettu) Ei oleellinen OR (TAI) (5 ≤ Ct < 28 AND (JA) EPR ≤ 1,5) OR (TAI) (28 ≤ Ct ≤ 37 AND (JA) EP < 600) OR (TAI) (Ct > 37)	NOT AMPLIFIED (Ei monistettu) Ei oleellinen OR (TAI) (5 ≤ Ct < 25 AND (JA) EPR ≤ 1,5) OR (TAI) (25 ≤ Ct ≤ 37 AND (JA) EP < 1200) OR (TAI) (Ct > 37)	NOT AMPLIFIED (Ei monistettu) Ei oleellinen OR (TAI) (5 ≤ Ct < 30 AND (JA) EPR ≤ 1,15) OR (TAI) (30 ≤ Ct ≤ 37 AND (JA) EP < 1200) OR (TAI) (Ct > 37)	AMPLIFIED (Monistettu) (24 ≤ Ct ≤ 31 AND (JA) EP ≥ 1800)	Influenssa A-, influenssa B-, SARS- CoV-2- ja RS-viruksen RNA:ta ei havaittu

KOKONAISTULOS	KOHDE 1 (influenssa A) FAM	KOHDE 2 (influenssa B) HEX	KOHDE 3 (SARS-CoV-2) TX RED	KOHDE 4 (RSV) Ääripunainen	PROSESSIKONTROLLI (Sample Process Control, SPC2) Punainen	TULKINTA
NR*	Not Amplified, System Error Detected, Sample Processing Aborted (Ei monistettu, järjestelmävirhe havaittu, näytteen käsittely keskeytetty)					Näytteen käsittely keskeytettiin, testaa näyte uudelleen
IND*	Not Amplified, System Error Detected, Sample Processing Completed (Ei monistettu, järjestelmävirhe havaittu, näyte käsitelty)					Kaikki kohdetulokset olivat epävalideja; testaa näyte uudelleen
UNR*	Not Amplified, No System Error Detected (Ei monistu / Ei järjestelmävirhettä)					Kaikki kohdetulokset olivat epävalideja; testaa näyte uudelleen

* Järjestelmä mahdollistaa valinnaisen uusinta-ajo-/toistotoiminnon, jotta automaattinen uudelleen käsittely on mahdollista epäkelvollisen tuloksen sattuessa ja tuloksen raportoinnin viiveet saadaan minimoitua.

Epäkelvolliset tulokset

Jos NeuMoDx System -järjestelmällä tehdystä NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay -määrityksestä ei saada hyväksyttävää tulosta, sen kohdalla lukee raportissa Indeterminate (Epäselvä), No Result (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 estäjien läsnäolosta. Jos raportissa on Unresolved (Ratkaisematon) -tulos, uusintatestausta suositellaan ensimmäisenä toimenä. Jos uusintatestaus epäonnistuu, laimennetulla näytteellä voidaan lieventää mahdollisen inhibition vaikutuksia.

Katso NeuMoDx 288 Molecular System -järjestelmän käyttöoppaasta (osanro: 40600108) tai NeuMoDx 96 Molecular System -järjestelmän käyttöoppaasta (osanro: 40600317) luettelo epäkelvollisiin tuloksiin mahdollisesti liittyvistä virhekoodeista.

NeuMoDx System -järjestelmässä on automaattinen Rerun (Uusinta-ajo) / Repeat (Toisto) -ominaisuus, jota käyttäjä voi päättää käyttä sen varmistamiseksi, että INVALID (Epäkelpo) -tulos käsitellään automaattisesti uudelleen tulosten raportoinnin viiveiden minimoimista varten.

Laadunvarmistus

Paikallisissa säädöksissä määritetään yleensä, että laboratorio vastaa sellaisten kontrollimenetelmien käytöstä, joilla valvotaan koko analysointiprosessin virheettömyyttä ja tarkkuutta. Laboratorion on määritettävä myös kontrollimateriaalien testauksen toistoväli, tyyppi ja määrä käyttämällä muuttamattoman, hyväksytyt testijärjestelmän verifioituja suoritusasetietoja.

Ulkoiset kontrollit

1) Käyttäjien täytyy käsitellä yksi NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 External Controls -sarja [REF 901200] 24 tunnin välein ja ennen potilasnäytteiden käsittelemistä. Jos hyväksytyjä ulkoisten kontrollien tuloksia ei ole, NeuMoDx System -järjestelmäohjelmisto kehottaa käyttäjää käsittelemään kontrollit, ennen kuin näyteistä voidaan raportoida tuloksia.

2) Jos ulkoisia kontrolleja tarvitaan, käsittele kontrollit (1 positiivinen kontrolli ja 1 negatiivinen kontrolli):

NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 External Control	Etiketin väri
NeuMoDx Flu A/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Positive Control(s)	Punainen
NeuMoDx Flu A/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Negative Control(s)	Musta

3) Kun käsittelet ulkoisia kontrolleja, aseta kontrollit näyteputkitelineeseen ja lisää teline NeuMoDx System -järjestelmään automaattilaitaimen hyllyltä kosketusnäytön avulla. NeuMoDx System -järjestelmä tunnistaa viivakoodit ja alkaa käsitellä kontrolleja, jos testissä tarvittavat reagenssit ja tarvikkeet ovat käytettävissä.

4) NeuMoDx System arvioi ulkoisten kontrollien validiteetin odotetun tuloksen perusteella.

NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 External Control	FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2-tulos	SPC2-tulos
NeuMoDx Flu A/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Positive Control(s)	FluA, FluB, RSV, SARS-CoV-2 RNA:ta havaittu	Ei oleellinen
NeuMoDx Flu A/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Negative Control(s)	FluA, FluB, RSV, SARS-CoV-2- RNA:ta ei havaittu	SPC2 positiivinen

5) Ulkoisten kontrollien ristiriitaisia tuloksia on käsiteltävä seuraavasti:

- a) Negatiivisesta kontrollin näytteestä saatu Positive (Positiivinen) -testitulos voi viitata kontaminaatioon, ja laboratorioden on tarkastettava laadunvarmistustoimenpiteensä perimmäisen syyn löytämiseksi. Muista käyttää erillisiä alueita näytteiden valmisteluun, kontrollien käsittelyyn ja RT-PCR:n valmisteluun. Lisää vianmäärittämissä on *NeuMoDx 288/96 Molecular System -järjestelmän käyttöoppaassa*.
- b) Jos positiivisella kontrollinäytteellä on raportissa negatiivinen tulos, reagenssiin tai NeuMoDx System -järjestelmään saattaa liittyä ongelmia. Vianmäärittämissä on *NeuMoDx 288/96 Molecular System -järjestelmän käyttöoppaassa*.
- c) Kummassakin tapauksessa tai jos saadaan tulokseksi No Result (Ei tulosta) (NR), Unresolved (Ratkaisematon) (UNR) tai Indeterminate (Epäselvä) (IND), toista epäonnistuneiden kontrollien käsittely sulattamalla niille uudet kontrollit ja testaamalla ne.
- d) Jos positiivinen kontrolli tuottaa jatkuvasti negatiivisen tuloksen, ota yhteyttä QIAGEN-yhtiön tekniseen asiakaspalveluun.
- e) Jos negatiivinen kontrolli tuottaa jatkuvasti positiivisen tuloksen, yritä poistaa kaikki mahdollisen kontaminaation lähteet, vaihda kaikki reagenssit ja toista ajo, ennen kuin otat yhteyttä QIAGEN-yhtiön tekniseen tukeen.
- f) Jos ulkoisista kontrolleista ei saada odotettuja tuloksia, positiivisen ja negatiivisen kontrollin sarja on toistettava. Potilastuloksia ei voi raportoida, jos kontrolleista ei saada odotettuja tuloksia.

Näytteen käsittelyn (sisäiset) kontrollit

Eksogeeninen näytteenkäsittelykontrolli (Sample Process Control 2, SPC2) sisältyy NeuMoDx Extraction Plate -eristyslevyyn ja käy läpi koko prosessin nukleiinihappojen eristyksessä reaaliaikaiseen RT-PCR-monistukseen jokaisen näytteen osalta. SPC2-spesifiset alukkeet ja koettimet sisältyvät myös jokaiseen NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Test Strip -testiliuskan kuoppaan, mikä mahdollistaa SPC2:n ja kohde-RNA:n (jos sitä on) tunnistuksen moninkertaisen PCR:n avulla. SPC2:n monistuksen tunnistuksen avulla NeuMoDx System -järjestelmä voi valvoa RNA:n eristämisen ja RT-PCR:n monistamisprosessien tehokkuutta.

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.

NeuMoDx System -järjestelmän ohjelmisto tarkkailee jatkuvasti laitteen antureita ja toimilaitteita ja varmistaa siten järjestelmän turvallisen ja tehokkaan toiminnan.

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.

SUORITUSKYKYMINAISUUDET

Analyttinen herkkyys

NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay -määrityksen analyttinen herkkyys NeuMoDx Molecular System -järjestelmissä määritettiin kahdessa osassa. Havaitsemisrajan (Limit of Detection, LoD) määrittämisessä käytettiin yhdistettyjä tunnistamattomia UVT-matriksiin kerättyjen kliinisten negatiivisten nenänielunäytteiden ylijäämiä ja kunkin kohteen mallikantoja. Eri kohteista käytetyt mallikannat esitetään *taulukossa 3*. Ensin eri kohteiden mallikantoja käyttäen valmistettiin UVT-aineeseen laimennussarja Suoralla työnkululla ja Esikäsitellyn työnkululla, ja sitten alustava havaitsemisraja (Limit of Detection, LoD) määritettiin käsittelemällä laimennussarja NeuMoDx System -järjestelmässä. Testauksen toisessa osassa alustavat LoD-arvot vahvistettiin havaitsemistutkimuksella, jossa käytettiin sekä NeuMoDx 288 Molecular System- että NeuMoDx 96 Molecular System -järjestelmää molemmilla työnkuluilla. Alustava LoD hyväksyttiin, jos havaitsemistestauksessa saatiin 95 prosentin positiivisuusaste molemmilla työnkuluilla kumpaakin järjestelmää käytettäessä. Alustavien LoD-rajojen havaitsemisasteet esitetään *taulukossa 4*, ja havaitsemistutkimuksella saadut vahvistetut arvot ovat N288-järjestelmän osalta *taulukossa 5* ja N96-järjestelmän osalta *taulukossa 6*. *Taulukossa 4* lopulliset LoD-arvot on **lihavoitu**.

Taulukko 3. Kohteista käytetyt kannat

Kohde/kanta	Lähde	Tuotenro	Eränro	Materiaalin tyyppi
Influenssa A, Idaho/07/2018 (H1N1) pdm09	IRR	FR-1688	70031602	Infektoituneista soluista selkeytetty supernatantti
Influenssa A, Wisconsin/505/2018 (H1N1) pdm09	IRR	FR-1690	70032253	Infektoituneista soluista selkeytetty supernatantti
Influenssa A, Singapore/INIFMIH-16-0019/2016 (H3N2)	Virapur	Ei oleellinen	B1904J	Elävä, raakamateriaali
Influenssa A, Hong Kong/2671/2019 (H3N2)	Virapur	Ei oleellinen	C2030D	Elävä, raakamateriaali
Influenssa B, Hong Kong/286/2017 (Victoria)	IRR	FR-1619	70015942	Infektoituneista soluista selkeytetty supernatantti
Influenssa B, Colorado/6/2017 (Victoria)	IRR	FR-1592	70013310	Infektoituneista soluista selkeytetty supernatantti
Influenssa B, Florida/78/2015 (Victoria)	ATCC	VR-1931	70020870	Selkeytetty viljelyneste ja solulysaatti
Influenssa B, Phuket/3073/2013 (Yamagata)	Virapur	Ei oleellinen	B1904N	Elävä raakamateriaali
RSV A2	ATCC	VR-1540	60430286	Viljelyneste ja solulysaatti
RSV B (WV/14617/85)	ATCC	VR-1400	70013461	Viljelyneste ja solulysaatti
SARS-CoV-2, WHO:n 1. kansainvälinen standardi	NIBSC	20/146	Ei oleellinen	Lyofilisoitu happo ja lämmöllä deaktivoitu virus
SARS-CoV-2, isolaatti USA-WA1/2020	BEI	NR-52285	70037779	Lämmöllä deaktivoitu virus

Taulukko 4. NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay -määrittelyn alustavan LoD-määrittelyn positiiviset havaitsemisasteet – (a) Esikäsittely-työnkulku, (b) suora työnkulku

(a) Esikäsittely-työnkulku

Kohde/kanta	Taso	Yksikkö	Hyväksyttävien tulosten määrä (n/N)	Positiivisten määrä	% Pos	Ct ka	Ct SD
Influenssa A, Idaho/07/2018 (H1N1) pdm09	0,02	TCID ₅₀ /ml	10/10	7	70 %	33,97	0,90
	0,06		10/10	10	100 %	33,36	0,96
	0,17		10/10	10	100 %	32,17	0,45
	0,5		10/10	10	100 %	31,05	0,42
	1,5		10/10	10	100 %	31,01	0,45
Influenssa A, Wisconsin/505/2018 (H1N1) pdm09	0,17	TCID ₅₀ /ml	10/10	8	80 %	33,72	1,00
	0,5		10/10	10	100 %	32,97	0,51
	1,5		10/10	10	100 %	32,28	0,60
Influenssa A, Singapore/INIFMIH-16-0019/2016 (H3N2)	0,17	TCID ₅₀ /ml	10/10	8	80 %	32,81	0,38
	0,5		10/10	10	100 %	31,68	0,84
	1,5		10/10	10	100 %	31,69	0,65
Influenssa A, Hong Kong/2671/2019 (H3N2)	0,17	TCID ₅₀ /ml	20/20	15	75 %	32,15	1,70
	0,5		10/10	9	90 %	32,37	0,50
	1,5		10/10	10	100 %	32,63	1,35
Influenssa B, Hong Kong/286/2017 (Victoria)	0,01	TCID ₅₀ /ml	10/10	8	80 %	32,90	1,27
	0,03		10/10	10	100 %	32,26	0,48
	0,08		10/10	10	100 %	31,48	0,78
	0,25		10/10	10	100 %	30,59	0,40
Influenssa B, Colorado/6/2017 (Victoria)	0,003	TCID ₅₀ /ml	10/10	10	100 %	33,97	0,58
	0,01		10/10	10	100 %	33,90	0,39
	0,03		10/10	10	100 %	33,85	0,56
Influenssa B, Florida/78/2015 (Victoria)	0,083	TCID ₅₀ /ml	20/20	18	90 %	34,39	0,84
	0,25		10/10	10	100 %	32,53	0,21
	0,75		10/10	10	100 %	32,57	0,40
Influenssa B, Phuket/3073/2013 (Yamagata)	0,33	TCID ₅₀ /ml	20/20	15	75 %	33,58	1,50
	1		10/10	10	100 %	34,03	0,69
	3		10/10	10	100 %	32,30	0,66
RSV A2	0,17	TCID ₅₀ /ml	10/10	5	50 %	32,68	0,43
	0,5		10/10	10	100 %	31,72	0,85
	1,5		10/10	10	100 %	31,71	1,35
RSV B (WV/14617/85)	0,017	TCID ₅₀ /ml	10/10	5	50 %	32,20	1,10
	0,05		10/10	10	100 %	31,50	0,49
	0,15		10/10	10	100 %	29,94	0,93
SARS-CoV-2, WHO:n 1. kansainvälinen standardi	50	IU/ml	10/10	6	60 %	34,36	0,64
	150		10/10	10	100 %	34,20	0,31
	450		10/10	10	100 %	33,04	0,63
SARS-CoV-2, isolaatti USA-WA1/2020	50	kopiota/ml	10/10	6	60 %	34,20	1,19
	150		10/10	10	100 %	33,46	0,58
	450		10/10	10	100 %	32,62	1,06

(b) Suora työnkulku

Kohde/kanta	Taso	Yksikkö	Hyväksyttävien tulosten määrä (n/N)	Positiivisten määrä	% Pos	Ct ka	Ct SD
Influenssa A, Idaho/07/2018 (H1N1) pdm09	0,02	TCID ₅₀ /ml	20/20	17	85 %	33,11	1,30
	0,06		10/10	10	100 %	33,18	0,86
	0,17		10/10	10	100 %	32,63	1,14
	0,5		10/10	10	100 %	31,33	0,74
	1,5		10/10	10	100 %	30,79	0,31
Influenssa A, Wisconsin/505/2018 (H1N1) pdm09	0,17	TCID ₅₀ /ml	20/20	18	90 %	33,41	1,10
	0,5		10/10	9	90 %	32,54	1,03
	1,5		10/10	10	100 %	32,05	0,26
Influenssa A, Singapore/INIFMIH-16-0019/2016 (H3N2)	0,17	TCID ₅₀ /ml	10/10	7	70 %	33,39	0,16
	0,5		10/10	10	100 %	32,70	1,01
	1,5		10/10	10	100 %	31,12	1,07
Influenssa A, Hong Kong/2671/2019 (H3N2)	0,17	TCID ₅₀ /ml	10/10	8	80 %	34,11	0,69
	0,5		10/10	10	100 %	33,68	0,50
	1,5		10/10	10	100 %	32,27	1,29
Influenssa B, Hong Kong/286/2017 (Victoria)	0,01	TCID ₅₀ /ml	20/20	18	90 %	33,31	0,95
	0,03		10/10	10	100 %	31,51	0,94
	0,08		10/10	10	100 %	31,76	0,46
	0,25		10/10	10	100 %	30,11	0,45
Influenssa B, Colorado/6/2017 (Victoria)	0,003	TCID ₅₀ /ml	10/10	9	90 %	34,82	0,39
	0,01		10/10	10	100 %	34,37	0,55
	0,03		10/10	10	100 %	33,64	0,34
Influenssa B, Florida/78/2015 (Victoria)	0,083	TCID ₅₀ /ml	20/20	18	90 %	33,78	1,11
	0,25		10/10	10	100 %	33,89	0,69
	0,75		10/10	10	100 %	32,38	0,47
Influenssa B, Phuket/3073/2013 (Yamagata)	0,25	TCID ₅₀ /ml	10/10	8	80 %	33,23	1,17
	0,75		20/20	19	95 %	32,63	1,22
	2,25		10/10	10	100 %	31,24	1,58
RSV A2	0,42	TCID ₅₀ /ml	10/10	7	70 %	32,61	0,70
	1,25		10/10	10	100 %	30,99	1,55
	3,75		10/10	10	100 %	31,49	1,04
RSV B (WV/14617/85)	0,017	TCID ₅₀ /ml	10/10	6	60 %	33,63	1,49
	0,05		10/10	10	100 %	32,42	1,12
	0,15		10/10	10	100 %	31,81	0,81
SARS-CoV-2, WHO:n 1. kansainvälinen standardi	50	IU/ml	10/10	7	70 %	34,80	0,56
	150		20/20	19	95 %	32,88	1,22
	450		10/10	10	100 %	33,38	0,46
SARS-CoV-2, isolaatti USA-WA1/2020	66,7	kopiota/ml	10/10	7	70 %	33,53	0,58
	200		10/10	10	100 %	32,63	1,25
	600		10/10	10	100 %	32,69	0,86

Taulukko 5. NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay -määrityksen vahvistavan LoD-määrityksen positiivisten tulosten havaitsemisasteet – N288, (a) Esikäsittely-työnkulku; (b) Suora työnkulku

(a) Esikäsittely-työnkulku

Kohde/kanta	Taso	Yksikkö	Hyväksyttävien tulosten määrä (n/N)	Positiivisten määrä	Havaitsemis-%	Ct ka	Ct SD
Influenssa A, Idaho/07/2018 (H1N1) pdm09	0,06	TCID ₅₀ /ml	30/30	30	100 %	33,89	0,57
Influenssa A, Wisconsin/505/2018 (H1N1) pdm09	0,5	TCID ₅₀ /ml	30/30	29	96,7 %	33,81	0,44
Influenssa A, Singapore/INIFMIH-16-0019/2016 (H3N2)	0,5	TCID ₅₀ /ml	30/30	30	100 %	33,17	0,47
Influenssa A, Hong Kong/2671/2019 (H3N2)	0,5	TCID ₅₀ /ml	30/30	29	96,7 %	33,77	0,52
Influenssa B, Hong Kong/286/2017 (Victoria)	0,03	TCID ₅₀ /ml	29/30	29	100 %	32,32	1,09
Influenssa B, Colorado/6/2017 (Victoria)	0,01	TCID ₅₀ /ml	30/30	29	96,7 %	34,50	0,68
Influenssa B, Florida/78/2015 (Victoria)	0,25	TCID ₅₀ /ml	30/30	30	100 %	33,83	0,44
Influenssa B, Phuket/3073/2013 (Yamagata)	1	TCID ₅₀ /ml	29/30	29	100 %	33,04	0,69
RSV A2	0,5	TCID ₅₀ /ml	30/30	29	96,7 %	32,17	1,23
RSV B (WV/14617/85)	0,05	TCID ₅₀ /ml	30/30	30	100 %	32,39	0,41
SARS-CoV-2, WHO:n 1. kansainvälinen standardi	150	IU/ml	30/30	30	100 %	33,63	0,61
SARS-CoV-2, isolaatti USA-WA1/2020	150	kopiota/ml	29/30	28	96,6 %	33,59	1,01

(b) Suora työnkulku

Kohde/kanta	Taso	Yksikkö	Hyväksyttävien tulosten määrä (n/N)	Positiivisten määrä	Havaitsemis-%	Ct ka	Ct SD
Influenssa A, Idaho/07/2018 (H1N1) pdm09	0,06	TCID ₅₀ /ml	30/30	30	100 %	33,92	0,69
Influenssa A, Wisconsin/505/2018 (H1N1) pdm09	0,5	TCID ₅₀ /ml	30/30	30	100 %	33,75	0,57
Influenssa A, Singapore/INIFMIH-16-0019/2016 (H3N2)	0,5	TCID ₅₀ /ml	30/30	30	100 %	32,96	0,48
Influenssa A, Hong Kong/2671/2019 (H3N2)	0,5	TCID ₅₀ /ml	30/30	30	100 %	33,67	0,48
Influenssa B, Hong Kong/286/2017 (Victoria)	0,03	TCID ₅₀ /ml	29/30	28	96,6 %	31,74	1,19
Influenssa B, Colorado/6/2017 (Victoria)	0,0033	TCID ₅₀ /ml	10/10	8	80 %	34,88	0,95
	0,01	TCID ₅₀ /ml	30/30	30	100 %	34,22	0,51
Influenssa B, Florida/78/2015 (Victoria)	0,25	TCID ₅₀ /ml	30/30	30	100 %	33,55	0,38
Influenssa B, Phuket/3073/2013 (Yamagata)	0,75	TCID ₅₀ /ml	30/30	30	100 %	33,33	0,74
RSV A2	1,25	TCID ₅₀ /ml	30/30	29	96,7 %	31,87	0,95
RSV B (WV/14617/85)	0,05	TCID ₅₀ /ml	30/30	29	96,7 %	32,46	0,72
SARS-CoV-2, WHO:n 1. kansainvälinen standardi	150	IU/ml	30/30	29	96,7 %	33,78	0,77
SARS-CoV-2, isolaatti USA-WA1/2020	200	kopiota/ml	30/30	30	100 %	34,18	0,83

Taulukko 6. NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay -määrityksen LoD-arvon havaitsemisvahvistuksen positiiviset havaitsemisasteet – N96, (a) Esikäsittely-työnkulku, (b) suora työnkulku

(a) Esikäsittely-työnkulku

Kohde/kanta	Taso	Yksikkö	Hyväksyttävien tulosten määrä (n/N)	Positiivisten määrä	Havaitsemis-%	Ct ka	Ct SD
Influenssa A, Idaho/07/2018 (H1N1) pdm09	0,06	TCID ₅₀ /ml	30/30	30	100 %	33,05	0,81
Influenssa A, Wisconsin/505/2018 (H1N1) pdm09	0,5	TCID ₅₀ /ml	30/30	29	96,7 %	33,53	0,75
Influenssa A, Singapore/INIFMIH-16-0019/2016 (H3N2)	0,5	TCID ₅₀ /ml	30/30	29	96,7 %	32,33	1,11
Influenssa A, Hong Kong/2671/2019 (H3N2)	0,5	TCID ₅₀ /ml	30/30	30	100 %	32,98	0,96
Influenssa B, Hong Kong/286/2017 (Victoria)	0,03	TCID ₅₀ /ml	30/30	29	96,7 %	32,75	0,69
Influenssa B, Colorado/6/2017 (Victoria)	0,0033	TCID ₅₀ /ml	10/10	4	40 %	34,75	0,58
	0,01	TCID ₅₀ /ml	30/30	30	100 %	33,91	0,75
Influenssa B, Florida/78/2015 (Victoria)	0,25	TCID ₅₀ /ml	30/30	29	96,7 %	33,25	0,97
Influenssa B, Phuket/3073/2013 (Yamagata)	1	TCID ₅₀ /ml	30/30	29	96,7 %	33,21	0,96
RSV A2	0,5	TCID ₅₀ /ml	29/30	28	96,6 %	32,39	1,10
RSV B (WV/14617/85)	0,05	TCID ₅₀ /ml	30/30	30	100 %	32,06	0,76
SARS-CoV-2, WHO:n 1. kansainvälinen standardi	150	IU/ml	30/30	29	96,7 %	33,79	0,67
SARS-CoV-2, isolaatti USA-WA1/2020	150	kopiota/ml	30/30	29	96,7 %	33,59	1,05

(b) Suora työnkulku

Kohde/kanta	Taso	Yksikkö	Hyväksyttävien tulosten määrä (n/N)	Positiivisten määrä	Havaitsemis-%	Ct ka	Ct SD
Influenssa A, Idaho/07/2018 (H1N1) pdm09	0,06	TCID ₅₀ /ml	30/30	30	100 %	33,42	0,54
Influenssa A, Wisconsin/505/2018 (H1N1) pdm09	0,5	TCID ₅₀ /ml	30/30	30	100 %	33,35	1,10
Influenssa A, Singapore/INIFMIH-16-0019/2016 (H3N2)	0,5	TCID ₅₀ /ml	30/30	30	100 %	32,17	1,24
Influenssa A, Hong Kong/2671/2019 (H3N2)	0,5	TCID ₅₀ /ml	30/30	30	100 %	33,22	0,50
Influenssa B, Hong Kong/286/2017 (Victoria)	0,03	TCID ₅₀ /ml	30/30	30	100 %	32,78	0,56
Influenssa B, Colorado/6/2017 (Victoria)	0,01	TCID ₅₀ /ml	30/30	30	100 %	34,21	0,50
Influenssa B, Florida/78/2015 (Victoria)	0,25	TCID ₅₀ /ml	30/30	30	100 %	33,41	0,65
Influenssa B, Phuket/3073/2013 (Yamagata)	0,75	TCID ₅₀ /ml	30/30	29	96,7 %	33,36	1,04
RSV A2	1,25	TCID ₅₀ /ml	30/30	29	96,7 %	32,29	0,99
RSV B (WV/14617/85)	0,05	TCID ₅₀ /ml	30/30	30	100 %	32,17	0,75
SARS-CoV-2, WHO:n 1. kansainvälinen standardi	150	IU/ml	30/30	29	96,7 %	33,50	0,78
SARS-CoV-2, isolaatti USA-WA1/2020	200	kopiota/ml	29/30	29	100 %	34,45	0,39

Nämä tasot hyväksyttiin NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay määrittymisen LoD-arvoiksi NeuMoDx System järjestelmissä, mistä on yhteenvedo taulukossa 7.

Taulukko 7. Yhteenvedo havaitsemisrajatutkimuksesta

Kohde	Kanta	Havaitsemisraja		
		Esikäsitellyt-työnkulku	Suora työnkulku	Yksikkö
Influenssa A – H1N1	Idaho/07/2018 (H1N1) pdm09	0,06	0,06	TCID ₅₀ /ml
	Wisconsin/505/2018 (H1N1) pdm09	0,5	0,5	
Influenssa A – H3N2	Singapore/INIFMIH-16-0019/2016 (H3N2)	0,5	0,5	
	Hong Kong/2671/2019 (H3N2)	0,5	0,5	
Influenssa B – Victoria-kanta	Hong Kong/286/2017	0,03	0,03	
	Colorado/6/2017	0,01	0,01	
	Florida/78/2015	0,25	0,25	
Influenssa B – Yamagata-kanta	Phuket/3073/2013	1	0,75	
RSV A	A2	0,5	1,25	
RSV B	(WV/14617/85)	0,05	0,05	
SARS-CoV-2	WHO:n 1. kansainvälinen standardi	150	150	IU/ml
	Isolaatti USA-WA1/2020	150	200	kopiota/ml

Kohdeorganismien kilpaileva interferenssi: influenssa A, influenssa B, RSV ja SARS-CoV-2

NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay määrittymisen kilpaileva interferenssi arvioitiin käyttämällä viruskohdepaneeleja, joita lisättiin UVT-aineeseen kerättyihin kliinisiin negatiivisiin nenänielunäytteisiin. Kymmenessä paneelissa oli yhtä tai kahta kohdetta pitoisuus, joka oli lähellä kohteen havaitsemisrajaa (3–10X LoD), ja yhtä, yhteisinfektiota kuvastavaa kohdetta $\geq 1E5$ kopiota/ml. Yhdennessätoista paneelissa oli jokaista neljää kohdetta 2X LoD-pitoisuus. Kahden tai kolmen viruksen läsnäolo vaihtelevilla pitoisuuksilla samassa näytteessä ja niiden vaikutukset analyttiseen herkkyyteen on esitetty taulukossa 8.

Influenssa A- ja RSV A -negatiiviset tulokset on katsottava oletetuiksi näytteissä, joista on saatu positiivinen SARS-CoV-2-tulos, ja RSV-negatiiviset tulokset on katsottava oletetuiksi näytteissä, joista on saatu positiivinen influenssa A -tulos. Kilpailevan interferenssin tutkimukset osoittivat, että SARS-CoV-2-virus, kun sitä oli läsnä vähintään pitoisuutena $1E5$ kopiota/ml, voi estää influenssa A:n ja RSV A:n RNA:n havaitsemisen ja monistamisen silloin, kun läsnä on enintään $1,5$ TCID₅₀/ml influenssa A:ta tai $6,5$ TCID₅₀/ml RSV A:ta. Tämä saattaa johtaa virheellisiin negatiivisiin tuloksiin. Lisäksi kun influenssa A -virusta on läsnä vähintään pitoisuus $1E5$ kopiota/ml, se voi estää RSV A -viruksen RNA:n havaitsemisen ja monistamisen, jos RSV A:ta on läsnä korkeintaan $3,75$ TCID₅₀/ml. Tämä voi johtaa virheellisiin negatiivisiin tuloksiin RSV:n osalta. Jos epäillään samanaikaista influenssa A- ja RS-virusinfektiota näytteissä, joista on saatu positiivinen SARS-CoV-2-tulos, tai jos epäillään samanaikaista RS-virusinfektiota näytteissä, joista on saatu positiivinen influenssa A -tulos, näyte on testattava uudelleen toisella FDA:n hyväksymällä tai valtuuttamalla influenssa- tai RSV-testillä siinä tapauksessa, että influenssa- tai RS-viruksen havaitseminen muuttaisi kliinistä hoitoa.

Taulukko 8. Yhteenveto kilpailevan interferenssin tutkimuksesta

Paneeli	Kohde	Paneelin taso	Tavoitepit.	Hyväksyttäviä tuloksia	Positiivisten määrä	Havaitsemis-%
1	Influenssa A	3X	1,5 TCID ₅₀ /ml	24	24	100 %
	RSV A	3X	3,75 TCID ₅₀ /ml	24	23	96 %
	Influenssa B	Korkea	1E5 kopiota/ml	24	24	100 %
2 (ajo 1)	Influenssa A	3X	1,5 TCID ₅₀ /ml	24	19	79 %
	RSV A	3X	3,75 TCID ₅₀ /ml	24	8	33 %
	SARS-CoV-2	Korkea	1E5 kopiota/ml	24	24	100 %
2 (ajo 2)	Influenssa A	5X	2,5 TCID ₅₀ /ml	24	24	100 %
	RSV A	5X	6,25 TCID ₅₀ /ml	24	16	67 %
	SARS-CoV-2	Korkea	1E5 kopiota/ml	24	24	100 %
2 (ajo 3)	Influenssa A	5X	2,5 TCID ₅₀ /ml	24	24	100 %
	RSV A	10X	12,5 TCID ₅₀ /ml	24	24	100 %
	SARS-CoV-2	Korkea	1E5 kopiota/ml	24	24	100 %
3	Influenssa A	3X	1,5 TCID ₅₀ /ml	24	24	100 %
	SARS-CoV-2	3X	450 IU/ml	24	24	100 %
	RSV B	Korkea	1E5 kopiota/ml	24	24	100 %
4	Influenssa B	3X	0,75 TCID ₅₀ /ml	24	24	100 %
	RSV B	3X	0,15 TCID ₅₀ /ml	24	24	100 %
	Influenssa A	Korkea	1E5 kopiota/ml	24	24	100 %
5	Influenssa B	3X	0,75 TCID ₅₀ /ml	24	24	100 %
	RSV B	3X	0,15 TCID ₅₀ /ml	24	24	100 %
	SARS-CoV-2	Korkea	1E5 kopiota/ml	24	24	100 %
6	Influenssa B	3X	0,75 TCID ₅₀ /ml	24	24	100 %
	RSV B	Korkea	1E5 kopiota/ml	24	24	100 %
7	SARS-CoV-2	3X	450 IU/ml	24	24	100 %
	Influenssa A	Korkea	1E5 kopiota/ml	24	24	100 %
8	SARS-CoV-2	3X	450 IU/ml	24	24	100 %
	Influenssa B	Korkea	1E5 kopiota/ml	24	24	100 %
9 (ajo 1)	RSV A	3X	3,75 TCID ₅₀ /ml	24	20	83 %
	Influenssa A	Korkea	1E5 kopiota/ml	24	24	100 %
9 (ajo 2)	RSV A	5X	6,25 TCID ₅₀ /ml	24	23	96 %
	Influenssa A	Korkea	1E5 kopiota/ml	24	24	100 %
10	RSV B	3X	0,15 TCID ₅₀ /ml	24	23	96 %
	Influenssa B	Korkea	1E5 kopiota/ml	24	24	100 %
11	Influenssa A	2X	1 TCID ₅₀ /ml	24	24	100 %
	Influenssa B	2X	0,5 TCID ₅₀ /ml	24	24	100 %
	RSV B	2X	0,1 TCID ₅₀ /ml	24	24	100 %
	SARS-CoV-2	2X	300 IU/ml	24	24	100 %

Analyttinen reaktiivisuus ja inklusiivisuus

NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay määrittämisen analyttinen reaktiivisuus arvioitiin useita influenssa A viruksen, influenssa B viruksen, RS-virusten ja SARS-CoV-2-viruksen, kantoja/isolaatteja kohtaan. Jokaisen kannan/isolaatin reaktiivisuus määritettiin kahdessa osassa. Kunkin kohteen reaktiivisuustasojen alustava arvio tehtiin jokaisella yksittäisellä kohteen kannalla, ja kannat testattiin kolmella pitoisuudella simuloitussa nenänielunäytematriksissa (3000 kappaletta ihmisen epiteelisoluja per ml UVT-ainetta). Katso taulukko 9. Toisessa osassa pienin pitoisuus, jolla positiivisille tuloksille saatiin 100 prosentin aste vaiheessa 1, vahvistettiin reaktiivisuustasoksi testaamalla vähintään 20 replikaattia. Katso taulukko 10. Testiin sisällytettiin 14 influenssa A -kanta, 6 influenssa B -kanta, 1 RSV A -isolaatti, 1 RSV B -isolaatti ja 6 SARS-CoV-2-isolaattia.

Taulukko 9. Influenssa A-, influenssa B-, RSV A-, RSV B- ja SARS-CoV-2-kannat – alustava reaktiivisuustason analyysi

Alustava analyysi					
Kohde	Kanta		Testatut määrät	# Hyväksyttäviä tuloksia	% Pos
Influenssa A	H1N1	Brisbane/02/2018	0,5 TCID ₅₀ /ml	8	75,0 %
			1,5 TCID ₅₀ /ml	8	100 %
			4,5 TCID ₅₀ /ml	7	100 %
		Guangdong-Moanan/SWL 1536/2019	0,33 TCID ₅₀ /ml	8	87,5 %
			1 TCID ₅₀ /ml	8	100 %
			3 TCID ₅₀ /ml	8	100 %
		Michigan/272/2017 (H1N1)pdm09	0,17 TCID ₅₀ /ml	6	50 %
			0,5 TCID ₅₀ /ml	6	100 %
			1,5 TCID ₅₀ /ml	6	100 %
		A/Iowa/53/2015 (H1N1)pdm09	0,33 TCID ₅₀ /ml	8	87,5 %
			1 TCID ₅₀ /ml	8	100 %
			3 TCID ₅₀ /ml	8	100 %
		A/Bangladesh/3002/2015 (H1N1)pdm09	3,3 CEID ₅₀ /ml	8	62,5 %
			10 CEID ₅₀ /ml	8	87,5 %
			30 CEID ₅₀ /ml	8	100 %
	H3N2	Switzerland/9715293/2013 (H3N2)	0,17 TCID ₅₀ /ml	8	87,5 %
			0,5 TCID ₅₀ /ml	8	100 %
			1,5 TCID ₅₀ /ml	8	100 %
		Hong Kong/4801/2014 (H3N2)	0,15 TCID ₅₀ /ml	7	28,6 %
			0,5 TCID ₅₀ /ml	8	100 %
			1,5 TCID ₅₀ /ml	8	100 %
		Kansas/14/2017 (H3N2)	2,67 TCID ₅₀ /ml	8	50 %
			8 TCID ₅₀ /ml	8	87,5 %
			24 TCID ₅₀ /ml	7	100 %
		A/Wisconsin/04/2018 (H3N2)	3,3 CEID ₅₀ /ml	6	83,3 %
			10 CEID ₅₀ /ml	6	100 %
			30 CEID ₅₀ /ml	6	100 %
		A/California/02/2014 (H3N2)	0,01 TCID ₅₀ /ml	8	85,7 %
			0,03 TCID ₅₀ /ml	8	100 %
			0,1 TCID ₅₀ /ml	7	100 %
	0,33 TCID ₅₀ /ml		8	100 %	
	1 TCID ₅₀ /ml		8	100 %	
	H2N2	A2/Japan/305/57 (H2N2)	3 TCID ₅₀ /ml	7	100 %
			10,87 pg/ml ¹	8	100 %
			32,6 pg/ml ¹	8	87,5 %
	H5N2	A/Duck/Pennsylvania/10218/84 (H5N2)	97,8 pg/ml ¹	7	100 %
			8 pg/ml ¹	8	100 %
			25 pg/ml ¹	8	100 %
	H7N9	A/Anhui/1/2013 (H7N9)	75 pg/ml ¹	7	100 %
			1:3E5 ¹	8	50 %
1:1E5 ¹			7	87,5 %	
H10N7	A/Chick/Germany/N/49 (H10N7)	1:3.3E4 ¹	8	100 %	
		22,67 pg/ml ¹	8	100 %	
		68 pg/ml ¹	8	100 %	
Influenssa B	Victoria Lineage	Malaysia/2506/2004 (Victoria)	204 pg/ml ¹	8	100 %
			1 TCID ₅₀ /ml	8	100 %
			3 TCID ₅₀ /ml	8	100 %
		Washington/02/2019 (Victoria)	9 TCID ₅₀ /ml	8	100 %
			2,5 CEID ₅₀ /ml	8	25,0 %
			5 CEID ₅₀ /ml	8	87,5 %
		B/Maryland/15/2016 (Victoria)	15 CEID ₅₀ /ml	8	100 %
			0,01 TCID ₅₀ /ml	12	91,7 %
			0,03 TCID ₅₀ /ml	8	100 %
0,1 TCID ₅₀ /ml	8	100 %			
0,33 TCID ₅₀ /ml	16	100 %			

Alustava analyysi						
Kohde	Kanta		Testatut määrät	# Hyväksyttäviä tuloksia	% Pos	
Influenssa B (jatkuu)	Yamagata Lineage		1 TCID ₅₀ /ml	8	100 %	
			3 TCID ₅₀ /ml	8	100 %	
		Wisconsin/1/2010 (Yamagata)	0,17 CEID ₅₀ /ml	8	75,0 %	
			0,5 CEID ₅₀ /ml	8	100%	
			1,5 CEID ₅₀ /ml	8	100%	
			0,06 CEID ₅₀ /ml	8	25,0%	
			0,19 CEID ₅₀ /ml	8	87,5%	
		B/Utah/09/2014 (Yamagata Lineage)	0,56 CEID ₅₀ /ml	7	85,7%	
			1,7 CEID ₅₀ /ml	6	100%	
			5 CEID ₅₀ /ml	6	100%	
			15 CEID ₅₀ /ml	6	100%	
		B/Oklahoma/10/2018 (NA D197N) (Yamagata)	0,33 TCID ₅₀ /ml	8	25,0%	
			1 TCID ₅₀ /ml	8	87,5%	
3 TCID ₅₀ /ml	8		100 %			
RSV	RSVA	A (pitkä)	0,67 pfu/ml	8	37,5 %	
			2 pfu/ml	8	100 %	
			6 pfu/ml	7	100 %	
	RSVB	B (9320)	0,03 pfu/ml	8	12,5 %	
			0,1 pfu/ml	8	87,5 %	
			0,3 pfu/ml	8	100 %	
SARS-CoV-2	USA/CA-Stanford-15_S02/2021 (Kappa, B.1.617.1)		0,06 TCID ₅₀ /ml	8	0 %	
			0,17 TCID ₅₀ /ml	8	12,5 %	
			0,5 TCID ₅₀ /ml	8	37,5%	
			1,5 TCID ₅₀ /ml	8	87,5%	
			4,5 TCID ₅₀ /ml	8	100 %	
			13,5 TCID ₅₀ /ml	8	100%	
			USA/CA_CDC_5574/2020 (Alpha, B.1.1.7)	0,006 TCID ₅₀ /ml	8	62,5%
				0,02 TCID ₅₀ /ml	8	87,5%
				0,06 TCID ₅₀ /ml	8	100%
				0,17 TCID ₅₀ /ml	7	100%
				0,5 TCID ₅₀ /ml	7	100 %
				1,5 TCID ₅₀ /ml	7	100 %
			Japan/TY7-503/2021 (Gamma, Brazil P.1)	0,002 TCID ₅₀ /ml	8	62,5%
				0,006 TCID ₅₀ /ml	8	100%
				0,02 TCID ₅₀ /ml	8	100%
	0,06 TCID ₅₀ /ml	8		100%		
	0,17 TCID ₅₀ /ml	8		100%		
	0,5 TCID ₅₀ /ml	8		100 %		
	USA/PHC658/2021 (Delta, B.1.617.2)	0,001 TCID ₅₀ /ml	8	37,5%		
		0,004 TCID ₅₀ /ml	8	87,5%		
		0,013 TCID ₅₀ /ml	8	100%		
		0,04 TCID ₅₀ /ml	8	100%		
		0,11 TCID ₅₀ /ml	8	100%		
		0,33 TCID ₅₀ /ml	4	100 %		
	Italy-INMI1	7,44 kopiota/ml ¹	8	37,5 %		
		22,33 kopiota/ml ¹	8	87,5 %		
		67 kopiota/ml ¹	8	100 %		
		200 kopiota/ml ¹	8	100 %		
		600 kopiota/ml ¹	8	100 %		
	Isolaatti Hong Kong/VM20001061/2020	7,44 kopiota/ml ¹	8	25,0 %		
22,33 kopiota/ml ¹		8	87,5 %			
67 kopiota/ml ¹		7	100 %			
200 kopiota/ml ¹		7	100 %			
600 kopiota/ml ¹		7	100 %			

¹Nämä variantit toimitettiin vain kokonais-RNA kvantifioituna, mikä sisältää sekä viruksen RNA:n että isäntäsolun RNA:n.

Taulukko 10. Influenssa A-, influenssa B-, RSV A-, RSV B- ja SARS-CoV-2-kannat – reaktiivisuustason vahvistus

Vahvistus					
Kohde	Kanta		Taso	# Hyväksyttäviä tuloksia	% Pos
Influenssa A	H1N1	Brisbane/02/2018	1,0 TCID ₅₀ /ml	23	91,3%
			1,5 TCID ₅₀ /ml	23	100 %
		Guangdong-Moanan/SWL 1536/2019	0,5 TCID ₅₀ /ml	23	82,6 %
			1,0 TCID ₅₀ /ml	24	100 %
			0,5 TCID ₅₀ /ml	24	100 %
			0,33 TCID ₅₀ /ml	24	85,7%
	A/Iowa/53/2015 (H1N1)pdm09	0,67 TCID ₅₀ /ml	24	95,2 %	
	A/Bangladesh/3002/2015 (H1N1)pdm09	10 CEID ₅₀ /ml	24	100%	
	H3N2	Switzerland/9715293/2013 (H3N2)	0,25 TCID ₅₀ /ml	24	87,0 %
			0,5 TCID ₅₀ /ml	24	100 %
		Hong Kong/4801/2014 (H3N2)	0,5 TCID ₅₀ /ml	23	91,3 %
			1,0 TCID ₅₀ /ml	23	95,7 %
		Kansas/14/2017 (H3N2)	12 TCID ₅₀ /ml	23	100 %
		A/Wisconsin/04/2018 (H3N2)	5 CEID ₅₀ /ml	23	91,3%
	10 CEID ₅₀ /ml		23	100%	
	A/California/02/2014 (H3N2)	0,01 TCID ₅₀ /ml	24	91,7%	
		0,03 TCID ₅₀ /ml	24	100 %	
	H2N2	A2/Japan/305/57 (H2N2)	10,87 pg/ml ¹	24	100 %
H5N2	A/Duck/Pennsylvania/10218/84 (H5N2)	2 pg/ml ¹	24	83,3 %	
		4 pg/ml ¹	23	100 %	
H7N9	A/Anhui/1/2013 (H7N9)	8 pg/ml ¹	23	100 %	
		1:3.3E4 ¹	24	95,7 %	
H10N7	A/Chick/Germany/N/49 (H10N7)	7,6 pg/ml ¹	23	73,9 %	
		22,67 pg/ml ¹	23	100 %	
Influenssa B	Victoria Lineage	Malaysia/2506/2004 (Victoria)	1 TCID ₅₀ /ml	23	95,7%
		Washington/02/2019 (Victoria)	5 CEID ₅₀ /ml	24	95,8%
			10 CEID ₅₀ /ml	24	100%
		B/Maryland/15/2016 (Victoria)	0,01 TCID ₅₀ /ml	23	83,3 %
	0,03 TCID ₅₀ /ml		24	100 %	
	Yamagata Lineage	Wisconsin/1/2010 (Yamagata)	0,05 CEID ₅₀ /ml	24	100%
		B/Utah/09/2014 (Yamagata Lineage)	0,56 TCID ₅₀ /ml	24	87,0 %
			1,5 TCID ₅₀ /ml	24	100 %
		B/Oklahoma/10/2018 (NA D197N) (Yamagata)	0,75 TCID ₅₀ /ml	24	87,5%
			1,5 TCID ₅₀ /ml	20	95,0 %
3,0 TCID ₅₀ /ml		24	100 %		
RSV	RSVA	A (pitkä)	2 pfu/ml	24	91,7 %
			4 pfu/ml	24	95,8 %
	RSVB	B (9320)	0,15 pfu/ml	24	100 %
			0,3 pfu/ml	21	100 %
SARS-CoV-2		USA/CA-Stanford-15_S02/2021 (Kappa, B.1.617.1)	1,5 TCID ₅₀ /ml	24	100%
			3 TCID ₅₀ /ml	24	100%
			4,5 TCID ₅₀ /ml	24	100%
		USA/CA_CDC_5574/2020 (Alpha, B.1.1.7)	0,02 TCID ₅₀ /ml	24	95,8%
			0,06 TCID ₅₀ /ml	24	100%
		Japan/TY7-503/2021 (Gamma, Brazil P.1)	0,006 TCID ₅₀ /ml	24	95,8%
		USA/PHC658/2021 (Delta, B.1.617.2)	0,006 TCID ₅₀ /ml	24	87,5%
			0,013 TCID ₅₀ /ml	24	100 %
		Italy-INMI1	22 kopiota/ml ¹	24	95,8 %
			67 kopiota/ml ¹	24	100 %
		Isolaatti Hong Kong/VM20001061/2020	22 kopiota/ml ¹	24	57,1 %
			67 kopiota/ml ¹	24	100 %

¹Nämä variantit toimitettiin vain kokonais-RNA kvantifioituna, mikä sisältää sekä viruksen RNA:n että isäntäsolun RNA:n.

NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay määrittämisen reaktiivisuus SARS-CoV-2-viruksen eri kliinisten isolaattien havaitsemisessa osoitettiin määrittämisen alukkeiden ja koetinten *in silico* analyysillä kaikkiin GenBank-kannassa (marraskuusta 2021 lähtien) saatavilla olleisiin sekvensseihin verrattuna NCBI:n verkkopohjaisen Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) työkalun avulla. Tulokset osoittavat, että SARS-CoV-2-alukkeiden ja -koetinten homologisuus on 100 % sekvensseistä yli 98 %:n kanssa. Kaikkiaan alukkeiden ja koetinten homologisuus kaikkien analysoitujen sekvenssien kanssa on > 95 %.

Laboratorion sisäinen toistettavuus

NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay -määrittämisen laboratorion sisäinen toistettavuus määritettiin testaamalla kymmenen näytettä, joihin oli lisätty influenssa A:ta, influenssa B:tä, RSV A:ta, RSV B:tä tai SARS-CoV-2:a yksittäin kahdella tasolla (kohtuullisen positiivinen [5x LoD] ja heikko positiivinen [2x LoD]), sekä yksi negatiivinen paneeli. Paneelit testattiin kolmella NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Test Strip erällä, jotka oli valmistettu GMP:n mukaisesti, kahdella NeuMoDx System järjestelmällä ja kuutena ei-peräkkäisenä päivänä. Paneelin osat valmistettiin simuloituista nenänielunäytteistä, jotka oli valmistettu 3000 ihmisen epiteelisolua/ml sisältäneellä Universal Viral Transport -kuljetusaineella (UVT) ja lisäämällä edustavaa influenssa A-, influenssa B-, RSV A-, RSV B- ja SARS-CoV-2-kantaa. NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Test Strip -testiliuskat ja NeuMoDx Vantage Viral Lysis Buffer (VVLB) -puskuri on tunnistettu tärkeiksi testispesifisiksi reagensseiksi, jotka kykenevät vaikuttamaan määrittämisen suorituskykyyn, ja siksi Esikäsitellyt-työnkulkua käytettiin, jotta VVLB voitiin sisällyttää tutkimukseen. Ct-arvojen keskihajonta NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay määrittämisen kolmen testiliuskaerän ja kahden NeuMoDx Molecular System -järjestelmän sisällä ja välillä oli $\leq 1,2$ ja variaatiokerroin (Coefficient of Variation, CV) $\leq 4,0$ % kaikilla kohteilla, mikä osoitti uusittavuuden olevan erinomainen taulukoiden 11, 12 ja 13 mukaisesti.

Taulukko 11. NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Test Strip -testiliuskojen toistettavuus kaikissa järjestelmissä/erillä/päivinä

Kohde	Kohdetaso	Validi N	Positiivisten prosenttiosuus	Ct ka	SD	%CV
Influenssa A	Keski pos	72	100 %	31,21	0,59	1,9 %
	Heikko pos	72	100 %	32,01	0,58	1,8 %
Influenssa B	Keski pos	72	100 %	31,02	0,39	1,3 %
	Heikko pos	72	100 %	31,88	0,56	1,7 %
RSV A	Keski pos	72	100 %	29,71	0,95	3,2 %
	Heikko pos	72	100 %	30,75	1,18	3,8 %
RSV B	Keski pos	72	100 %	28,43	0,53	1,9 %
	Heikko pos	72	100 %	29,45	0,56	1,9 %
SARS-CoV-2	Keski pos	72	100 %	32,70	0,51	1,5 %
	Heikko pos	72	100 %	33,68	0,56	1,7 %
Todellinen negatiivinen		72	0 %	Ei oleellinen	Ei oleellinen	Ei oleellinen

Taulukko 12. NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Test Strip -testiliuskojen toistettavuus järjestelmittäin

Paneeli		N0000096					N000012				
Kohde	Kohdetaso	Validi N	Positiivisten prosenttiosuus	Ct ka	SD	%CV	Validi N	Positiivisten prosenttiosuus	Ct ka	SD	%CV
Influenssa A	Keski pos	36	100 %	31,37	0,66	2,1 %	36	100 %	31,05	0,46	1,5 %
	Heikko pos	36	100 %	32,07	0,65	2,0 %	36	100 %	31,95	0,51	1,6 %
Influenssa B	Keski pos	36	100 %	31,10	0,40	1,3 %	36	100 %	30,94	0,37	1,2 %
	Heikko pos	36	100 %	31,84	0,57	1,8 %	36	100 %	31,91	0,55	1,7 %
RSV A	Keski pos	36	100 %	29,94	0,97	3,2 %	36	100 %	29,49	0,89	3,0 %
	Heikko pos	36	100 %	30,93	1,19	3,8 %	36	100 %	30,57	1,16	3,8 %
RSV B	Keski pos	36	100 %	28,60	0,58	2,0 %	36	100 %	28,26	0,42	1,5 %
	Heikko pos	36	100 %	29,60	0,53	1,8 %	36	100 %	29,29	0,56	1,9 %
SARS-CoV-2	Keski pos	36	100 %	32,80	0,56	1,7 %	36	100 %	32,61	0,43	1,3 %
	Heikko pos	36	100 %	33,83	0,64	1,9 %	36	100 %	33,52	0,42	1,2 %
Todellinen negatiivinen		36	0 %	Ei oleellinen	Ei oleellinen	Ei oleellinen	36	0 %	Ei oleellinen	Ei oleellinen	Ei oleellinen

Taulukko 13. NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Test Strip -testiliuskojen toistettavuus reagenssierittäin

Paneeli		Erä 1				Erä 2				Erä 3			
Kohde	Kohdetaso	Validi N	Ct ka	SD	%CV	Validi N	Ct ka	SD	%CV	Validi N	Ct ka	SD	%CV
Influenssa A	Keski pos	24	31,06	0,38	1,2 %	24	31,49	0,62	2,0 %	24	31,08	0,65	2,1 %
	Heikko pos	24	32,02	0,59	1,8 %	24	32,18	0,50	1,6 %	24	31,82	0,61	1,9 %
Influenssa B	Keski pos	24	31,05	0,39	1,2 %	24	31,08	0,47	1,5 %	24	30,94	0,29	0,9 %
	Heikko pos	24	31,93	0,36	1,1 %	24	32,01	0,77	2,4 %	24	31,69	0,42	1,3 %
RSV A	Keski pos	24	29,04	0,71	2,4 %	24	30,40	0,66	2,2 %	24	29,69	0,94	3,2 %
	Heikko pos	24	31,53	0,50	1,6 %	24	29,45	0,79	2,7 %	24	31,25	0,87	2,8 %
RSV B	Keski pos	24	28,65	0,54	1,9 %	24	28,29	0,52	1,8 %	24	28,35	0,47	1,7 %
	Heikko pos	24	29,31	0,48	1,6 %	24	29,46	0,64	2,2 %	24	29,57	0,55	1,8 %
SARS-CoV-2	Keski pos	24	32,82	0,43	1,3 %	24	32,70	0,56	1,7 %	24	32,59	0,50	1,5 %
	Heikko pos	24	33,42	0,58	1,7 %	24	33,80	0,57	1,7 %	24	33,81	0,47	1,4 %
Todellinen negatiivinen		24	Ei oleellinen	Ei oleellinen	Ei oleellinen	24	Ei oleellinen	Ei oleellinen	Ei oleellinen	24	Ei oleellinen	Ei oleellinen	Ei oleellinen

Kliininen suorituskyky

NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay -määrityksen kliinisiä suorituskykyominaisuuksia selvitettiin sisäisessä retrospektiivisessä menetelmien vertailututkimuksessa nenänielun (Nasopharyngeal, NP) limakalvonäytteillä, jotka saatiin neljästä maantieteelliseltä sijainniltaan erilaisesta kliinisestä laboratoriosta. Tutkimuksessa käytettiin myös kliinisten SARS-CoV-2-positiivisten näytteiden laimennoksia, joilla osoitettiin kliininen herkkyys LoD-rajaa lähellä.

Jäännösnenänielunäytteet muutettiin nimettömiksi ja niille annettiin yksilöivä tunnusnumero toimituslaboratorion mukaan. Samalla laadittiin luottamuksellinen luettelo, jossa potilastunnus yhdistettiin tutkimusta varten nimettömiksi muutettuihin näytteisiin. Tutkimukseen kerättiin yhteensä 747 yksittäistä NP-näytettä. Kaikki näytteet käsiteltiin sekä suoralla että esikäsitteilytyönkululla, jolloin saatiin yhteensä 739 kelvollista ja 8 epäkelvollista tulosta suoralla työnkululla ja 736 hyväksyttävää ja 11 epäkelvollista tulosta esikäsitteilytyönkululla. Näistä hyväksyttävistä näytteistä 121 varattiin yksinomaan influenssa A-, influenssa B- ja RSV-kohteiden arviointiin. Näistä näytteistä 54 oli influenssa A -positiivisia, 34 influenssa B -positiivisia ja 33 RSV-positiivisia näytteitä. Tässä 121 näytteen kohortissa kaikkien kolmen mielenkiinto kohteen tulokset saatiin kliinisiltä toimituslaboratorioilta. Tästä positiivisten näytteiden kohortista saatiin myös 67 influenssa A -negatiivista tulosta, 87 influenssa B -negatiivista tulosta ja 88 RSV-negatiivista tulosta. Edellä mainittuja negatiivisia tuloksia täydennettiin vielä 59 kliinisellä näytteellä, joilla oli vertailumäärityksen avulla vahvistettu kaikilla neljällä kohteella negatiivinen tulos. SARS-CoV-2-positiivisia näytteitä tunnistettiin yhteensä 106 molemmilla työnkuluilla. Kliiniset SARS-CoV-2-negatiiviset tulokset vahvistettiin hyväksyttävällä NeuMoDx-tuloksella 512 näytteen kohdalla suoralla työnkululla ja 509 näytteen kohdalla esikäsitteilytyönkululla.

Näiden näytteiden testitulannetta ei kerrottu käyttäjälle, joten kyseessä oli ”yksöissokkotutkimus”. Menetelmien vertailututkimuksessa käytettiin laboratorioiden yleisesti käyttämillä FDA- ja CE-vertaishyväksytyillä molekyylibiologisilla laitteilla saatuja tuloksia.

NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay määrityksen tulosten kliininen herkkyys oli 98,1 % molemmilla työnkuluilla influenssa A kohteen osalta ja kliininen spesifisyys 100 % suoralla työnkululla ja 99,2 % esikäsitteilytyönkululla (taulukko 14A). Influenssa B -kohteella kliininen herkkyys oli 97,1% ja kliininen spesifisyys 100% molemmilla työnkuluilla (taulukko 14B). RSV-kohteen tulokset (erottelematta) olivat kliiniseltä herkkyydeltään 97 % molemmilla työnkuluilla ja kliiniseltä spesifisyydeltään 99,3 % suoralla työnkululla ja 98,6 % esikäsitteilytyönkululla (taulukko 14C). SARS-CoV-2-kohteen tulokset olivat kliiniseltä herkkyydeltään 97,2 % molemmilla työnkuluilla ja kliiniseltä spesifisyydeltään 98,4 % suoralla työnkululla ja 98,2 % esikäsitteilytyönkululla (taulukko 14D). Jäljempänä 95 prosentin luottamusvälien (Confidence Interval, CI) ylä- ja alarajat esitetään taulukoissa 14A, 14B, 14C ja 14D. Ne on laskettu Wilsonin menetelmällä ja jatkuvuuskorjauksella.

Taulukko 14A. Yhteenveto kliinisestä suorituskyvystä – NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Test Strip:
Influenssa A viruksen havaitseminen: (a) suora työnkulku ja (b) Esikäsitelly-työnkulku

(a) Suora työnkulku

Influenssa A		FDA- tai CE-vertaishyväksytyn vertailutestin tulos		
		POS	NEG	Yhteensä
NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 testin tulos	POS	53	0	53
	NEG	1	126	127
	Yhteensä	54	126	180
Kliininen herkkyys (influenssa A) = 98,1 % (88,8–99,9 %)				
Kliininen spesifisyys (influenssa A) = 100 % (96,3%–100 %)				

(b) Esikäsitelly-työnkulku

Influenssa A		FDA- tai CE-vertaishyväksytyn vertailutestin tulos		
		POS	NEG	Yhteensä
NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 -testin tulos	POS	53	1	54
	NEG	1	125	126
	Yhteensä	54	126	180
Kliininen herkkyys (influenssa A) = 98,1 % (88,8–99,9 %)				
Kliininen herkkyys (influenssa A) = 99,2 % (95,0%–100 %)				

Taulukko 14B. Yhteenveto kliinisestä suorituskyvystä – NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Test Strip:
influenssa B:n havaitseminen (a) Suora työnkulku ja (b) Esikäsitelly-työnkulku

(a) Suora työnkulku

Influenssa B		FDA- tai CE-vertaishyväksytyn vertailutestin tulos		
		POS	NEG	Yhteensä
NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 testin tulos	POS	33	0	33
	NEG	1	146	147
	Yhteensä	34	146	180
Kliininen herkkyys (influenssa B) = 97,1 % (82,9–99,8 %)				
Kliininen spesifisyys (influenssa B) = 100 % (96,8%–100 %)				

(b) Esikäsitelly-työnkulku

Influenssa B		FDA- tai CE-vertaishyväksytyn vertailutestin tulos		
		POS	NEG	Yhteensä
NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 -testin tulos	POS	33	0	33
	NEG	1	146	147
	Yhteensä	34	146	180
Kliininen herkkyys (influenssa B) = 97,1 % (82,9–99,8 %)				
Kliininen spesifisyys (influenssa B) = 100 % (96,8%–100 %)				

Taulukko 14C. Yhteenveto kliinisestä suorituskyvystä – NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Test Strip:
RS-viruksen havaitseminen: (a) suora työnkulku ja (b) Esikäsitelly-työnkulku

(a) Suora työnkulku

RSV		FDA- tai CE-vertaishyväksytyn vertailutestin tulos		
		POS	NEG	Yhteensä
NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 testin tulos	POS	32	1	33
	NEG	1	146	147
	Yhteensä	33	147	180
Kliininen herkkyys (RSV) = 97,0 % (82,5–99,8 %)				
Kliininen herkkyys (RSV) = 99,3 % (95,7%–100 %)				

(b) Esikäsittely-työnkulku

RSV		FDA- tai CE-vertaishyväksytyn vertailutestin tulos		
		POS	NEG	Yhteensä
NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 testin tulos	POS	32	2	34
	NEG	1	145	146
	Yhteensä	33	147	180
Kliininen herkkyys (RSV) = 97,0 % (82,5–99,8 %)				
Kliininen herkkyys (RSV) = 98,6 % (94,7%–99,8 %)				

Taulukko 14D. Yhteenveto kliinisestä suorituskyvystä – NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Test Strip: SARS-CoV-2-viruksen havaitseminen: (a) suora työnkulku ja (b) Esikäsittely-työnkulku

(a) Suora työnkulku

SARS-CoV-2		FDA- tai CE-vertaishyväksytyn vertailutestin tulos		
		POS	NEG	Yhteensä
NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 -testin tulos	POS	103	8	111
	NEG	3	504	507
	Yhteensä	106	512	618
Kliininen herkkyys (SARS-CoV-2) = 97,2 % (91,3%–99,3 %)				
Kliininen herkkyys (SARS-CoV-2) = 98,4 % (96,8%–99,3 %)				

(b) Esikäsittely-työnkulku

SARS-CoV-2		FDA- tai CE-vertaishyväksytyn vertailutestin tulos		
		POS	NEG	Yhteensä
NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 -testin tulos	POS	103	9	112
	NEG	3	500	503
	Yhteensä	106	509	615
Kliininen herkkyys (SARS-CoV-2) = 97,2 % (91,3%–99,3 %)				
Kliininen herkkyys (SARS-CoV-2) = 98,2 % (96,5%–99,1 %)				

Analyttinen spesifisyys ja ristireaktiivisuus

NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay -määrityksen analyttinen spesifisyys arvioitiin testaamalla 47 organismin paneeli, joka koostui 22 viruskannasta, 24 bakteerikannasta ja 1 hiivakannasta, jotka edustivat tavallisia hengitystiepatogeeniä tai hengitysteissä yleisesti esiintyvää flooraa. Bakteerit ja hiiva testattiin pitoisuudella ~6E6 CFU/ml tai IFU/ml, ellei toisin ole mainittu. Virukset testattiin pitoisuudella 1E5–1E6 TCID₅₀/ml tai kopiota/ml, ellei toisin ole mainittu. Jotta SARS-CoV-2-viruksen mahdollinen ristireaktiivisuus koronavirusheimon (229E, OC43, NL63, MERS ja SARS-1) sekä *Legionella pneumophila* -bakteerin voitiin vahvistaa, tutkimukseen otettiin lisäreplikaatteja (> 20), jotka täyttivät in vitro -diagnostisten lääkinnällisten SARS-CoV-2-laitteiden MDCG-vaatimuksen. NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay -määrityksen analyttinen spesifisyys oli 100 % influenssa A-, influenssa B-, RSV A-, RSV B- ja SARS-CoV-2-viruksen osalta.

Yksi testattavista koronavirusheimon jäsenistä oli HKU1, mutta koska virusta ja genomista RNA:ta ei ollut saatavilla, niiden sijaan testattiin neljä replikaattia synteettistä materiaalia. Mahdollista ristireaktiivisuutta tutkittiin myös NeuMoDx SARS-CoV-2 -alukkeiden ja -koettimen ja GenBank-pankissa julkaistujen HKU1-koronaviruksen genomien välisellä *in silico* -analyysillä. NIH:n NCBI-virustietokannasta saatiin yhteensä 57 HKU1-genomin sekvenssiä. Kaikilla HKU1-sekvensseillä oli vähintään kolme vastaamattomuutta jokaisen NeuMoDx SARS-CoV-2 -alukkeen ja -koettimen kanssa. Läheistä homologiaa ei havaittu. Näin ollen HKU1-koronaviruksen ja NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay -määrityksen välillä ei odoteta olevan ristireaktiivisuutta.

Taulukko 15. Analyttisen spesifisyyden tulokset

Organismi	Pitoisuus	Influenssa A	Influenssa B	RSV	SARS-CoV-2
Adenovirus, tyyppi 1	1E6 TCID ₅₀ /ml	-	-	-	-
Adenovirus, tyyppi 7	5E5 TCID ₅₀ /ml	-	-	-	-
<i>Bordetella pertussis</i> I176	10 ng/ml	-	-	-	-
<i>Candida albicans</i>	6E6 CFU/ml	-	-	-	-
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	10 ng/ml	-	-	-	-
<i>Corynebacterium xerosis</i>	6E6 CFU/ml	-	-	-	-
EBV	1E6 TCID ₅₀ /ml	-	-	-	-
<i>Escherichia coli</i>	6E6 CFU/ml	-	-	-	-
<i>Hemophilus influenzae</i>	6E6 CFU/ml	-	-	-	-
HHV 6A	1E6 kopiota/ml	-	-	-	-
HHV 7	1E6 kopiota/ml	-	-	-	-
HHV 8	1E6 kopiota/ml	-	-	-	-
HSV 1	1E6 kopiota/ml	-	-	-	-
HSV 2	1E6 kopiota/ml	-	-	-	-
Ihmisen koronavirus 229E	1E5 TCID ₅₀ /ml	-	-	-	-
Ihmisen koronavirus HKU1	1E6 kopiota/ml	-	-	-	-
Ihmisen koronavirus NL63	1E4 TCID ₅₀ /ml	-	-	-	-
Ihmisen koronavirus OC43	1E5 TCID ₅₀ /ml	-	-	-	-
Ihmisen enterovirus 68	1E5 TCID ₅₀ /ml	-	-	-	-
Ihmisen metapneumovirus	1E4 TCID ₅₀ /ml	-	-	-	-
Ihmisen parainfluenssa, tyyppi 1	5E5 TCID ₅₀ /ml	-	-	-	-
Ihmisen parainfluenssa, tyyppi 2	5E5 TCID ₅₀ /ml	-	-	-	-
Ihmisen parainfluenssa, tyyppi 3	1E6 TCID ₅₀ /ml	-	-	-	-
Ihmisen rinovirus, tyyppi 1A	5E3 TCID ₅₀ /ml	-	-	-	-
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	6E6 CFU/ml	-	-	-	-
<i>Lactobacillus brevis</i>	6E6 CFU/ml	-	-	-	-
<i>Lactobacillus jensonii</i>	6E6 CFU/ml	-	-	-	-
<i>Lactobacillus lactis</i>	6E6 CFU/ml	-	-	-	-
<i>Legionella pneumophila</i>	6E6 CFU/ml	-	-	-	-
Tuhkarokkovirus	1E4 TCID ₅₀ /ml	-	-	-	-
MERS-koronavirus EMC/2012	1E4 TCID ₅₀ /ml	-	-	-	-
<i>Moraxella catarrhalis</i>	6E6 CFU/ml	-	-	-	-
Sikotautivirus	5E5 TCID ₅₀ /ml	-	-	-	-
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	6E6 CFU/ml	-	-	-	-
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	6E6 CFU/ml	-	-	-	-
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	6E6 CFU/ml	-	-	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i> Sero A	6E6 CFU/ml	-	-	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i> Sero B	6E6 CFU/ml	-	-	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i> Sero C	6E6 CFU/ml	-	-	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i> Sero D	6E6 CFU/ml	-	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6E6 CFU/ml	-	-	-	-
SARS-koronavirus	1E6 TCID ₅₀ /ml	-	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	6E6 CFU/ml	-	-	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6E6 CFU/ml	-	-	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6E6 CFU/ml	-	-	-	-
<i>Streptococcus pyogenes</i>	6E6 CFU/ml	-	-	-	-
<i>Streptococcus salivarius</i>	6E6 CFU/ml	-	-	-	-
Influenssa A, Singapore/INIFMIH-16-0019/2016	3x LoD	+	-	-	-
Influenssa B, Florida/78/2015 (Victoria)	3x LoD	-	+	-	-
RSV A2	3x LoD	-	-	+	-
RSV B (WV/14617/85)	3x LoD	-	-	+	-
SARS-CoV-2, WHO:n 1. kansainvälinen standardi	3x LoD	-	-	-	+
Negatiivinen kontrolli (ei patogeenejä)	Ei oleellinen	-	-	-	-

Taulukko 16. Analyttinen spesifisyys – koronavirusheimo ja *Legionella pneumophila* (> 20 testattua replikaattia)

Organismi	Pitoisuus	SARS-CoV-2
Ihmisen koronavirus NL63	1,00E+04 TCID ₅₀ /ml	-
SARS-koronavirus-1	1,00E+06 pfu/ml	-
MERS-koronavirus EMC/2012	1,00E+04 TCID ₅₀ /ml	-
Ihmisen koronavirus 229E	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml	-
Ihmisen koronavirus OC43	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml	-
<i>Legionella pneumophila</i>	6,00E+06 CFU/ml	-
Positive control (Positiivinen kontrolli): SARS-CoV-2, 1. WHO-standardi	3x LoD	+
Negatiivinen kontrolli (ei patogeenejä)	Ei oleellinen	-

Häiritsevät aineet – kommensaaliorganismit

NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay -määritys testattiin muiden, ei kohteena olevien (mahdollisesti ylähengitysteissä esiintyvien) organismien aiheuttamien häiriöiden varalta arvioimalla määrityksen suorituskykyä pienillä influenssa A-, influenssa B-, RSV A-, RSV B- ja SARS-CoV-2-pitoisuuksilla (~3X LoD), kun näytteessä oli suuria pitoisuuksia edellä taulukossa 15 lueteltuja organismeja. Lisäksi mahdolliset häiriöt SARS-CoV-2-viruksen ja koronavirusheimon (229E, OC43, NL63, MERS ja SARS-1) sekä *Legionella pneumophila* bakteerin välillä (taulukko 16) selvitettiin ottamalla tutkimukseen lisäreplikaatteja (> 20), jotka täyttivät in vitro diagnostisten lääkinnällisten SARS-CoV-2-laitteiden MDCG-vaatimuksen. Näihin näytteisiin lisättiin SARS-CoV-2-virusta määrä, joka oli vain noin 3X LoD, tutkimuksen häiriöosuutta varten. Kaikilla kohteilla havaittiin 100 prosentin havaitsemisaste. Näin ollen minkään kommensaaliorganismin ei havaittu aiheuttavan häiriötä minkään kohteen tunnistukseen.

Häiritsevät aineet – endogeeniset/eksogeeniset

NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay arvioitiin nenänielunäytteiden ottamiseen mahdollisesti liittyvien aineiden aiheuttamien häiriöiden alttiuden varalta. Kliinisiin negatiivisiin nenänielunäytteisiin lisättiin yksittäin influenssa A-, influenssa B-, RSV A-, RSV B- tai SARS-CoV-2-virusta 3-kertainen LoD-pitoisuus, ja ne käsiteltiin taulukossa 17 ilmoitettujen aineiden läsnäollessa ja poissaollessa. Millään testaukseen sisällytetyllä aineella ei ollut haitallista vaikutusta määrityksen suorituskykyyn minkään kohteen osalta.

Taulukko 17. Häiriön aiheuttamisen varalta testatut aineet

Aine	Kuvaus / vaikuttava aine	Pitoisuus*	
Eksogeeninen	Neo-Synephrine	Fenyyliefriini	15 % v/v
	Nenägeeli – Ayr Saline -nenägeeli	Natriumkloridi ja säilöntäaineet	15 % v/v
	Homeopaattinen allergianhoitovalmiste – Similasan	Cardiospermum, sabadilli, Luffa operculata, Galphimia glauca	15 % v/v
	Nature's Bounty Zinc	Sinkkiglukonaatti	0,1 mg/ml
	Suun kautta annettava puudutusaine/kipulääke – Oragel	Bentsokaiini, bentsalkoniumkloridi	1 % v/v
	Nenäsuihke – Afrin	Oksimetatsoliini	15 % w/v
	Nenäsuihke – Zicam	<i>Luffa operculata</i> , <i>Galphimia glauca</i> , Histaminum hydrochloricum, rikki	15 % v/v
	Nenäkortikosteroidi – Flonase	Flutikasoni	5 % v/v
	Nenäkortikosteroidi – Rhinocort	Budesonidi	5 % v/v
	Nenäkortikosteroidi – Nasacort	Triamsinoloni	5 % v/v
	Nenäkortikosteroidi – Dexamethasone	Deksametasoni	10 mg/ml
	Nenäkortikosteroidi – Mometasone	Mometasoni	10 mg/ml
	Nenäkortikosteroidi – Beclomethasone	Beklometasoni	10 mg/ml
	Chloraseptic-kurkkupastilli	Bentsokaiini, mentoli	2 mg/ml
	Antibiootti, nenävoide	Mupirosiini	10 mg/ml
	Relenza-antiviruslääke	Tsanamiviiri	7,5 mg/ml
	Tamiflu-viruslääke	Oseltamiviiri	25 mg/ml
Antibiootti, systeeminen	Tobramysiini	15 mg/ml	
Endogeeninen	Musiini	Puhdistettu musiini proteiini	2,5 % w/v
	Ihmisen veri	Veri	2 % v/v

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

Ristikontaminaatio

NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay -määrityksen ristikontaminaatioaste NeuMoDx Molecular 288/96 -järjestelmissä käytettynä määritettiin käsittelemällä erittäin positiivisia ja negatiivisia näytteitä vuorottelevassa shakkiruutukuviassa. Kaikki näytteet koostuivat simuloidusta NP-näytemateriaalista, ja positiivisiin näytteisiin oli lisätty virusta pitoisuuteen $\geq 10^5$ TCID₅₀/ml (tai $\geq 10\,000$ X LoD). Shakkiruututestaus tehtiin viidelle joukolle, joista saatiin yhteensä 60 negatiivista replikaattia ja 60 positiivista replikaattia sekä NeuMoDx 288- että -96 Molecular System -järjestelmään. Molempien järjestelmätyyppien kaikista negatiivisten näytteiden 120 replikaatista saatiin oikea negatiivinen tulos, mikä osoittaa, ettei ristikontaminaatiota tapahtunut NeuMoDx System -järjestelmissä näytteenkäsittelyn aikana.

Käsittelyaika

8 näytteen käsittelyaika NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay -määrityksellä on ~85 minuuttia N288-järjestelmässä ja neljän näytteen käsittelyaika ~78 minuuttia NeuMoDx 96 System -järjestelmässä.

Koko järjestelmän epäonnistumisaste

NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay määrityksen koko järjestelmän epäonnistumisaste arvioitiin testaamalla yksi taso SARS-CoV-2-kohdetta pitoisuudella, joka oli noin 3X LoD ja joka valmisteltiin lisäämällä kliinisiin negatiivisiin nenänielunäytteisiin WHO:n 1. kansainvälistä SARS-CoV-2-standardia. Suoralla työkululla käsiteltiin NeuMoDx 96- ja -288 Molecular System -järjestelmissä yhteensä 200 replikaattia (100 replikaattia kummassakin järjestelmässä). Epäonnistumisaste laskettiin sen mukaan, kuinka suuri prosentuaalinen osuus saatujen hyväksyttävien tulosten kokonaismäärästä oli virheellisesti negatiivisia tuloksia. NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay määrityksen SARS-CoV-2-kohteen havaitsemisasteeksi todettiin 100 % sekä NeuMoDx 96- että -288 Molecular System järjestelmässä, ja epäonnistumisaste oli 0 % kummallakin järjestelmällä.

Järjestelmän kestävyys – estyminen

Estymisaste määritettiin laskemalla Unresolved (Ratkaisematon) tulosten (näytteen prosessikontrolli ei monistunut eikä järjestelmässä ilmennyt virhettä) aste kaikista negatiivisista näytteistä, jotka vahvistus- ja validointitutkimusten aikana ajettiin. Unresolved (Ratkaisematon) tuloksia saatiin käsitellyistä 1 221 negatiivisesta näytteestä yhteensä 11, joten NeuMoDx FluA/FluB/RSV/SARS-CoV-2 Assay määrityksen estymisasteeksi saatiin 0,9 %.

LÄHDEVIITTEET

1. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th edition. HHS Publication No. (CDC) 21-1112, Revised December 2009.
2. 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

BD™ on Becton, Dickinson and Company:n tavaramerkki.

Hamilton® on Hamilton Company:n rekisteröity tavaramerkki.

Minitip Nylon® Flocked Swab on Copan Diagnostics, Inc:n rekisteröity tavaramerkki.

NeuMoDx™ ja NeuDry™ ovat NeuMoDx Molecular, Inc:n tavaramerkkejä.

TaqMan® on Roche Molecular Systems, Inc:n rekisteröity tavaramerkki.

UTM-RT® on Copan Diagnostics, 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		Ei saa käyttää uudelleen
	Valmistaja		Sisältö riittää <n> testiin
IVD	<i>In vitro</i> -diagnostinen lääkinnällinen laite		Lue käyttöohjeet
EC REP	Valtuutettu edustaja Euroopan yhteisössä		Huomio
REF	Luettelonumero	CE	CE-merkki
LOT	Eräkoodi	CONT	Sisältö
	Viimeinen käyttöpäivämäärä		Sisältää eläinperäistä biologista materiaalia
	Lämpötilarajoitus		



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

Tekninen tuki / valvontailmoitukset: support@qiagen.com

Patentti: www.neumodx.com/patents



QIAGEN GmbH
QIAGEN Strasse 1
40724 Hilden
GERMANY
+49 2103 290

