

Sammendrag av sikkerhet og ytelse for *ipsogen*[®] JAK2 RGQ PCR Kit



Versjon 2



Til in vitro-diagnostisk bruk

Til bruk sammen med Rotor-Gene[®] Q MDx 5plex HRM-instrument

Til bruk med *ipsogen*[®] JAK2 RGQ PCR Kit



0197



674623



QIAGEN, GmbH, QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden,
TYSKLAND



1124396NB

Oppsummering av sikkerhet og ytelse

Enhetsidentifikasjon og generell informasjon	
Navn eller handelsnavn, inkludert modellnummer eller versjon	<i>ipsogen</i> [®] JAK2 RGQ PCR Kit
Produsent (navn og adresse)	QIAGEN GmbH QIAGEN Strasse 1 Hilden 40724 Tyskland
Grunnleggende unik utstyrsidentifikasjon (UDI-DI)	4053228RJAK2RGQ00000001RJ
Produsentens individuelle registreringsnummer (Single Registration Number, SRN), hvis aktuelt	DE-MF-000004949
Nomenklatur for medisinsk enhet	W01060299 – tester for gen- eller kromosomendringer

Enhetsklasse	Klasse C
Året da enheten først kom på EU-markedet	<i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit (24) CE (katalognummer 673623, versjon 1), gyldig iht. EU-direktiv 98/79/EF om in vitro-diagnostisk utstyr og kommisjonsvedtak 2010/227/EU (IVDD), kom på markedet første gang i 2014.
Godkjent representant, hvis aktuelt	Ikke relevant
Teknisk kontrollorgan og SIN-nummer (single identification number, SIN)	TUV Rheinland; teknisk kontrollorgan, nummer 0197
Enhetens bruksområde	
Bruksområde	<i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit er en kvantitativ in vitro PCR-analyse beregnet på påvisning og kvantifisering av JAK2 V617F/G1849T-mutasjon i genomisk DNA ekstrahert fra humant perifert fullblod antikoagulert med 2K-EDTA. Resultater oppnådd med <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit er beregnet for bruk som et tilbehør ved evaluering av mistenkt Philadelphia-kromosom (Ph) negativ myeloproliferativ neoplasi (MPN) og molekylær sykdomsovervåking hos MPN-pasienter. Alle diagnostiske resultater som genereres, må tolkes i sammenheng med andre kliniske-patologiske funn.

<p>Indikasjoner og målpopulasjoner</p>	<p><i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit er beregnet for bruk ved undersøkelse av mistenkt Philadelphia-kromosom (Ph) negativ myeloproliferativ neoplasmi (MPN) og molekylær sykdomsovervåking hos MPN-pasienter.</p>
<p>Kontraindikasjoner og/eller begrensninger</p>	<p>Settet er beregnet for profesjonell bruk.</p> <p>Produktet skal bare brukes av fagpersoner som har fått spesialinstruksjoner og opplæring i molekylærbiologiske teknikker og som er kjent med enhetsteknologien. Enhetsprosedyren skal implementeres i et molekylærbiologisk laboratoriemiljø.</p> <p><i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit er kun beregnet for bruk med QIAGEN Rotor-Gene® Q MDx 5plex HRM-instrumentet og andre validerte arbeidsflytkomponenter som angitt i bruksanvisningen. <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit er ikke en automatisert enhet. Analysen blir imidlertid støttet av en dedikert programvare for automatisk mutasjonskvantifisering.</p> <p><i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit må brukes i henhold til instruksjonene angitt i bruksanvisningen.</p> <p>Vær spesielt oppmerksom på utløpsdatoene som er trykt på etikettene på esken og etikettene på rørene. Ikke bruk komponenter som er gått ut på dato.</p> <p>Alle reagensene som følger med <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit, er utelukkende beregnet for bruk sammen med de andre reagensene i det samme settet. Manglende overholdelse av denne retningslinjen kan påvirke ytelsen.</p>

	<p><i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit er kun validert for humant perifert fullblod som er antikoagulert med 2K-EDTA, fra pasienter med mistenkt eller diagnostisert MPN.</p> <p><i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit er kun validert for bruk med QIAasymphony DNA DSP Mini Kit (kat.nr. 937236) eller QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit (kat.nr. 61104).</p> <p><i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit er kun validert for bruk med Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM (for PCR) og QIAasymphony SP (for prøveklargjøring).</p> <p>Annen bruk av dette produktet enn det som angis på etikettene, og/eller modifisering av komponentene, vil annullere QIAGENs ansvar.</p> <p>Alle diagnostiske resultater som genereres, må tolkes i sammenheng med andre kliniske-patologiske funn. Fraværet av JAK2 V617F/G1849T-mutasjon ekskluderer ikke forekomsten av andre JAK2-mutasjoner. Testen kan rapportere falskt negative resultater i tilfeller med ytterligere mutasjoner i nukleotid 88504 til 88622.</p> <p>Det er brukerens ansvar å validere systemets ytelse for eventuelle prosedyrer som brukes i laboratoriet, som ikke dekkes av QIAGENs studier av ytelse.</p>
<p>Enhetsbeskrivelse</p>	
<p>Enhetsbeskrivelse</p>	<p>a) Generell beskrivelse av enheten, inkludert dens tiltenkte formål og tiltenkte brukere</p> <p><i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit er en kvantitativ in vitro PCR-analyse beregnet på påvisning og kvantifisering av JAK2 V617F/G1849T-</p>

mutasjon i genomisk DNA ekstrahert fra humant perifert fullblod antikoagulert med 2K-EDTA.

Resultater oppnådd med *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit er beregnet for bruk som et tilbehør ved evaluering av mistenkt Philadelphia-kromosom (Ph) negativ myeloproliferativ neoplasia (MPN) og molekylær sykdomsovervåking hos MPN-pasienter. Alle diagnostiske resultater som genereres, må tolkes i sammenheng med andre kliniske-patologiske funn.

Settet er beregnet for profesjonell bruk.

Produktet skal bare brukes av fagpersoner som har fått spesialinstruksjoner og opplæring i molekylærbiologiske teknikker og som er kjent med enhetsteknologien. Enhetsprosedyren skal implementeres i et molekylærbiologisk laboratoriemiljø.

b) Beskrivelse av prinsippet for analysemetoden eller prinsippene for bruk av instrumentet;

ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit utnytter qPCR-oligonukleotidhydrolyseprinsippet kombinert med teknikken Amplification Refractory Mutation System (ARMS) som er en enkel metode for å påvise mutasjoner som involverer endringer i enkeltbaser (også kalt polymorfisme i ett enkelt nukleotid (Single Nucleotide Polymorphism (SNP))). Polymerasekjedereaksjon bruker opprinnelig forover- og reversprimere som hybridiseres til en spesifikk DNA-sekvens eller målsekvens for amplifikasjon. ARMS-teknikken er basert på bruk av sekvensspesifikke PCR-primere som bare gjør det mulig med amplifikasjon av test-DNA når målallelet er i prøven. Prinsippet for qPCR-oligonukleotidhydrolyse er basert på et fargebundet oligonukleotid (også kalt probe) i qPCR-blandingen. Denne proben, som består av et oligonukleotid merket med et 5'-reporterfargestoff og en nedstrøms, fargeløs 3'-slukker, hybridiseres til en målsekvens i PCR-produktet.

qPCR-analysen med hydrolyseprober benytter 5'→3'-eksonukleaseaktiviteten i *Thermus aquaticus* (Taq) DNA-polymerasen. Når proben er intakt, vil reporterfargestoffets nærhet til slukkeren føre til suppresjon av reporterfluorescensen primært ved energioverføring av Förster-typen. Hvis interessenålet er til stede under PCR, hybridiseres både forover- og reversprimerne spesifikt og flankerer proben. 5'→3'-eksonukleaseaktiviteten til DNA-polymerasen spalter proben mellom reporteren og slukkeren, noe som fører til utslipp av reporterfluorescens. Denne prosessen forekommer i hver syklus og forstyrrer ikke den eksponentielle produktakkumuleringen. Økningen i fluorescens blir dermed direkte proporsjonal med målampifikasjonen under PCR. I qPCR kalles antallet PCR-sykluser som kreves for å påvise et signal over terskelen, for krysspunkt (Crossing point, Cp) eller syklusterskel (Cycle threshold, Ct) og er direkte proporsjonalt med mengden av målet som finnes på starten av reaksjonen.

c) Begrunnelse for kvalifisering av produktet som en enhet og risikoklassifisering av enheten (utdrag fra regulatorisk strategidokument):

ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit er et sett med reagenser som skal brukes i kombinasjon med et real-time PCR-instrument (QIAGEN Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM-instrument) for å undersøke prøver fra menneskekroppen med et mål om å gi informasjon om en patologisk prosess eller tilstand (i tillegg til evaluering og molekylær responsovervåking av PH(-) MPN). Dermed samsvarer produktet med definisjonen av in vitro-diagnostisk medisinsk utstyr (IVDMD) som angitt i forordningen om in vitro-diagnostisk utstyr (IVDR). JAK2 V617F-mutasjonen er en del av diagnosealgoritmen og kan også være en oppfølgingsbiomarkør for myeloproliferative neoplasmer (MPN) som ekte polycytemia vera (PV), primær myelofibrose (PMF) og essensiell trombocytomi (ET). Produktets risikoklasse er derfor C i henhold til IVDR.

d) Beskrivelse av komponentene i enheten.

ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit inneholder følgende komponenter:

Materialnummer	Komponentnavn/beskrivelse	Antall per sett i antall rør (volum)
1073859	JAK2 MT-reaksjonsblanding Oligonukleotider for påvisning av MT (mutant)-allel og intern kontroll, PCR-buffer, MgCl ₂ , dNTP-er <i>Den interne amplifikasjonskontrollen som er inkludert i reaksjonsblandingene, brukes til å overvåke qPCR-hemming og til å utelukke feil ved PCR-reaksjonen ved negative resultater.</i>	1 (1010 µl)
1073856	JAK2 WT-reaksjonsblanding Oligonukleotider for påvisning av WT (villtype)-allel og intern kontroll, PCR-buffer, MgCl ₂ , dNTP-er <i>Den interne amplifikasjonskontrollen som er inkludert i reaksjonsblandingene, brukes til å overvåke qPCR-hemming og til å utelukke feil ved PCR-reaksjonen ved negative resultater.</i>	1 (1010 µl)
1073892	Taq DNA-polymerase (HotStarTaq® 5 enheter/µl)	1 (85 µl)
1073865	JAK2-villtypekontroll (100 % villtypeallel) (Cellelinje DNA-bærende 100 % villtype-allel, amplifikasjonskontroll)	1 (33 µl)
1073862	JAK2-mutantkontroll (100 % V617F-allel) (Cellelinje DNA-bærende 100 % V617F-allel, amplifikasjonskontroll)	1 (33 µl)

Tabellen fortsetter på neste side

Tabellen fortsetter fra forrige side

Materialnummer	Komponentnavn/beskrivelse	Antall per sett i antall rør (volum)
1095204.1 til .4 (JAK2 WT- kvantifiseringsstandardsett: QS1 til QS4)	JAK2-kvantifiseringsstandard for villtype 1 (5×10^1 villtypekopier/5 μ l)	1 (20 μ l)
	JAK2-kvantifiseringsstandard for villtype 2 (5×10^2 villtypekopier/5 μ l)	1 (20 μ l)
	JAK2-kvantifiseringsstandard for villtype 3 (5×10^3 villtypekopier/5 μ l)	1 (20 μ l)
	JAK2-kvantifiseringsstandard for villtype 4 (5×10^4 villtypekopier/5 μ l)	1 (20 μ l)
1095205.1 til .4 (JAK2 MT- kvantifiseringsstandardsett: QS1 til QS4)	JAK2-kvantifiseringsstandard for mutant 1 (5×10^1 V617F-kopier/5 μ l)	1 (20 μ l)
	JAK2-kvantifiseringsstandard for mutant 2 (5×10^2 V617F-kopier/5 μ l)	1 (20 μ l)
	JAK2-kvantifiseringsstandard for mutant 3 (5×10^3 V617F-kopier/5 μ l)	1 (20 μ l)
	JAK2-kvantifiseringsstandard for mutant 4 (5×10^4 V617F-kopier/5 μ l)	1 (20 μ l)
1067627	Vann til ikke-templatkontroll (NTC) (nukleasefritt vann)	1 (1,9 ml)
1073894	TE (Tris EDTA) buffer for sample dilution (TE (Tris EDTA)-buffer for prøvefortynning)	1 (1,9 ml)

JAK2 MT-kvantifiseringsstandarder (QS1 til QS4) er serielle fortynninger av plasmider som bærer V617F-allelsekvensen.

JAK2 WT-kvantifiseringsstandarder (QS1 til QS4) er serielle fortynninger av plasmider som bærer WT-allelsekvensen.

e) Beskrivelse av prøvetakings- og transportmateriell som følger med enheten:

Det følger ikke med noe prøvetakings- eller transportmateriell med enheten.

f) For instrumenter med automatiserte analyser: en beskrivelse av aktuelle analyseegenskaper eller dedikerte analyser:

ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit er ikke en automatisert analyse. Analysen blir imidlertid støttet av en dedikert programvareserie.

g) For automatiserte analyser: en beskrivelse av aktuelle instrumentegenskaper eller dedikert instrumentering:

ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit er ikke en automatisert analyse. Analysen blir imidlertid støttet av en dedikert programvareserie.

h) En beskrivelse av programvare som skal brukes med enheten:

ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit er kun beregnet for bruk med QIAGEN Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM-instrumentet og andre validerte arbeidsflytkomponenter som angitt i bruksanvisningen. *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit er ikke en automatisert enhet. Analysen blir imidlertid støttet av en dedikert programvare: Rotor-Gene AssayManager® programvareversjon 2.1.x ($x \geq 0$), med Rotor-Gene AssayManager Gamma Plug-in versjon 1.0.x ($x \geq 0$) og *ipsogen* _JAK2_blood_CE_IVDR Assay Profile (AP_*ipsogen*_JAK2_blood_CE_IVDR_V2_0_x.iap ($x \geq 1$)).

i) En beskrivelse eller fullstendig liste over de ulike konfigurasjonene eller variantene av enheten som skal bli tilgjengelig på markedet:

Det finnes foreløpig ingen variant av *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit (674623) som er planlagt kommersialisert i EU.

j) En beskrivelse av tilbehøret til enheten, andre enheter og andre produkter som ikke er utstyr, som skal brukes i kombinasjon med enheten.

Det er for øyeblikket ikke noe tilbehør designet for *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit. Dette settet er et sett med reagenser som er klare til bruk.

Brukere av *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit må sørge for følgende nødvendig utstyr og materialer, som ikke følger med settet, for å utføre hele arbeidsflyten:

- Forbruksmaterialer og reagenser for manuell DNA-ekstraksjon
 - QIAamp® DSP DNA Blood Mini Kit (kat.nr. 61104)
 - Etanol (96–100 %)
Merk: Denaturet alkohol som inneholder andre stoffer, må ikke brukes, fordi det inneholder metanol eller metyletylketon.
- Forbruksmaterialer og reagenser for automatisert DNA-ekstraksjon
 - QIASymphony DSP DNA Mini Kit (kat.nr. 937236)
 - Sample Prep Cartridges, 8-well (kat.nr. 997002)
 - 8-Rod Covers (kat.nr. 997004)
 - Filter-Tips, 1500 µl (kat.nr. 997024)
 - Filter-Tips, 200 µl (kat.nr. 990332)
 - Elution Microtubes CL (kat.nr. 19588)
 - Tip disposal bags (kat.nr. 9013395)
 - Micro tubes 2.0 ml Type H (Sarstedt®, kat.nr. 72.694, www.sarstedt.com)

	<ul style="list-style-type: none"> ● Forbruksmaterialer og reagenser for PCR <ul style="list-style-type: none"> ○ Nukleasefrie, aerosolresistente, sterile PCR-pipettespisser med hydrofobe filtre ○ 1,5 ml eller 2,0 ml nukleasefrie PCR-rør ○ Strip Tubes and Caps, 0.1 ml, for Rotor-Gene Q (kat.nr. 981103 eller 981106) ○ Is ● Utstyr <ul style="list-style-type: none"> ○ Justerbare pipetter* beregnet på PCR (1–10 µl; 10–100 µl; 100–1000 µl) ○ Engangshansker ○ Vorteksblender ○ Varmeblokk for lysering av prøver ved 56 °C ○ Bordsentrifuge* med rotor for 0,5/1,5/2,0 ml reaksjonsrør (som kan oppnå 13 000–14 000 o/min) ○ Spektrofotometer* ● Utstyr for prøveklargjøring <ul style="list-style-type: none"> ○ QIASymphony SP-instrument* (kat.nr. 9001297), programvareversjon 4.0 eller nyere, tilgjengelig tilbehør og Blood_200_V7_DSP-protokoll (eller nyere versjon) ○ Tube Insert 3B (innlegg, 2,0 ml v2, prøvevogn (samplecarr.) (24), Qsym, kat.nr. 9242083)
--	--

* Før bruk må du forsikre deg om at instrumentene er kontrollert og kalibrert i henhold til produsentens anbefalinger.

	<ul style="list-style-type: none"> ● Utstyr for real-time PCR <ul style="list-style-type: none"> ○ Real-time PCR-instrument*: Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM Platform (kat.nr. 9002032) eller Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM System (kat.nr. 9002033) og tilgjengelig tilbehør ○ Installert Rotor-Gene AssayManager®-programvareversjon 2.1.x (x≥0) ○ Installert Rotor-Gene AssayManager Gamma Plug-in versjon 1.0.x (x≥0) ○ Importert ipsogen _JAK2_blood_CE_IVDR Assay Profile (AP_ipsogen_JAK2_blood_CE_IVDR_V2_2_x.iap (x≥1))
<p>Referanse til tidligere generasjoner eller varianter av enheten (hvis aktuelt) og en beskrivelse av forskjellene</p>	<p><i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit (24) CE (katalognummer 673623, versjon 1), gyldig iht. EU-direktiv 98/79/EF om in vitro-diagnostisk utstyr og kommisjonsvedtak 2010/227/EU (IVDD), kom på markedet første gang i 2014.</p> <p><i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit (katalognummer 674623) er en versjon 2 som har vært gjennom et program for å sikre samsvar med forordning EU/2017/746 (IVDR) om in vitro-diagnostisk medisinsk utstyr.</p> <p>For både 673623- og 674623-settene er settkomponentene identiske, og begge settene er teknisk identiske med en analyse støttet av en programvare for automatisk mutasjonskvantifisering. En analyseprofil dedikert til <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit, katalognummer 674623, er generert basert på den eksisterende versjonen for <i>ipsogen</i>® JAK2 RGQ PCR Kit (24) CE, katalognummer 673623.</p> <p>Sammenlignet med bruksanvisningen for <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit (24) CE (katalognummer 673623), inneholder bruksanvisningen for <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit (katalognummer 674623) forbedringene angitt nedenfor, for å samsvare med IVDR-kravene:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ● Erklæring om tiltenkt bruk og tiltenkt bruker inneholder nå flere detaljert og spesifikasjoner. ● Protokoller er flyttet på og har fått flere instruksjoner og illustrasjoner for å gjøre dem mer forståelig. ● Spesifikasjoner om genomisk DNA-stabilitet og stabilitet under bruk er oppdatert ● Ytelsesegenskaper er oppdatert og supplert med tilleggsdata (analytisk og klinisk) ● Det er lagt til referanse for sammendraget av sikkerhet og ytelse <p>Symboler er oppdatert og har fått tilleggsmerking.</p>
<p>Beskrivelse av tilbehør beregnet på å brukes i kombinasjon med enheten (hvis aktuelt)</p>	<p>Ikke relevant.</p>
<p>Beskrivelse av andre enheter og produkter beregnet på å brukes i kombinasjon med enheten (hvis aktuelt)</p>	<p>Det er for øyeblikket ikke noe tilbehør designet for <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit. Dette settet er et sett med reagenser som er klare til bruk.</p> <p>Brukere av <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit må sørge for følgende nødvendig utstyr og materialer, som ikke følger med settet, for å utføre hele arbeidsflyten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Forbruksmaterialer og reagenser for manuell DNA-ekstraksjon <ul style="list-style-type: none"> ○ QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit (kat.nr. 61104) ○ Etanol (96–100 %) <p>Merk: Denaturert alkohol som inneholder andre stoffer, må ikke brukes, fordi det inneholder metanol eller metyletylketon.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ● Forbruksmaterialer og reagenser for automatisert DNA-ekstraksjon <ul style="list-style-type: none"> ○ QIA Symphony DSP DNA Mini Kit (kat.nr. 937236) ○ Sample Prep Cartridges, 8-well (kat.nr. 997002) ○ 8-Rod Covers (kat.nr. 997004) ○ Filter-Tips, 1500 µl (kat.nr. 997024) ○ Filter-Tips, 200 µl (kat.nr. 990332) ○ Elution Microtubes CL (kat.nr. 19588) ○ Tip disposal bags (kat.nr. 9013395) ○ Micro tubes 2.0 ml Type H (Sarstedt, kat.nr. 72.694, www.sarstedt.com) ● Forbruksmaterialer og reagenser for PCR <ul style="list-style-type: none"> ○ Nukleasefrie, aerosolresistente, sterile PCR-pipettespisser med hydrofobe filtre ○ 1,5 ml eller 2,0 ml nukleasefrie PCR-rør ○ Strip Tubes and Caps, 0.1 ml, for Rotor-Gene Q (kat.nr. 981103 eller 981106) ○ Is ● Utstyr <ul style="list-style-type: none"> ○ Justerbare pipetter* beregnet på PCR (1–10 µl; 10–100 µl; 100–1000 µl) ○ Engangshansker ○ Vorteksblender ○ Varmeblokk for lysing av prøver ved 56 °C ○ Bordsentrifuge* med rotor for 0,5/1,5/2,0 ml reaksjonsrør (som kan oppnå 13 000–14 000 o/min) ○ Spektrofotometer*
--	---

* Før bruk må du forsikre deg om at instrumentene er kontrollert og kalibrert i henhold til produsentens anbefalinger.

	<ul style="list-style-type: none"> ● Utstyr for prøveklargjøring <ul style="list-style-type: none"> ○ QIASymphony SP-instrument* (kat.nr. 9001297), programvareversjon 4.0 eller nyere, tilgjengelig tilbehør og Blood_200_V7_DSP-protokoll (eller nyere versjon) ○ Tube Insert 3B (innlegg, 2,0 ml v2, prøvevogn (samplecarr.) (24), Qsym, kat.nr. 9242083) ● Utstyr for real-time PCR <ul style="list-style-type: none"> ○ Real-time PCR-instrument*: Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM Platform (kat.nr. 9002032) eller Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM System (kat.nr. 9002033) og tilgjengelig tilbehør ○ Installert Rotor-Gene AssayManager-programvareversjon 2.1.x (x≥0) ○ Installert Rotor-Gene AssayManager Gamma Plug-in versjon 1.0.x (x≥0) ○ Importert ipsogen_JAK2_blood_CE_IVDR Assay Profile (AP_ipsogen_JAK2_blood_CE_IVDR_V2_2_x.iap (x≥1))
--	---

* Før bruk må du forsikre deg om at instrumentene er kontrollert og kalibrert i henhold til produsentens anbefalinger.

Referanse for standarder

Harmoniserte standarder og anvendte felles spesifikasjoner (CS)

Det finnes ingen harmoniserte standarder i IVDR. Tabellen nedenfor viser standardene som brukes for utviklingen av *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit.

Standardnavn	Standardens tittel
EN ISO 13485:2016	Medisinsk utstyr – Systemer for kvalitetsstyring – Krav for å oppfylle regelverk (ISO 13485:2016)
EN ISO 14971:2019	Medisinsk utstyr – Bruk av risikostyring for medisinsk utstyr
EN ISO 15223-1:2016	Medisinsk utstyr – Symboler til bruk med informasjon som skal leveres av produsenten – Del 1: Generelle krav
EN ISO 18113-1:2011	In vitro-diagnostisk medisinsk utstyr – Produsentinformasjon (merking) – Del 1: Termer, definisjoner og generelle krav
EN ISO 18113-2:2011	In vitro-diagnostisk medisinsk utstyr – Produsentinformasjon (merking) – Del 2: In vitro-diagnostiske reagenser for yrkesbruk
EN ISO 23640:2015	In vitro-diagnostisk medisinsk utstyr – Stabilitetsprøving av in vitro-diagnostiske reagenser (ISO 23640:2011)
EN 62304:2006	Programvare for medisinsk utstyr – Livssyklusprosesser for programvare (IEC 62304:2006)
EN 62366:2008	Medisinsk utstyr – Teknisk anvendelse av egnetheten til medisinsk utstyr (IEC 62366:2007)

Oppsummering av ytelseevalueringen og oppfølging av ytelse etter markedsføring

Oppsummering av ytelseevalueringen og oppfølging av ytelse etter markedsføring

Ytelseevalueringen verifiserer den vitenskapelige validiteten, analytiske ytelsen og, der det er aktuelt, den kliniske ytelsen til *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit for å tillate en strukturert og transparent prosess som genererer pålitelige data og solide studier.

En vurdering av vitenskapelig validitet var basert på en systematisk litteraturgjennomgang, gjennomgang av tilgjengelige/ innhentede/ nye data som er relevante for *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit og dets tiltenkte

formål, og meninger/standpunkter fra samstemmende eksperter i internasjonale retningslinjer. Dataene som presenteres her, viser den vitenskapelige validiteten til *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit for dets tiltenkte bruk.

Analytisk ytelse ble vist basert på undersøkelsene for å oppnå de forespurte ytelsesindikatorerne: Grense for blank prøve (Limit of Blank, LoB), deteksjonsgrense (Limit of Detection, LoD) og kvantifiseringsgrense (Limit of Quantitation, LoQ), presisjon (repeterbarhet og reproduserbarhet), linearitet, interfererende stoffer, krysskontaminering, PCR-nøyaktighet og testing av WHO JAK2 panel 16/120 (samsvar, sannferdighet og nøyaktighet), måleområde, prøvestabilitet/-håndtering, akseptkriterier for DNA-kvantifisering, sammenligning av manuell og automatisk ekstraksjon, verifisering av anvendelse, bruk av konstruerte prøver og analyseprofilverifisering. Vurderingen av disse kildene viste at den analytiske ytelsen til *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit er tilstrekkelig for den tiltenkte bruken og sikrer en trygg bruk for det tiltenkte formålet, brukeren og pasientpopulasjonen.

Klinisk ytelse ble vist basert på systematisk litteraturgjennomgang og studier av klinisk ytelse som viser indikatorer for klinisk ytelse når det gjelder nøyaktighet/konkordans: PPV, NPV, diagnostisk sensitivitet, spesifisitet, sannsynlighetsforhold ved bruk av studiedata om klinisk ytelse og PPA og NPA ved bruk av studiedata for analytisk nøyaktighet og studiedata for klinisk ytelse. Erfaring fra rutinemessig diagnostisk testing ble også evaluert. Vurderingen av disse kildene viste at den kliniske ytelsen til *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit er tilstrekkelig for den tiltenkte bruken og sikrer en trygg bruk for det tiltenkte formålet, brukeren og pasientpopulasjonen.

Evalueringssystemet etter markedsføring tar sikte på å bekrefte sikkerheten, ytelsen og den vitenskapelige validiteten til *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit gjennom dets forventede levetid, for å sikre fortsatt aksept av forholdet mellom nytte og risiko, og å registrere ny risiko på grunnlag av dokumenterte fakta, og bestemme, bruke og evaluere eventuelle forebyggende og korrigerende tiltak.

Oppfølgingen av ytelse etter markedsføring tar sikte på å bekrefte sikkerheten, ytelsen og den vitenskapelige validiteten til *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit gjennom enhetens forventede levetid, for å sikre fortsatt aksept av forholdet mellom nytte og risiko og å registrere ny risiko på grunnlag av dokumenterte fakta.

Formålet er å verifisere klinisk sikkerhet og ytelse over forventet levetid, å identifisere tidligere ukjent risiko eller grenser som gjelder ytelse og kontraindikasjoner, å identifisere og analysere ny risiko på grunnlag av dokumenterte fakta for å sikre fortsatt aksept av klinisk dokumentasjon og forholdet mellom nytte og risiko, og identifisere mulig systematisk misbruk, og følgende oppfølgingsdata om ytelse etter markedsføring vil bli innhentet.

Den kliniske erfaringen som er oppnådd relatert til trender, vil bli hentet fra data generert fra studier etter markedsføring (sponset av selskaper eller startet av utprøvere), pasientregistrene Real World Data and Evidence (RWD/RWE), der dette er aktuelt.

Tilbakemeldinger fra brukere (helsepersonell, kliniske opinionsledere (KOL) og laboratoriemedarbeidere), distributører og importører basert på undersøkelser og publiserte data om brukerperspektiv, salg og opplæring.

	<p>Vurdering av vitenskapelig litteratur etter litteratursøk etter enheten og lignende og tilsvarende utstyr, nye tekniske eller medisinske retningslinjer.</p> <p>Informasjon om tekniske eller spesialiserte oppføringer, registre, sykejournal er gjennomgått og evaluert av QIAGEN.</p> <p>Epidemiologiske studier som observasjonsstudier etter markedsføring for å samle informasjon om ytelsen til enheten.</p> <p>Oppfølgingen av ytelse etter markedsføring vil bli oppdatert hvert år for å integrere nye data og resultater, studier etter markedsføring, referanser til relevante felles harmoniserte standarder og relevant veiledning for oppfølging av ytelse etter markedsføring.</p> <p>Forhåndsspesifiserte resultater kan utløse flere oppgaver og aktiviteter. Forhåndsspesifiserte triggerer for oppfølgingsaktiviteter etter markedsføring er basert på påvirkningen på produktspesifikasjoner og nytte versus risiko, noe som kan omfatte kundeklager, datafremkomst fra publikasjoner, eksterne programmer for kvalitetsvurdering og andre registre.</p>
<p>Oppsummering av analytisk ytelse</p>	<p>Grense for blank prøve</p> <p>Grense for blank prøve (Limit of Blank, LOB) ble bestemt i samsvar med CLSI/NCCLS EP17-A2-standarden på 30 friske donorfullblodsprøver med en villtype (wild-type, WT) JAK2-status, som bruker tre reagensloter (120 målinger/lot).</p>

Oppsummering av LOB-resultatene

	Målt LOB	Endelig grense for blank prøve
Lot 1	0 %	
Lot 2	0 %	0 %
Lot 3	0 %	

Dette korresponderer til den forventede verdien i en normal populasjon ved bruk av *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit.

Deteksjonsgrense

Deteksjonsgrense (Limit of Detection, LOD eller analytisk sensitivitet) ble bestemt basert på "Probit approach" beskrevet i CLSI/NCCLS EP17-A2-standarden. I denne studien ble 6 lave mutasjonsnivåer analysert for 3 uavhengige prøver (MPN-fullblods-DNA tilsatt i villtype (Wild-type, WT) fullblods-DNA), med 3 loter, 60 målinger per prøve og per mutasjon. De oppnådde resultatene indikerte at den analytiske sensitiviteten var 0,042 % for JAK2 V617F-mutasjon.

Oppsummering av LOD-resultatene

	Målt LOD	Endelig deteksjonsgrense
Lot 1	0,041 %	
Lot 2	0,029 %	0,042 %
Lot 3	0,042 %	

Kvantifiseringsgrense

Definisjon og bestemmelse av kvantifiseringsgrense (Limit of Quantitation, LoQ) var basert på CLSI/NCCLS EP17-A2-retningslinjen. LoQ ble definert som det laveste JAK2 V617F-mutasjonprosentnivået som nøyaktig kan skiller fra LoD for *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit med et konfidensintervall på 95 % (risiko $\alpha = 0,05$). Data fra repeterbarhetsstudien for et enkelt sted ble brukt

til å beregne LoQ for *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit. De oppnådde resultatene indikerte at LoQ er 0,233 % av JAK2 V617F-mutasjon.

I konteksten for molekylær sykdomsovervåking antyder dette at hvis den målte JAK2 V617F-mutasjonsprosenten er under 0,233 % på et gitt tidspunkt, kan ikke en reduksjon i JAK2 V617F-allelbyrden kvantifiseres på en pålitelig måte ved neste tidspunkt.

Linearitet

Lineariteten til kvantifiseringen av JAK2-mutasjonen hos MPN-pasienter ble vurdert i samsvar med CLSI/NCCLS EPO6AE-standard, med én lot med *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit og med testing på 11 mutasjonsnivåer for fem ulike DNA-input. Kvantifiseringen av JAK2-mutasjonsbyrden i MPN-prøver er lineær. Det vil si at *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit er i stand til å kvantifisere prøver fra LoD-verdien til 100 % mutasjon, som tilsvarende forventede verdiene i den påvirkede populasjonen, så lenge den kvantifiserte prøvekonsentrasjonen er tett opptil 10 ng/µl (mellom 5 og 20 ng/µl).

Repeterbarhet og reproducerbarhet

Utformingen av presisjonsstudien for et enkelt sted oppfylder kravene i CLSI/NCCLS EP5-A3-standard. Testing ble utført på 11 mutasjonsnivåer, fra 0,07 % til 72,67 %, ved bruk av seriefortynninger av en klinisk prøve fra en MPN-pasient. For hvert mutasjonsnivå ble 108 målinger innhentet av tre operatører over 27 dager (to gjentakelser per kjøring og to kjøring per dag) ved bruk av tre loter med *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit og tre Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM-instrumenter. Presisjonen for nivået på 100 % blir uttrykt ved sammenligning med presisjonen fastsatt for nivået på 72,67 %, basert på trendanalyser støttet av ekstra data hentet fra en 100 % JAK2 V617F-prøve som består av DNA fra MUTZ-8-cellelinjen (38 målinger).

Presisjonsresultater: repeterbarhet (studie på ett sted)

Prøve	Gj.snittlig JAK2-mutasjonsprosent	SD _{R+}	SD _{RUN++}	SD _{TOTAL+++}	CV _{TOTAL}
S0	100	ND	ND	≤ 5,45	≤ 7,50 %
S1	72,67	1,99	2,99	5,45	7,50 %
S2	53,96	2,48	3,16	6,52	12,09 %
S3	23,13	1,59	1,95	4,51	19,52 %
S4	11,97	1,10	1,17	2,79	23,27 %
S5	6,01	0,71	0,63	1,57	26,17 %
S6	2,39	0,31	0,36	0,70	29,23 %
S7	1,23	0,17	0,16	0,34	27,38 %
S8	0,63	0,13	0,12	0,24	37,88 %
S9	0,13	0,05	0,03	0,07	52,31 %
S10	0,07	0,03	0,02	0,04	65,01 %

SD: Standardavvik

R+: Repeterbarhet.

RUN++: Presisjon mellom kjøring.

TOTAL+++: Total presisjon (inkludert mellom instrumenter, mellom operatører og mellom loter).

CV_{TOTAL}: Variasjonskoeffisient for total presisjon i prosent.

ND: ikke bestemt

Utformingen av studien for presisjon mellom laboratorier oppfylder kravene i CLSI/NCCLS EP5-A3-standarden. Studien omfatter fire steder (Frankrike, Tyskland og to steder i USA). Testing ble utført på sju mutasjonsnivåer, fra 1,21 % til 67,64 %, ved bruk av fortyninger av MUTZ-8-cellelinjen i friskt donorfullblod (dvs. konstruerte prøver). Hvert sted utførte tre DNA-ekstraksjonskjøringer med QIASymphony SP-instrumentet og et unikt parti av QIASymphony DSP DNA Mini Kit. Hver DNA-ekstraksjon ble testet i åtte qPCR-kjøringer (to kjøring per dag og per sted over fire ikke-sammenhengende dager) ved bruk av et unikt parti *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit, noe som ga 96 forventede målinger per prøve for alle stedene.

L2-prøven var ugyldig i én ekstraksjonskjøring, noe som ga et totalt antall på 88 qPCR-tester i stedet for 96. I tillegg var én qPCR-kjøring ugyldig, noe som førte til tre ugyldige tester for alle prøver (unntatt L2, dvs. 2 ugyldige resultater). I tillegg var L7-prøven ugyldig i én qPCR-kjøring, og L4 var ugyldig i to qPCR-kjøringer, noe som førte til enda to ugyldige tester.

Presisjonen for nivået på 100 % blir uttrykt ved sammenligning med presisjonen fastsatt for nivået på 67,64 %, basert på trendanalyser støttet av ekstra data hentet fra en 100 % JAK2 V617F-prøve som består av DNA fra MUTZ-8-cellelinjen (38 målinger).

Presisjonsresultater: reproducerbarhet (studie mellom laboratorier)

Prøve	Totalt antall tester	Totalt antall ugyldige tester	JAK2%MT-gjennomsnitt	Innen kjøring, SD, %CV	Mellom kjøring innen dag, SD, %CV	Mellom dager, SD, %CV	Mellom steder, SD, %CV	Total, SD, %CV
L0	I/R	I/R	100	I/R	I/R	I/R	I/R	≤ 4,074, ≤ 6,02
L1	96	3	67,64	2,616, 3,87	2,060 3,05	1,999, 2,96	1,530 2,26	4,074, 6,02
L2	88	2	40,03	3,482, 8,70	1,011, 2,53	2,389, 5,97	0,986, 2,46	4,387, 10,96
L3	96	3	22,26	3,318, 14,90	1,256, 5,64	1,257, 5,64	0,803, 3,61	3,807, 17,10
L4	96	5	8,02	1,770, 22,06	0,516, 6,44	0,000, 0,00	0,000, 0,00	1,841, 22,95
L5	96	3	4,35	0,706, 6,23	0,547, 12,57	0,000, 0,00	0,197, 4,53	0,906, 20,82
L6	96	3	2,03	0,246, 12,15	0,365, 18,00	0,063, 3,11	0,000, 0,00	0,441, 21,76
L7	96	4	1,21	0,104, 8,62	0,057, 4,72	0,211, 17,43	0,000, 0,00	0,189, 15,64

JAK2%MT: JAK2-mutasjonsprosent; **SD:** Standardavvik; **CV:** variasjonskoeffisient i prosent; **I/R:** Ikke relevant.

En tilleggsstudie mellom laboratorier ble utført på tvers av tre teststeder (ett i Europa og to i USA), på fire fullblodsprøver fra MPN-pasienter (dvs. kliniske prøver). Hvert sted utførte tre DNA-ekstraksjonskjøringer. Hver DNA-ekstraksjon ble testet i 12 qPCR-kjøringer (én gjentakelse per kjøring per prøve, to kjøringer per dag per operatør på hvert sted – to operatører per sted var involvert – for tre ikke-sammenhengende dager) på ett Rotor-Gene Q MDx-instrument ved bruk av en enkelt lot med *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit. For hver prøve ble det innhentet 36 målinger.

Ekstra studieresultater mellom laboratorier

Prøve	N	JAK2%MT-gjennomsnitt	Innen kjøring, SD, %CV	Mellom kjøring innen dag, SD, %CV	Mellom dager, SD, %CV	Mellom sted, SD, %CV	Total, SD, %CV
Prøve 1	36	95,19	0,995, 1,04	0,000, 0,00	0,541, 0,57	0,000, 0,00	1,130, 1,19
Prøve 2	36	22,83	3,988, 17,47	0,000, 0,00	1,707, 7,48	1,552, 6,80	4,501, 19,72
Prøve 3	36	14,44	2,257, 15,63	1,398, 9,68	0,000, 0,00	1,422, 9,84	2,890, 20,01
Prøve 4	36	4,03	0,186, 4,63	0,835, 20,74	0,000, 0,00	0,608, 15,09	0,922, 22,91

JAK2% MT-gjennomsnitt: JAK2-mutasjonsprosent; **N:** Antall målinger, **SD:** Standardavvik; **CV:** variasjonskoeffisient i prosent.

Interfererende stoffer

Studiedesignet oppfyller kravene i NCCLS-standarden EP7-A3 "Interference Testing in clinical Chemistry" (Interferenstesting i klinisk kjemi). Totalt 19 stoffer som potensielt kan forekomme i blodprøver, ble valgt på grunn av sin potensielle effekt på PCR (busulfan, citalopramhydrobromid, paroksetinhydrokloridhemihydrat, sertralinhydroklorid, fluoksetinhydroklorid, acetaminofen [paracetamol], ukonjugert bilirubin, kalium-2K EDTA og -3K

EDTA, natrium-EDTA, Hgb [humant], triglyserider, lisinopriildihydrat, hydroksyurea, acetylsalisylsyre, salisylsyre, tiotepa, anagrelid, interferon alfa-2b).

Stoffer fra DNA-ekstraksjonsprosessen ble også vurdert (QSL1, QSB1, QSW1, QSW2 og PK fra QIASymphony DSP DNA Blood Mini Kit; QIAGEN Protease, etanol, AW1 og AW2 fra QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit).

De oppnådde resultatene viste ingen interfererende effekt for disse stoffene.

Interfererende stoffer

Testet stoff	Testet konsentrasjon
Ukonjugert bilirubin	150,3 µg/ml
Hemoglobin [humant]	2000 µg/ml
Triglyserider	30 000 µg/ml
Busulfan	38,4 µg/ml
Citalopramhydrobromid	0,75 µg/ml
Paroksetinhydrokloridhemihydrat	1,14 µg/ml
Sertralinhydroklorid	0,67 µg/ml
Fluoksetinhydroklorid	3,87 µg/ml
Acetaminofen [paracetamol]	200,7 µg/ml
Lisinopriildihydrat	0,33 µg/ml
Hydroksyurea	28,2 µg/ml
Acetylsalisylsyre	651,6 µg/ml

Testet stoff	Testet konsentrasjon
Salisylsyre	0,6 µg/ml
Tiotepa	48 µg/ml
Anagrelid	6 µg/ml
Interferon alfa-2b*	1,8 MU/l
Kalium-EDTA (2K-EDTA)	2X (3600 µg/ml)
Kalium-EDTA (3K-EDTA) **	1X (1800 µg/ml), 3X (5400 µg/ml)
Natrium-EDTA (2Na-EDTA) **	1X (3000 µg/ml), 3X (9000 µg/ml)
QSL1	2 % av totalt prøvevolum
QSB1	2 % av totalt prøvevolum
QSW1	2 % av totalt prøvevolum
QSW2	2 % av totalt prøvevolum
Proteinase K (PK) †	2 % av totalt prøvevolum
Proteinase K (PK) †	2x forventet gjenværende volum etter ekstraksjonsprosessen 3x forventet gjenværende volum etter ekstraksjonsprosessen
QIAGEN Protease	1,29 E-05 % av totalt prøvevolum
Etanol (EtOH)	1,29 E-03 % av totalt prøvevolum
Buffer AW1	1,00 E-01 % av totalt prøvevolum
Buffer AW2	1,00 % av totalt prøvevolum

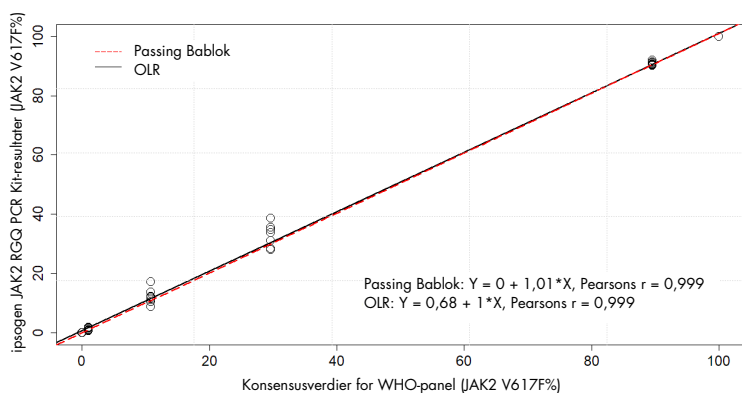
* Den anbefalte doseringen for PV-pasienter er 3 MU, som er antatt at skal distribueres i 5 l blod (person på 80 kg), som gir en konsentrasjon på 0,6 MU/l. Etter anbefalinger fra NCCLS-standarden EP7-A2 ble tre ganger denne konsentrasjonen testet, dvs. 1,8 MU/l.

** 1X konsentrasjon i henhold til leverandør

† PK forårsaker en interfererende effekt når det testes ved 2 % av totalt prøvevolum (usannsynlig at forekommer). Ytterligere testing bekreftet at PK fjernes under ekstraksjonsprosessen: Ingen interferens er forventet under normale bruksforhold.

Testing av WHO's internasjonale referansepanel for genomisk JAK2 V617F (NIBSC, panelkode 16/120)

WHO's første internasjonale referansepanel for genomisk JAK2 V617F, utviklet av National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC, panelkode 16/120) ble testet ved bruk av tre loter av ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit (tre gjentakelser per nivå av referansepanelet og per reagenslot). Forsøkene ble utført over tre dager av én operatør, ved bruk av ett Rotor-Gene Q 5plex HRM-instrument. Overensstemmelsen mellom ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit-resultater og konsensusverdier publisert i bruksanvisningen for referansepanelet ble vurdert ved bruk av en vanlig lineær regresjon (helling: 1,003, 95 % CI [0,997; 1,010] – skjæringspunkt: 0,677, 95 % CI [0,212; 1,289]) og en Passing-Bablok-regresjon (helling: 1,01, 95 % CI [1,00; 1,021] – skjæringspunkt: 0,00, 95 % CI [-0,02; 0,010]). Overensstemmelse er bekreftet, noe som demonstrerer egnethet for settet for å gi JAK2 V617F-data som stemmer med andre ofte brukte diagnostiske teknikker.



Overensstemmelse mellom ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit-resultater og konsensusverdier for WHO's internasjonale referansepanel for genomisk JAK2 V617F (NIBSC, panelkode 16/120).

Overensstemmelse ble vurdert ved bruk av en vanlig lineær regresjon (Ordinary Linear Regression, OLR) og en Passing Bablok-regresjon.

Panelet består av sju JAK2 V617F-nivåer: 100 %, 89,5 %, 29,6 %, 10,8 %, 1,00 %, 0,03 % og 0 %. WHO's konsensusverdier ble bestemt ved bruk av et område med vanlig brukte teknikker som en del av en internasjonal samarbeidsstudie. Referanseverdiene som bidro til hvert JAK2 V617F%-nivå, er medianverdier (du finner mer informasjon på <https://www.nibsc.org>).

Sannferdighet og nøyaktighet

Målingssannferdighet er omvendt knyttet til systematisk målingsfeil (SE eller bias). Bias ble beregnet basert på instruksjoner fra NCCLS-retningslinje EPO9c, for hvert JAK2 V617F%-nivå for referansepanelet, for hver reagenslot samt for alle reagensloter, ved bruk av data fra studien beskrevet ovenfor. De høyeste biasverdiene ble innhentet med *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit-lot 2.

Nøyaktigheten er nærheten til overensstemmelse mellom et testresultat og den aksepterte referanseverdien (i dette tilfellet verdien tildelt hvert JAK2 V617F%-nivå i WHO-panelet). Nøyaktighet tar hensyn til både sannferdighet og presisjon og er omvendt proporsjonalt med total feil, beregnet som vist i tabellen nedenfor.

Bias og målingsfeil				
WHO-panel	<i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit- lot	Bias (SE) Per lot [95 % CI]	Bias (SE) Samlet [95 % CI]	Total feil (nøyaktighet)
Ampullekode	Referanseverdi			
15/172 0 %	1	0,000 [I/R]	0,001 [-0,001; 0,004]	0,010
	2	0,003 [-0,011; 0,018]		
	3	0,000 [I/R]		
15/170 0,03 %	1	-0,010 [-0,053; 0,033]	0,003 [-0,021; 0,028]	0,024
	2	0,020 [-0,094; 0,134]		
	3	0,000 [-0,075; 0,075]		
15/168 1,00 %	1	-0,310 [-0,621; 0,001]	0,066 [-0,276; 0,407]	0,363
	2	0,617 [0,016; 1,217]		
	3	-0,110 [-0,261; 0,041]		
15/166 10,8 %	1	-0,183 [-4,523; 4,156]	1,207 [-0,630; 3,043]	2,521
	2	3,600 [-2,670; 9,870]		

		3	0,203 [-1,387; 1,793]		
15/244	29,6 %	1	0,970 [-8,238; 10,178]	2,874 [0,016; 5,733]	5,589
		2	6,347 [0,141; 12,552]		
		3	1,307 [-5,767; 8,381]		
15/246	89,5 %	1	1,000 [-0,295; 2,295]	1,381 [0,889; 1,873]	≤ 5,622
		2	1,783 [-0,316; 3,883]		
		3	1,360 [0,270; 2,450]		
15/164	100 %	1	-0,017 [-0,031; - 0,002]	-0,017 [0,021; - 0,013]	≤ 5,450
		2	-0,020 [I/R]		
		3	-0,013 [-0,028; 0,001]		
<p>SE: Systematisk feil eller bias, dvs. forskjellen mellom gjennomsnitt for individuelle målinger innhentet med <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit ($\bar{V}_{\text{JAK2 Kit}}$) og konsensusverdi for WHO's referansepanel (V_{Ref}).</p> $\text{SE (\%)} = \frac{\bar{V}_{\text{JAK2 Kit}} - V_{\text{Ref}}}{V_{\text{Ref}}} \times 100$ <p>Total feil (Total Error, TE) beregnes som $TE = \sqrt{s^2 + SE^2}$, der s er standardavviket (tilfeldig feil).</p> <p>95 % CI: 95 % konfidensintervall</p> <p>I/R: ikke relevant</p>					

Analytisk nøyaktighet

Formålet med denne studien var å validere den analytiske nøyaktigheten til *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit under forhold med normal bruk med kliniske prøver fra testpersoner hvor det er mistanke om myeloproliferativ neoplasi. Denne studien ble utført på gDNA-prøver ekstrahert fra totalt 473 prøver: 276 med mistenkt PV, 98 med ET og 99 med PMF. JAK2 V617F-statusen til pasientprøvene innhentet med *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit, ble sammenlignet med JAK2 V617F-status innhentet med referansemetoden for JAK2-statusbestemmelse, dvs. en uavhengig validert bidireksjonal sekvensering (BDS). Siden LoD for *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit er 0,042 % for JAK2 V617F, er JAK2 V617F-statusen til en pasientprøve testet med *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit, positiv over eller på denne grensen og negativ under denne grensen. Av de 473 prøvene var 22 prøver JAK2-positive med *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit, mens de var negative med BDS.

Den samlede overensstemmelsen er 95,35 % (451/473 testpersoner; 95 % CI: 93,04 %, 97,06 %). Den positive overensstemmelsen var 100 % (165/165 testpersoner; 95 % CI: 97,79 %, 100 %) og den negative overensstemmelsen var 92,86 % (286/308 testpersoner; 95 % CI: 89,39 %; 95,47 %). Resultatene vises nedenfor.

Overensstemmelse mellom *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit og Sanger bidireksjonal sekvensering i MPN-populasjon (kombinerte ET-, PMF- og PV-populasjoner)

Sanger bidireksjonal sekvensering

		JAK2 V617F- positiv	JAK2 V617F- negativ	Totalt
<i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit	JAK2 V617F- positiv	165	22	187
	JAK2 V617F- negativ	0	286	286
	Totalt	165	308	473

Vurdering av analytisk nøyaktighet for studieresultater i MPN-kohorter

Overensstemmelsen mellom resultater innhentet for JAK2 V617F-mutasjonen med *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit og med Sanger-sekvensering (BDS) hos testpersoner med ET, PMF og PV, er gitt hver for seg:

- For ET er den samlede overensstemmelsen 89,8 % (88/98 testpersoner; 95 % CI: 82,03–95,0 %), den positive overensstemmelsen er 100 % (43/43 testpersoner; 95 % CI: 91,78–100 %) og den negative overensstemmelsen er 81,82 % (45/55 testpersoner; 95 % CI: 69,1–90,92 %).
- For PMF er den samlede overensstemmelsen 93,94 % (93/99 testpersoner; 95 % CI: 87,27–97,74 %), den positive overensstemmelsen er 100 % (51/51 testpersoner; 95 % CI: 93,02–100 %) og den negative overensstemmelsen er 87,5 % (42/48 testpersoner; 95 % CI: 74,75–95,27 %).
- For PV er den samlede overensstemmelsen 97,83 % (270/276 testpersoner; 95 % CI: 95,33–99,2 %), den positive overensstemmelsen er 100 % (71/71 testpersoner; 95 % CI: 94,94–100 %) og den negative overensstemmelsen er 97,07 % (199/205 testpersoner; 95 % CI: 93,74–98,92 %).

	<p>Prøvene som ga uoverensstemmende resultater, fremsto som å ha mutasjonsnivåer under BDS-påvisningsevnen (rundt 10 %). Siden Sanger-sekvensering ikke er like sensitiv som <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit, som kan rapportere verdier ned til 0,042 % av JAK2 V617F (dvs. LoD-verdien), ble det utført en egen studie ved bruk av en validert neste generasjons sekvenseringmetode (next-generation sequencing, NGS) til å påvise JAK2 V617F-allel i de 15/22 uoverensstemmende prøvene (ni ET, fem PMF og én PV), samt et tilfeldig utvalgt sett på 22 JAK2 V617F-positive og -negative overensstemmende prøver. JAK2 V617F-statusen til pasientprøver ble bestemt med NGS-metoden basert på dens grense for analytisk sensitivitet (dvs. mellom 1 % og 2 % av JAK2 V617F). Derfor var JAK2 V617F-statusen til en pasientprøve positiv hvis JAK2 V617F-mutasjonen ble påvist av NGS-metoden, og motsatt var JAK2 V617F-statusen negativ hvis JAK2 V617F-mutasjonen ikke ble påvist.</p> <p>Alle 15 uoverensstemmende prøver testet positivt med NGS, i overensstemmelse med <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit. Alle overensstemmende prøver testet det samme med NGS og i overensstemmelse med <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit og BDS. De 7 andre prøvene ble ansett som uoverensstemmende, siden NGS-data ikke er tilgjengelig for disse prøvene. Konklusjon for studien av analytisk nøyaktighet.</p> <p><i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit var 98,3 % nøyaktig for påvisning av JAK2 V617F-allel i prøver fra testpersoner med JAK2 V617F-nivåer $\geq 0,042$ % (dvs. LoD-verdien).</p>
<p>Oppsummering av klinisk ytelse</p>	<p>Sensitivitet var 94,64 % (95 % CI; 85,13 %, 98,88 %), som indikerer at <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit innenfor WHO's diagnostiske kriterier er forventet å påvise PV hos de fleste testpersoner med sykdommen.</p>

	<p>Spesifisitet for PV-diagnose ved bruk av <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit innenfor WHO's diagnostiske kriterier var 95,62 % (95 % CI; 91,19 %, 98,22 %), som indikerer at det også er forventet å utelukke PV hos de fleste testpersoner uten PV.</p> <p>Ved bruk av <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit innenfor WHO's diagnostiske kriterier var PPV 88,33 % (95 % CI; 77,27 %, 93,57 %)* og NPV 98,08 % (95 % CI; 94,8 %, 99,4 %).</p> <p>Sannsynlighetsforholdet for en negativ test ved bruk av <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit, for PV-diagnose, innenfor WHO's diagnostiske kriterier var 21,61 (95 % CI; 10,44, 44,71), som indikerer at det JAK2 V617F-positive resultatet er mer sannsynlig hos testpersoner med PV enn hos de uten PV.</p> <p>Sannsynlighetsforholdet for en positiv test ved bruk av <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit, for PV-diagnose, innenfor WHO's diagnostiske kriterier var 0,06 (95 % CI; 0,02, 0,18), som indikerer at det JAK2 V617F-negative resultatet er mye mindre sannsynlig hos testpersoner med PV enn hos de uten PV.</p>
<p>Metrologisk sporbarhet</p>	
<p>Metrologisk sporbarhet av tildelte verdier</p>	<p>Den metrologiske sporbarheten av verdier tildelt kalibratorer og kontrollmaterialer, inkludert identifikasjon av anvendte referansematerialer, og/eller referansemålingsprosedyrer av høyere rang, og informasjon om maksimal (tillatt etter egen definisjon) variasjon fra parti til parti med relevante figurer og måleenheter.</p>

* PPV er avhengig av prevalens. Siden prevalensen er lav i studiepopulasjonen og sensitivitet og spesifisitet er uavhengig av prevalens, er sensitivitet og spesifisitet mer relevant.

WHO's første internasjonale referansepanel for genomisk JAK2 V617F (NIBSC, panelkode 16/120) ble etablert i 2016 av ekspertkomiteen for biologisk standardisering i Verdens helseorganisasjon (WHO) (se WHO-dokument WHO/BS/2016.2293).

Panelet består av syv frysetørkede materialer av humant genomisk DNA som ble produsert ved å kombinere genomisk DNA avledet fra JAK2 villtype- og JAK2 V617F-cellelinjer, og gir standarder for en rekke klinisk relevante JAK2 V617F-nivåer, uttrykt som en prosentandel av total JAK2, fra 0 % til 100 %. Se [www.nibsc.org/science_and_research/advanced_therapies/genomic_reference_materials/jak_2_v617f_\(who\).aspx](http://www.nibsc.org/science_and_research/advanced_therapies/genomic_reference_materials/jak_2_v617f_(who).aspx) og Sanzone AP et al. (2016) *Collaborative study for å evaluere foreslått WHO's første internasjonale referansepanel for genomisk JAK2 V617F*.

Verken dette panelet eller verditildelte kalibratorer (avledet fra dette standardmaterialet) er inkludert i *ipsogen*® JAK2 RGQ PCR Kit. *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit inneholder kontrollmaterialer, men disse er ikke utledet fra referansemateriell fra WHO. Derfor finnes det ingen rapport om metrologisk sporbarhet.

Samsvaret mellom resultatene fra *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit-resultater med panelets konsensusverdier er likevel blitt vurdert og bekreftet:

Denne studien er beskrevet i *bruksanvisningen for ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit (håndbok)*.

Foreslått profil og opplæring for brukere	
Brukerprofil	<i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit skal brukes av fagfolk. Produktet skal bare brukes av fagpersoner som har fått spesialinstruksjoner og opplæring i molekylærbiologiske teknikker og som er kjent med enhetsteknologien. Enhetsprosedyren skal implementeres i et molekylærbiologisk laboratoriemiljø.
Brukeropplæring	Produktet skal bare brukes av fagpersoner som har fått spesialinstruksjoner og opplæring i molekylærbiologiske teknikker og som er kjent med enhetsteknologien. Enhetsprosedyren skal implementeres i et molekylærbiologisk laboratoriemiljø.
Risikoer og advarsler	
Restrisiko og uønskede effekter	<p>Relevant restrisiko ble identifisert og fremlagt for brukeren i form av advarsler og forholdsregler i bruksanvisningen for <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Risiko for kontaminering <ul style="list-style-type: none"> Se avsnittene "qPCR på Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM-instrument med rotor for 72 rør" og "Forholdsregler" i bruksanvisningen. ○ Det er svært viktig å forhindre medrivingskontaminering av DNA- eller PCR-produkt, som kan føre til et falskt positivt signal. ○ Bruk nye aerosol-resistente pipettespisser for alle pipetteringsstrinn for å unngå krysskontaminering av prøver og reagenser. ○ Vær nøye med å bytte spisser mellom hvert rør for å unngå falskt positive resultater som følge av kontaminering med uspesifikt templat eller reaksjonsblanding. Begynn med å legge til testprøvene og deretter standardene og kontrollene.

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Utvis ekstrem forsiktighet for å unngå kontaminering av blandingene med de syntetiske materialene i reagensene i JAK2 MT- og JAK2 WT-kvantifiseringsstandardene og med reagensene i JAK2-mutant- og JAK2 WT-kontrollene. ● Risiko for at settets reagenser vil bli svekket, noe som fører til qPCR-kjøringsfeil Se avsnittene "qPCR på Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM-instrument med rotor for 72 rør" > "Prosedyre" > "Sette opp qPCR-forsøket" i bruksanvisningen. Viktig: Sørg for at opptiningstrinnet ikke overstiger 30 minutter, for å unngå degradering av materiale. ● Risiko for feil plassering av rør i rotoren, noe som fører til avvikende resultater Se avsnittet "Prøvebehandling på Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM-instrument med rotor for 72 rør" i bruksanvisningen. Viktig: Rør må settes inn i rotoren som er angitt i figur 6 i <i>bruksanvisningen for ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit</i>, ettersom den automatiserte analysen angitt i analyseprofilen er basert på dette oppsettet. Hvis det brukes et annet oppsett, vil resultatene bli feil.
<p>Advarsler og forholdsregler</p>	<p>Vær oppmerksom på at alvorlige hendelser i forbindelse med bruken av utstyret muligens må rapporteres til produsenten og/eller deres autoriserte representant og den ansvarlige myndigheten i det landet hvor brukeren og/eller pasienten befinner seg.</p> <p>Sikkerhetsinformasjon</p> <p>Bruk alltid egnet laboratoriefrakk, engangshansker og vernebriller ved arbeid med kjemikalier. Se gjeldende sikkerhetsdatablader (safety data sheets, SDS) hvis du ønsker mer informasjon. Disse er tilgjengelige i</p>

praktisk og kompakt PDF-format på www.qiagen.com/safety, der du kan søke etter, vise og skrive ut sikkerhetsdatabladet for hvert QIAGEN-sett og hver settkomponent.

- Prøvene er potensielt smittefarlige. Kast prøve- og analyseavfall i henhold til lokale sikkerhetsprosedyrer.

FORSIKTIG



IKKE tilfør blekemidler eller sure løsninger direkte i prøve- eller klargjøringsavfallet.

Nødsinformasjon

- CHEMTREC
Outside USA og Canada +1 703-527-3887

Forholdsregler

- Bruk av qPCR-tester forutsetter god laboratoriepraksis, herunder vedlikehold av utstyr som er dedikert til molekylærbiologi, og må overholde relevante bestemmelser og standarder.
- Dette settet er beregnet til bruk i in vitro-diagnostikk. Reagenser og instruksjoner i dette settet er godkjent for optimal ytelse.
- Testen skal brukes med fullblodsprøver som er antikoagulert med kalium-EDTA (K₂-EDTA) og oppbevart ved 2–8 °C i maks. 96 timer før DNA-ekstraksjon.
- Alle kjemikalier og biologiske materialer er potensielt farlige. Prøver kan være smittefarlige og må behandles som smittefarlig biologisk materiale.
- Kast prøve- og analyseavfall i henhold til lokale sikkerhetsprosedyrer.

- Reagenser for *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit er optimalt fortyntet. Ikke fortynn reagensene mer, ettersom det kan føre til tap av ytelse.
- Bruk ikke reaksjonsvolumer (reaksjonsmiks pluss prøve) som er mindre enn 25 µl.
- Alle reagensene som følger med i *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit, er utelukkende beregnet for bruk sammen med de andre reagensene i det samme settet. Ikke erstatt reagens fra et sett med samme reagens fra et annet *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit, selv fra samme parti, ettersom dette kan påvirke ytelsen.
- Se *bruksanvisningen for Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM*, *bruksanvisningen for Rotor-Gene AssayManager v2.1 Core Application*, *bruksanvisningen for Gamma Plug-In* og *bruksanvisningen for QIASymphony SP-instrumentet* for ekstra advarsler, forholdsregler og prosedyrer.
- Endring av inkubasjonstider og temperaturer kan føre til feilaktige eller uforenlige data.
- Bruk ikke komponenter som er gått ut på dato eller oppbevart feil.
- Reaksjonsblandinger kan forandres hvis de utsettes for lys.
- Utvis ekstrem forsiktighet for å unngå kontaminering av blandingene med de syntetiske materialene i reagensene i JAK2 MT- og JAK2 WT-kvantifiseringsstandardene og med reagensene i JAK2-mutant- og JAK2 WT-kontrollene.
- Det er svært viktig å forhindre medrivingskontaminering av DNA- eller PCR-produkt, som kan føre til et falskt positivt signal.
- Det er svært viktig å forhindre kontaminering med DNase, som kan forårsake degradering av templat-DNA.
- Bruk individuelle, tilegnede pipetter til klargjøring av reaksjonsblandinger og tilsetning av templat.
- Ikke åpne Rotor-Gene Q MDx-instrumentet før kjøringen er ferdig.
- Ikke åpne Rotor-Gene Q-rørene etter at kjøringen er ferdig.

- Det er viktig at prøvetesting utføres riktig, og at man unngår feil ved innsetting av prøve, innlasting og pipettering.
- Sørg for at prøvene håndteres på en systematisk måte for å sikre riktig identifisering til enhver tid, slik at sporbarheten opprettholdes.

Vi anbefaler derfor følgende:

- Bruk nukleasefritt laboratorieutstyr (f.eks. pipetter, pipettespisser, reaksjonsflasker) og hansker når du utfører analysen.
- Bruk nye aerosol-resistente pipettespisser for alle pipetteringstrinn for å unngå krysskontaminering av prøver og reagenser.
- Klargjør pre-PCR-masterblanding med dedikert materiale (pipetter, spisser osv.) i et dedikert område hvor ingen DNA-matriser (DNA, plasmid- eller PCR-produkter) blir innført. Tilsett templat i en separat sone (fortrinnsvis i et separat rom) med spesifikt utstyr (pipetter, spisser osv.).
- Se tilhørende bruksanvisning for feilsøking og sikkerhetsinformasjon knyttet til ekstraksjonssettene QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit (kat.nr. 61104) og QIASymphony DNA DSP Mini Kit (kat.nr. 937236).
- Informasjon om feilsøking av Rotor-Gene AssayManager v2.1 finnes i *brukerhåndboken for Rotor-Gene AssayManager v2.1 Core Application*.

Se også *bruksanvisningen for ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit* for:

- Avsnittet "Håndtering og oppbevaring av reagenser":
"Gjentatt tining og frysing bør unngås. Maks. fem fryse-tine-sykluser kan utføres."
- Avsnittet "Automatisk genomisk DNA-ekstraksjon ved bruk av QIASymphony DSP DNA Mini Kit":

"Hvis en reagenskasset bare er delvis brukt, forsegler du den med de medfølgende gjenbrukbare tetningsstripsene og lukker rørene som inneholder proteinase K, med skrulokk umiddelbart etter endt protokollkjøring for å unngå fordamping."

- "Begrensninger"

- Settet er beregnet for profesjonell bruk.
- Produktet skal bare brukes av fagpersoner som har fått spesialinstruksjoner og opplæring i molekylærbiologiske teknikker og som er kjent med enhetsteknologien. Enhetsprosedyren skal implementeres i et molekylærbiologisk laboratoriemiljø.
- *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit er ikke en automatisert enhet, men analysen blir støttet av dedikert programvare for automatisk mutasjonskvantifisering.
- Dette settet skal brukes i henhold til instruksjonene angitt i *bruksanvisningen for ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit* i kombinasjon med et validert instrument angitt i "Materialer som er nødvendige, men som ikke følger med".
- Vær spesielt oppmerksom på utløpsdatoene som er trykt på etikettene på esken og etikettene på rørene. Ikke bruk komponenter som er gått ut på dato.
- Alle reagensene som følger med i *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit, er utelukkende beregnet for bruk sammen med de andre reagensene i det samme settet. Manglende overholdelse av denne retningslinjen kan påvirke ytelsen.
- *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit er kun validert for humant perifert fullblod som er antikoagulert med 2K-EDTA, fra pasienter med mistenkt eller diagnostisert MPN.

- *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit er kun validert for bruk med QIAAsymphony DNA DSP Mini Kit (kat.nr. 937236) eller QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit (kat.nr. 61104).
 - *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit er kun validert for bruk med Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM (for PCR) og QIAAsymphony SP (for prøveklargjøring).
 - Annen bruk av dette produktet enn det som angis på etikettene, og/eller modifisering av komponentene, vil annullere QIAGENs ansvar.
 - Alle diagnostiske resultater som genereres, må tolkes i sammenheng med andre kliniske-patologiske funn. Fraværet av JAK2 V617F/G1849T-mutasjon ekskluderer ikke forekomsten av andre JAK2-mutasjoner. Testen kan rapportere falskt negative resultater i tilfeller med ytterligere mutasjoner i nukleotid 88504 til 88622.
 - Det er brukerens ansvar å validere systemets ytelse for eventuelle prosedyrer som brukes i laboratoriet, som ikke dekkes av QIAGENs studier av ytelse.
- "Ytelsesegenskaper, interfererende stoffer"
 - Studiedesignet oppfyller kravene i NCCLS-standarden EP7-A3 "Interference Testing in clinical Chemistry" (Interferenstesting i klinisk kjemi). Totalt 19 stoffer som potensielt kan forekomme i blodprøver, ble valgt på grunn av sin potensielle effekt på PCR (busulfan, citalopramhydrobromid, paroksetinhydrokloridhemihydrat, sertralinhydroklorid, fluoksetinhydroklorid, acetaminofen [paracetamol], ukonjugert bilirubin, kalium-2K EDTA og -3K EDTA, natrium-EDTA, Hgb [humant], triglyserider, lisinoprildihydrat, hydroksyurea, acetylsalisylsyre, salisylsyre, tiotepa, anagrelid, interferon alfa-2b).

- Stoffer fra DNA-ekstraksjonsprosessen ble også vurdert (QSL1, QSB1, QSW1, QSW2 og PK fra QIASymphony DSP DNA Blood Mini Kit; QIAGEN Protease, etanol, AW1 og AW2 fra QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit).
- De oppnådde resultatene viste ingen interfererende effekt for disse stoffene.

- "Feilsøkingsveiledning"

Feilsøkingsveiledningen kan være nyttig for å løse eventuelle problemer som kan oppstå for følgende komponenter i arbeidsflyten:

- Prøvebehandling og feil
- Feil i DNA-konsentrasjon
- Prøven er ugyldig på grunn av lav konsentrasjon
- *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit-brukerfeil
- Ingen eller lavt signal i prøven og kontroller
- Feil ved bruk av RGQ

For teknisk assistanse og mer informasjon, se vårt tekniske supportsentert på www.qiagen.com/Support (se www.qiagen.com for kontaktinformasjon).