

Vantage Test Strip
GEBRUIKSHANDLEIDING**REF 300900 NeuMoDx™ Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Test Strip****R only**

VOORZICHTIG: Voor VS: uitsluitend bestemd voor export

IVD Voor *in-vitro*diagnostisch gebruik met de NeuMoDx™ 288 en NeuMoDx™ 96 Molecular SystemsGa voor updates van bijsluiters naar: www.qiaqen.com/neumodx-ifu

Raadpleeg de gebruiksaanwijzing van het NeuMoDx™ 288 Molecular System voor gedetailleerde instructies; O/N 40600108

Raadpleeg de gebruiksaanwijzing van het NeuMoDx™ 96 Molecular System voor gedetailleerde instructies; O/N 40600317

BEOOGD GEBRUIK

De NeuMoDx™ Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Assay die wordt uitgevoerd op het NeuMoDx™ 288 Molecular System en NeuMoDx™ 96 Molecular System (NeuMoDx Molecular System(s)) is een multiplexe, snelle, geautomatiseerde, kwalitatieve *in-vitro* realtime RT-PCR diagnostische test voor de simultane rechtstreekse detectie en differentiatie van het RNA van influenza A-virus, influenza B-virus, respiratoir syncytisch virus (RSV) en SARS-CoV-2 in nasofaryngeale (NP) uitstrijkjes in transportmedium verkregen van personen met tekenen en symptomen van luchtweginfectie in combinatie met klinische en epidemiologische risicofactoren.

De resultaten van deze test mogen niet worden gebruikt als enige onderbouwing voor diagnose, behandeling of andere beslissingen over de behandeling van de patiënt. Positieve resultaten wijzen op een actieve infectie. Negatieve resultaten sluiten infectie met influenza, RSV of SARS-CoV-2 niet uit en mogen niet worden gebruikt als enige onderbouwing voor behandeling of andere beslissingen over de behandeling van de patiënt.

De prestatiekenmerken voor detectie van het influenza A- en B-virus werden vastgesteld met klinische specimina afgenomen tijdens het griepseizoen van 2019/2020. De prestatiekenmerken kunnen variëren door andere influenza A- en B-virussen die verschijnen.

De NeuMoDx™ Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Assay is bedoeld voor gebruik door getraind klinisch laboratoriumpersoneel dat specifiek geïnstrueerd en getraind is in de technieken van realtime PCR en *in-vitro*diagnostische procedures en/of NeuMoDx Molecular Systems.

SAMENVATTING EN UITLEG

Nasofaryngeale uitstrijkjes worden verzameld in Copan Universal Transport Medium (UTM-RT®) System, BD™ Universal Viral Transport System (UVT) of Biologos Bio-VTM™ Viral Transport Media (VTM). De NeuMoDx A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Assay maakt tot twee specimenverwerkingsworkflows mogelijk, op basis van de behoefte van het laboratorium. Ter voorbereiding op het testen met de Direct-workflow wordt het primaire verzamelbuisje (met wattenstaafje en dopje verwijderd) of een aliquot van het monstermedium voorzien van een barcode, met behulp van een daarvoor bestemde specimenbuisjesdrager op het NeuMoDx System geladen. Voor de Voorbehandeling-workflow wordt het specimen in transportmedium eerst behandeld met een gelijk volume van NeuMoDx Vantage Viral Lysis Buffer (VVLB) voordat het in het systeem wordt geladen. Voor de Direct-workflow wordt een 400 µl aliquot van het monster door het NeuMoDx System geaspireerd en gemengd met een gelijk volume NeuMoDx Lysis Buffer 3; voor de Voorbehandeling-workflow wordt 550 µl van het voorbehandelde monster gecombineerd met een gelijk volume van Lysis Buffer 2. Het NeuMoDx Molecular System voert automatisch alle stappen uit die nodig zijn voor het extraheren van het nucleïnezuur-doelmateriaal, het voorbereiden van het geïsoleerde RNA voor realtime reverse-transcriptase polymerasekettingreactie (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) en, indien aanwezig, het omgekeerd transcriberen, amplificeren en detecteren van de amplificatieproducten. De NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Assay richt zich op het geconserveerd gebied van het SARS-CoV-2 Nsp2-gen en gebieden in de M-genen van influenza A, influenza B en genomen van respiratoir syncytieel virus A of B. De NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Assay omvat een RNA-monsterverwerkingscontrole (Sample Process Control, SPC2) als hulpmiddel voor het opsporen van mogelijke remmers en fouten van het NeuMoDx System of van reagentia die tijdens het extractie- en het amplificatieproces kunnen optreden.

UITGANGSPUNT VAN DE PROCEDURE

De NeuMoDx™ Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Assay combineert automatische extractie en amplificatie/detectie van RNA door realtime RT-PCR. Nasofaryngeale uitstrijkjes worden afgenomen in het Copan UTM-RT® System, BD™ UVT System of Biologos Bio-VTM™ Viral Transport Media (VTM). Dankzij de Direct-workflow kan het primaire verzamelbuisje of een aliquot van het transportmedium in een secundair busje van een barcode worden voorzien en op het NeuMoDx System worden geladen voor verwerking. Als alternatief kan een NP-uitstrijkje in transportmedium eerst behandeld worden met een gelijk volume van NeuMoDx Vantage Viral Lysis Buffer (VVLB) voordat het wordt geladen in het systeem voor verwerking, zonder dat bijkomende werkzaamheden nodig zijn. Het NeuMoDx System zuigt automatisch een aliquot van specimina op en mengt dit met NeuMoDx Lysis Buffer 3 voor de Direct-workflow, of zuigt een aliquot van voorbehandeld specimen op en mengt dit met Lysis Buffer 2 en de in de NeuMoDx™ Extraction Plate opgenomen reagentia om de verwerking in gang te zetten. Het NeuMoDx System automatiseert en integreert extractie en concentratie van RNA, bereiding van reagentia, nucleïnezuuramplificatie/detectie van de beoogde sequentie met behulp van realtime RT-PCR. De geïntegreerde monsterverwerkingscontrole (Sample Process Control, SPC2) dient als hulpmiddel voor het opsporen van remmers en fouten van het systeem, het proces of de reagentia. Zodra het specimen in het NeuMoDx System is geplaatst, zijn er geen handelingen meer nodig door een laborant.

Vantage Test Strip

GEBRUIKSHANDLEIDING

Het NeuMoDx System gebruikt een combinatie van hitte, lytisch enzym en extractiereagentia om automatisch lysis en RNA-extractie uit te voeren en remmende stoffen te verwijderen. De vrijgekomen nucleïnezuuren worden opgevangen door paramagnetische deeltjes. De deeltjes, met gebonden nucleïnezuur, worden geladen in de NeuMoDx™ Cartridge waar de ongebonden elementen worden weggespoeld met NeuMoDx™ Wash Reagent. Het gebonden RNA wordt vervolgens geëluëerd met behulp van NeuMoDx™ Release Reagent. Het NeuMoDx System doordrenkt de bedrijfseigen NeuDry™-amplificatiereagentia met het geëluëerde RNA. Deze reagentia bevatten alle elementen die nodig zijn voor de amplificatie van het Flu A-, Flu B-, RSV-, SARS-CoV-2- en SPC2-doelmateriaal. Zo kunnen alle doelen en RNA-sequenties voor monsterverwerkingscontrole tegelijkertijd worden geamplificeerd en gedetecteerd. Na reconstitutie van de gedroogde RT-PCR-reagentia brengt het NeuMoDx System het bereide RT-PCR-mengsel over naar één PCR-kamer (per specimen) van de NeuMoDx Cartridge. Reverse transcriptie, amplificatie en detectie van de controle- en doel-sequenties (indien aanwezig) vinden plaats in de PCR-kamer. De NeuMoDx Cartridge is ontworpen om het gegenereerde amplificaat na RT-PCR te bevatten, waardoor het risico op verontreiniging na amplificatie vrijwel volledig wordt weggenomen.

De geamplificeerde doelen worden realtime gedetecteerd met behulp van hydrolyseprobeverbindingen (meestal aangeduid met TaqMan®-verbindingen) die gebruikmaken van fluorogene oligonucleotideprobemoleculen van hun respectievelijke doelen. TaqMan-probes bestaan uit een fluorofoor die covalent is bevestigd aan het 5'-uiteinde van de oligonucleotideprobe en een quencher die is bevestigd aan het 3'-uiteinde. De fluorofoor en de quencher bevinden zich vlak bij elkaar op de intacte probe, waardoor het quenchermolecuul het fluorescent dat wordt uitgestraald door de fluorofoor kan onderdrukken door middel van Förster-resonantie-energieoverdracht (Förster Resonance Energy Transfer, FRET).

TaqMan®-probes zijn zo ontworpen dat ze hybridiseren binnen een DNA-gebied dat is geamplificeerd door een specifieke set primers. Terwijl de Taq-DNA-polymerase de primer verlengt en de nieuwe streng synthetiseert, degradeert de activiteit van de 5'- tot 3'-exonuclease van de Taq-DNA-polymerase de probe die aan de template is gehybridiseerd. Door de degradatie geeft de probe de fluorofoor vrij en wordt de nabijheid met de quencher verbroken, waardoor het dovende effect door middel van FRET wordt doorbroken en de detectie van de fluorofoor mogelijk wordt. Het resulterende fluorescente signaal dat wordt gedetecteerd in de kwantitatieve RT-PCR-thermocycler van het NeuMoDx System is recht evenredig aan de vrijgekomen fluorofoor en kan worden gecorreleerd met de hoeveelheid doelmateriaal dat aanwezig is.

TaqMan®-probes worden gemerkt met fluoroforen aan het 5'-uiteinde en een donkere quencher aan het 3'-uiteinde, en worden gebruikt voor het detecteren van de virale doelen. Het kanaal van fluorescentiedetectie voor elk NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Assay-doelwit wordt samengevat in *tabel 1*. De software van het NeuMoDx System meet het fluorescentiesignaal dat aan het einde van elke amplificatiecyclus wordt uitgezonden door de TaqMan-probes. Wanneer de thermische cycli zijn voltooid, analyseert de software van het NeuMoDx System de gegevens en geeft het systeem de uitslag POSITIVE (Positief), NEGATIVE (Negatief), INDETERMINATE (Onbepaald), NO RESULT (Geen resultaat) of UNRESOLVED (Onbekend).

Tabel 1. Detectiekanaal

Organisme	Doelgebied	Probe-fluorofoor	Bekrachtiging/emissie	Detectiekanaal
Influenza A	M-gen	HEX	530/555 nm	Geel
Influenza B	M-gen	FAM	470/510 nm	Groen
SARS-CoV-2	Nsp2-gen	Texas Red	585/610 nm	Oranje
Respiratoir syncytieel virus	M-gen	Q705	680/715 nm	Dieprood
SPC2	Proteïnecomplex (MS2)	Q670	625/660 nm	Rood



REAGENTIA/VERBRUIKSARTIKELN

Meegeleverde materialen

REF	Inhoud	Eenheden per pakket	Tests per eenheid	Tests per pakket
300900	NeuMoDx™ Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Test Strip Gedroogde RT-PCR-reagentia die Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2-specifieke TaqMan®-probes en -primers bevatten, en SPC2-specifieke TaqMan®-probe en -primers Bevat 21,1% Tris-HCl, 8,4% dNTP en andere niet-werkzame bestanddelen.	6	16	96

Materialen die benodigd zijn, maar niet worden meegeleverd (afzonderlijk verkrijgbaar via NeuMoDx)

REF	Inhoud
100200	NeuMoDx™ Extraction Plate <i>Gedroogde paramagnetische deeltjes, lytisch enzym en monsterverwerkingscontroles</i>
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-tips (300 µl) met filters
235905	Hamilton® CO-RE-tips (1000 µl) met filters

* Alleen nodig voor directe verwerking van monsters, zonder voorbehandelingsstap. Zie de paragraaf 'Gebruikshandleiding' hieronder.

** Alleen nodig als een voorbehandelingsstap gewenst is voordat monsters worden geladen. Zie de paragraaf 'Gebruikshandleiding' hieronder.

Wattenstaafjes en transportmedia (niet meegeleverd)

Monstertype	Aanbevolen afnamehulpmiddel	Aanbevolen wattenstaafje
Nasofaryngeaal wattenstaafje	3 ml Universal Transport Medium (Copan UTM-RT®, Copan, CA, VS) of 3 ml Universal Viral Transport System (BD™ UVT, BD, NJ, VS) of 3 ml Bio-VTM™ Viral Transport Medium (Bio-VTM™, Biologos LLC, IL, VS)	Flexible Minitip Nylon® Flocked Swab (Copan, CA, VS) of Flexible Minitip Flocked Swab (BD, NJ, VS)

Benodigde instrumenten

NeuMoDx™ 288 Molecular System [REF 500100] of NeuMoDx™ 96 Molecular System [REF 500200]



WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGSMAATREGELEN

- De NeuMoDx™ Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Test Strip is uitsluitend geschikt voor *in-vitro* diagnostisch gebruik met NeuMoDx™ Systems.
- Gebruik de reagentia en de verbruiksartikelen niet na de vermelde houdbaarheidsdatum.
- Gebruik de reagentia niet als de verzegeling is verbroken of als de verpakking bij aankomst is beschadigd.
- Gebruik de verbruiksartikelen of reagentia niet als de beschermhoes bij levering is geopend of beschadigd.
- Het minimale specimenvolume van secundaire aliquots is afhankelijk van de grootte van het buisje of de specimenbuisjesdrager volgens de onderstaande specificaties. Een volume onder het opgegeven minimum kan leiden tot de fout 'Quantity Not Sufficient' (Te weinig volume).
- Het gebruik van specimen die bij ongeschikte temperaturen of langer dan de gespecificeerde opslagtijd zijn bewaard, kan leiden tot ongeldige of foutieve resultaten.
- Voorkom besmetting van reagentia en verbruiksartikelen met microben en ribonuclease (RNase). Bij het gebruik van secundaire buisjes wordt aanbevolen steriele, DNase-vrije wegwerppipetten te gebruiken. Gebruik voor elk specimen een nieuwe pipet.
- Hanteer of demonteer na het amplificatieproces geen NeuMoDx Cartridges om contaminatie te voorkomen. Haal onder geen enkele omstandigheid NeuMoDx Cartridges uit de container voor biologisch gevaarlijk afval (NeuMoDx 288 Molecular System) of de afvalbak voor biologisch gevaarlijk afval (NeuMoDx 96 Molecular System). De NeuMoDx Cartridge is ontworpen om contaminatie te voorkomen.
- Let goed op dat de NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Test Strip de aanvullende benodigde verbruiksartikelen en reagentia voor de test, de persoonlijke beschermingsuitrusting zoals handschoenen en een laboratoriumjas, en het NeuMoDx System niet worden verontreinigd wanneer er in het laboratorium ook PCR-tests met open buisjes worden uitgevoerd.

Vantage Test Strip

GEBRUIKSHANDLEIDING

- Draag schone, poedervrije handschoenen van nitril bij het hanteren van NeuMoDx-reagentia en -verbruiksartikelen. Let goed op dat u de bovenkant van de NeuMoDx Cartridge, de folielaag van de NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Test Strip en de NeuMoDx Extraction Plate of de bovenkant van de NeuMoDx Lysis Buffer-container niet aanraakt; pak de verbruiksartikelen en reagentia alleen bij de zijanten vast.
- Voor elk reagens zijn veiligheidsinformatiebladen (VIB's) beschikbaar (waar van toepassing) via www.qiagen.com/safety.
- Was uw handen grondig na het uitvoeren van de test.
- Pipetteer niet met de mond. Rook, drink of eet niet in ruimten waarin specimens of reagentia worden verwerkt.
- Behandel specimens altijd alsof ze infectieus zijn en volg procedures voor veilig werken in het laboratorium, zoals beschreven in *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*¹ en in CLSI-document M29-A4.²
- Voer ongebruikte reagentia en afval af in overeenstemming met nationale, federale, provinciale en lokale regelgeving.
- Niet hergebruiken.



OPSLAG, HANTERING EN STABILITEIT VAN HET PRODUCT

- De NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Test Strips blijven in de primaire verpakking tot en met de vermelde uiterste gebruiksdatum op het productetiket stabiel bij 4 °C tot 28 °C.
- Gebruik verbruiksartikelen en reagentia niet als de uiterste gebruiksdatum is verstreken.
- Gebruik testproducten niet als de binnen- of buitenverpakking zichtbaar is beschadigd.
- Laad testproducten die eerder op een ander NeuMoDx System zijn geladen niet nogmaals.
- Wanneer de NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Test Strip geladen is, kan de strip maximaal 7 dagen op het NeuMoDx System blijven. De resterende levensduur van de teststrips wordt door de software gevolgd, en direct aan de gebruiker gemeld. Het systeem vraagt de gebruiker om teststrips die na de toegestane periode worden gebruikt te verwijderen.

AFNAME, TRANSPORT EN OPSLAG VAN SPECIMENS

Hanteer alle specimens alsof ze infectieuze agentia zouden kunnen overdragen.

1. Specimens moeten worden verzameld met het Copan UTM-RT® System, BD™ UVT System of Bio-VTM™ met behulp van de gevalideerde gevlokte wattenstaafjes van nylon (zie Wattenstaafjes en transportmedia). Ook gevlokte, rayon en polyester wattenstaafjes worden geaccepteerd. Volg de instructies van de fabrikant voor afname, transport en opslag van specimens.
2. Specimens kunnen worden getest in primaire verzamelbuisjes of secundaire specimenbuisjes.
3. Specimenbuisjes kunnen maximaal 8 uur in het NeuMoDx System worden bewaard voorafgaand aan de verwerking. Als bijkomende opslagtijd vereist is, wordt aanbevolen dat de specimens worden gekoeld of bevroren als secundaire aliquots.
4. Bewaar bereide specimens voorafgaand aan het testen maximaal 7 dagen bij 2 tot 8 °C.
5. Als specimens worden verzonden, moeten ze worden verpakt en gelabeld conform de toepasselijke landelijke en/of internationale regelgeving.
6. Ga verder met de instructies in de paragraaf *Testvoorbereiding*.

GEBRUIKSHANDLEIDING

De NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Assay omvat twee verschillende workflows die afhankelijk van de voorkeur van de gebruiker/het laboratorium gevolgd kunnen worden:

Workflow 1: **DIRECT** – uitstrijkjes in transportmedium worden rechtstreeks op het NeuMoDx System geladen in primaire verzamelbuisjes of secundaire specimenbuisjes

-of-

Workflow 2: **VOORBEHANDELING** – uitstrijkjes in transportmedium worden voorbehandeld met NeuMoDx Vantage Viral Lysis Buffer voordat ze in primaire verzamelbuisjes of secundaire specimenbuisjes op het NeuMoDx System worden geladen

Testvoorbereiding – DIRECT-workflow voor directe uitstrijkjes

1. Breng het barcodelabel voor het specimen aan op een specimenbuisje dat compatibel is met het NeuMoDx System volgens de beschrijving in stap 4 hieronder.
2. Als u het specimen in het primaire verzamelbuisje test, plaatst u het busje met barcode in een specimenbuisjesdrager. Zorg er daarbij voor dat de dop en het wattenstaafje zijn verwijderd alvorens het busje op het NeuMoDx System te laden.

Vantage Test Strip

GEBRUIKSHANDLEIDING

- Ook kan een aliquot van het transportmedium worden overgebracht op secundaire buisje met barcode dat geplaatst wordt in een specimenbuisjesdrager. Als u een secundair buisje gebruikt, brengt u een aliquot van het transportmedium over naar een specimenbuisje met barcode en dat compatibel is met het NeuMoDx System (zie hieronder voor het juiste volume):
- Voor uitstrijkjes:*
 - Specimenbuisjesdrager (32 buisjes): 11-14 mm diameter en 60-120 mm hoogte; minimaal vulvolume $\geq 550 \mu\text{l}$
 - Specimenbuisjesdrager (24 buisjes): 14,5-18 mm diameter en 60-120 mm hoogte; minimaal vulvolume $\geq 1000 \mu\text{l}$
 - Specimenbuisjesdrager met laag volume (32 buisjes): 1,5 ml microcentrifugebuisje met conische bodem; minimaal vulvolume $\geq 500 \mu\text{l}$

Testvoorbereiding – VOORBEHANDELING-workflow voor voorbehandelde uitstrijkjes

Opmerking: Breng Vantage Viral Lysis Buffer vóór verwerking op kamertemperatuur (15-30 °C).

WAARSCHUWING: Voorbehandeling van uitstrijkjes met NeuMoDx Vantage Viral Lysis Buffer garandeert niet dat eventueel aanwezig virus geïnactiveerd wordt. Alle monsters moeten worden behandeld alsof ze infectieuze agentia zouden kunnen overdragen.

- Behandel het monstertransportmedium voor met een 1:1-volume NeuMoDx Vantage Viral Lysis Buffer. Als het transportmedium bekend is, kan dit worden gedaan in het primaire verzamelbuisje van het uitstrijkje. Het is ook mogelijk om de voorbehandeling uit te voeren in een secundair buisje door een aliquot van het transportmedium te mengen met een gelijk volume NeuMoDx Vantage Viral Lysis Buffer. Het resulterende mengsel moet voldoen aan de hieronder vermelde minimumvolume-eisen.
- Meng voorzichtig met een pipet om een uniforme verdeling van NeuMoDx Vantage Viral Lysis Buffer te garanderen.
- Als u het voorbehandelde specimen in het primaire verzamelbuisje test, plaatst u het buisje met barcode in een specimenbuisjesdrager. Zorg er daarbij voor dat de dop en het wattenstaafje zijn verwijderd alvorens het buisje op het NeuMoDx System te laden.
- Als u een secundair buisje gebruikt, brengt u een aliquot van het voorbehandelde monster over naar een specimenbuisje met barcode dat compatibel is met het NeuMoDx System, en plaatst u het in een specimenbuisjesdrager volgens onderstaande volumes:
 - Specimenbuisjesdrager (32 buisjes): 11-14 mm diameter en 60-120 mm hoogte; minimaal vulvolume $\geq 700 \mu\text{l}$
 - Specimenbuisjesdrager (24 buisjes): 14,5-18 mm diameter en 60-120 mm hoogte; minimaal vulvolume $\geq 1100 \mu\text{l}$
 - Specimenbuisjesdrager met laag volume (32 buisjes): 1,5 ml microcentrifugebuisje met conische bodem; minimaal vulvolume $\geq 650 \mu\text{l}$

Bediening van het NeuMoDx System

Raadpleeg de gebruiksaanwijzing van het NeuMoDx™ 288 en NeuMoDx™ 96 Molecular System (O/N 40600108 en 40600317) voor gedetailleerde instructies.

- Laad de testopdracht op het NeuMoDx System volgens de workflow die is gebruikt voor de testvoorbereiding:
 - Onbehandelde, pure uitstrijkjes die voorbereid zijn volgens de DIRECT-workflow worden getest door het monster te definiëren als 'Transport Medium' (Transportmedium)
 - Uitstrijkjes die voorbehandeld zijn met VVLB volgens de VOORBEHANDELING-workflow worden getest door het monster te definiëren als 'UserSpecified1' (Gebruiker-bepaald 1)
- Plaats NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Test Strip(s) in een of meer NeuMoDx™ System-teststripdragers en plaats de teststripdrager(s) met behulp van het aanraakscherm in het NeuMoDx System.
- Plaats de benodigde verbruiksartikelen in de betreffende dragers voor verbruiksartikelen van het NeuMoDx™ System als de software van het NeuMoDx System dat aangeeft. Laad de dragers vervolgens met behulp van het aanraakscherm in het NeuMoDx System.
- Vervang het NeuMoDx Wash Reagent en het NeuMoDx Release Reagent en leeg het primerafval en de container voor biologisch gevaarlijk afval (alleen NeuMoDx 288 Molecular System), de bak voor tipafval (alleen NeuMoDx 96 Molecular System) of de afvalbak voor biologisch gevaarlijk afval (alleen NeuMoDx 96 Molecular System) als u de instructie hiervoor krijgt op het scherm van de NeuMoDx System-software.
- Plaats de specimenbuisjes specimenbuisjesdrager en controleer of alle dopjes en wattenstaafjes uit de buisjes zijn verwijderd.
- Plaats de specimenbuisjesdrager(s) in het autoladerrek en plaats de drager(s) met behulp van het aanraakscherm in het NeuMoDx System. Omdat er een geldige testopdracht in het systeem aanwezig is, wordt hierdoor de verwerking van de geladen specimen voor de aangegeven tests gestart.

BEPERKINGEN

- De NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Test Strip kan alleen worden gebruikt met NeuMoDx Systems.
- De prestaties van de NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Test Strip zijn vastgesteld voor door artsen afgenomen nasofaryngeale uitstrijkjes in transportmedium. Het gebruik van de NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Test Strip met andere klinische bronnen is niet beoordeeld en de prestatiekenmerken voor andere soorten specimen zijn onbekend.
- Aangezien de detectie van virale doelen normaal gesproken afhankelijk is van het aantal virale deeltjes dat in het monster aanwezig is, zijn betrouwbare resultaten afhankelijk van de manier waarop specimen worden afgenomen, behandeld en bewaard.

4. Foutieve resultaten kunnen worden veroorzaakt door onjuiste afname, hantering of opslag van specimens, technische fouten of het door elkaar halen van specimenbuisjes. Bovendien kunnen zich fout-negatieve resultaten voordoen wanneer het aantal virusdeeltjes in het monster lager is dan de detectielimiet van de NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Assay.
5. Het bedienen van het NeuMoDx System mag alleen worden uitgevoerd door medewerkers die zijn getraind in het gebruik van het NeuMoDx System.
6. Als zowel de Flu A-, B-, RSV- en SARS-CoV-2-doelwitten als het SPC2-doelwit niet amplificeert, wordt er een ongeldig resultaat (Indeterminate (Onbepaald) of Unresolved (Onbekend)) gerapporteerd en moet de test worden herhaald.
7. Als er een systeemfout optreedt voor de monsterverwerking wordt voltooid, wordt 'No Result' (Geen resultaat) gemeld en moet de test worden herhaald.
8. Een positief resultaat wijst niet per definitie op de aanwezigheid van levende influenza A, influenza B, SARS-CoV-2 en/of RSV. Een positief resultaat doet echter wel het vermoeden rijzen dat er RNA van influenza A, influenza B, SARS-CoV-2 en/of RSV (A of B) aanwezig is.
9. De NeuMoDx™ Flu A-B/RSV/SARS-CoV2 Vantage Test Strip kan niet-werkzame bestanddelen bevatten die de meting mogelijk beïnvloeden.
10. Verwijderingen of mutaties in de geconserveerde gebieden waarop de NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Assay is gericht, kunnen de detectie beïnvloeden en kunnen leiden tot een foutief resultaat.
11. De resultaten van de NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Assay moeten door de arts worden beschouwd als aanvulling op klinische observaties en overige beschikbare informatie.
12. Gebruik de goede laboratoriumpraktijken, zoals het aantrekken van nieuwe handschoenen bij het hanteren van specimens van verschillende patiënten, om besmetting te voorkomen.

RESULTATEN

Beschikbare resultaten kunnen worden bekeken of afgedrukt vanuit het tabblad 'Results' (Resultaten) in het venster Results (Resultaten) op het aanraakscherm van het NeuMoDx System. De resultaten van de NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Assay worden automatisch gegenereerd door de software van het NeuMoDx System, dat gebruikmaakt van het beslissingsalgoritme en de resultaatverwerkingsparameters die in het NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Assay-assaydefinitiebestand (Flu A-B-RSV SARS-CoV-2 ADF versie 4.0.0 of hoger) worden vermeld. Een resultaat van de NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Assay kan worden gerapporteerd als Negative (negatief), Positive (positief), Indeterminate (onbepaald), No Result (geen resultaat) of Unresolved (onbekend), afhankelijk van de amplificatiestatus van het doelmateriaal en de monsterverwerkingscontrole. Resultaten worden gerapporteerd op basis van het beslissingsalgoritme voor ADF-resultaatverwerking, volgens het overzicht in de onderstaande tabel 2.

Tabel 2. Interpretatie van resultaten van de NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Assay

RESULTAAT	Flu A Doel	Flu B Doel	RSV Doel	SARS-CoV-2-doel	VERWERKINGSCONTROLE (SPC2)	Interpretatie
POSITIVE (POSITIEF)	Amplified (Geamplificeerd)	N/A (N.v.t.)	N/A (N.v.t.)	N/A (N.v.t.)	N/A (N.v.t.)	Flu A-RNA gedetecteerd
	N/A (N.v.t.)	Amplified (Geamplificeerd)	N/A (N.v.t.)	N/A (N.v.t.)	N/A (N.v.t.)	Flu B-RNA gedetecteerd
	N/A (N.v.t.)	N/A (N.v.t.)	Amplified (Geamplificeerd)	N/A (N.v.t.)	N/A (N.v.t.)	RSV-RNA gedetecteerd
	N/A (N.v.t.)	N/A (N.v.t.)	N/A (N.v.t.)	Amplified (Geamplificeerd)	N/A (N.v.t.)	SARS-CoV-2-RNA gedetecteerd
NEGATIVE (NEGATIEF)	Not Amplified (Niet geamplificeerd)	Not Amplified (Niet geamplificeerd)	Not Amplified (Niet geamplificeerd)	Not Amplified (Niet geamplificeerd)	Amplified (Geamplificeerd)	RNA van Flu A, Flu B, RSV en SARS-CoV-2 niet gedetecteerd
NO RESULT (GEEN RESULTAAT)*	Not Amplified, System Error Detected, Sample Processing Aborted (Niet geamplificeerd, Systemfout gedetecteerd, Monsterverwerking afgebroken)					Alle doelresultaten waren ongeldig; test het monster opnieuw
IND*	Not Amplified, System Error Detected, Sample Processing Completed (Niet geamplificeerd, Systemfout gedetecteerd, Monsterverwerking voltooid)					Verwerking van het monster werd afgebroken; test het monster opnieuw
UNR*	Not amplified (Niet geamplificeerd), No System Error Detected (Geen systeemfout gedetecteerd)					Alle doelresultaten waren ongeldig; test het monster opnieuw

* Het systeem is uitgerust met een functie voor automatische Rerun (Opnieuw uitvoeren)/Repeat (Herhalen) om automatische herverwerking mogelijk te maken in geval van een ongeldig resultaat, om vertragingen in het vermelden van resultaten te minimaliseren.

Ongeldige resultaten

Als een NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Assay die wordt uitgevoerd met het NeuMoDx System geen geldig resultaat oplevert, wordt dit gerapporteerd als Indeterminate (Onbepaald), No Result (Geen resultaat) of Unresolved (Onbekend), afhankelijk van de fout die is opgetreden. In dat geval moet de test worden herhaald om een geldig resultaat te verkrijgen.

Een resultaat wordt gerapporteerd als Indeterminate (Onbepaald) als er een fout van het NeuMoDx System wordt gedetecteerd tijdens de verwerking van het monster. In het geval van een Indeterminate (Onbepaald) resultaat wordt aanbevolen om de test opnieuw uit te voeren.

Een resultaat wordt gerapporteerd als No Result (Geen resultaat) als er een fout wordt gedetecteerd bij het NeuMoDx System en de verwerking van het monster wordt afgebroken. In het geval van No Result (Geen resultaat) wordt aanbevolen om de test opnieuw uit te voeren.

Een resultaat wordt gerapporteerd als Unresolved (Onbekend) als er geen doel is gedetecteerd en er geen amplificatie van de monsterverwerkingscontrole heeft plaatsgevonden. Dit wijst mogelijk op een reagensdefect of de aanwezigheid van remmers. In het geval van een Unresolved (Onbekend) resultaat wordt aanbevolen om als eerst de test opnieuw uit te voeren. Als deze test ook een ongeldig resultaat oplevert, kan een verdund specimen worden gebruikt om het effect van mogelijke remming te verminderen.

Zie de gebruiksaanwijzing van het NeuMoDx 288 Molecular System (O/N: 40600108) of de NeuMoDx 96 Molecular System (O/N: 40600317) voor een lijst van de foutcodes die kunnen optreden bij Invalid (Ongeldig) resultaten.

Vantage Test Strip

GEBRUIKSHANDLEIDING

Kwaliteitscontrole

De lokale regelgeving stelt meestal dat het laboratorium verantwoordelijk is voor controleprocedures om de nauwkeurigheid en precisie van het gehele analyseproces te bewaken. Ook moet het laboratorium het aantal, type en de frequentie van testcontrolemiddelen vaststellen.

Controlematerialen worden niet door NeuMoDx Molecular, Inc. geleverd; het laboratorium moet geschikte controles selecteren en valideren. Let op: controles voor de test moeten geschikt zijn voor hetzelfde minimumvolume als dat van klinische monsters op basis van de grootte van de specimenbuisdrager zoals hierboven vermeld. De volgende materialen worden aanbevolen als controlemateriaal:

- Positieve controle (Positieve controle) (1 ml per controle):
 - 5 µL RSV Rapid Control Pack (ZeptoMetrix, cat.nr.: KZMC034)
 - 5 µL NATrol Influenza A/B Positive Control (ZeptoMetrix, cat.nr.: MDZ046)
 - Door warmte geïnactiveerd SARS-CoV-2-virus (ATCC, VR-1986HK) met een eindconcentratie van 1000 cp/ml
 - BD™ Universal Viral Transport Medium (UVT) of equivalent tot eindvolume van 1 ml
- Negatieve controle: BD™ Universal Viral Transport Medium (UVT, BD, NJ) of equivalent

Voor het verwerken van gebruikergedefinieerde controles plaatst u de gelabelde controles in een specimenbuisjesdrager en plaatst u de drager vanuit het autoladerrek in het NeuMoDx System met behulp van het aanraakscherm. Zodra het is ingesteld (raadpleeg de gebruiksaanwijzing van het NeuMoDx 288 Molecular System (O/N: 40600108) of de gebruiksaanwijzing van het NeuMoDx 96 Molecular System (O/N: 40600317)), herkent het NeuMoDx System de bijbehorende barcodes en begint het automatisch met het verwerken van controles.

Het wordt aanbevolen dat gebruikers na elke 24 uur systeemgebruik één set positieve en negatieve controles verwerken voordat ze patiëntmonsters verwerken.

(Interne) monsterverwerkingscontrole

Een exogene monsterverwerkingscontrole (Sample Process Control, SPC2) is in de NeuMoDx Extraction Plate opgenomen en ondergaat met elk monster het hele proces van extractie van nucleïnezuur en realtime RT-PCR-amplificatie. SPC2-specifieke primers en -probe zijn ook opgenomen in elke putje van de NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Test Strip, waardoor de detectie van SPC2 en het doel-RNA (indien aanwezig) mogelijk is via multiplexe PCR. Detectie van SPC2-amplificatie zorgt ervoor dat de software van het NeuMoDx System de doeltreffendheid van de RNA-extractie en PCR-amplificatieprocessen kan monitoren.

Voorafgaand aan RT-PCR voert het NeuMoDx System automatisch een 'FILL CHECK' (Vulcontrole) uit om er zeker van te zijn dat de PCR-kamer met oplossing is gevuld en een voldoende hoeveelheid fluorescente probe bevat.

PRESTATIEKENMERKEN

Analytische gevoeligheid

De analytische gevoeligheid van de NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Assay op de NeuMoDx Molecular Systems werd gekenmerkt in twee delen. Eerst werd een verdunningsreeks met modelstammen van elk doelwit in UVT voorbereid met de Voorbehandeling-workflow en daarna verwerkt met het NeuMoDx System om een voorlopige waarde van de detectielimiet (Limit of Detection, LoD) te bepalen. In het tweede deel van de tests werd deze voorlopige LoD-waarde bevestigd met een trefpercentage-onderzoek op de NeuMoDx 288 en de NeuMoDx 96 Molecular Systems voor beide workflows. De voorlopige LoD werd geaccepteerd indien de test van het trefpercentage een positiviteitspercentage van 95% opleverde voor beide workflows op beide systemen. Detectiepercentages voor de voorlopige LoD worden samengevat in *tabel 3*, terwijl *tabel 4* de bevestiging van het trefpercentage voor het N288 System voorstelt en *tabel 5* de bevestiging van het trefpercentage voor het N96 System.

Tabel 3. Positieve detectiepercentages voor bepaling van voorlopige LoD van de NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Assay

Doel/stam	Niveau	Eenheid	Aantal geldige resultaten	Aantal positieve tests	% detectie
Flu A, Singapore/INIFMIH-16-0019/2016 (H3N2)	0,5	TCID ₅₀ /ml	10	10	100%
	0,25		10	9	90,0%
Flu A, Michigan/272/2017 pdm09 (H1N1)	0,5		10	10	100%
	0,25		10	8	80,0%
Flu B, Colorado/6/2017 (Victoria)	0,25		10	10	100%
	0,05		10	10	100%
	0,01		8	8	100%
Flu B, Florida/78/2015 (Yamagata)	0,25		10	10	100%
	0,1		10	9	90,0%
RSV A2	0,5		9	9	100%
	0,25		9	8	88,9%
RSV B (WV/14617/85)	0,25		10	10	100%
	0,05		9	9	100%
SARS-CoV-2, isolaat USA-WA1/2020	300		kopieën/ml	10	10
	200	10		10	100%
	150	10		10	100%
	100	10		7	70,0%

Vantage Test Strip

GEBRUIKSHANDLEIDING

Tabel 4. Positieve detectiepercentages voor bevestiging van trefpercentage van LoD voor de NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Assay – N288
(a) Voorbehandeling-workflow (b) Direct-workflow

(a) Voorbehandeling-workflow

Doel/stam	Niveau	Aantal geldige resultaten	Aantal positieve tests	% detectie
Flu A, Singapore/INIFMIH-16-0019/2016 (H3N2)	0,5 TCID ₅₀ /ml	24	24	100%
Flu A, Michigan/272/2017 pdm09 (H1N1)	0,5 TCID ₅₀ /ml	23	23	100%
Flu B, Colorado/6/2017 (Victoria)	0,01 TCID ₅₀ /ml	24	24	100%
Flu B, Florida/78/2015 (Yamagata)	0,25 TCID ₅₀ /ml	24	24	100%
RSV A2	0,5 TCID ₅₀ /ml	21	20	95,2%
RSV B (WV/14617/85)	0,25 TCID ₅₀ /ml	22	22	100%
SARS-CoV-2, isolaat USA-WA1/2020	150 kopieën/ml	23	23	100%
SARS-CoV-2, isolaat Italië-INMI1	150 kopieën/ml	23	23	100%

(b) Direct-workflow

Doel/stam	Niveau	Aantal geldige resultaten	Aantal positieve tests	% detectie
Flu A, Singapore/INIFMIH-16-0019/2016 (H3N2)	0,5 TCID ₅₀ /ml	24	24	100%
Flu A, Michigan/272/2017 pdm09 (H1N1)	0,5 TCID ₅₀ /ml	24	24	100%
Flu B, Colorado/6/2017 (Victoria)	0,01 TCID ₅₀ /ml	24	23	95,8%
Flu B, Florida/78/2015 (Yamagata)	0,25 TCID ₅₀ /ml	24	24	100%
RSV A2	1 TCID ₅₀ /ml	24	24	100%
RSV B (WV/14617/85)	0,05 TCID ₅₀ /ml	24	24	100%
SARS-CoV-2, isolaat USA-WA1/2020	250 kopieën/ml	23	22	95,7%
SARS-CoV-2, isolaat Italië-INMI1	250 kopieën/ml	23	23	100%

Tabel 5. Positieve detectiepercentages voor bevestiging van trefpercentage van LoD voor de NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Assay – N96,
(a) Voorbehandeling-workflow (b) Direct-workflow

(a) Voorbehandeling-workflow

Doel/stam	Niveau	Aantal geldige resultaten	Aantal positieve tests	% detectie
Flu A, Singapore/INIFMIH-16-0019/2016 (H3N2)	0,5 TCID ₅₀ /ml	24	23	95,8%
Flu A, Michigan/272/2017 pdm09 (H1N1)	0,5 TCID ₅₀ /ml	22	21	95,5%
Flu B, Colorado/6/2017 (Victoria)	0,01 TCID ₅₀ /ml	24	23	95,8%
Flu B, Florida/78/2015 (Yamagata)	0,25 TCID ₅₀ /ml	24	24	100%
RSV A2	0,5 TCID ₅₀ /ml	22	22	100%
RSV B (WV/14617/85)	0,25 TCID ₅₀ /ml	23	23	100%
SARS-CoV-2, isolaat USA-WA1/2020	150 kopieën/ml	23	22	95,7%
SARS-CoV-2, isolaat Italië-INMI1	150 kopieën/ml	22	21	95,5%

(b) Direct-workflow

Doel/stam	Niveau	Aantal geldige resultaten	Aantal positieve resultaten	% detectie
Flu A, Singapore/INIFMIH-16-0019/2016 (H3N2)	0,5 TCID ₅₀ /ml	24	23	95,8%
Flu A, Michigan/272/2017 pdm09 (H1N1)	0,5 TCID ₅₀ /ml	23	23	100%
Flu B, Colorado/6/2017 (Victoria)	0,01 TCID ₅₀ /ml	24	24	100%
Flu B, Florida/78/2015 (Yamagata)	0,25 TCID ₅₀ /ml	24	23	95,8%
RSV A2	1 TCID ₅₀ /ml	22	22	100%
RSV B (WV/14617/85)	0,05 TCID ₅₀ /ml	23	23	100%
SARS-CoV-2, isolaat USA-WA1/2020	250 kopieën/ml	23	22	95,7%
SARS-CoV-2, isolaat Italië-INMI1	250 kopieën/ml	23	22	95,7%

De niveaus die werden geaccepteerd als de LoD-waarden voor de NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Assay op de NeuMoDx Systems worden weergegeven in tabel 6. De detectielimiet van de NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Assay werd vastgesteld op 0,5 TCID₅₀/ml voor Flu A, 0,25 TCID₅₀/ml voor Flu B, 1,0 TCID₅₀/ml voor RSV A, 0,05 TCID₅₀/ml voor RSV B en 250 kopieën/ml voor SARS-CoV-2.

Tabel 6. Overzicht van detectielimietonderzoek

Doel	Stam	Detectielimiet		
		Voorbehandeling-workflow	Direct-workflow	Eenheid
Influenza A (Flu A) – H3N2	Singapore/INIFMIH-16-0019/2016	0,5	0,5	TCID ₅₀ /ml
Influenza A (Flu A) – H1N1	Michigan/272/2017 pdm09	0,5	0,5	
Influenza B (Flu B) – Victoria-variant	Colorado/6/2017	0,01	0,01	
Influenza B (Flu B) – Yamagata-variant	Florida/78/2015	0,25	0,25	
RSV A	A2	0,25	1	
RSV B	(WV/14617/85)	0,05	0,05	
SARS-CoV-2	Isolaat USA-WA1/2020	150	250	kopieën/ml

Concurrerende interferentie bij detectie van SARS-CoV-2

De analytische gevoeligheid van de NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Assay werd geëvalueerd in de context van een geforceerde co-infectie van SARS-CoV-2 met de drie andere doelwitten Flu A, Flu B of RSV. Dit scenario werd geëvalueerd met monsters die zijn bereid door het verdunnen van door warmte geïnactiveerd SARS-CoV-2 met vooraf gescreende negatieve uitstrijkmatrix tot 1X LoD in aanwezigheid van Flu A-, Flu B- en/of RSV-doelwitten bij concentraties $\geq 3 \text{ Log}_{10}$ TCID₅₀/ml van hun respectieve LoD-niveaus. Het detectiepercentage van SARS-CoV-2 op LoD-niveau werd niet nadelig beïnvloed door de aanwezigheid van hoog virale titers van Flu A, Flu B, RSV A of RSV B, *tabel 7*.

Tabel 7. Samenvatting van studie van concurrerende interferentie

Monster	n	SARS-CoV-2			Flu A, Flu B, RSV A of RSV B		
		% positief	Gem. CT	SD	% positief	Gem. CT	SD
SARS-CoV-2/Flu A	24	96%	33,53	0,42	100%	25,22	0,53
SARS-CoV-2/Flu B	24	96%	34,01	0,72	100%	24,43	0,46
SARS-CoV-2/RSV A	24	100%	33,76	0,44	100%	19,47	0,69
SARS-CoV-2/RSV B	24	100%	33,84	0,43	100%	20,55	0,62

Analytische reactiviteit en inclusiviteit

De reactiviteit van de NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Assay werd geëvalueerd met meerdere stammen/isolaten van de virussen Influenza A, Influenza B, respiratoir syncytisch virus en SARS-CoV-2. Virale stammen/isolaten werden getest in minimaal 20 replica's. In totaal werden 24 stammen van Flu A, 6 stammen van Flu B, 3 isolaten van RSV A, 2 isolaten van RSV B en 4 isolaten van SARS-CoV-2 getest, *tabel 8*.

Vantage Test Strip

GEBRUIKSHANDLEIDING

Tabel 8. Geteste stammen van Flu A, Flu B, RSV A, RSV B en SARS-CoV-2

Doel	Stam	Concentratie	% pos	
Flu A	H1N1	Brisbane/02/2018	1 TCID ₅₀ /ml	95,5%
		Californië/07/2009	1 TCID ₅₀ /ml	100%
		Californië/07/2009 NYMC X-179A (H1N1)pdm09	18 TCID ₅₀ /ml	95,5%
		Louisiana/08/2013 pdm 09, AVR-referentiestam, M2: S31N, NA: H275Y	8 TCID ₅₀ /ml	100%
		New York/18/2009 (H1N1)pdm09	6 TCID ₅₀ /ml	100%
		Guangdong-Moanan/SWL 1536/2019	1 TCID ₅₀ /ml	100%
	H2N2	A2/Japan/305/57	32,6 pg/ml	100%
		Korea/426/68 (HA, NA) x A/PR/8/34	6,25 pg/ml	100%
	H3N2	Hong Kong/4801/2014	0,5 TCID ₅₀ /ml	100%
		Hong Kong/2671/2019	0,5 TCID ₅₀ /ml	100%
		Zwitserland/9715293/2013	0,5 TCID ₅₀ /ml	100%
		Kansas/14/2017 (H3N2)	8 TCID ₅₀ /ml	100%
		Texas/50/2012 (H3N2)	4 TCID ₅₀ /ml	100%
	H5N1 - H5N3	Wisconsin/15/2009 (H3N2)	0,5 TCID ₅₀ /ml	95,5%
		kip/Vietnam/NCVD-016/2008(H5N1)-PR8-IDCDC-RG12	1:50.000*	100%
		Egypte/N03072/2010(H5N1)-PR8-IDCDC-RG29	1:100.000*	100%
		Hubei/1/2010(H5N1)-PR8-IDCDC-RG30	1:10.000*	100%
		Eend/Pennsylvania/10218/84 (H5N2)	2,55 pg/ml	100%
		fazant/New Jersey/1355/1998(H5N2)-PR8-IBCDC-4	1:50.000*	100%
	H7N2, H7N7, H7N9	Eend/Singapore/645/97 (H5N3) V-331-0E5-271	24,8 pg/ml	100%
A/kalkoen/Virginia/4529/2002 (H7N2) x PR8-IBCDC-5		1:100.000*	95,5%	
A/wilde eend/Nederland/12/2000(H7N7)/PR8-IBCDC-1, genomisch RNA		1:100.000*	100%	
A/Anhui/1/2013 (H7N9)		1:100.000*	100%	
H10N7	A/Kip/Duitsland/N/49 (H10N7)	68 pg/ml	100%	
Flu B	Victoria	Brisbane/60/2008	1 TCID ₅₀ /ml	100%
	Victoria	Maleisië/2506/2004	3 TCID ₅₀ /ml	100%
	Yamagata	Phuket/3703/2013	0,5 TCID ₅₀ /ml	95,2%
	N/A (N.v.t.)	Virginia/ATCC5/2012	0,02 pfu/ml	100%
	Victoria	Washington/02/2019	5 TCID ₅₀ /ml	100,0%
	Yamagata	Wisconsin/1/2010	0,05 CEID ₅₀ /ml	95,5%
RSV	RSV A	A (long)	2 pfu/ml	95,5%
		A2001/3-12	8 TCID ₅₀ /ml	95,5%
		A2001/2-20	8 TCID ₅₀ /ml	100%
	RSV B	B, 9320	0,1 pfu/ml	100%
B1		4 TCID ₅₀ /ml	100%	
SARS-CoV-2	USA-IL1/2020	250 cp/ml	95,5%	
	USA-AZ1/2020	250 cp/ml	100%	
	USA-CA3/2020	250 cp/ml	100%	
	Hongkong/VM20001061/2020	250 cp/ml	100%	

De reactiviteit van de NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Assay in de detectie van verschillende klinische isolaten van SARS-CoV-2 werd aangetoond aan de hand van een *in-silico*-analyse met de primers en probes van de assay tegen alle sequenties beschikbaar in GenBank (versie van 12 augustus 2020) met behulp van de Basis lokale zoektool voor alignment NCBI (Basic Local Alignment Search Tool, BLAST). De resultaten tonen aan dat de primers en probe voor SARS-CoV-2 een homologie van 100% hebben bij meer dan 98% van de sequenties. In totaal hadden de primers en probe > 95% homologie met alle geanalyseerde sequenties.

Reproduceerbaarheid van partij tot partij

De reproduceerbaarheid van partij tot partij voor de NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Assay werd geverifieerd door retrospectieve analyse van kwalificeringstests uitgevoerd door drie gebruikers op drie NeuMoDx Systems op drie niet-opeenvolgende dagen voor drie partijen NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Test Strips, geproduceerd overeenkomstig GMP. Het Universal Viral Transport Medium (Universeel transportmedium, UVT) was verrijkt met 2,0 TCID₅₀/ml van een representatieve stam van Flu A en Flu B, en RSV naast SARS-CoV-2 genomisch RNA verrijkt bij 500 kopieën/ml. De standaardafwijking voor Ct-waarden binnen en over drie partijen van NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Assay-teststrips was ≤ 1,1 met variatiecoëfficiënten (CV) ≤ 3,5% voor alle doelwitten, hetgeen wees op een uitstekende reproduceerbaarheid, *tabel 9*.

Tabel 9: Reproduceerbaarheid van drie partijen NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Test Strips

Partijnummer	Flu A 2,0 TCID ₅₀ /ml			Flu B 2,0 TCID ₅₀ /ml			SARS-CoV-2 (500 kopieën/ml)			RSV 2,0 TCID ₅₀ /ml			Monsterverwerkingscontrole 2 (SPC2)		
	C _t Gem	C _t SD	%CV	C _t Gem	C _t SD	%CV	C _t Gem	C _t SD	%CV	C _t Gem	C _t SD	%CV	C _t Gem	C _t SD	%CV
10499X	32,74	0,56	1,7%	32,46	1,10	3,4%	32,35	1,02	3,2%	30,95	0,92	3,0%	26,21	0,43	1,6%
10508X	31,73	0,57	1,8%	32,11	0,56	1,8%	32,70	0,48	1,5%	31,02	0,37	1,2%	25,88	0,73	2,8%
10519X	32,61	0,41	1,3%	32,38	0,27	0,8%	32,71	0,73	2,2%	31,03	0,23	0,7%	26,27	0,29	1,1%
Over drie partijen	32,35	0,69	2,1%	32,31	0,74	2,3%	32,59	0,78	2,4%	31,00	0,58	1,9%	26,12	0,54	2,1%

Klinische prestaties

De klinische prestatiekenmerken van de NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Assay zijn vastgesteld door middel van een intern, retrospectief, methodevergelijkend onderzoek waarin gebruik werd gemaakt van overgebleven nasofaryngeale uitstrijkjes uit twee geografisch gespreide klinische laboratoria.

De overgebleven nasofaryngeale uitstrijkjes van symptomatische patiënten werden geanonimiseerd en door klinische laboratoria voorzien van een uniek identificatienummer en er werd een vertrouwelijke lijst opgesteld waarin de patiënt-ID werd gekoppeld aan de geanonimiseerde specimina die voor onderzoeksdoeleinden werden getest. Van de 215 afzonderlijke NP-uitstrijkjes die getest zijn met zowel de Direct- en Voorbehandeling-workflow (in totaal 439 geldig resultaten gegenereerd) werden er 30 specimina als positief aangemerkt voor Flu A, 30 voor Flu B, 30 voor RSV A/B (niet-gedifferentieerd) en 30 voor SARS-CoV-2 door de klinische laboratoria. Daarnaast werden er 50 afzonderlijke specimina aangemerkt als negatief voor Flu A-, Flu B- en RSV-doelwitten en nog eens 50 voor SARS-CoV-2 door de klinische laboratoria. De teststatus van deze monsters is achtergehouden voor de laborant, om een 'enkel-blind onderzoek' te kunnen uitvoeren. Elk specimen werd geanalyseerd voor elk doelwit en voor elke workflow die wordt gebruikt om de specimina te testen. Voor de methodevergelijkingsanalyse zijn gerapporteerde resultaten gebruikt van de specifieke FDA- en CE-goedgekeurde, legaal in de handel gebrachte moleculaire instrumenten die door de laboratoria standaard werden ingezet voor het testen van zorgstandaarden.

De resultaten van de NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Assay leverden een klinische gevoeligheid en klinische specificiteit van 100% voor beide workflows op voor het Flu A-doelwit (*tabel 10A*). De resultaten voor het Flu B-doelwit leverden een klinische gevoeligheid en klinische specificiteit van respectievelijk 96,7% en 98% voor beide workflows (*tabel 10B*). De resultaten voor het RSV-doelwit (niet-gedifferentieerd) hebben een klinische gevoeligheid van 100% opgeleverd voor beide workflows, en de klinische specificiteit is vastgesteld op 98% voor de Direct-workflow en op 100% de Voorbehandeling-workflow (*tabel 10C*). De resultaten voor het SARS-CoV-2-doelwit leverden een klinische gevoeligheid van 100% en een klinische specificiteit van 98% voor beide workflows (*tabel 10D*). De onder- en bovengrenzen van het betrouwbaarheidsinterval van 95% worden hieronder weergegeven in *tabel 10A*, *10B*, *10C* en *10D*. Ze zijn berekend met behulp van de Wilson-procedure met continuïteitscorrectie.

Tabel 10A. Overzicht klinische prestaties – NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Test Strip: Detectie van Flu A

(a) Direct-workflow en (b) Voorbehandeling-workflow

(a) Direct-workflow

Flu A		FDA-/CE-goedgekeurd testresultaat ter referentie		
		POS	NEG	Totaal
NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2	POS	29	0	29
	NEG	0	50	50
	Totaal	29	50	79
Klinische gevoeligheid (Flu A) = 100% (85,4%-100%)				
Klinische specificiteit (Flu A) = 100% (91,1%-100%)				

(b) Voorbehandeling-workflow

Flu A		FDA-/CE-goedgekeurd testresultaat ter referentie		
		POS	NEG	Totaal
NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2	POS	30	0	30
	NEG	0	50	50
	Totaal	30	50	80
Klinische gevoeligheid (Flu A) = 100% (85,9%-100%)				
Klinische specificiteit (Flu A) = 100% (91,1%-100%)				

Tabel 10B. Overzicht klinische prestaties – NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Test Strip: Detectie van **Flu B**
(a) Direct-workflow en (b) Voorbehandeling-workflow

(a) Direct-workflow

Flu B		FDA-/CE-goedgekeurd testresultaat ter referentie		
		POS	NEG	Totaal
NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2	POS	29	1	30
	NEG	1	49	50
	Totaal	30	50	80
Klinische gevoeligheid (Flu B) = 96,7% (80,9%-99,8%)				
Klinische specificiteit (Flu B) = 98,0% (88,0%-99,9%)				

(b) Voorbehandeling-workflow

Flu B		FDA-/CE-goedgekeurd testresultaat ter referentie		
		POS	NEG	Totaal
NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2	POS	29	1	30
	NEG	1	49	50
	Totaal	30	50	80
Klinische gevoeligheid (Flu B) = 96,7% (80,9%-99,8%)				
Klinische specificiteit (Flu B) = 98,0% (88,0%-99,9%)				

Tabel 10C. Overzicht klinische prestaties – NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Test Strip: Detectie van **RSV A/B** door
(a) Direct-workflow en (b) Voorbehandeling-workflow

(a) Direct-workflow

RSV A/B		FDA-/CE-goedgekeurd testresultaat ter referentie		
		POS	NEG	Totaal
NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2	POS	30	1	31
	NEG	0	49	49
	Totaal	30	50	80
Klinische gevoeligheid (RSV A/B) = 100% (85,9%-100%)				
Klinische specificiteit (RSV A/B) = 98,0% (87,9%-99,9%)				

(b) Voorbehandeling-workflow

RSV A/B		FDA-/CE-goedgekeurd testresultaat ter referentie		
		POS	NEG	Totaal
NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2	POS	30	0	30
	NEG	0	50	50
	Totaal	30	50	80
Klinische gevoeligheid (RSV A/B) = 100% (85,9%-100%)				
Klinische specificiteit (RSV A/B) = 100% (91,1%-100%)				

Vantage Test Strip

GEBRUIKSHANDLEIDING

Tabel 10D. Overzicht klinische prestaties – NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Test Strip: Detectie van SARS-CoV-2 door

(a) Direct-workflow en (b) Voorbehandeling-workflow

(a) Direct-workflow

SARS-CoV-2		FDA-/CE-goedgekeurd testresultaat ter referentie		
		POS	NEG	Totaal
NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2	POS	30	1	31
	NEG	0	49	49
	Totaal	30	50	80
Klinische gevoeligheid (SARS-CoV-2) = 100% (85,9%-100%)				
Klinische specificiteit (SARS-CoV-2) = 98,0% (87,9%-99,9%)				

(b) Voorbehandeling-workflow

SARS-CoV-2		FDA-/CE-goedgekeurd testresultaat ter referentie		
		POS	NEG	Totaal
NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2	POS	30	1	31
	NEG	0	49	49
	Totaal	30	50	80
Klinische gevoeligheid (SARS-CoV-2) = 100% (85,9%-100%)				
Klinische specificiteit (SARS-CoV-2) = 98,0% (87,9%-99,9%)				

Analytische specificiteit en kruisreactiviteit

De analytische specificiteit van de NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Assay werd geëvalueerd door een panel van 47 organismen te testen: 22 virale, 24 bacteriële en 1 giststam, die pathogenen of flora voorstellen die vaak voorkomen in de luchtwegen. De bacteriën en gist werden getest bij concentraties van ~ 6E6 CFU/ml of IFU/ml, tenzij anders vermeld. De virussen werden getest bij concentraties van 1E5 tot 1E6 TCID₅₀/ml of kopie/ml, tenzij anders vermeld. De analytische specificiteit van de NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Assay was 100% voor Flu A, Flu B, RSV A, RSV B en SARS-CoV-2.

Tabel 11. Resultaten van analytische specificiteit

Organisme	Concentratie	Flu A	Flu B	RSV A	RSV B	SARS-CoV-2
Adenovirus type 1	1E6 TCID ₅₀ /mL	-	-	-	-	-
Adenovirus type 7	1E6 TCID ₅₀ /mL	-	-	-	-	-
Bordetella pertussis I176	10 ng/ml	-	-	-	-	-
Candida albicans	6E6 CFU/ml	-	-	-	-	-
Chlamydia pneumoniae	6E6 IFU/ml	-	-	-	-	-
Corynebacterium xerosis	6E6 CFU/ml	-	-	-	-	-
EBV	1E6 cp/ml	-	-	-	-	-
Escherichia coli	6E6 CFU/ml	-	-	-	-	-
Hemophilus influenzae	6E6 CFU/ml	-	-	-	-	-
HHV 6A	1E6 cp/ml	-	-	-	-	-
HHV 7	1E6 cp/ml	-	-	-	-	-
HHV8	1E6 cp/ml	-	-	-	-	-
HSV1	1E6 cp/ml	-	-	-	-	-
HSV2	1E6 cp/ml	-	-	-	-	-
Humaan coronavirus 229E	1E5 TCID ₅₀ /mL	-	-	-	-	-
Humaan coronavirus HKU1	1E6 cp/ml	-	-	-	-	-
Humaan coronavirus NL63	1E5 TCID ₅₀ /mL	-	-	-	-	-
Humaan coronavirus OC43	5E3 TCID ₅₀ /mL	-	-	-	-	-
Humaan enterovirus 68	1E6 TCID ₅₀ /mL	-	-	-	-	-
Humaan metapneumovirus	1E6 TCID ₅₀ /mL	-	-	-	-	-
Humaan parainfluenza type 1	1E5 TCID ₅₀ /mL	-	-	-	-	-
Humaan parainfluenza type 2	1E5 TCID ₅₀ /mL	-	-	-	-	-
Humaan parainfluenza type 3	1E6 TCID ₅₀ /mL	-	-	-	-	-
Humaan rhinovirus type 1A	1E5 TCID ₅₀ /mL	-	-	-	-	-
Lactobacillus acidophilus	6E6 CFU/ml	-	-	-	-	-
Lactobacillus brevis	6E6 CFU/ml	-	-	-	-	-
Lactobacillus jensonii	6E6 CFU/ml	-	-	-	-	-
Lactobacillus lactis	6E6 CFU/ml	-	-	-	-	-

Vantage Test Strip

GEBRUIKSHANDLEIDING

Organisme	Concentratie	Flu A	Flu B	RSV A	RSV B	SARS-CoV-2
Legionella pneumophila	6E6 CFU/ml	-	-	-	-	-
Mazelen	1E5 TCID ₅₀ /mL	-	-	-	-	-
MERS-coronavirus EMC/2012	0,5 ng/ml	-	-	-	-	-
Moraxella catarrhalis	6E6 CFU/ml	-	-	-	-	-
Bofvirus	1E5 TCID ₅₀ /mL	-	-	-	-	-
Mycobacterium tuberculosis	10 ng/ml	-	-	-	-	-
Mycoplasma pneumoniae	6E6 CFU/ml	-	-	-	-	-
Neisseria gonorrhoeae	6E6 CFU/ml	-	-	-	-	-
Neisseria meningitidis Sero A	6E6 CFU/ml	-	-	-	-	-
Neisseria meningitidis Sero B	6E6 CFU/ml	-	-	-	-	-
Neisseria meningitidis Sero C	6E6 CFU/ml	-	-	-	-	-
Neisseria meningitidis Sero D	6E6 CFU/ml	-	-	-	-	-
Pseudomonas aeruginosa	6E6 CFU/ml	-	-	-	-	-
SARS-coronavirus	1E6 pfu/ml	-	-	-	-	-
Staphylococcus aureus	1E6 CFU/ml	-	-	-	-	-
Staphylococcus epidermidis	6E6 CFU/ml	-	-	-	-	-
Streptococcus pneumoniae	6E6 CFU/ml	-	-	-	-	-
Streptococcus pyogenes	6E6 CFU/ml	-	-	-	-	-
Streptococcus salivarius	6E6 CFU/ml	-	-	-	-	-
Flu A, Michigan/272/2017 pdm09 (H1N1)	3 x LoD	+	-	-	-	-
Flu B, Florida/78/2015 (Yamagata)	3 x LoD	-	+	-	-	-
RSV A, A2	3 x LoD	-	-	+	-	-
RSV B (WV/14617/85)	3 x LoD	-	-	-	+	-
SARS-CoV-2, USA-WA1/2020	3 x LoD	-	-	-	-	+
Negatieve controle (geen pathogenen)	N/A (N.v.t.)	-	-	-	-	-

Interfererende stoffen – Commensale organismen

De NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Assay werd getest op interferentie in aanwezigheid van niet-doelorganismen (mogelijk aanwezig in de bovenste luchtwegen) door de assayprestaties te evalueren op lage niveaus (~ 3x LoD) van Flu A, Flu B, RSV A, RSV B en SARS-CoV-2 in aanwezigheid van hoge concentraties van de organismen opgesomd in bovenstaande *tabel 11*. Bij geen van de commensale organismen werd interferentie van de doelwitten waargenomen.

Interfererende stoffen – Endoëen/exoëen

De NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage Assay werd geëvalueerd op gevoeligheid voor interferentie veroorzaakt door stoffen die mogelijk geassocieerd zijn met de afname van nasofaryngeale uitstrijkjes. Resterende klinische negatieve nasofaryngeale uitstrijkjes werden afzonderlijk verrijkt met Flu A, Flu B, RSV A, RSV B of SARS-CoV-2 op 3x LoD en verwerkt in de aanwezigheid en afwezigheid van de middelen die zijn vermeld in onderstaande *tabel 12*. Geen van de geteste stoffen had een negatief effect op de assayprestaties van een van de doelwitten.

Tabel 12. Stoffen die zijn getest op interferentie

	Stof	Beschrijving/actief bestanddeel	Concentratie*
Exogeen	Neo-Synephrine	Fenylefrine	15% v/v
	Afrin-neusspray	Oxymetazoline	15% w/v
	Neusspray met zoutoplossing	Natriumchloride met conserveringsmiddelen	15% v/v
	Zicam-neusspray	Luffa operculata, Galphimia glauca, Histaminum hydrochloricum, zwavel	15% v/v
	Nasale corticosteroïde – Flonase	Fluticasone	5% v/v
	Nasale corticosteroïde – Rhinocort	Budesonide	5% v/v
	Nasale corticosteroïde – Nasacort	Triamcinolon	5% v/v
	Nasale corticosteroïde – Dexamethason	Dexamethason	10 mg/ml
	Nasale corticosteroïde – Mometason	Mometason	10 mg/ml
	Nasale corticosteroïde – Beclometason	Beclometason	10 mg/ml
	Chloraseptic Throat Lozeng	Benzocaïne, menthol	2 mg/ml
	Antibioticum, neuszalf	Mupirocine	10 mg/ml
	Relenza antiviraal middel	Zanamivir	7,5 mg/ml
	Tamiflu antiviraal middel	Oseltamivir	25 mg/ml
Antibioticum, systemisch	Tobramycine	1,5 mg/ml	
Endogeen	Mucine	Gezuiverd mucine-eiwit	2,5% w/v
	Menselijk bloed	Bloed	2% v/v

*Opmerking: De getoonde concentraties zijn degene die worden gebruikt om uitstrijkjes te verzadigen vóór het doseren van een interfererende stof aan kunstmatige positieve klinische monsters. Ze zijn daarom representatief voor het niveau op de locatie van de afname van het uitstrijkje dat getolereerd kan worden.

REFERENTIES

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

HANDELSMERKEN

BD™ is een handelsmerk van Becton, Dickinson and Company

Bio VTM™ is een handelsmerk van Biologos LLC.

Hamilton® is een gedeponeerd handelsmerk van Hamilton Company














Minitip Nylon® Flocked Swab is een gedeponeerd handelsmerk van Copan Diagnostics, Inc.

NeuMoDx™ en NeuDry™ zijn handelsmerken van NeuMoDx Molecular, Inc. TaqMan® is een gedeponeerd handelsmerk van Roche Molecular Systems, Inc.

UTM-RT® is een gedeponeerd handelsmerk van Copan Diagnostics, Inc.

Alle andere productnamen, handelsmerken en gedeponeerde handelsmerken die in dit document kunnen voorkomen, zijn eigendom van hun respectieve eigenaars.

LEGENDA SYMBOLEN

R only	Gebruik uitsluitend op voorschrift		Temperatuurbepering
	Fabrikant		Niet hergebruiken
	<i>In-vitro</i> diagnostisch medisch hulpmiddel		Inhoud voldoende voor <n> tests
	Geautoriseerde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap		Raadpleeg de gebruikshandleiding
	Catalogusnummer		Voorzichtig
	Batchcode		Biologische risico's
	Uiterste gebruiksdatum		CE-markering



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

+1 888 301 NMDX (6639)
support@qiagen.com

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



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



Alertheidsmeldingen: support@qiagen.com

Patent: www.neumodx.com/patents