

# *ipsogen*<sup>®</sup> JAK2 RGQ PCR Kit

## Overzicht van de veiligheid en prestaties



Versie 2



Voor in-vitrodiagnostisch gebruik

Voor gebruik in combinatie met het Rotor-Gene<sup>®</sup> Q MDx 5plex HRM-instrument

Voor gebruik in combinatie met *ipsogen*<sup>®</sup> JAK2 RGQ PCR Kit



0197



674623



QIAGEN, GmbH, QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden,  
DUITSLAND



1124396NL

# Overzicht van de veiligheid en prestaties

Identificatie van het hulpmiddel en algemene informatie	
<b>Naam of handelsnaam, inclusief modelnummer of versie</b>	<i>ipsogen</i> <sup>®</sup> JAK2 RGQ PCR Kit
<b>Fabrikant (naam en adres)</b>	QIAGEN GmbH QIAGEN Strasse 1 Hilden 40724 Duitsland
<b>Basis unieke hulpmiddelenidentificatie (UDI-DI)</b>	4053228RJAK2RGQ00000001RJ
<b>Enkel registratienummer (SRN, Single Registration Number) van de fabrikant, indien beschikbaar</b>	DE-MF-000004949
<b>Nomenclatuur medisch hulpmiddel</b>	W01060299 Testen van aangeboren gen- of chromosoommutaties

<b>Klasse van het hulpmiddel</b>	Klasse C
<b>Jaar dat het hulpmiddel voor het eerst op de Europese markt is gebracht</b>	De <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit (24) CE (catalogusnummer 673623, versie 1), geldig krachtens EU IVD-richtlijn 98/79/EG en Beschikking 2010/227/EU (IVDD) van de Commissie is voor het eerst op de markt gebracht in 2014.
<b>Geautoriseerde vertegenwoordiger, indien van toepassing</b>	Niet van toepassing
<b>Enig identificatienummer (SIN, Single Identification Number) van de aangemelde instantie</b>	TUV Rheinland; Nummer van de aangemelde instantie 0197
<b>Beoogd doel van het hulpmiddel</b>	
<b>Beoogd doel</b>	De <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit is een kwantitatieve in-vitro PCR-assay die is bestemd voor de detectie en kwantificering van de JAK2 V617F/G1849T-mutatie in genomisch DNA, geëxtraheerd uit humaan perifeer volbloed dat is ontsteld met 2K-EDTA. Resultaten die zijn verkregen met de <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit zijn bedoeld voor gebruik ter aanvulling op evaluatie van vermoed Philadelphia (Ph)-chromosoomnegatief myeloproliferatief neoplasma (MPN) en de monitoring van moleculaire aandoeningen bij MPN-patiënten. Gegeneerde diagnostische resultaten moeten in combinatie met overige klinisch-pathologische bevindingen worden geïnterpreteerd.

<p><b>Indicaties en doelpopulaties</b></p>	<p>De <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit is bedoeld voor het onderzoek van patiënten met vermoed Philadelphia (Ph)-chromosoomnegatief myeloproliferatief neoplasma (MPN) en de monitoring van moleculaire aandoeningen bij MPN-patiënten.</p>
<p><b>Contra-indicaties en/of beperkingen</b></p>	<p>De kit is bestemd voor professioneel gebruik.</p> <p>Het product dient uitsluitend te worden gebruikt door professionals die speciaal zijn opgeleid en getraind in het gebruik van moleculaire biologische technieken en bekend zijn met de technologie van het hulpmiddel. De hulpmiddelprocedure moet in een molecuair-biologische laboratoriumomgeving worden geïmplementeerd.</p> <p>De <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit is bedoeld om uitsluitend met het QIAGEN Rotor-Gene® Q MDx 5plex HRM-instrument en andere gevalideerde workflow-onderdelen te worden gebruikt, zoals vermeld in de gebruiksaanwijzing. De <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit is geen geautomatiseerd hulpmiddel. De analyse wordt echter ondersteund door een speciale software voor automatische mutatiekwantificering.</p> <p>De <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit moet worden gebruikt volgens de instructies in de gebruiksaanwijzing.</p> <p>Let goed op de vervaldatum op het etiket van de doos en de etiketten op de buisjes. Gebruik geen componenten waarvan de vervaldatum is verstreken.</p>

Alle reagentia in de *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit zijn uitsluitend bestemd voor gebruik met andere reagentia in dezelfde kit. Het niet opvolgen van deze richtlijn kan invloed hebben op de prestaties.

De *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit is uitsluitend gevalideerd voor humaan perifereer volbloed ontsteld met 2K-EDTA dat is afgenomen bij patiënten bij wie MPN wordt vermoed of is vastgesteld.

De *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit is uitsluitend gevalideerd voor gebruik in combinatie met de QIAAsymphony DNA DSP Mini Kit (catalogusnr. 937236) of de QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit (catalogusnr. 61104).

De *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit is uitsluitend gevalideerd voor gebruik met de Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM (voor PCR) en de QIAAsymphony SP (voor monsterbereiding).

Bij afwijkend gebruik van dit product en/of aanpassing van de componenten vervalt de aansprakelijkheid van QIAGEN.

Gegenereerde diagnostische resultaten moeten in combinatie met overige klinisch-pathologische bevindingen worden geïnterpreteerd. De afwezigheid van JAK2 V617F/G1849T-mutatie sluit de aanwezigheid van andere JAK2-mutaties niet uit. Als er extra mutaties voorkomen in de nucleotiden 88504 tot 88622 kunnen de testresultaten fout-negatief zijn.

Het is de verantwoordelijkheid van de gebruiker om de systeemprestaties te valideren voor alle procedures die in het laboratorium worden gebruikt en niet worden gedekt door de prestatieonderzoeken van QIAGEN.

## Beschrijving van het hulpmiddel

### Beschrijving van het hulpmiddel

#### a) Algemene beschrijving van het hulpmiddel, inclusief het beoogde doel en de beoogde gebruikers

De *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit is een kwantitatieve in-vitro PCR-assay die is bestemd voor de detectie en kwantificering van de JAK2 V617F/G1849T-mutatie in genomisch DNA, geëxtraheerd uit humaan perifeer volbloed dat is ontsteld met 2K-EDTA.

Resultaten die zijn verkregen met de *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit zijn bedoeld voor gebruik ter aanvulling op evaluatie van vermoed Philadelphia (Ph)-chromosoomnegatief myeloproliferatief neoplasma (MPN) en de monitoring van moleculaire aandoeningen bij MPN-patiënten. Gegeneerde diagnostische resultaten moeten in combinatie met overige klinisch-pathologische bevindingen worden geïnterpreteerd.

De kit is bestemd voor professioneel gebruik.

Het product dient uitsluitend te worden gebruikt door professionals die speciaal zijn opgeleid en getraind in het gebruik van moleculaire biologische technieken en bekend zijn met de technologie van het hulpmiddel. De hulpmiddelprocedure moet in een moleculair-biologische laboratoriumomgeving worden geïmplementeerd.

**b) Beschrijving van het principe van de assaymethode of de werkingsprincipes van het instrument;**

De *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit maakt gebruik van het qPCR-principe van oligonucleotide hydrolyse, gekoppeld aan een Amplification Refractory Mutation System (ARMS) techniek, een eenvoudige methode voor het detecteren van elke mutatie waarbij één enkele basisverandering is betrokken (ook wel Single Nucleotide Polymorfism (Enkelvoudig nucleotidepolymorfisme - SNP) genoemd). Polymerasekettingreactie maakt gebruik van oorspronkelijk forward en reverse primers die hybridiseren naar een specifieke DNA-sequentie of doelsequentie om deze te amplificeren. De ARMS-techniek is gebaseerd op het gebruik van sequentiespecifieke PCR-primers die amplificatie van test-DNA alleen mogelijk maken wanneer het doelallel in het monster is opgenomen. Het qPCR oligonucleotide hydrolyse-principe is gebaseerd op een aan kleurstof gekoppelde oligonucleotide (ook wel probe genoemd) die in het qPCR-mengsel is opgenomen. Deze probe, die bestaat uit een oligonucleotide dat is gemerkt met een 5' rapportagekleurstof en een downstream 3' kleurstofvrije quencher, hybridiseert tot een doelsequentie in het PCR-product. qPCR-analyse met hydrolyseprobes benut de 5'→3' exonucleaseactiviteit van de DNA-polymerase van *Thermus aquaticus* (*Taq*). Als de probe intact is, resulteert de nabijheid van de rapportagekleurstof ten opzichte van de quencher in suppressie van de reporterfluorescentie, voornamelijk door Förster-energieoverdracht. Als het onderzochte doel aanwezig is, zullen gedurende de PCR de forward en reverse primers specifiek hybridiseren aan de probe en deze flankeren. Door de 5'→3'-exonucleaseactiviteit van de DNA-polymerase wordt de probe tussen de reporter en quencher gespleten wat leidt tot de

emissie van een reporterfluorescentiesignaal. Dit proces vindt plaats in elke cyclus en verstoort de exponentiële accumulatie van het product niet. De fluorescentietoename is daarom direct evenredig aan de doelamplificatie tijdens de PCR. Bij qPCR (quantitative Polymerase Chain Reaction) wordt het aantal PCR-cycli dat nodig is om een signaal boven de drempelwaarde te detecteren een kruispunt (CP, Crossing Point) of cyclusedrempel (Ct, Cycle Threshold) genoemd. Dit aantal is direct evenredig aan de doelhoeveelheid die aan het begin van de reactie aanwezig is.

**c) Redenen voor het kwalificeren van het product als hulpmiddel en risicoklasse van het hulpmiddel (uittreksel uit het registratiestrategiedocument);**

De *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit is een kit met reagentia die bedoeld is voor gebruik in combinatie met een real-time PCR-instrument (QIAGEN Rotor-Gene Q MDX 5plex HRM-instrument) Voor het onderzoek van monsters die afkomstig zijn uit het menselijk lichaam met het doel informatie te verschaffen over een pathologisch proces of pathologische toestand (als aanvulling op de beoordeling en moleculaire responsbewaking van PH(-) MPN). Het product voldoet dus aan de definitie van een IVDMD, zoals vermeld in de IVDR. De JAK2 V617F-mutatie maakt deel uit van het diagnose-algoritme en kan ook een follow-up biomarker zijn van Myoproliferatieve neoplasma's (MPN), namelijk Polycythemia Vera (PV), Primaire myelofibrose (PMF) en Essentiële trombocytemie (ET). De risicoklasse van het product volgens de IVDR is dus C.



#### d) Beschrijving van de onderdelen van het instrument

De *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit bevat de volgende onderdelen:

Materiaalnummer	Naam/beschrijving onderdeel	Hoeveelheid per kit in aantal buisjes (volume)
1073859	JAK2 MT-reactiemengsel Oligonucleotiden voor de detectie van het MT (mutant) allel en de interne controle, PCR Buffer, MgCl <sub>2</sub> , dNTPs <i>De interne amplificatiecontrole die is toegevoegd aan de reactiemengsels wordt gebruikt om qPCR-remming te monitoren en om het mislukken van de PCR-reactie uit te sluiten in het geval van negatieve resultaten.</i>	1 (1010µl)
1073856	JAK2 WT-reactiemengsel Oligonucleotiden voor de detectie van het WT (wildtype) allel en de interne controle, PCR Buffer, MgCl <sub>2</sub> , dNTPs <i>De interne amplificatiecontrole die is toegevoegd aan de reactiemengsels wordt gebruikt om qPCR-remming te monitoren en om het mislukken van de PCR-reactie uit te sluiten in het geval van negatieve resultaten.</i>	1 (1010µl)
1073892	Taq DNA-polymerase (HotStarTaq® 5 eenheden/µl)	1 (85µl)
1073865	JAK2 WT-controle (100% wildtype-allel) (Cellijn-DNA met 100% wildtype-allel, amplificatiecontrole)	1 (33µl)
1073862	JAK2-mutantcontrole (100% V617F-allel) (Cellijn-DNA met 100% V617F-allel, amplificatiecontrole)	1 (33µl)

Tabel wordt vervolgd op de volgende pagina

Vervolgde tabel van de vorige pagina

Materialnummer	Naam/beschrijving onderdeel	Hoeveelheid per kit in aantal buisjes (volume)
1095204.1 tot .4 (JAK2 WT- kwantificatie- standaardset: QS1 tot QS4)	JAK2 WT-kwantificatiestandaard 1 ( $5 \times 10^1$ wildtypekopieën/5 $\mu$ l)	1 (20 $\mu$ l)
	JAK2 WT-kwantificatiestandaard 2 ( $5 \times 10^2$ wildtypekopieën/5 $\mu$ l)	1 (20 $\mu$ l)
	JAK2 WT-kwantificatiestandaard 3 ( $5 \times 10^3$ wildtypekopieën/5 $\mu$ l)	1 (20 $\mu$ l)
	JAK2 WT-kwantificatiestandaard 4 ( $5 \times 10^4$ wildtypekopieën/5 $\mu$ l)	1 (20 $\mu$ l)
1095205.1 tot .4 (JAK2 MT- kwantificatie- standaardset: QS1 tot QS4)	JAK2 MT-kwantificatiestandaard 1 ( $5 \times 10^1$ V617F-kopieën/5 $\mu$ l)	1 (20 $\mu$ l)
	JAK2 MT-kwantificatiestandaard 2 ( $5 \times 10^2$ V617F-kopieën/5 $\mu$ l)	1 (20 $\mu$ l)
	JAK2 MT-kwantificatiestandaard 3 ( $5 \times 10^3$ V617F-kopieën/5 $\mu$ l)	1 (20 $\mu$ l)
	JAK2 MT-kwantificatiestandaard 4 ( $5 \times 10^4$ V617F-kopieën/5 $\mu$ l)	1 (20 $\mu$ l)
1067627	Water voor controle zonder template (NTC) (nucleasevrij water)	1 (1,9ml)
1073894	TE-buffer voor monsterverdunning	1 (1,9ml)

De JAK2 MT- kwantificatiestandaarden (QS1 tot QS4) zijn seriële verdunningen van plasmiden met de V617F-allelsequentie.

De JAK2 WT- kwantificatiestandaarden (QS1 tot QS4) zijn seriële verdunningen van plasmiden met de WT-allelsequentie.

**e) Beschrijving van het bij het hulpmiddel geleverde materiaal voor het afnemen en transporteren van specimen;**

Er wordt geen materiaal voor monsterafname of transport bij het hulpmiddel geleverd.

**f) Voor instrumenten van geautomatiseerde assays: beschrijving van de juiste kenmerken van de assay of specifieke assays;**

De *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit is geen geautomatiseerd assay. De analyse wordt echter ondersteund door een speciale softwaresuite.

**g) Voor geautomatiseerde assays: beschrijving van de juiste kenmerken van de instrumenten van de assay of speciale instrumenten;**

De *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit is geen geautomatiseerd assay. De analyse wordt echter ondersteund door een speciale softwaresuite.

**h) Beschrijving van software die bij het instrument moet worden gebruikt;**

De *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit is bedoeld om uitsluitend met het QIAGEN Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM-instrument en andere gevalideerde workflow-onderdelen te worden gebruikt, zoals vermeld in de gebruiksaanwijzing. De *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit is geen geautomatiseerd hulpmiddel. De analyse wordt echter ondersteund door een speciale software: de Rotor-Gene AssayManager®-software versie 2.1.x ( $x \geq 0$ ), met Rotor-Gene AssayManager Gamma Plug-in versie 1.0.x ( $x \geq 0$ ) en het *ipsogen* \_JAK2\_blood\_CE\_IVDR Assayprofiel (AP\_*ipsogen*\_JAK2\_blood\_CE\_IVDR\_V2\_0\_x.iap ( $x \geq 1$ )).

**i) Beschrijving of volledige lijst van de verschillende configuraties of varianten van het instrument die bedoeld zijn om op de markt te worden gebracht;**

Er zijn momenteel geen plannen om een variant van de *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit (674623) in de Europese Unie op de markt te brengen.

**j) Beschrijving van de accessoires van het instrument, andere instrumenten, en andere producten die geen instrumenten zijn en bedoeld zijn om in combinatie met het instrument te gebruiken.**

Er zijn op dit moment geen accessoires ontworpen voor de *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit. Deze kit bestaat uit een gebruiksklare set reagentia.

Gebruikers van de *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit moeten zorgen voor de volgende uitrusting en materialen die niet meegeleverd zijn met de Kit maar nodig zijn om de gehele workflow uit te voeren:

- Verbruiksartikelen en reagentia voor handmatige DNA-extractie
  - QIAamp® DSP DNA Blood Mini Kit (cat.nr. 61104)
  - Ethanol (96–100%)  
Opmerking: Gebruik geen gedenatureerde alcohol, aangezien deze andere substanties bevat, zoals methanol of methylethylketon.
- Verbruiksartikelen en reagentia voor geautomatiseerde DNA-extractie
  - QIASymphony DSP DNA Mini Kit (cat.nr. 937236)
  - Sample Prep Cartridges, 8-well (cat.nr. 997002)
  - 8-Rod Covers (cat.nr. 997004)
  - Filter-Tips, 1500 µl (cat.nr. 997024)
  - Filter-Tips, 200 µl (cat.nr. 990332)
  - Elution Microtubes CL (cat.nr. 19588)
  - Tip disposal bags (cat.nr. 9013395)
  - Micro tubes 2.0 ml Type H (Sarstedt®, cat.nr. 72.694, [www.sarstedt.com](http://www.sarstedt.com))

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Verbruiksartikelen en reagentia voor PCR <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nucleasevrije, aerosolbestendige, steriele PCR-pipetpunten met hydrofoob filter</li> <li>○ 1.5 ml or 2.0 ml nuclease-free PCR tubes (nucleasevrije PCR-buisjes van 1,5 ml of 2,0 ml)</li> <li>○ Strip Tubes and Caps, 0.1 ml, for the Rotor-Gene Q (cat.nr. 981103 of 981106)</li> <li>○ IJs</li> </ul> </li> <li>● Apparatuur <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Verstelbare pipetten* bestemd voor PCR (1–10 µl; 10–100 µl; 100–1000 µl)</li> <li>○ Wegwerphandschoenen</li> <li>○ Vortexmixer</li> <li>○ Verwarmingsblok voor het lyseren van monsters op 56 °C</li> <li>○ Tafelcentrifuge* met rotor voor reageerbuisjes van 0,5/1,5/2,0 ml (die snelheden van 13.000–14.000 tpm kan halen)</li> <li>○ Spectrofotometer*</li> </ul> </li> <li>● Instrumenten voor monsterbereiding <ul style="list-style-type: none"> <li>○ QIASymphony SP-instrument* (cat.nr. 9001297), softwareversie 4.0 of later, bijbehorende accessoires en het Blood_200_V7_DSP-protocol (of een latere versie)</li> <li>○ Tube Insert 3B (geleidebuisje van 2,0 ml v2, monsterhouder) (24), Qsym, cat.nr. 9242083)</li> </ul> </li> </ul>
--	---

\* Verzeker u er voor gebruik van dat de apparaten zijn gecontroleerd en gekalibreerd volgens de aanbevelingen van de fabrikant.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Apparatuur voor real-time PCR <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Real-time PCR-instrument*: Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM Platform (cat.nr. 9002032) of Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM System (cat.nr. 9002033) en meegeleverde accessoires</li> <li>○ Rotor-Gene AssayManager® softwareversie 2.1.x geïnstalleerd (x ≥ 0)</li> <li>○ Rotor-Gene AssayManager Gamma Plug-in 1.0.x geïnstalleerd (x ≥ 0)</li> <li>○ Geïmporteerd ipsogen _JAK2_blood_CE_IVDR Assayprofiel (AP_ipsogen_JAK2_blood_CE_IVDR_V2_2_x.iap (x≥1))</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Verwijzing naar vorige generatie(s) of varianten van het instrument (indien van toepassing) en een beschrijving van de verschillen:</b></p>	<p>De <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit (24) CE (catalogusnummer 673623, versie 1), geldig krachtens EU IVD-richtlijn 98/79/EG en Beschikking 2010/227/EU (IVDD) van de Commissie is voor het eerst op de markt gebracht in 2014.</p> <p>De <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit (catalogusnummer 674623) is een Versie 2 die aangepast is om te garanderen dat wordt voldaan aan de Verordening betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek EU/2017/746 (IVDR).</p> <p>De onderdelen van zowel kit 673623 als 674623 zijn identiek, en beide kits zijn ook technisch identiek met een analyse die wordt ondersteund door een software voor automatische mutatiekwantificering. Het assayprofiel voor de <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit catalogusnummer 674623 is ontwikkeld op basis van de</p>

\* Verzeker u er voor gebruik van dat de apparaten zijn gecontroleerd en gekalibreerd volgens de aanbevelingen van de fabrikant.

	<p>bestaande versie voor de <i>ipsogen</i><sup>®</sup> JAK2 RGQ PCR Kit (24) CE catalogusnummer 673623.</p> <p>In vergelijking met de gebruiksaanwijzing voor de <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit (24) CE (catalogusnummer 673623), bevat de gebruiksaanwijzing voor de <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit (catalogusnummer 674623) de onderstaande verbeteringen om te voldoen aan de IVDR-vereisten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Beschrijving beoogd gebruik en beoogde gebruiker uitgebreid en gespecificeerd</li> <li>● Protocollen zijn opnieuw geordend en aangevuld met extra instructies en illustraties voor meer duidelijkheid</li> <li>● De claims voor stabiliteit van genomisch DNA en stabiliteit tijdens gebruik zijn bijgewerkt</li> <li>● De prestatiekenmerken zijn bijgewerkt en aangevuld met extra (analytische en klinische) gegevens</li> <li>● Er is een verwijzing naar het overzicht van veiligheid en prestaties toegevoegd</li> </ul> <p>De symbolen zijn bijgewerkt en aangevuld met extra labels.</p>
<p><b>Beschrijving van accessoires die bedoeld zijn om in combinatie met het hulpmiddel te worden gebruikt (indien van toepassing)</b></p>	<p>Niet van toepassing.</p>

**Beschrijving van andere hulpmiddelen en producten die bedoeld zijn om in combinatie met het hulpmiddel te worden gebruikt (indien van toepassing)**

Er zijn op dit moment geen accessoires ontworpen voor de *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit. Deze kit bestaat uit een gebruiksklare set reagentia.

Gebruikers van de *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit moeten zorgen voor de volgende uitrusting en materialen die niet meegeleverd zijn met de Kit maar nodig zijn om de gehele workflow uit te voeren:

- Verbruiksartikelen en reagentia voor handmatige DNA-extractie
  - QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit (cat.nr. 61104)
  - Ethanol (96–100%)  
Opmerking: Gebruik geen gedenatureerde alcohol, aangezien deze andere substanties bevat, zoals methanol of methylethylketon.
- Verbruiksartikelen en reagentia voor geautomatiseerde DNA-extractie
  - QIASymphony DSP DNA Mini Kit (cat.nr. 937236)
  - Sample Prep Cartridges, 8-well (cat.nr. 997002)
  - 8-Rod Covers (cat.nr. 997004)
  - Filter-Tips, 1500 µl (cat.nr. 997024)
  - Filter-Tips, 200 µl (cat.nr. 990332)
  - Elution Microtubes CL (cat.nr. 19588)
  - Tip disposal bags (cat.nr. 9013395)
  - Micro tubes 2.0 ml Type H (Sarstedt, cat.nr. 72.694, [www.sarstedt.com](http://www.sarstedt.com))
- Verbruiksartikelen en reagentia voor PCR



	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nucleasevrije, aerosolbestendige, steriele PCR-pipetpunten met hydrofoob filter</li> <li>○ 1.5 ml or 2.0 ml nuclease-free PCR tubes (nucleasevrije PCR-buisjes van 1,5 ml of 2,0 ml)</li> <li>○ Strip Tubes and Caps, 0.1 ml, for the Rotor-Gene Q (stripbuisjes met dopjes, 0,1 ml, voor de Rotor-Gene Q, cat.nr. 981103 of 981106)</li> <li>○ IJs</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Apparatuur <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Verstelbare pipetten* bestemd voor PCR (1–10 µl; 10–100 µl; 100–1000 µl)</li> <li>○ Wegwerphandschoenen</li> <li>○ Vortexmixer</li> <li>○ Verwarmingsblok voor het lyseren van monsters op 56 °C</li> <li>○ Tafelcentrifuge* met rotor voor reageerbuisjes van 0,5/1,5/2,0 ml (die snelheden van 13.000–14.000 tpm kan halen)</li> <li>○ Spectrofotometer*</li> </ul> </li> <li>● Instrumenten voor monsterbereiding <ul style="list-style-type: none"> <li>○ QlAsymphony SP-instrument* (cat.nr. 9001297), softwareversie 4.0 of later, bijbehorende accessoires en het Blood_200_V7_DSP-protocol (of een latere versie)</li> <li>○ Tube Insert 3B (geleidebuisje van 2,0 ml v2, monsterhouder) (24), Qsym, cat.nr. 9242083)</li> </ul> </li> </ul>
--	---

\* Verzeker u er voor gebruik van dat de apparaten zijn gecontroleerd en gekalibreerd volgens de aanbevelingen van de fabrikant.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Apparatuur voor real-time PCR <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Real-time PCR instrument*: Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM Platform (cat.nr. 9002032) of Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM System (cat.nr. 9002033) en meegeleverde accessoires</li> <li>○ Rotor-Gene AssayManager softwareversie 2.1.x geïnstalleerd (<math>x \geq 0</math>)</li> <li>○ Rotor-Gene AssayManager Gamma Plug-in 1.0.x geïnstalleerd (<math>x \geq 0</math>)</li> <li>○ Geïmporteerd ipsogen_JAK2_blood_CE_IVDR assayprofiel (AP_ipsogen_JAK2_blood_CE_IVDR_V2_2_x.iap (<math>x \geq 1</math>))</li> </ul> </li> </ul>										
<p><b>Verwijzing naar normen</b></p>											
<p><b>Toegepaste geharmoniseerde normen en gemeenschappelijke specificaties (CS, Common Specifications)</b></p>	<p>Er zijn geen geharmoniseerde krachtens de IVDR. In de onderstaande tabel zijn de normen opgenomen die toegepast zijn bij de ontwikkeling van de <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit.</p> <table border="1" data-bbox="333 949 1025 1308"> <thead> <tr> <th data-bbox="344 949 535 975">Naam van de norm</th> <th data-bbox="546 949 687 975">Titel van de norm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="344 991 535 1016">EN ISO 13485:2016</td> <td data-bbox="546 991 1003 1038">Medische hulpmiddelen - Kwaliteitsbeheersystemen - Vereisten op grond van regelgeving (ISO 13485:2016)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="344 1054 535 1080">EN ISO 14971:2019</td> <td data-bbox="546 1054 990 1102">Medische hulpmiddelen - Toepassing van risicobeheer voor medische hulpmiddelen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="344 1118 535 1144">EN ISO 15223-1:2016</td> <td data-bbox="546 1118 999 1214">Medische hulpmiddelen - Symbolen die moeten worden gebruikt op labels voor medische hulpmiddelen, etikettering en te verstrekken informatie - Deel 1: Algemene vereisten</td> </tr> <tr> <td data-bbox="344 1230 535 1256">EN ISO 18113-1:2011</td> <td data-bbox="546 1230 999 1303">In-vitrodiagnostische hulpmiddelen - Informatie die door de fabrikant moet worden verstrekt (etikettering) - Deel 1: Begrippen, definities en algemene vereisten</td> </tr> </tbody> </table>	Naam van de norm	Titel van de norm	EN ISO 13485:2016	Medische hulpmiddelen - Kwaliteitsbeheersystemen - Vereisten op grond van regelgeving (ISO 13485:2016)	EN ISO 14971:2019	Medische hulpmiddelen - Toepassing van risicobeheer voor medische hulpmiddelen	EN ISO 15223-1:2016	Medische hulpmiddelen - Symbolen die moeten worden gebruikt op labels voor medische hulpmiddelen, etikettering en te verstrekken informatie - Deel 1: Algemene vereisten	EN ISO 18113-1:2011	In-vitrodiagnostische hulpmiddelen - Informatie die door de fabrikant moet worden verstrekt (etikettering) - Deel 1: Begrippen, definities en algemene vereisten
Naam van de norm	Titel van de norm										
EN ISO 13485:2016	Medische hulpmiddelen - Kwaliteitsbeheersystemen - Vereisten op grond van regelgeving (ISO 13485:2016)										
EN ISO 14971:2019	Medische hulpmiddelen - Toepassing van risicobeheer voor medische hulpmiddelen										
EN ISO 15223-1:2016	Medische hulpmiddelen - Symbolen die moeten worden gebruikt op labels voor medische hulpmiddelen, etikettering en te verstrekken informatie - Deel 1: Algemene vereisten										
EN ISO 18113-1:2011	In-vitrodiagnostische hulpmiddelen - Informatie die door de fabrikant moet worden verstrekt (etikettering) - Deel 1: Begrippen, definities en algemene vereisten										

\* Verzeker u er voor gebruik van dat de apparaten zijn gecontroleerd en gekalibreerd volgens de aanbevelingen van de fabrikant.

	<p>EN ISO 18113-2:2011 In-vitrodiagnostische hulpmiddelen - Informatie die door de fabrikant moet worden verstrekt (etikettering) - Deel 2: In-vitrodiagnostische reagentia voor professioneel gebruik</p> <p>EN ISO 23640:2015 In-vitrodiagnostische medische hulpmiddelen - Beoordeling van de stabiliteit van in-vitrodiagnostische reagentia (ISO 23640:2011)</p> <p>EN 62304:2006 Software voor medische hulpmiddelen - Softwarelevenscyclusprocessen (IEC 62304:2006)</p> <p>EN 62366:2008 Medische hulpmiddelen - Aanbrengen van bruikbaarheidsengineering op medische hulpmiddelen (IEC 62366:2007)</p>
<p><b>Overzicht van de prestatiebeoordeling en follow-up van de prestaties na het op de markt brengen</b></p>	
<p><b>Overzicht van de prestatiebeoordeling en follow-up van de prestaties na het op de markt brengen</b></p>	<p>De prestatiebeoordeling controleert de wetenschappelijke validiteit, de analytische prestaties en, indien van toepassing, de klinische prestaties van de <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit om een gestructureerd en transparant proces dat betrouwbare gegevens en sterke studies te genereren.</p> <p>De beoordeling van de wetenschappelijke validiteit werd gebaseerd op een systematisch literatuuronderzoek, de beoordeling van beschikbare/opgevraagde/nieuwe gegevens met betrekking tot de <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit en het beoogde doel hiervan, en algemeen aanvaarde meningen van deskundigen/standpunten uit internationale richtlijnen. De hier gepresenteerde gegevens tonen de wetenschappelijke validiteit van de <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit voor het beoogde gebruik aan.</p> <p>De analytische prestaties werden aangetoond op basis van onderzoeken waarin voldaan werd aan de volgende vereiste prestatie-indicatoren: Blancolimiet (Limit of Blank, LoB), Detectielimiet (Limit of Detection, LoD), en Kwantificeringslimiet (Limit of Quantitation LoQ),</p>

nauwkeurigheid (herhaalbaarheid en reproduceerbaarheid), lineariteit, interfererende stoffen, kruisbesmetting, PCR-nauwkeurigheid en testen van het WHO JAK2-panel 16/120 (overeenstemming, waarheidsgetrouwheid en nauwkeurigheid) meetbereik, stabiliteit/hantering van monsters, acceptatiecriteria voor DNA-kwantificering, vergelijking van handmatige en automatische extractie, verificatie van de bruikbaarheid, gebruik van kunstmatige monsters en verificatie van het assayprofiel. Uit de beoordeling van deze parameters bleek dat de analytische prestaties van de *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit afdoende is voor het beoogde gebruik en een veilig gebruik voor het beoogde doel, de gebruikers en de patiëntenpopulatie garandeert.

De klinische prestaties werden aangetoond op basis van systematisch literatuuronderzoek, en klinische prestatiestudies die de klinische prestatie-indicatoren voor nauwkeurigheid/overeenstemming aantoonen: PPV, NPV, diagnostische gevoeligheid, specificiteit, waarschijnlijkheidsratio met behulp van de onderzoeksgegevens voor klinische prestaties en PPA en NPA met behulp van de onderzoeksgegevens voor analytische nauwkeurigheid en klinische prestaties. Ook werd de ervaring die was opgedaan door het uitvoeren van routinematige diagnostische tests geëvalueerd. Uit de beoordeling van deze parameters bleek dat de klinische prestaties van de *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit afdoende is voor het beoogde gebruik en een veilig gebruik voor het beoogde doel, de gebruikers en de patiëntenpopulatie garandeert.

De follow-up van de prestaties na het in de handel brengen heeft als doel de veiligheid, prestaties en wetenschappelijke validiteit van de *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit gedurende de verwachte levensduur van het hulpmiddel te bevestigen, om ervoor te zorgen dat de

voordeel/risico-verhouding aanvaardbaar blijft en om opkomende risico's te detecteren op basis van feitelijk bewijs, en om eventuele preventieve corrigerende maatregelen te bepalen, toe te passen en te evalueren.

De follow-up van de prestaties na het op de markt brengen heeft als doel de veiligheid, prestaties en wetenschappelijke validiteit van de *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit gedurende de verwachte levensduur van het hulpmiddel te bevestigen, om ervoor te zorgen dat de voordeel/risico-verhouding aanvaardbaar blijft en om opkomende risico's te detecteren op basis van feitelijk bewijsmateriaal.

Het doel is om de klinische veiligheid en prestaties gedurende de verwachte levensduur te verifiëren, eerder onbekende risico's of limieten voor prestaties en contra-indicaties te identificeren, opkomende risico's te identificeren en te analyseren op basis van feitelijk bewijsmateriaal, te zorgen dat het klinisch bewijsmateriaal en de voordeel-risico-verhouding aanvaardbaar blijven, en om mogelijk systematisch misbruik te identificeren. Hiertoe worden de volgende gegevens voor follow-up van de prestaties na het in de handel brengen verzameld.

Over de klinische ervaring met betrekking tot trends die is opgedaan worden gegevens verzameld uit vervolgonderzoeken na het op de markt brengen van het hulpmiddel (door het bedrijf gesponsord of door de onderzoeker geïnitieerd), en gegevens uit Real World Data and Evidence-patiëntenregisters, indien van toepassing.

Feedback van gebruikers (zorgverleners, belangrijke klinische opinieleiders en laboratoriummedewerkers), van distributeurs en importeurs op basis van enquêtes, en gepubliceerde gegevens over de ervaringen van gebruikers, en over verkoop en training.

	<p>Beoordeling van wetenschappelijke literatuur na een literatuuronderzoek voor het hulpmiddel en gelijkwaardige hulpmiddelen, nieuwe technische of medische richtlijnen.</p> <p>Informatie over technische of specialistische dossiers, registers en casusrapporten die door QIAGEN beoordeeld en geëvalueerd zijn.</p> <p>Epidemiologisch onderzoek zoals observationele studies na het in de handel brengen om informatie te verzamelen over de prestaties van het hulpmiddel.</p> <p>De follow-up van de prestaties na het in de handel brengen wordt jaarlijks bijgewerkt met opname van nieuwe gegevens en resultaten, vervolgonderzoeken na het op de markt brengen, verwijzingen naar geraadpleegde relevante gemeenschappelijke specificaties en geharmoniseerde normen, en relevante richtlijnen voor follow-up van de prestaties na het op de markt brengen.</p> <p>Vooraf gespecificeerde resultaten kunnen ertoe leiden dat extra taken en activiteiten worden uitgevoerd. Vooraf gespecificeerde triggers voor activiteiten in het kader van follow-up van de prestaties na het in de handel brengen zijn gebaseerd op de impact van deze triggers op productclaims en de verhouding voordeel-<i>risico</i>, en kunnen klachten van klanten, nieuwe gegevens uit publicaties, externe kwaliteitsbeoordelingsprogramma's en gegevens uit andere bronnen omvatten.</p>
--	--

## Overzicht van de analytische prestaties

### Blancolimiet

De blancolimiet (Limit of Blank, LoB) is vastgesteld conform de CLSI/NCCLS EP17-A2-norm, via 30 gezonde, gedoneerde volbloedmonsters, met een wildtype (WT)-JAK2-status, met behulp van drie reagenspartijen (120 metingen/partij).

#### Overzicht van de LoB-resultaten

	Gemeten LoB	Uiteindelijke blancolimiet
Partij 1	0%	
Partij 2	0%	0%
Partij 3	0%	

Dit komt overeen met de verwachte waarde in een normale populatie met de *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit.

### Detectielimiet

De detectielimiet (LoD of analytische gevoeligheid) is vastgesteld conform de 'Probit approach' (Probit-aanpak) die wordt beschreven in de norm CLSI/NCCLS EP17-A2. In dit onderzoek zijn 6 lage niveaus van mutatie geanalyseerd voor 3 onafhankelijke monsters (MPN-volbloed-DNA gespiket in wildtype (WT)-volbloed-DNA), met 3 partijen, 60 metingen per monster en per mutatie. De verkregen resultaten gaven aan dat de analytische gevoeligheid 0,042% was van de JAK2 V617F-mutatie.

#### Overzicht van de LoD-resultaten

	Gemeten LoD	Uiteindelijke detectielimiet
Partij 1	0,041%	
Partij 2	0,029%	0,042%
Partij 3	0,042%	

### **Kwantificeringslimiet**

De definitie en bepaling van de kwantificatielimiet (LoQ) is gebaseerd op de richtlijn CLSI/NCCLS EP17-A2. LoQ is gedefinieerd als het laagste JAK2 V617F-mutatiepercentageniveau dat nauwkeurig onderscheiden kan worden van de LoD van de *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit, met een betrouwbaarheidsinterval van 95% (risico  $\alpha = 0,05$ ). Gegevens van het herhaalbaarheidsonderzoek, afkomstig van één locatie, werden gebruikt om de LoQ van de *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit te berekenen. De verkregen resultaten geven aan dat de LoQ 0,233% van de JAK2 V617F-mutatie was.

In de context van het monitoren van moleculaire aandoeningen, impliceert dit dat, als het gemeten JAK2 V617F-mutatiepercentage op gegeven moment onder 0,233% daalt, een draagvlakreductie van het JAK2 V617F-allel in het vervolg niet betrouwbaar gekwantificeerd kan worden.

### **Lineariteit**

De lineariteit van de kwantificering van de JAK2-mutatie bij MPN-patiënten is beoordeeld conform de norm CLSI/NCCLS EP06AE, met één partij van de *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit en met testen op 11 niveaus van mutatie voor vijf verschillende DNA-monsters. De kwantificering van het JAK2-mutatiedraagvlak in MPN-monsters is lineair. Dat betekent dat de *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit monsters kan kwantificeren vanaf de LoD-waarde tot 100% mutatie, wat overeenkomt met de verwachte waarden in de getroffen populatie, mits de gekwantificeerde monsterconcentratie dicht bij 10 ng/ $\mu$ l ligt (tussen 5 en 20 ng/ $\mu$ l).



## Herhaalbaarheid en reproduceerbaarheid

De opzet van het nauwkeurigheidsonderzoek op één afzonderlijke locatie voldoet aan de vereisten van de CLSI/NCCLS EP5-A3-norm. De tests zijn uitgevoerd op 11 mutatieniveaus, van 0,07% tot 72,67%, met behulp van verschillende verdunningen van klinisch monster van een MPN-patiënt. Voor elk mutatieniveau werden 108 metingen verkregen door drie operators gedurende 27 dagen (twee replicaten per run en twee runs per dag) met drie partijen *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit en drie Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM-instrumenten. De nauwkeurigheid voor het 100%-niveau is uitgedrukt in vergelijking met de nauwkeurigheid voor het 72,67%-niveau, gebaseerd op trendanalyses die worden ondersteund door aanvullende gegevens die zijn verkregen met een 100% JAK2 V617F-monster bestaande uit DNA van de MUTZ-8-cel lijn (38 metingen).

Resultaten van nauwkeurigheid: herhaalbaarheid (onderzoek op één afzonderlijke locatie)

Monster	Gemiddeld JAK2-mutatiepercentage	SA <sub>H+</sub>	SA <sub>RUN++</sub>	SA <sub>TOTAAL+++</sub>	VC <sub>TOTAAL</sub>
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: Standaarddeviatie

H+: Herhaalbaarheid.

RUN++: Nauwkeurigheid tussen runs.

TOTAAL+++: Totale nauwkeurigheid (inclusief tussen instrumenten, tussen gebruikers en tussen partijen).

VC<sub>TOTAAL</sub>: Variatiecoëfficiënt voor de totale precisie in percentages.

ND: Niet bepaald.

De opzet van het nauwkeurigheidsonderzoek tussen laboratoria voldoet aan de vereisten van de CLSI/NCCLS EP5-A3-norm. Het onderzoek werd uitgevoerd op vier locaties (Frankrijk, Duitsland en twee locaties in de VS). De tests zijn uitgevoerd op zeven mutatieniveaus, van 1,21% tot 67,64%, met verdunningen van de MUTZ-8-cel lijn in gezond gedoneerd volbloed (d.w.z. kunstmatige monsters). Elke locatie heeft drie DNA-extractieruns uitgevoerd met het QIASymphony SP-instrument en een unieke batch van de QIASymphony DSP DNA Mini Kit. Elk DNA-extract is in acht qPCR-runs getest (twee runs per dag en per locatie gedurende vier niet-opvolgende dagen) met behulp van een unieke batch *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit, wat tot 96 verwachte metingen per monster voor alle locaties samen heeft geleid.

Het L2-monster was ongeldig in één extractierun wat tot een totaal aantal van 88 qPCR-tests heeft geleid in plaats van 96. Eén van de qPCR-runs was bovendien ongeldig, wat heeft geresulteerd in drie ongeldige tests voor alle monsters (behalve L2, d.w.z. 2 ongeldige resultaten). Het L7-monster was bovendien ongeldig in één qPCR-run en L4 was ongeldig bij twee qPCR-runs, wat heeft geleid tot nogmaals twee ongeldige tests.

De nauwkeurigheid voor het 100%-niveau is uitgedrukt in vergelijking met de nauwkeurigheid voor het 67,64%-niveau, gebaseerd op trendanalyses die worden ondersteund door aanvullende gegevens die zijn verkregen met een 100% JAK2 V617F-monster bestaande uit DNA van de MUTZ-8-cel lijn (38 metingen).

**Resultaten van nauwkeurigheid: reproduceerbaarheid (onderzoek tussen laboratoria)**

Mons- ter	Totaalaantal tests	Totaalaantal ongeldige tests	Gemiddelde JAK2%MT	SD, %CV binnen een run	SD, %CV tussen runs binnen een dag	Tussen dagen, SD, %CV	Tussen locaties, SD, %CV	Totale SD, %CV
L0	N.v.t.	N.v.t.	100	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	≤ 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 mutatiepercentage; **SD:** Standaarddeviatie; **CV:** variatiecoëfficiënt in percentage; **N/A:** Niet van toepassing.

Er is een extra onderzoek tussen laboratoria uitgevoerd tussen de drie testlocaties (één in Europa en twee in de VS) op vier volbloedmonsters van MPN-patiënten (d.w.z. klinische monsters). Elke locatie heeft drie DNA-extractieruns uitgevoerd. Elk DNA-extract is getest in 12 qPCR-runs (één replicaat per run per monster, twee runs per dag per operator op elke locatie [er waren twee operators per locatie bij betrokken] gedurende drie niet-openvolgende dagen) op één Rotor-Gene Q MDx-instrument met één partij *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit. Voor elk monster werden 36 metingen verkregen.

### Aanvullende resultaten van onderzoeken tussen laboratoria

Monster	N	Gemiddelde JAK2%MT	SD, %CV				Totale SD, %CV
			SD, %CV binnen een run	SD, %CV tussen runs binnen een dag	SD, %CV binnen een dag	SD, %CV tussen locaties	
Monster 1	36	95,19	0.995, 1,04	0.000, 0,00	0.541, 0,57	0.000, 0,00	1.130, 1,19
Monster 2	36	22,83	3,988, 17,47	0.000, 0,00	1,707, 7,48	1.552, 6,80	4,501, 19,72
Monster 3	36	14,44	2,257, 15,63	1.398, 9,68	0,000, 0,00	1.422, 9,84	2,890, 20,01
Monster 4	36	4,03	0.186, 4,63	0.835, 20,74	0,000, 0,00	0.608, 15,09	0,922, 22,91

**Gemiddelde** JAK2% **MT:** JAK2 mutatiepercentage; **N:** Aantal metingen, **SD:** Standaarddeviatie; **CV:** variatiecoëfficiënt in percentage.

### Interfererende stoffen

De opzet van voldoet aan de vereisten van de NCCLS-norm EP7-A3 'Interference Testing in clinical Chemistry' (Interferentietesten in klinische chemie). In totaal werden 19 stoffen die potentieel aanwezig zijn in bloedmonsters uitgekozen vanwege hun potentiële effect op de PCR (busulfan, citalopram-hydrobromide, paroxetine-hydrochloridehemihydraat, sertraline-hydrochloride, fluoxetine-hydrochloride, acetaminophen [paracetamol], ongeconjugeerde bilirubine, kalium 2K-EDTA en 3K-EDTA, natrium-EDTA, hemoglobine [humaan], triglyceride, lisinopril-dehydraat, hydroxyurea, acetylsalicylzuur, salicylzuur, thiotepa, anagrelide, interferon alfa-2b).

Stoffen uit het DNA-extractieproces werden tevens geëvalueerd (QSL1, QSB1, QSW1, QSW2 en PK van de QIAasymphony DSP DNA Blood Mini Kit; QIAGEN Protease, ethanol, AW1 en AW2 uit de QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit).

De verkregen resultaten duiden niet op een interfererende werking van deze stoffen.

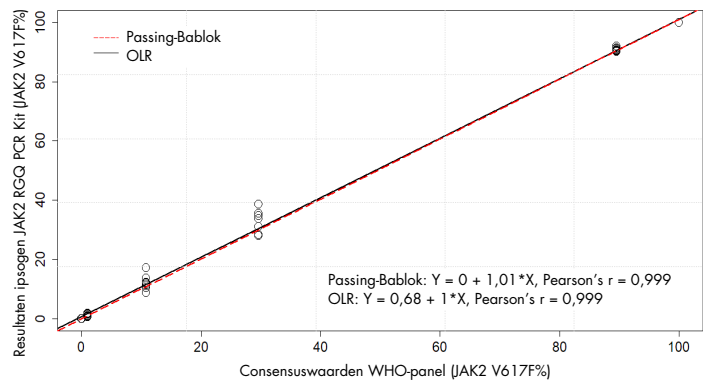
#### Interfererende stoffen

Geteste stof	Geteste concentratie
Bilirubine ongeconjugueerd	150,3 µg/mL
Hemoglobine [humaan]	2000 µg/mL
Triglyceriden	30000 µg/mL
Busulfan	38,4 µg/mL
Citalopram hydrobromide	0,75 µg/mL
Paroxetine hydrochloride-hemihydraat	1,14 µg/mL
Sertraline hydrochloride	0,67 µg/mL
Fluoxetine hydrochloride	3,87 µg/mL
Acetaminophen [paracetamol]	200,7 µg/mL
Lisinopril dehydraat	0,33 µg/mL
Hydroxyurea	28,2 µg/mL
Acetylsalicylzuur	651,6 µg/mL

Geteste stof	Geteste concentratie
Salicylzuur	0,6 µg/mL
Thiotepa	48 µg/mL
Anagrelide	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% van totale monstervolume
QSB1	2% van totale monstervolume
QSW1	2% van totale monstervolume

QSW2	2% van totale monstervolume
Proteïnase K (PK) †	2% van totale monstervolume
Proteïnase K (PK) †	2x het verwachte restvolume na het extractieproces 3x het verwachte restvolume na het extractieproces
QIAGEN Protease	1,29E-05 % van totale monstervolume
Ethanol (EtOH)	1,29E-03 % van totale monstervolume
Buffer AW1	1,00 E-01 % van totale monstervolume
Buffer AW2	1,00% van totale monstervolume
<p>* De aanbevolen dosis voor PV-patiënten is 3 MU, waarbij ervan wordt uitgegaan dat deze is verdeeld over 5 L bloed (80 Kg individueel), wat leidt tot een concentratie van 0,6 MU/L. Bij het volgen van de aanbevelingen van de NCCLS-norm EP7-A2, werd driemaal deze concentratie getest, d.w.z. 1,8 MU/ L.</p>	
<p>** 1X concentratie volgens leverancier</p>	
<p>† PK veroorzaakt een interfererend effect wanneer het wordt getest op 2% van het totale monstervolume (onwaarschijnlijk); verdere tests hebben uitgewezen dat PK wordt verwijderd tijdens het extractieproces: geen storende werking wordt verwacht onder normale gebruiksomstandigheden.</p>	
<p><b>Tests van het WHO International Reference Panel for Genomic JAK2 V617F (NIBSC, panelcode 16/120)</b></p>	
<p>Het eerste WHO International Reference Panel for Genomic JAK2 V617F, ontwikkeld door het National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC, panelcode 16/120) is getest aan de hand van drie partijen van de ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit (drie replicaten per niveau van de referentiepanel en per reagenslot). De experimenten zijn over een periode van drie dagen uitgevoerd door één operator met één Rotor-Gene Q 5plex HRM-instrument. De overeenstemming tussen de resultaten van de ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit en de consensuswaarden die zijn gepubliceerd in de gebruiksaanwijzing van het Reference Panel werden beoordeeld aan de hand van een gewone lineaire regressie: (helling: 1,003, 95%CI [0,997 ; 1.010] – asafsnede: 0,677, 95%CI [0,212 ; 1,289]) en een Passing-Bablok-regressie (helling: 1,01,</p>	

95%CI [1,00 ; 1,021] – asafsnede: 0,00, 95%CI [-0,02 ; 0,010]). De overeenstemming is bevestigd en toont de geschiktheid van de kit aan in het verstrekken van JAK2 V617F-gegevens die overeenstemmen met andere veelgebruikte diagnostische technieken.



**Overeenstemming tussen de resultaten van de ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit en de consensuswaarden van het WHO International Reference Panel for Genomic JAK2 V617F (NIBSC, panelcode 16/120).**

De overeenstemming is geëvalueerd met een normale lineaire regressie (OLR) en een Passing-Bablok-regressie.

Het panel is opgebouwd uit zeven JAK2 V617F-niveaus: 100%, 89,5%, 29,6%, 10,8%, 1,00%, 0,03% en 0%. De WHO-consensuswaarden zijn vastgesteld aan de hand van een reeks veelgebruikte technieken als onderdeel van een internationaal samenwerkingsonderzoek; de referentiewaarden die aan elk JAK2 V617F%-niveau zijn toegekend, zijn mediaanwaarden (meer informatie op <https://www.nibsc.org>).

## Waarheidsgetrouwheid en nauwkeurigheid

De waarheidsgetrouwheid van een meting is omgekeerd evenredig aan de systematische meefout (SE, of vertekening). De vertekening is berekend op basis van instructies van de NCCLS-richtlijn EP09c, voor elk JAK2 V617F%-niveau van het Reference Panel, voor elke reagenspartij en voor alle reagenspartijen, waarbij gebruik werd gemaakt van gegevens uit het hierboven vermelde onderzoek. De hoogste vertekeningwaarden zijn verkregen met partij 2 van de *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit.

De nauwkeurigheid is de overeenstemmingsgetrouwheid tussen een testresultaat en de aanvaarde referentiewaarde (in dit geval: de toegewezen waarde aan elk JAK2 V617F%-niveau van het WHO-panel). Voor de nauwkeurigheid wordt zowel rekening gehouden met waarheidsgetrouwheid als precisie, en deze is omgekeerd proportioneel aan de totale fout, die wordt berekend zoals aangegeven in onderstaande tabel.

### Vertekening en meefout

WHO-panel <i>Ampoule code</i> Referentiewaarde	Partij uit de <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit	Vertekening (SE) Per partij [95% CI]	Vertekening (SE) Totaal [95% CI]	Totale fout (Nauwkeurigheid)
15/172  0%	1	0,000 [n.v.t.]	0,001	0,010
	2	0,003 [-0,011; 0,018]	[-0,001 ; 0,004]	
	3	0,000 [n.v.t.]		



	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	1	1,000 [-0,295; 2,295]	1,381 [0,889; 1,873]	≤ 5,622
	89,5%	2	1,783 [-0,316; 3,883]		
		3	1,360 [0,270; 2,450]		
	15/164	1	-0,017 [-0,031; - 0,002]	-0,017 [-0,021; - 0,013]	≤ 5,450
	100%	2	-0,020 [n.v.t.]		
		3	-0,013 [-0,028; 0,001]		

Systematische fout of vertekening, d.w.z. het verschil tussen het gemiddelde van de individuele metingen verkregen met de *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit ( $\bar{V}_{\text{JAK2 Kit}}$ ) en de consensuswaarde van het WHO Reference Panel ( $V_{\text{Ref}}$ ).

$$SE (\%) = \frac{\bar{V}_{\text{JAK2 Kit}} - V_{\text{Ref}}}{V_{\text{Ref}}} \times 100$$

De totale fout (TE) wordt berekend als  $TE = \sqrt{s^2 + SE^2}$ , waarbij  $s$  de standaardafwijking (willekeurige fout) is.

95% CI: 95% betrouwbaarheidsinterval  
N.v.t.: niet van toepassing

### Analytische nauwkeurigheid

Het doel van dit onderzoek was om de analytische nauwkeurigheid van de *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit te valideren onder normale gebruiksomstandigheden met klinische monsters van proefpersonen bij wie myeloproliferatieve neoplasmata werden vermoed. Dit onderzoek is uitgevoerd op gDNA-monsters die geëxtraheerd zijn van in totaal 473 specimens: 276 met vermoede PV, 98 met ET en 99 met PMF. De JAK2 V617F-status van de patiëntmonsters die zijn

verkregen met de *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit is vergeleken met de JAK2 V617F-status die is verkregen aan de hand van de referentiemethode voor de vaststelling van de JAK2-status, d.w.z. een onafhankelijke, gevalideerde, bi-directionele sequentie (BDS). Aangezien de LoD van de *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit 0,042% van JAK2 V617F is, is de JAK2 V617F-status van een patiëntmonster dat getest is met de *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit boven of op deze limiet positief en is de status onder deze limiet negatief. Van de 473 specimens waren er 22 JAK2-positief met de *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit terwijl ze negatief waren met BDS.

De algehele overeenstemming is 95,35% (451/473 proefpersonen; 95% CI: 93,04%, 97,06%). De positieve overeenstemming is 100% (165/165 proefpersonen; 95% CI: 97,79%, 100%) en de negatieve overeenstemming was 92,86% (286/308 proefpersonen; 95% CI: 89,39%; 95,47%). De resultaten zijn hieronder weergegeven.

Overeenstemming tussen de *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit en bi-directionele Sanger-sequentie in MPN-populatie (gecombineerde populaties van ET, PMF en PV)

Bi-directionele Sanger-sequentie

		JAK2 V617F-positief	JAK2 V617F-negatief	Totaal
<i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit	JAK2 V617F-positief	165	22	187
	JAK2 V617F-negatief	0	286	286
	<b>Totaal</b>	<b>165</b>	<b>308</b>	<b>473</b>

### Evaluatie van resultaten van analytisch nauwkeurigheidsonderzoek in MPN-cohorten

De overeenstemming tussen resultaten verkregen voor de JAK2 V617F-mutatie met de *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit en met Sanger-sequentie (BDS) in proefpersonen met ET, PMF en PV worden afzonderlijk vermeld:

- Voor ET is de algehele overeenstemming 89,8% (88/98 proefpersonen; 95% CI: 82,03 – 95,0%), de positieve overeenstemming is 100% (43/43 proefpersonen; 95% CI: 91,78–100%) en de negatieve overeenstemming is 81,82 % (45/55 proefpersonen; 95% CI: 69,1-90,92%).
- Voor PMF is de algehele overeenstemming 93,94% (93/99 proefpersonen; 95% CI: 87,27 – 97,74%), de positieve overeenstemming is 100% (51/51 proefpersonen; 95% CI: 93,02 – 100%) en de negatieve overeenstemming is 87,5 % (42/48 proefpersonen; 95% CI: 74,75-95,27%).
- Voor PV is de algehele overeenstemming 97,83% (270/276 proefpersonen; 95% CI: 95,33 – 99,2%), de positieve overeenstemming is 100% (71/71 proefpersonen; 95% CI: 94,94 – 100%) en de negatieve overeenstemming is 97,07 % (199/205 proefpersonen; 95% CI: 93,74-98,92%).

De specimens die strijdige resultaten opleverden, leken mutatieniveaus onder de BDS-detectiecapaciteit te hebben (ongeveer 10%). Omdat Sanger-sequentie niet zo gevoelig is als de *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit, die waarden van zelfs slechts 0,042% van JAK2 V617F (d.w.z. de LoD-waarde) kan detecteren, is er een afzonderlijk onderzoek uitgevoerd met een gevalideerde NGS-methode (Next Generation Sequencing) om het JAK2 V617F-allel te detecteren in de 15/22 strijdige monsters (negen ET, vijf PMF en één PV), evenals een willekeurig geselecteerde set van 22 JAK2

	<p>V617F-positieve en -negatieve overeenstemmende specimens. De JAK2 V617F-status van patiëntmonsters werd vastgesteld aan de hand van de NGS-methode op basis van diens limiet voor analytische gevoeligheid (d.w.z. tussen 1% en 2% van JAK2 V617F). Daarom was de JAK2 V617F-status van een patiëntmonster positief als de JAK2 V617F-mutatie werd gedetecteerd door middel van de NGS-methode en was de JAK2 V617F-status bijgevolg negatief als de JAK2 V617F-mutatie niet werd gedetecteerd.</p> <p>Alle 15 strijdige specimens hadden een positieve testuitslag bij NGS, wat overeenstemt met de <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit. Alle overeenstemmende monsters hadden dezelfde testuitslag met NGS, wat eveneens overeenstemt met de <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit en BDS. De 7 overige monsters werden als strijdig beschouwd, omdat er geen NGS-gegevens beschikbaar waren voor deze monsters. Conclusie van het analytisch nauwkeurigheidsonderzoek.</p> <p>De <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit was 98,3% nauwkeurig voor de detectie van het JAK2 V617F-allel in specimens van proefpersonen met JAK2 V617F-niveaus van <math>\geq 0,042\%</math> (d.w.z. de LoD-waarde).</p>
<p><b>Overzicht van de klinische prestaties</b></p>	<p>De gevoeligheid was 94,64% (95% BI; 85,13%, 98,88%) wat aangeeft dat de <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit binnen de WHO-diagnosecriteria naar verwachting PV detecteert bij de overgrote meerderheid van proefpersonen met die aandoening.</p> <p>De specificiteit van PV-diagnose met behulp van de <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit binnen de WHO-diagnosecriteria was 95,62% (95% BI; 91,19%, 98,22%), wat aangeeft dat PV naar verwachting ook wordt uitgesloten bij de overgrote meerderheid van proefpersonen zonder PV.</p>

	<p>Wanneer de <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit binnen de WHO-diagnosecriteria werd gebruikt, was de PPV 88,33% (95% BI; 77,27%, 93,57%)* en was de NPV 98,08% (95% BI; 94,8%, 99,4%).</p> <p>De waarschijnlijkheidsverhouding van een negatieve test bij gebruik van de <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit voor diagnose van PV was, binnen de WHO-diagnosecriteria, 21,61 (95% BI; 10,44, 44,71), wat aangeeft dat het JAK2 V617F-positieve resultaat een grotere kans heeft om zich voor te doen bij proefpersonen met PV dan bij personen zonder PV.</p> <p>De waarschijnlijkheidsverhouding van een positieve test bij gebruik van de <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit voor diagnose van PV was, binnen de WHO-diagnosecriteria, 0,06 (95% BI; 0,02, 0,18), wat aangeeft dat het JAK2 V617F-negatieve resultaat een veel kleinere kans heeft om zich voor te doen bij proefpersonen met PV dan bij personen zonder PV.</p>
<p><b>Metrologische traceerbaarheid</b></p>	
<p><b>Metrologische traceerbaarheid van toegewezen waarden</b></p>	<p>De metrologische traceerbaarheid van de waarden die zijn toegewezen aan kalibrators en controlematerialen, inclusief identificatie van toegepaste referentiematerialen, en/of procedures voor referentiemetingen van hogere orde, en informatie over de maximale (zelf toegestane) batch-tot-batch-variantie, verstrekt met relevante cijfers en meeteenheden.</p>

\* De PPV is afhankelijk van de prevalentie. Omdat de prevalentie laag was in de onderzoekspopulatie, en de gevoeligheid en specificiteit onafhankelijk zijn van de prevalentie, zijn de gevoeligheid en specificiteit relevanter.

Het eerste International Reference Panel for Genomic JAK2 V617F van de WHO (NIBSC-panelcode 16/120) werd in 2016 opgericht door het Expert Committee on Biological Standardization van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) (zie WHO-document WHO/BS/2016.2293).

Het panel bestaat uit zeven gevriesdroogde menselijke genomische DNA-materialen die worden geproduceerd door de combinatie van genomisch DNA uit JAK2-wildtype en JAK2 V617F-cellijnen, en verstrekt standaarden op een reeks van klinisch relevante JAK2 V617F-niveaus, uitgedrukt als een percentage van het totale JAK2, van 0% tot 100%. Zie [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) en Sanzone AP et al. (2016) *Collaborative study to evaluate the proposed WHO 1st International Reference Panel for Genomic JAK2 V617F*.

Dit panel en de kalibrators met toegewezen waarden (die van dit standaardmateriaal afgeleid zijn) zijn opgenomen in de *ipsogen*® JAK2 RGQ PCR Kit. De *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit bevat controlematerialen, maar deze zijn niet afgeleid van het WHO-referentiemateriaal. Daarom is er geen verslag van de metrologische traceerbaarheid.




De overeenstemming van de resultaten van de *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit met de consensuswaarden van het panel is echter wel onderzocht en bevestigd:

Dit onderzoek wordt beschreven in de *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit *Gebruiksaanwijzing (Handleiding)*.

<b>Aanbevolen profiel en training voor gebruikers</b>	
<b>Gebruikersprofiel</b>	De <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit is bedoeld voor gebruik voor professioneel gebruik. Het product dient uitsluitend te worden gebruikt door professionals die speciaal zijn opgeleid en getraind in het gebruik van moleculaire biologische technieken en bekend zijn met de technologie van het hulpmiddel. De hulpmiddelprocedure moet in een moleculair-biologische laboratoriumomgeving worden geïmplementeerd.
<b>Gebruikerstraining</b>	Het product dient uitsluitend te worden gebruikt door professionals die speciaal zijn opgeleid en getraind in het gebruik van moleculaire biologische technieken en bekend zijn met de technologie van het hulpmiddel. De hulpmiddelprocedure moet in een moleculair-biologische laboratoriumomgeving worden geïmplementeerd.
<b>Risico's en waarschuwingen</b>	
<b>Restrisico's en ongewenste effecten</b>	<p>De relevante restrisico's zijn geïdentificeerd en aan de gebruiker bekend gemaakt in de vorm van waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen in de gebruiksaanwijzing van de <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Risico op besmetting Raadpleeg de paragrafen 'qPCR op het Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM-instrument met rotor voor 72 buisjes' en 'Voorzorgsmaatregelen' in de gebruiksaanwijzing.</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wees uiterst voorzichtig ter voorkoming van contaminatie door carry-over van DNA of PCR-product, die kan leiden tot een fout-positief signaal.</li> <li>○ Gebruik bij alle stappen van het pipetteren ongebruikte aerosol-resistente pipetpunten ter voorkoming van kruisbesmetting van de monsters en reagentia.</li> <li>○ Verwissel voor elk buisje de tips, zodat u niet-specifieke contaminatie van de template of het reactiemengsel voorkomt en zodoende fout-positieve resultaten voorkomt. Voeg eerst de testmonsters toe en daarna de standaarden en controles.</li> <li>○ Wees uiterst voorzichtig ter voorkoming van contaminatie van de mengsels met de synthetische materialen in de JAK2 MT-kwantificatiestandaard- en JAK2 WT-kwantificatiestandaardreagentia, en met de JAK2 Mutant Control- en JAK2 WT-controlereagentia.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Risico van verslechtering van de reagentia van de kit, resulterend in mislukken van de qPCR-run Raadpleeg de paragrafen 'qPCR op het Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM-instrument met rotor voor 72 buisjes' &gt; 'Procedure' &gt; 'Het qPCR-experiment configureren' in de gebruiksaanwijzing. Belangrijk: Ontdooi niet langer dan 30 minuten om degradatie van het materiaal te voorkomen.</li> <li>● Risico van een onjuiste positie van het buisje in de rotor resulterend in afwijkende resultaten Raadpleeg de paragrafen 'Monsterbewerking op het Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM-instrument met rotor voor 72 buisjes' in de gebruiksaanwijzing. Belangrijk: Buisjes dienen in de rotor te worden geplaatst zoals aangeduid in Afbeelding 6 van de <i>ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit</i></li> </ul>
--	--

	<p><i>Gebruiksaanwijzing</i>, aangezien de geautomatiseerde analyse die in het assayprofiel is ingesteld, is gebaseerd op deze ordening. Als een andere indeling wordt gebruikt, zullen afwijkende resultaten het gevolg zijn.</p>		
<p><b>Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen</b></p>	<p>Onthoud dat u volgens de plaatselijke voorschriften verplicht kunt zijn om ernstige incidenten die hebben plaatsgevonden in verband met gebruik van het hulpmiddel te melden bij de fabrikant en/of diens geautoriseerde vertegenwoordiger en de regelgevende instantie van de locatie waar de gebruiker en/of de patiënt zich bevindt..</p> <p><b>Veiligheidsinformatie</b></p> <p>Draag bij het werken met chemicaliën altijd een geschikte laboratoriumjas, wegwerphandschoenen en een veiligheidsbril. Raadpleeg voor meer informatie de desbetreffende veiligheidsinformatiebladen. Deze zijn als handige en compacte PDF online beschikbaar op <a href="http://www.qiagen.com/safety">www.qiagen.com/safety</a>. Hier kunt u ook de VIB voor elke QIAGEN-kit en elk onderdeel van de kit vinden, bekijken en afdrukken.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Specimens en monsters kunnen besmettelijk zijn. Gooi afval van het monster en de assay weg conform uw lokale veiligheidsprocedures.</li> </ul> <table border="1" data-bbox="334 1222 1023 1351"> <tr> <td data-bbox="334 1222 535 1351"> <p><b>VOORZICHTIG</b></p>  </td> <td data-bbox="535 1222 1023 1351"> <p>Voeg <b>GEEN</b> bleekmiddel of zuuroplossingen rechtstreeks toe aan het monster of het afval van monsterbereiding.</p> </td> </tr> </table>	<p><b>VOORZICHTIG</b></p> 	<p>Voeg <b>GEEN</b> bleekmiddel of zuuroplossingen rechtstreeks toe aan het monster of het afval van monsterbereiding.</p>
<p><b>VOORZICHTIG</b></p> 	<p>Voeg <b>GEEN</b> bleekmiddel of zuuroplossingen rechtstreeks toe aan het monster of het afval van monsterbereiding.</p>		

### Informatie voor noodgevallen

- CHEMTREC  
Buiten de VS en Canada +1 703-527-3887

### Voorzorgsmaatregelen

- Voor de uitvoering van qPCR-testen zijn goede laboratoriumtechnieken vereist, waaronder onderhoud van de apparatuur, die geschikt zijn voor moleculaire biologie en die voldoen aan de geldende regelgeving en relevante normen.
- Deze kit is bestemd voor in-vitrodiagnostisch gebruik. De reagentia en instructies in deze kit zijn gevalideerd voor optimale prestaties.
- De test is bestemd voor gebruik bij volbloedmonsters onstold met kalium-EDTA (K<sub>2</sub>-EDTA) en moeten gedurende maximaal 96 uur voorafgaand aan DNA-extractie worden bewaard bij een temperatuur van 2 °C tot 8 °C.
- Alle chemische en biologische materialen zijn potentieel gevaarlijk. Specimens zijn potentieel besmettelijk en dienen als biologisch gevaarlijk materiaal te worden behandeld.
- Gooi afval van het monster en de assay weg conform uw lokale veiligheidsprocedures.
- De reagentia voor de *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit zijn optimaal verdund. Verdun reagentia niet verder, omdat dit tot prestatieverlies kan leiden.
- Gebruik geen reactievolumes (reactiemengsel plus monster) van onder de 25 µl.
- Alle reagentia in de *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit zijn uitsluitend bestemd voor gebruik met de andere reagentia in dezelfde kit. U kunt geen enkel reagens van de ene kit vervangen door

	<p>dezelfde reagens van een andere <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit, zelfs niet als de kits van dezelfde partij afkomstig zijn, want dit kan invloed hebben op de prestaties.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Raadpleeg de <i>Gebruiksaanwijzing van de Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM</i>, <i>Gebruiksaanwijzing van de Rotor-Gene AssayManager v2.1 Core</i>, <i>Gebruiksaanwijzing van de Gamma Plug-In</i>, en de gebruiksaanwijzing van het QIA Symphony SP voor aanvullende waarschuwingen, voorzorgsmaatregelen en procedures.</li> <li>● Het hanteren van andere incubatietijden of temperaturen kan leiden tot foutieve of strijdige gegevens.</li> <li>● Gebruik geen componenten na de uiterste gebruiksdatum of die op de verkeerde manier zijn bewaard.</li> <li>● Reactiemengsels kunnen veranderen als ze worden blootgesteld aan licht.</li> <li>● Wees uiterst voorzichtig ter voorkoming van contaminatie van de mengsels met de synthetische materialen in de JAK2 MT-kwantificatiestandaard- en JAK2 WT-kwantificatiestandaardreagentia, en met de JAK2-mutantcontrole- en JAK2 WT-controlereagentia.</li> <li>● Wees uiterst voorzichtig ter voorkoming van contaminatie door achtergebleven DNA of PCR-product, die kan leiden tot een fout-positief signaal.</li> <li>● Wees uiterst voorzichtig ter voorkoming van contaminatie door DNase, die kan leiden tot degradatie van de template-DNA.</li> <li>● Gebruik afzonderlijke, speciale pipetten om reactiemengsels te maken en templates toe te voegen.</li> <li>● Open het Rotor-Gene Q MDx-instrument niet totdat de run is voltooid.</li> <li>● Open de Rotor-Gene Q-buisjes niet nadat de run is voltooid.</li> </ul>
--	--

- Wees extra voorzichtig om te zorgen voor het correct testen van monsters en let op verkeerde invoer van monsters, fouten bij het laden en fouten met de pipetten.
- Verwerk de monsters systematisch, zodat ze gedurende het hele proces kunnen worden geïdentificeerd en traceerbaar zijn.

We raden het volgende aan:

- Gebruik nucleasevrije laboratoriumbenodigdheden (zoals pipetten, pipetpunten, reactieflacons) en draag handschoenen wanneer u de assay uitvoert.
- Gebruik bij alle stappen van het pipetteren ongebruikte aerosol-resistente pipetpunten ter voorkoming van kruisbesmetting van de monsters en reagentia.
- Bereid een Master Mix vóór PCR met speciaal daarvoor bestemde materialen (pipetten, tips, etc.) in een speciaal daarvoor bestemde ruimte waar geen DNA-matrijzen (DNA, plasmiden of PCR-producten) kunnen worden geïntroduceerd. Voeg de template toe in een afzonderlijke zone (bij voorkeur in een andere ruimte) met specifiek materiaal (pipetten, tips, etc.).
- Raadpleeg de desbetreffende gebruiksaanwijzing voor problemen oplossen en veiligheidsinformatie met betrekking tot de extractiekits QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit (cat.nr. 61104) en QIASymphony DNA DSP Mini Kit (cat.nr. 937236).
- Raadpleeg de *Gebruiksaanwijzing van de Rotor-Gene AssayManager v2.1 Core Application* voor informatie over problemen oplossen voor de Rotor-Gene AssayManager v2.1.

Raadpleeg ook de *Gebruiksaanwijzing van de ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit* paragrafen over:

- 'Opslag en hantering van reagentia' gedeelte:  
'Vermijd herhaald ontdoeien en invriezen. Houd een maximum van vijf vries-dooicycli aan'.
- 'Geautomatiseerde extractie van genomisch DNA met de QIASymphony DSP DNA Mini Kit' gedeelte:  
'Als een reagenscartridge slechts gedeeltelijk wordt gebruikt, sluit u deze af met de meegeleverde afsluitstrips voor hergebruik en sluit u buisjes met proteïnase K direct na de protocolrun af met schroefdoppen om verdamping te voorkomen.'
- 'Beperkingen'
  - De kit is bestemd voor professioneel gebruik.
  - Het product dient uitsluitend te worden gebruikt door professionals die speciaal zijn opgeleid en getraind in het gebruik van moleculaire biologische technieken en bekend zijn met de technologie van het hulpmiddel. De hulpmiddelprocedure moet in een moleculair-biologische laboratoriumomgeving worden geïmplementeerd.
  - De *ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit* is geen geautomatiseerd hulpmiddel. De analyse wordt echter ondersteund door software die speciaal voor automatische mutatiekwantificering is bestemd.
  - Deze kit moet worden gebruikt volgens de instructies in de *Gebruiksaanwijzing van de ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit*, in combinatie met een gevalideerd instrument dat is vermeld in 'Materials Required but Not Provided'.

- Let goed op de vervaldatum op het etiket van de doos en de etiketten op de buisjes. Gebruik geen componenten waarvan de vervaldatum is verstreken.
- Alle reagentia in de *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit zijn uitsluitend bestemd voor gebruik met de andere reagentia in dezelfde kit. Het niet opvolgen van deze richtlijn kan invloed hebben op de prestaties.
- De *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit is uitsluitend gevalideerd voor humaan perifeer volbloed ontsteld met 2K-EDTA dat is afgenomen bij patiënten bij wie MPN wordt vermoed of is vastgesteld.
- De *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit is uitsluitend gevalideerd voor gebruik in combinatie met de QIASymphony DNA DSP Mini Kit (catalogusnr. 937236) of de DSP DNA Blood Mini Kit (cat.nr. 61104).
- De *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit is uitsluitend gevalideerd voor gebruik met de Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM (voor PCR) en de QIASymphony SP (voor monsterbereiding).
- Bij afwijkend gebruik van dit product en/of aanpassing van de componenten vervalt de aansprakelijkheid van QIAGEN.
- Gegeneerde diagnostische resultaten moeten in combinatie met overige klinisch-pathologische bevindingen worden geïnterpreteerd. De afwezigheid van JAK2 V617F/G1849T-mutatie sluit de aanwezigheid van andere JAK2-mutaties niet uit. Als er extra mutaties voorkomen in de nucleotiden 88504 tot 88622 kunnen de testresultaten fout-negatief zijn.
- Het is de verantwoordelijkheid van de gebruiker om de systeemprestaties te valideren voor alle procedures die in het laboratorium worden gebruikt en niet worden gedekt door de prestatieonderzoeken van QIAGEN.

- 'Prestatiekenmerken, Interfererende stoffen'
  - De opzet van voldoet aan de vereisten van de NCCLS-norm EP7-A3 'Interference Testing in clinical Chemistry' (Interferentietesten in klinische chemie). In totaal werden 19 stoffen die potentieel aanwezig zijn in bloedmonsters uitgekozen vanwege hun potentiële effect op de PCR (busulfan, citalopram-hydrobromide, paroxetine-hydrochloridehemihydraat, sertraline-hydrochloride, fluoxetine-hydrochloride, acetaminophen [paracetamol], ongeconjugeerde bilirubine, kalium 2K-EDTA en 3K-EDTA, natrium-EDTA, hemoglobine [humaan], triglyceride, lisinopril-dehydraat, hydroxyurea, acetylsalicylzuur, salicylzuur, thiotepa, anagrelide, interferon alfa-2b).
  - Stoffen uit het DNA-extractieproces werden tevens geëvalueerd (QSL1, QSB1, QSW1, QSW2, en PK van de QIASymphony DSP DNA Blood Mini Kit; QIAGEN Protease, ethanol, AW1 en AW2 uit de QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit).
  - De verkregen resultaten duiden niet op een interfererende werking van deze stoffen.
- 'Gids voor problemen oplossen'
 

De Gids voor problemen oplossen kan helpen bij het oplossen van problemen die zich kunnen voordoen voor de volgende onderdelen van de workflow:

  - Monsterverwerking en mislukken hiervan
  - Fout in DNA-concentratie
  - Monster is ongeldig door een lage concentratie
  - *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit gebruikersfout



- |  |   |
|--|---|
|  | <ul style="list-style-type: none"><li>○ Geen of laag signaal in het monster en de controles</li><li>○ Fouten in de werking van de RGQ</li></ul> |
|--|---|

Ga voor technische ondersteuning en meer informatie naar ons centrum voor technische ondersteuning op [www.qiagen.com/Support](http://www.qiagen.com/Support) (kijk voor contactgegevens op [www.qiagen.com](http://www.qiagen.com)).