

REF 300500 NeuMoDx™ HIV-1 Quant Test Strip**R only**

ATENȚIE: Doar pentru export din S.U.A.

IVD A se utiliza pentru diagnosticarea *in vitro* cu NeuMoDx 288 și NeuMoDx 96 Molecular SystemPentru actualizări ale prospectului, accesați: www.qiagen.com/neumodx-ifu

Pentru instrucțiuni detaliate, consultați Manualul de operare NeuMoDx 288 Molecular System; Nr.P. 40600108

Pentru instrucțiuni detaliate, consultați Manualul de operare NeuMoDx 96 Molecular System; Nr.P. 40600317

DOMENIUL DE UTILIZARE

Analiza NeuMoDx HIV-1 Quant Assay, efectuată pe NeuMoDx 96 Molecular System și NeuMoDx 288 Molecular System (sisteme NeuMoDx System), este o testare automată, cantitativă și calitativă de amplificare a acidului nucleic pentru diagnosticare *in vitro*, concepută pentru cuantificarea și detecția ARN-ului virusului imunodeficienței umane tip 1 (HIV-1) în plasma umană.

Analiza NeuMoDx HIV-1 Quant Assay este destinată utilizării împreună cu simptomele clinice și cu alți markeri de laborator pentru prognoza bolii, pentru utilizare ca ajutor în gestionarea clinică a pacienților infectați cu HIV-1 și monitorizarea efectelor tratamentului antiretroviral, măsurate în funcție de modificările nivelurilor de ARN HIV-1 din plasmă. Analiza poate cuantifica ARN-ul HIV-1 pe intervalul cuprins între 34,2 și $5,0 \times 10^7$ UI/ml ($1,5-7,7 \log_{10}$ UI/ml). Analiza NeuMoDx HIV-1 Quant Assay este validată pentru cuantificarea ARN-ului de la HIV-1 grupa M (subtipurile A, B, C, D, F, G, H, K, CRF01_AE, CRF02_AG) N, O și P.

Analiza NeuMoDx HIV-1 Quant Assay este destinată ca ajutor în diagnosticul infecției cu HIV-1, inclusiv al infecției acute sau primare. Prezența ARN-ului de HIV-1 în plasma pacienților fără anticorpi împotriva HIV-1 indică infecția acută sau primară cu HIV-1. Analiza NeuMoDx HIV-1 Quant Assay poate fi utilizată ca testare suplimentară pentru eșantioanele care au rezultate reactive repetate cu imunoanalize omologate pentru HIV și ca o confirmare a infecției cu HIV-1.

Analiza NeuMoDx HIV-1 Quant Assay nu este destinată utilizării ca testare de screening al donatorului pentru HIV-1, pentru prezența HIV-1 în sânge sau produși sanguini.

REZUMAT ȘI EXPLICAȚII

Sângele integral uman este recoltat în eprubete sterile de recoltare a sângelui, care conțin acid etilendiaminotetraacetic (EDTA) sau acid-citrat-dextroză (ACD) ca agenți anticoagulanți, sau în eprubete pentru pregătirea plasmei (Plasma Preparation Tubes, PPT), care pot fi folosite pentru pregătirea plasmei. Pentru pregătirea pentru testare, plasma dintr-o eprubetă secundară pentru eșantioane sau sângele fracționat într-o eprubetă primară pentru eșantioane compatibilă cu NeuMoDx System este încărcat(ă) pe NeuMoDx System utilizând un suport dedicat de eprubete pentru eșantioane, pentru începerea procesării. Pentru fiecare eșantion, o parte alicotă de 600 μl de probă plasmatică este amestecată cu NeuMoDx Lysis Buffer 3, iar NeuMoDx System parcurge automat toate etapele necesare pentru extracția acidului nucleic țintă, pregătește ARN-ul izolat pentru reacție de polimerizare în lanț revers-transcriere (reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR) în timp real și, dacă este cazul, amplifică și detectează produșii de amplificare (secțiuni ale genomului HIV-1 în regiuni conservate). NeuMoDx HIV-1 Quant Assay include o substanță de control pentru procesarea probei de ARN (Sample Process Control, SPC2), care ajută la monitorizarea prezenței unor substanțe potențial inhibitoare și a erorilor NeuMoDx System sau de reactiv, care pot fi întâlnite în timpul proceselor de extracție și amplificare.

Virusul imunodeficienței umane (human immunodeficiency virus, HIV) este agentul etiologic al sindromului de imunodeficiență dobândită (acquired immunodeficiency syndrome, SIDA) și este împărțit în două tipuri majore, cel mai frecvent și cel mai patogen fiind HIV tip 1 (HIV-1). HIV-1 poate fi transmis prin contact sexual, expunere la sânge sau produși sanguini infectați sau de la o mamă infectată la făt.¹⁻⁴ Infecția acută cu HIV-1, caracterizată prin simptome asemănătoare gripei, se dezvoltă între 3 până la 5 săptămâni după infectarea inițială și este asociată cu niveluri ridicate de viremie. Răspunsul imun specific HIV-1 este detectabil în 4-6 săptămâni de la debutul simptomelor.⁵⁻⁹

În urma seroconversiei, majoritatea pacienților intră într-o fază asimptomatică, care poate dura ani întregi. Măsurarea cantitativă a nivelurilor de ARN HIV-1 în sângele periferic a contribuit în mare măsură la înțelegerea patogenezii infecției cu HIV-1 și s-a dovedit a fi un parametru esențial în prognozarea și gestionarea persoanelor infectate cu HIV-1.¹⁰⁻¹¹ Deciziile privind inițierea sau modificările în terapia antiretrovirală sunt ghidate de monitorizarea nivelurilor de ARN HIV-1 din plasmă (încărcătură virală), numărul de celule T CD4+ și starea clinică a pacientului.¹²⁻¹⁷ Scopul terapiei antiretrovirale este acela de a suprima replicarea HIV-1 până sub niveluri detectabile ale testărilor disponibile în prezent pentru încărcătura virală. Nivelurile virale din sângele periferic pot fi cuantificate prin măsurarea antigenului HIV p24 în ser, prin cultura cantitativă a HIV din plasmă sau prin măsurarea directă a ARN-ului viral în plasmă folosind tehnologii de amplificare a acidului nucleic sau de amplificare a semnalului.⁹⁻¹¹ Tehnicile moleculare, cum ar fi reacția de polimerizare în lanț mediată revers-transcriere, au fost utilizate pe scară largă pentru a amplifica acizii nucleici.¹¹ NeuMoDx HIV-1 Quant Assay utilizează tehnologia RT-PCR cu detecția omogenă a fluorescenței în timp real. Analiza include amplificarea și detecția țintei duble, care vizează două regiuni independente ale genomului HIV-1. În plus, designul de analiză degenerativă permite detecția diverselor subtipuri ale grupei M (A, B, C, D, F, G, H, K), inclusiv forme recombinante în circulație, și ale probelor izolate din grupa N, O și P. Rezultatele analizei sunt raportate în Unități Internaționale pe ml (UI/ml).

PRINCIPIILE PROCEDURII

Analiza NeuMoDx HIV-1 Quant Assay combină extracția automată a ARN-ului și amplificarea/detecția ARN-ului prin RT-PCR în timp real. Eșantioanele de sânge integral sunt recoltate în eprubete cu EDTA, ACD sau PPT, pentru pregătirea plasmei. Eșantionul primar de sânge (fracționat) sau o parte alicotă de plasmă într-o eprubetă secundară pentru eșantioane compatibile este codificat(ă) cu cod de bare și amplasat(ă) pe NeuMoDx System. NeuMoDx System aspiră automat o parte alicotă din plasmă pentru a o amesteca cu NeuMoDx Lysis Buffer 3 și cu agenții incluși în NeuMoDx Extraction Plate, pentru începerea procesării. NeuMoDx System automatizează și integrează extracția și concentrarea ARN-ului, pregătirea reactivilor, precum și amplificarea/detecția acidului nucleic aferente secvențelor țintă, utilizând RT-PCR în timp real. Substanța de control pentru procesarea probei (Sample Process Control, SPC2) inclusă ajută la monitorizarea prezenței substanțelor inhibitoare, precum și a erorilor de sistem, de proces sau de reactiv. După încărcarea eșantionului pe NeuMoDx System nu mai este necesară intervenția operatorului.

NeuMoDx System utilizează o combinație de căldură, enzimă litică și reactivi de extracție pentru a efectua automat liza, extracția ARN-ului și eliminarea inhibitorilor. Acizii nucleici degajați sunt captați de particule paramagnetice. Particulele, împreună cu acidul nucleic legat, sunt încărcate în NeuMoDx Cartridge, unde elementele nelegate sunt spălate cu NeuMoDx Wash Reagent. ARN-ul legat este apoi eluat folosind NeuMoDx Release Reagent. NeuMoDx System utilizează ARN-ul eluat pentru rehidratarea reactivilor brevetăți de amplificare NeuDry™, care conțin toate elementele necesare pentru amplificarea țintelor HIV-1 și SPC2. Acest proces permite amplificarea și detecția simultană a ambelor secvențe ale țintei și ale ARN-ului substanței de control. La reconstituirea reactivilor RT-PCR deshidratați, NeuMoDx System distribuie amestecul pregătit compatibil cu RT-PCR într-o cameră PCR (pe eșantion) a NeuMoDx Cartridge. Revers-transcrierea, amplificarea și detecția secvențelor substanței de control și ale țintei (dacă există) au loc în camera PCR. NeuMoDx Cartridge este conceput pentru a îngloba ampliconul după RT-PCR, eliminând practic riscul contaminării post-amplificare.

Țintele amplificate sunt detectate în timp real, utilizând chimia sondei de hidroliză (denumită în mod popular drept chimie TaqMan®), utilizând molecule depistate cu sonda de testare fluorogenică specifică oligonucleotidelor, specifică ampliconilor țintelor respective. Sondele TaqMan constau în fluorofor legat covalent de capătul 5' al tulpinii sondei specifice oligonucleotidelor și într-o substanță extincătoare de fosforescență la capătul 3'. Deși sonda este intactă, fluoroforul și substanța extincătoare de fosforescență sunt în apropiere, ceea ce face ca molecula de substanță extincătoare de fosforescență să suprimă fluorescența emisă de fluorofor prin transfer de energie Förster rezonantă (Förster Resonance Energy Transfer, FRET).

Sondele TaqMan sunt destinate temperaturii într-o regiune ADN amplificată printr-un set specific de soluții de amorsare. Pe măsură ce Taq ADN-polimeraza extinde soluția de amorsare și sintetizează noua tulpină, activitatea exonucleazică 5'-3' a Taq ADN-polimerazei degradează sonda care a fost temperată la șablon. Degradarea sondei degajă fluorofor și își întrerupe proximitatea față de substanța extincătoare de fosforescență, astfel prevenind efectul de temperare cauzat de FRET și permițând detecția fluoroforului. Semnalul fluorescent rezultat, detectat în ciclul termic pentru RT-PCR cantitativ NeuMoDx System este direct proporțional cu fluoroforul degajat și poate fi corelat cu cantitatea prezentă de țintă.

O sondă TaqMan etichetată cu un fluorofor (Excitație: 490 nm și Emisie: 521 nm) la capătul 5', și o substanță extincătoare de fosforescență de culoare închisă la capătul 3', este utilizată pentru detecția ARN-ului HIV-1. Pentru detecția SPC2, sonda TaqMan este etichetată cu o vopsea fluorescentă alternativă (Excitație: 535 nm și Emisie: 556 nm) la capătul 5', și o substanță extincătoare de fosforescență de culoare închisă la capătul 3'. Software-ul sistemului NeuMoDx System monitorizează semnalul fluorescent emis de sondele TaqMan la sfârșitul fiecărui ciclu de amplificare. Când amplificarea este completă, software-ul sistemului NeuMoDx System analizează datele și raportează un rezultat (POSITIVE (POZITIV)/NEGATIVE (NEGATIV)/INDETERMINATE (NECONCLUDENT)/UNRESOLVED (NEREZOLVAT)). Dacă un rezultat este pozitiv și concentrația calculată este în limitele de cuantificare, software-ul NeuMoDx System oferă, de asemenea, o valoare cantitativă asociată cu proba.

REACTIVI/CONSUMABILE

Materiale furnizate

REF	Conținut	Testări pe unitate	Teste per pachet
300500	NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip <i>Reactivi RT-PCR deshidratați care conțin sonda și soluțiile de amorsare TaqMan specifice HIV-1 și SPC2</i>	16	96

Materiale suplimentare necesare (disponibile separat)

REF	Conținut
100200	NeuMoDx Extraction Plate Particule paramagnetice <i>deshidratate</i> , <i>enzimă litică</i> și <i>substanțe de control pentru procesarea probei</i>
800304	NeuMoDx HIV-1 Calibrators <i>Seturi de unică folosință de calibrator puternic și calibrator slab pentru HIV-1, pentru a stabili validitatea curbei standard</i>
900301	NeuMoDx HIV-1 External Controls <i>Seturi de unică folosință de substanțe de control pozitive și negative pentru HIV-1</i>
400600	NeuMoDx Lysis Buffer 3
400100	NeuMoDx Wash Reagent
400200	NeuMoDx Release Reagent
100100	NeuMoDx Cartridge
235903	Hamilton CO-RE/CO-RE II Tips (300 µL) with Filters
235905	Hamilton CO-RE/CO-RE II Tips (1000 µL) with Filters

Instrumentar necesar

NeuMoDx 288 Molecular System [REF 500100] sau NeuMoDx 96 Molecular System [REF 500200]


AVERTISMENTE ȘI PRECAUȚII

- NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip este destinată exclusiv diagnosticării *in vitro* cu sistemele NeuMoDx Molecular System.
- Nu utilizați reactivii sau consumabilele după data de expirare menționată.
- Nu utilizați reactivii în cazul în care sigiliul de siguranță este rupt sau dacă ambalajul este deteriorat la sosire.
- Nu utilizați consumabilele sau reactivii dacă punga de protecție este deschisă sau ruptă la sosire.
- Înainte ca rezultatele testării să poată fi generate pentru probele clinice trebuie să existe o calibrare validă a testării (generată prin procesarea calibratoarelor puternice și slabe din calibratoarele NeuMoDx HIV-1 Calibrators [REF 800304]).
- La fiecare 24 de ore pe parcursul testării cu NeuMoDx HIV-1 Quant Assay trebuie procesate substanțele de control externe (din substanțele de control externe NeuMoDx HIV-1 External Control [REF 900301]).
- Volumul minim al eșantionului pentru părți alicote secundare depinde de dimensiunea eprubetei/suportul eprubetelor pentru eșantioane, conform definiției de mai jos. Volumul sub minimul specificat poate duce la o eroare „Quantity Not Sufficient” (Cantitate insuficientă).
- Utilizarea eșantioanelor depozitate la temperaturi improprii sau în afara timpilor de depozitare specificați poate produce rezultate nevalide sau eronate.
- Evitați contaminarea microbiană și ribonucleazică (RNază) a tuturor reactivilor și consumabilelor. La utilizarea eprubetelor secundare, se recomandă folosirea pipetelor de transfer sterile de unică folosință, fără RNază. Utilizați câte o pipetă nouă pentru fiecare eșantion.
- Pentru a evita contaminarea nu manipulați și nu desfaceți niciun cartuș NeuMoDx Cartridge după amplificarea. În niciun caz nu recuperați cartușele NeuMoDx Cartridge din recipientul pentru deșeuri biopericuloase (NeuMoDx 288 Molecular System) sau din coșul de gunoi pentru deșeuri biopericuloase (NeuMoDx 96 Molecular System). NeuMoDx Cartridge este conceput pentru a preveni contaminarea.
- În cazurile în care testările PCR cu eprubete deschise sunt realizate în laborator, aveți grijă să vă asigurați că NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip, consumabilele și reactivii suplimentari necesari pentru testare, echipamentul individual de protecție, precum mănuși și halate de laborator, și NeuMoDx System nu sunt contaminate.
- În timpul manipulării reactivilor și a consumabilelor NeuMoDx trebuie purtate mănuși curate din nitril, fără pulbere. Aveți grijă să nu atingeți suprafața superioară a NeuMoDx Cartridge, suprafața de etanșare cu folie a NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip și NeuMoDx Extraction Plate, ori suprafața superioară a NeuMoDx Lysis Buffer 3; manipularea consumabilelor și a reactivilor trebuie făcută doar prin atingerea suprafețelor laterale.
- Fișele cu date de securitate (Safety Data Sheet, SDS) sunt puse la dispoziție pentru fiecare reactiv (după caz), la www.qiagen.com/neumodx-ifu
- Spălați-vă bine pe mâini după efectuarea testării.



- Nu pipetați prin intermediul cavității bucale. Nu fumați, nu consumați băuturi sau alimente în zonele în care se manipulează eșantioane sau reactivi.
- Manipulați întotdeauna eșantioanele ca și cum ar fi infecțioase și în conformitate cu procedurile sigure de laborator, cum ar fi cele descrise în *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*¹⁸ și în Documentul CLSI M29-A4.¹⁹
- Eliminați reactivii nefolosiți și deșeurile în conformitate cu reglementările naționale, federale, regionale, statale și locale.

DEPOZITAREA, MANIPULAREA ȘI STABILITATEA PRODUSULUI

- Bandelele NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip sunt stabile în ambalajul primar până la data de expirare menționată pe eticheta aplicată direct pe produs, dacă sunt depozitate la o temperatură cuprinsă între 15 și 23 °C.
- Bandelele NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip sunt livrate într-un recipient izolat, care conține pachete de lichid de răcire sub formă de gel.
- Nu utilizați consumabilele și reactivii după data de expirare menționată.
- Nu utilizați niciun produs de testare dacă ambalajul primar sau cel secundar a fost compromis vizual.
- Nu reîncărcați niciun produs de testare care a fost încărcat anterior pe un alt NeuMoDx System.
- Odată încărcată, NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip poate rămâne pe NeuMoDx System timp de șapte (7) zile. Termenul de valabilitate rămas al bandelelor de testare încărcate este urmărit de software și raportat utilizatorului în timp real. Eliminarea unei bandelete de testare care a fost utilizată după perioada admisibilă va fi solicitată de sistem.
- Deși nu sunt infecțioase, după utilizare aruncați calibratoarele și substanțele de control externe NeuMoDx, la deșuri biopericuloase de laborator, pentru a reduce riscul de contaminare cu acidul nucleic al țintei înglobat.



RECOLTAREA, TRANSPORTUL ȘI DEPOZITAREA EȘANTIOANELOR

1. Manipulați toate eșantioanele, calibratoarele și substanțele de control ca și cum ar fi capabile să transmită agenți infecțioși.
2. Nu congelați eșantioanele de sânge integral sau alte eșantioane depozitate în eprubete primare.
3. Pentru pregătirea eșantioanelor de plasmă, sângele integral trebuie recoltat în eprubete sterile, utilizând EDTA sau ACD drept anticoagulanți. Urmăți instrucțiunile producătorului eprubetelor de recoltare a eșantioanelor pentru pregătire și depozitare.
4. Eșantioanele pot fi testate în eprubete de recoltare primare sau în eprubete pentru eșantioane secundare. Recomandate pentru testarea în eprubete primare: BD Vacutainer® Plus Plastic K₂EDTA Tube (BD #368589) sau BD Vacutainer PPT™ Plasma Preparation Tube (BD #362799).
5. Eșantioanele pregătite de plasmă pot fi depozitate pe NeuMoDx System timp de până la 8 ore înainte de procesare. Dacă este necesar un timp suplimentar de depozitare, se recomandă ca eșantioanele să fie refrigerate sau congelate ca părți alicote secundare de plasmă.
6. Eșantioanele pregătite de plasmă trebuie depozitate la 2-8 °C timp de maxim 7 zile înainte de testare, și maxim 8 ore la temperatura camerei.
7. Eșantioanele pregătite pot fi depozitate la ≤ -20 °C timp de până la 8 săptămâni pentru plasmă, înaintea procesării.
 - a. Dacă probele sunt congelate, lăsați-le să se decongeleze complet la temperatura camerei (15-30 °C); vortexați pentru a genera o probă cu distribuție uniformă.
 - b. După decongelarea probelor congelate, testarea trebuie să aibă loc în decurs de 8 ore.
 - c. Probele plasmatice nu trebuie supuse la mai mult de 4 cicluri de congelare/decongelare înaintea utilizării
8. Dacă eșantioanele sunt expediate, acestea trebuie să fie ambalate și etichetate în conformitate cu reglementările naționale ale țării respective și/sau cu reglementările internaționale.
9. Etichetați clar eșantioanele și indicați faptul că acestea sunt dedicate testării HIV-1.
10. Accesați secțiunea *Pregătirea testării*.

Procesul global de punere în aplicare a analizei NeuMoDx HIV-1 este sintetizat mai jos, în *Figura 1*.

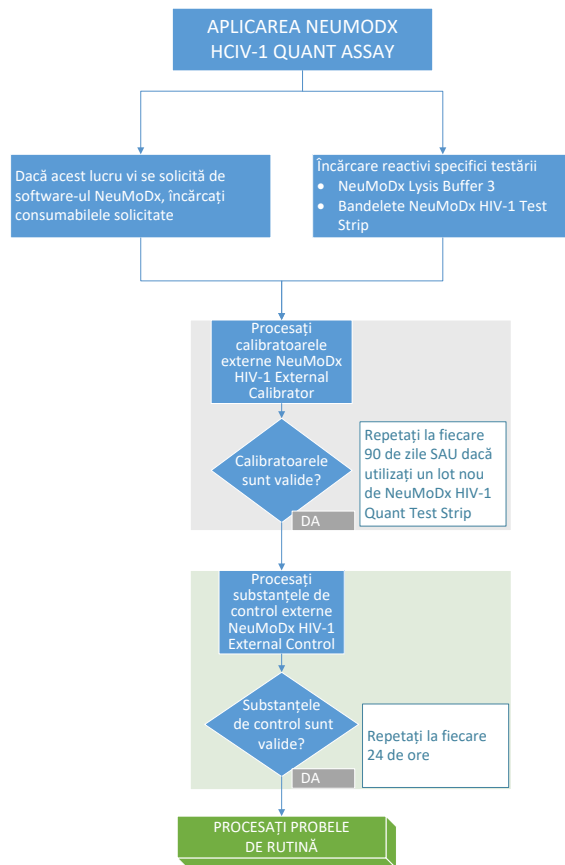


Figura 1: Flux de lucru pentru aplicarea NeuMoDx HIV-1 Quant Assay

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Pregătirea testării

1. Aplicați eticheta cu cod de bare a eșantionului pe o eprubetă pentru eșantioane compatibile cu NeuMoDx System. Eprubeta primară de recoltare a sângelui poate fi etichetată și introdusă direct în suportul de eprubete pentru eșantioane cu 24 sau 32 de eprubete, după centrifugare, conform instrucțiunilor producătorului. Alternativ, o parte alicotă de plasmă poate fi transferată într-o eprubetă secundară pentru procesare pe NeuMoDx System.
2. Dacă efectuați testarea eșantionului în eprubeta principală de recoltare, amplasați eprubeta cu cod de bare într-un suport de eprubete pentru eșantioane și asigurați-vă că ați scos capacul înainte de încărcarea pe NeuMoDx System.
3. Dacă utilizați o eprubetă secundară, transferați o parte alicotă de plasmă în eprubeta pentru eșantioane marcată cu cod de bare compatibilă cu NeuMoDx System, în funcție de volumele definite mai jos:
 - Suport de eprubete pentru eșantioane (32 de eprubete): diametru cuprins între 11 și 14 mm și înălțime cuprinsă între 60 și 120 mm; volumul minim de umplere ≥ 750 μl
 - Suport de eprubete pentru eșantioane (24 de eprubete): diametru cuprins între 14,5 și 18 mm și înălțime cuprinsă între 60 și 120 mm; volumul minim de umplere ≥ 1200 μl
 - Suport de eprubete cu volum redus pentru eșantioane (32 de eprubete): eprubetă de 1,5 ml cu fundul conic, pentru microcentrifugă; volumul minim de umplere ≥ 700 μl

Utilizarea NeuMoDx System

Pentru instrucțiuni detaliate, consultați Manualul de operare NeuMoDx 288 și 96 Molecular System (Nr.P. 40600108 și 40600317)

1. Populați unul sau mai multe suporturi pentru bandelete de testare NeuMoDx System cu bandelete NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip și utilizați ecranul tactil pentru încărcarea suporturilor pentru bandelete de testare în NeuMoDx System.
2. Dacă acest lucru vi se solicită din partea software-ului NeuMoDx System, adăugați consumabilele necesare în suporturile de consumabile NeuMoDx System și folosiți ecranul tactil pentru încărcarea suporturilor în NeuMoDx System.

3. Dacă acest lucru vi se solicită din partea software-ului NeuMoDx System, înlocuiți NeuMoDx Wash Reagent, NeuMoDx Release Reagent, goliți deșeurile de amorsare, recipientul pentru deșeuri biopericuloase (doar la NeuMoDx 288 Molecular System), coșul de gunoi pentru aruncarea vârfurilor (doar la NeuMoDx 96 Molecular System) sau coșul de gunoi pentru deșeuri biopericuloase (doar la NeuMoDx 96 Molecular System), după caz.
4. Dacă vi se solicită din partea software-ului NeuMoDx System, procesați calibratoarele NeuMoDx HIV-1 Calibrators [REF 800304] și/sau substanțele de control externe NeuMoDx HIV-1 External Controls [REF 900301]. Informații suplimentare privind calibratoarele și substanțele de control pot fi găsite în secțiunea *Procesarea rezultatelor*.
5. Încărcați eprubetele pentru eșantioane/calibratoare/substanțe de control într-un suport de eprubete pentru eșantioane și asigurați-vă că ați scos capacele din toate eprubetele.
6. Amplasați suportul (suporturile) de eprubete pentru eșantioane pe raftul încărcătorului automat și utilizați ecranul tactil pentru încărcarea suportului (suporturilor) în NeuMoDx System. Această acțiune va iniția procesarea eșantioanelor încărcate pentru testările identificate, cu condiția ca în sistem să existe o comandă de testare validă.

LIMITĂRI

1. NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip poate fi utilizată doar pe sistemele NeuMoDx Molecular System.
2. Performanța NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip a fost stabilită pentru eșantioanele de plasmă preparate din sânge integral recoltat cu EDTA/ACD drept anticoagulant. Nu a fost evaluată utilizarea NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip împreună cu alte surse, iar caracteristicile de performanță sunt necunoscute pentru alte tipuri de eșantioane.
3. Performanța NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip a fost stabilită pentru testarea în eprubete primare, utilizând eprubetele BD Vacutainer Plus Plastic K₂EDTA Tube și BD Vacutainer PPT™ Plasma Preparation Tube.
4. Analiza NeuMoDx HIV-1 Quant Assay nu trebuie utilizată cu probe de la oameni heparinizați.
5. Deoarece detecția HIV-1 depinde de numărul de particule virale prezente în probă, rezultatele de încredere depind de recoltarea, manipularea și depozitarea adecvate ale eșantioanelor.
6. Calibratoarele NeuMoDx HIV-1 Calibrator și substanțele de control externe NeuMoDx HIV-1 External Control trebuie să fie procesate conform recomandărilor din prospecte, atunci când vi se solicită de către software-ul NeuMoDx System înainte de procesarea probelor clinice de rutină.
7. Rezultatele eronate pot apărea din recoltarea, manipularea și depozitarea inadecvate ale eșantioanelor, din erori tehnice sau din încurcarea eprubetelor pentru eșantioane. În plus, pot apărea rezultate fals negative din cauză că numărul de particule virale din probă este sub limita de detecție a NeuMoDx HIV-1 Quant Assay.
8. Utilizarea sistemului NeuMoDx System se limitează la utilizarea de către personalul instruit în utilizarea NeuMoDx System.
9. Dacă ținta HIV-1 și ținta SPC2 nu se amplifică, va fi raportat un rezultat nevalid (Indeterminate (Neconcludent) sau Unresolved (Nerezolvat)), iar testarea trebuie repetată.
10. Dacă rezultatul NeuMoDx HIV-1 Quant Assay este Positive (Pozitiv), dar valoarea de cuantificare depășește limitele de cuantificare, NeuMoDx System va raporta dacă HIV-1 detectat a fost mai mic decât limita inferioară de cuantificare (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) sau mai mare decât limita superioară de cuantificare (Upper Limit of Quantitation, ULoQ).
11. În eventualitatea în care HIV-1 detectat a fost mai mic decât LLoQ, NeuMoDx HIV-1 Quant Assay poate fi repetat (dacă se dorește) cu o altă parte alicotă a eșantionului.
12. În eventualitatea în care HIV-1 detectat este mai mare decât ULoQ, NeuMoDx HIV-1 Quant Assay poate fi repetat cu o parte alicotă diluată a eșantionului original. Se recomandă o diluare 1:100 sau 1:1000 în plasmă negativă la HIV-1 sau în diluant Basematrix 53 (Basematrix) (SeraCare, Milford, MA). Concentrația eșantionului original poate fi calculată după cum urmează:

$$\text{concentrația eșantionului original} = \log_{10}(\text{factor de diluție}) + \text{concentrația raportată a probei diluate}$$
13. Prezența ocazională a inhibitorilor PCR în plasmă poate duce la o eroare de cuantificare a sistemului. Dacă se întâmplă acest lucru, se recomandă ca testarea să fie repetată cu același eșantion diluat în Basematrix la 1:10 sau 1:100.
14. Un rezultat pozitiv nu indică neapărat prezența virusului HIV-1 viabil. Cu toate acestea, un rezultat pozitiv presupune prezența ARN-ului HIV-1.
15. Delețiile sau mutațiile din regiunile conservate vizate de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay pot afecta detecția și pot duce la un rezultat eronat.
16. Rezultatele obținute din NeuMoDx HIV-1 Quant Assay trebuie utilizate ca anexe la observațiile clinice și la alte informații disponibile medicului.
17. Bunele practici de laborator, inclusiv schimbarea mănușilor între manipulările eșantioanelor pacienților, se recomandă pentru evitarea contaminării.

PROCESAREA REZULTATELOR

Rezultatele disponibile pot fi vizualizate sau tipărite din fila „Results” („Rezultate”) în fereastra Results (Rezultate) pe ecranul tactil al NeuMoDx System.

Rezultatele NeuMoDx HIV-1 Quant Assay sunt generate automat de software-ul sistemului NeuMoDx System utilizând algoritmul de decizie și parametrii de procesare a rezultatelor specificați în fișierul de definiție a testului NeuMoDx HIV-1 (Assay Definition File, ADF HIV-1). Un rezultat NeuMoDx HIV-1 Quant Assay poate fi raportat ca Negative (Negativ), Positive (Pozitiv) cu o concentrație HIV-1 raportată, Positive (Pozitiv) mai mare decât ULoQ, Positive (Pozitiv) mai mic decât LLoQ, Indeterminate (Neconcludent) sau Unresolved (Nerezolvat), în funcție de stadiul de amplificare al țintei și al substanței de control pentru procesarea probei. Rezultatele sunt raportate pe baza algoritmului de decizie ADF, sintetizate mai jos în Tabelul 1.

Tabelul 1: Sumarul algoritmului de decizie HIV-1 Quant Assay

REZULTAT*	Țintă(e) HIV-1	Substanță de control pentru procesarea probei (Sample Process Control, SPC2)
Positive (Pozitiv) cu concentrație raportată	Amplified (Amplificat), $1,5 \leq [\text{HIV-1}] \leq 7,7 \log_{10} \text{ UI/ml}$	Amplified (Amplificat) sau Not Amplified (Neamplificat)
Positive (Pozitiv), mai mare decât ULoQ	Amplified (Amplificat), $[\text{HIV-1}] > 7,7 \log_{10} \text{ UI/ml}$	Amplified (Amplificat) sau Not Amplified (Neamplificat)
Positive (Pozitiv), mai mic decât LLoQ	Amplified (Amplificat), $[\text{HIV-1}] < 1,5 \log_{10} \text{ UI/ml}$	Amplified (Amplificat) sau Not Amplified (Neamplificat)
Negative (Negativ)	Not Amplified (Neamplificat)	Amplified (Amplificat)
Indeterminate (Neconcludent)	Not Amplified, System Error Detected (Neamplificat, Eroare de sistem observată)	
Unresolved (Nerezolvat)	Not Amplified, No System Error Detected (Neamplificat, Nu s-au observat erori de sistem)	

*Intervalul de cuantificare al NeuMoDx HIV-1 Quant Assay este cuprins între $1,5$ și $7,7 \log_{10} \text{ UI/ml}$. Un rezultat POSITIVE (POZITIV) indică faptul că este detectat ARN-ul HIV-1 și ajută la diagnosticarea infecției cu HIV-1. Un rezultat NEGATIVE (NEGATIV) indică fie absența ARN-ului HIV-1, fie faptul că încărcătura virală este sub limita de detecție. Rezultatele încărcăturii virale fals-negative sau fals scăzute pot fi cauzate de recoltarea sau depozitarea incorectă a eșantionului. Rezultatele trebuie interpretate în contextul concluziilor clinice și de laborator relevante.

Calculul pentru testare

- Pentru probele aflate în intervalul de cuantificare al NeuMoDx HIV-1 Quant Assay, concentrația de ARN HIV-1 din probe este calculată utilizând curba standard stocată împreună cu coeficientul de calibrare.
 - Un coeficient de calibrare se calculează pe baza rezultatelor calibratoarelor NeuMoDx HIV-1 Calibrator procesate, pentru a stabili validitatea curbei standard, pentru un anumit lot de NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip, pe un anumit sistem NeuMoDx System.
 - Coeficientul de calibrare este încorporat în determinarea finală a concentrației de ARN HIV-1.
- Rezultatele NeuMoDx HIV-1 Quant Assay sunt raportate în $\log_{10} \text{ UI/ml}$. Factorul de conversie pentru NeuMoDx HIV-1 Quant Assay este 0,75 copii/UI.
- Cuantificarea rezultată a probelor necunoscute poate fi urmărită în conformitate cu un material de referință calibrat, obținut de la National Institute for Biological Standards and Control (Institutul Național pentru Control și Standarde Biologice).

Calibrarea testării

Este necesară o calibrare validă, pe baza curbei standard, pentru a cuantifica ARN-ul HIV-1 în eșantioane. Pentru generarea unor rezultate valide, trebuie efectuată o calibrare a testării, utilizând calibratoarele furnizate de NeuMoDx Molecular, Inc.

Calibratoare

- Calibratoarele NeuMoDx HIV-1 Calibrator [REF 800304] conțin țintă HIV-1 neinfecțioasă încapsulată, preparată în Basematrix.
- Cu fiecare lot nou de bandelete NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip trebuie procesat câte un set de calibratoare HIV-1, sau dacă un fișier de definiție a testului HIV-1 nou este încărcat în NeuMoDx System, dacă setul curent de calibratoare a depășit perioada de validitate (setată în prezent la 90 de zile) sau dacă software-ul NeuMoDx System este modificat.
- Software-ul NeuMoDx System va anunța utilizatorul când trebuie procesate calibratoarele. Un lot nou de bandelete de testare nu poate fi folosit pentru testare dacă procesarea calibratoarelor nu a reușit.

4. Validitatea pentru calibrare se stabilește după cum urmează:
 - a) Un set de două calibratoare – unul (1) puternic și unul (1) slab – trebuie procesat pentru stabilirea validității.
 - b) Cel puțin două (2) din cele trei (3) replicate trebuie să ofere rezultate în parametrii predefiniți. Ținta nominală cu calibrator slab este $3 \log_{10}$ UI/ml, iar ținta nominală cu calibrator puternic este $5 \log_{10}$ UI/ml.
 - c) Un coeficient de calibrare este calculat pentru a ține cont de variația preconizată între loturile de bandelete de testare. Acest coeficient de calibrare este utilizat pentru determinarea concentrației finale de HIV-1.
5. Dacă unul sau ambele calibratoare eșuează în verificarea validității, repetați procesarea calibratorului eșuat (calibratoarelor eșuate) utilizând un flacon nou. În eventualitatea în care un calibrator eșuează în verificarea validității, este posibilă doar repetarea calibratorului eșuat, deoarece sistemul nu impune ca utilizatorul să execute din nou ambele calibratoare.
6. În cazul în care calibratorul (calibratoarele) eșuează consecutiv în verificarea validității, contactați NeuMoDx Molecular, Inc.

Controlul calității

Reglementările locale specifică de obicei faptul că laboratorul este responsabil pentru procedurile de control care monitorizează acuratețea și precizia procesului analitic complet, și trebuie să stabilească numărul, tipul și frecvența testării materialelor de control utilizând specificații de performanță verificate pentru un sistem de testare aprobat și nemodificat.

Substanțe de control externe

1. Substanțele de control externe NeuMoDx HIV-1 External Control [REF 900301] conțin doar substanțe de control pozitive ale țintei HIV-1 neinfecțioase, încapsulate, preparate în Basematrix, și substanțe de control negative de Basematrix.
2. Substanțele de control externe pozitive și negative trebuie procesate la fiecare 24 de ore pe parcursul testării cu NeuMoDx HIV-1 Quant Assay. Dacă nu există un set de rezultate valide ale substanțelor de control externe, software-ul NeuMoDx System îi va solicita utilizatorului procesarea acestor substanțe de control înainte să poată fi raportate rezultatele probelor.
3. Validitatea substanțelor de control externe va fi evaluată de NeuMoDx System în funcție de rezultatul preconizat. Substanța de control pozitivă trebuie să genereze un rezultat Positive (Pozitiv) la HIV-1, iar substanța de control negativă trebuie să genereze un rezultat Negative (Negativ) la HIV-1.
4. Manipularea rezultatelor contradictorii pentru substanțele de control externe trebuie făcută astfel:
 - a) Un rezultat Positive (Pozitiv) al testării raportat pentru o probă cu substanță de control negativă indică o problemă de contaminare a eșantionului.
 - b) Un rezultat Negative (Negativ) al testării raportat pentru o probă cu substanță de control pozitivă poate indica faptul că există o problemă legată de reactiv sau de instrument.
 - c) În oricare dintre situațiile de mai sus sau în cazul unui rezultat neconcludent (IND), repetați procesul pentru substanțele de control externe NeuMoDx HIV-1 External Control cu flacoane proaspete pentru substanțele de control care au eșuat în testarea validității.
 - d) Dacă substanța de control externă NeuMoDx HIV-1 External Control pozitivă continuă să raporteze un rezultat Negative (Negativ), contactați Serviciile tehnice NeuMoDx.
 - e) Dacă substanța de control externă NeuMoDx HIV-1 External Control negativă continuă să raporteze un rezultat Positive (Pozitiv), încercați să eliminați toate sursele de posibilă contaminare, inclusiv înlocuirea tuturor reactivilor, înainte de a contacta Serviciile tehnice NeuMoDx.

Substanțe de control (interne) pentru procesarea probei

O substanță de control exogenă pentru procesarea probei (Sample Process Control, SPC2) este încorporată în NeuMoDx Extraction Plate și suferă întregul proces de extracție a acidului nucleic și amplificarea RT-PCR în timp real cu fiecare probă. Soluțiile de amorsare și sonda specifice SPC2 sunt, de asemenea, incluse în fiecare NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip, permițând detecția SPC2 împreună cu ARN-ul HIV-1 țintă (dacă există) prin RT-PCR multiplex. Detecția amplificării SPC2 îi permite software-ului sistemului NeuMoDx System să monitorizeze eficacitatea proceselor de extracție ARN și amplificarea RT-PCR.

Rezultate nevalide

Dacă o analiză NeuMoDx HIV-1 Quant Assay efectuată pe NeuMoDx System nu produce un rezultat valid, acesta va fi raportat fie ca Indeterminate (Neconcludent) (IND), fie ca Unresolved (Nerezolvat) (UNR), în funcție de tipul erorii survenite.

Un rezultat IND (Neconcludent) va fi raportat dacă este detectată o eroare NeuMoDx System în timpul procesării probelor. În cazul în care este raportat un rezultat IND (Neconcludent), se recomandă repetarea testării.

Un rezultat UNR (Nerezolvat) va fi raportat dacă nu este detectată nicio amplificare validă a ARN-ului HIV-1 sau a SPC2, ceea ce indică posibilul eșec al reactivului sau prezența inhibitorilor. Dacă este raportat un rezultat UNR (Nerezolvat), se recomandă repetarea testării, ca prim pas. Dacă repetarea testării eșuează, poate fi folosită o diluție a eșantionului pentru a atenua efectele oricărei inhibări a probei.

CARACTERISTICI DE PERFORMANȚĂ

Sensibilitate analitică – limită de detecție

Sensibilitatea analitică a NeuMoDx HIV-1 Quant Assay a fost caracterizată prin testarea unei serii de diluție care poate fi urmărită în conformitate cu AI 3^{lea} standard internațional al OMS pentru HIV-1 în plasma în EDTA negativă la ARN HIV-1 testată prin screening, pentru a determina limita de detecție (Limit of Detection, LoD) pe sistemele NeuMoDx System. LoD este definită drept cel mai scăzut nivel țintă detectat la o rată ≥ 95%, determinată prin analiza Probit. Studiul a fost efectuat pe parcursul a trei (3) zile folosind mai multe sisteme, operatori, execuții și loturi de reactivi NeuMoDx HIV-1 Quant Assay. Fiecare sistem a procesat câte 12 replicare, la fiecare nivel de diluție, pe zi. Ratele de detecție sunt prezentate în *Tabelul 2*.

Tabelul 2: Rate de detecție pozitive pentru determinarea LoD a NeuMoDx HIV-1 Quant Assay

Concentrația țintei (UI/ml)	Concentrația țintei (log ₁₀ UI/ml)	Număr de testări valide	Număr de rezultate pozitive	Rată de detecție (%)
60	1,78	72	71	98,6%
45	1,65	72	71	98,6%
35	1,54	72	68	94,4%
15	1,18	72	54	75,0%
0	-	72	0	0%

Prin intermediul analizei Probit, LoD pentru NeuMoDx HIV-1 Quant Assay în plasmă pe toate genotipurile a fost determinată a fi **34,2 UI/ml (1,5 log₁₀ UI/ml)** cu interval de încredere (ÎI) 95% de la 27,8 până la 47,7 UI/ml, (de la 1,4 până la 1,7 log₁₀ UI/ml), conform testării pe NeuMoDx 288 Molecular System [Figura 2].

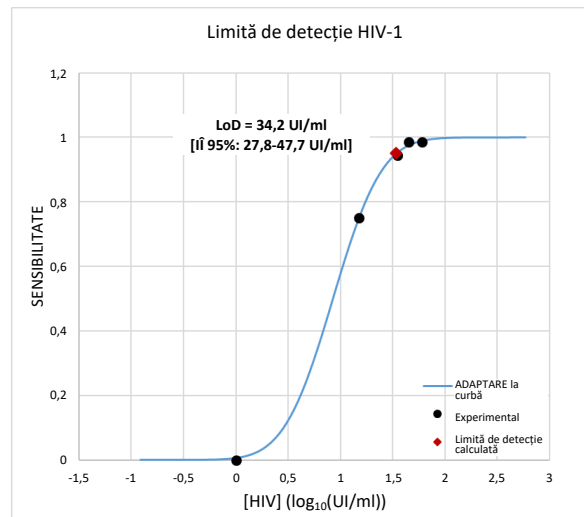


Figura 2: Analiza de tip Probit a limitei de detecție a NeuMoDx HIV-1 Quant Assay

Sensibilitate analitică – Limită inferioară de cuantificare

Limita inferioară de cuantificare (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) este definită ca cel mai mic nivel al țintei la care se obține o detecție > 95% și eroarea analitică totală ≤ 1. Pentru a determina LLoQ, eroarea analitică totală (Total Analytical Error, TAE) a fost calculată pentru fiecare dintre nivelurile țintei HIV-1, ca parte a calculului LoD. TAE este definită după cum urmează:

$$\text{TAE} = \text{abatere} + 2 \cdot \text{SD} \quad (\text{Statistică Westgard})$$

unde

abaterea este valoarea absolută a diferenței dintre media concentrației calculate și a concentrației preconizate
SD este abaterea standard a valorii cuantificate a probei

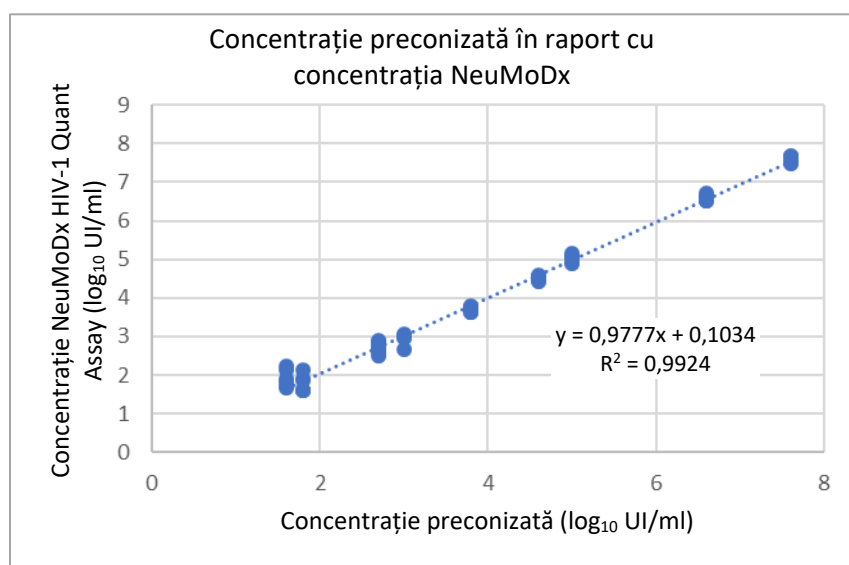
Rezultatele compilate pentru cele patru (4) niveluri ale eșantioanelor de plasmă HIV-1 folosite în studiul LLoQ, folosind subtipul B, sunt prezentate în *Tabelul 3*. Deoarece TAE calculată a fost ≤ 1 la nivelurile HIV-1 sub LoD, NeuMoDx HIV-1 Quant Assay a demonstrat o limită inferioară de cuantificare echivalentă cu limita de detecție: **34,2 UI/ml** (ÎI 95% 27,8-47,7 UI/ml) sau **1,5 log₁₀ UI/ml** (ÎI 95% 1,4-1,7 log₁₀ UI/ml).

Tabelul 3: LLoQ NeuMoDx HIV-1 Quant Assay, cu abaterea și TAE

Conc. țintă (UI/ml)	Conc. țintă (log ₁₀ UI/ml)	Conc. medie (log ₁₀ UI/ml)	Detectie (%)	SD	Abatere	TAE
60	1,78	1,76	99	0,28	0,02	0,59
45	1,65	1,82	99	0,30	0,17	0,78
35	1,54	1,69	94	0,39	0,15	0,93
15	1,18	1,52	75	0,54	0,34	1,44

Sensibilitate analitică – Liniaritatea și determinarea limitei superioare de cuantificare (Upper Limit of Quantitation, ULoQ)

Liniaritatea și limita superioară de cuantificare (Upper Limit of Quantitation, ULoQ) ale analizei NeuMoDx HIV-1 Quant Assay au fost stabilite prin pregătirea unei serii de diluție a HIV-1 provenite de la The External Quality Assurance Program Oversight Laboratory (Duke University, NC, SUA), AccuPlex™ Recombinant HIV/HCV Control (Seracare, MA, SUA) și HIV-1 RNA Working Reagent 2 pentru analize NAT (NIBSC). Un panel cu nouă elemente a fost pregătit în plasma în EDTA comasată negativă la ARN-ul HIV-1 pentru a acoperi un interval de concentrații de 7,70-1,70 log₁₀ UI/ml. NeuMoDx HIV-1 Quant Assay a demonstrat capacitatea de a cuantifica HIV-1 în intervalul liniar 6 log₁₀ cu o precizie de ± 0,33 log₁₀ UI/ml, pe baza erorii standard calculate după intervalul de încredere 95%. Nu s-au obținut avantaje semnificative prin utilizarea de adaptări prin regresie de ordinul 2 și 3. ULoQ a fost determinată, utilizând datele din acest studiu, ca fiind **7,7 log₁₀ UI/ml**. Concentrațiile analizei HIV-1 raportate de NeuMoDx System comparativ cu valorile preconizate sunt prezentate în *Figura 3*.

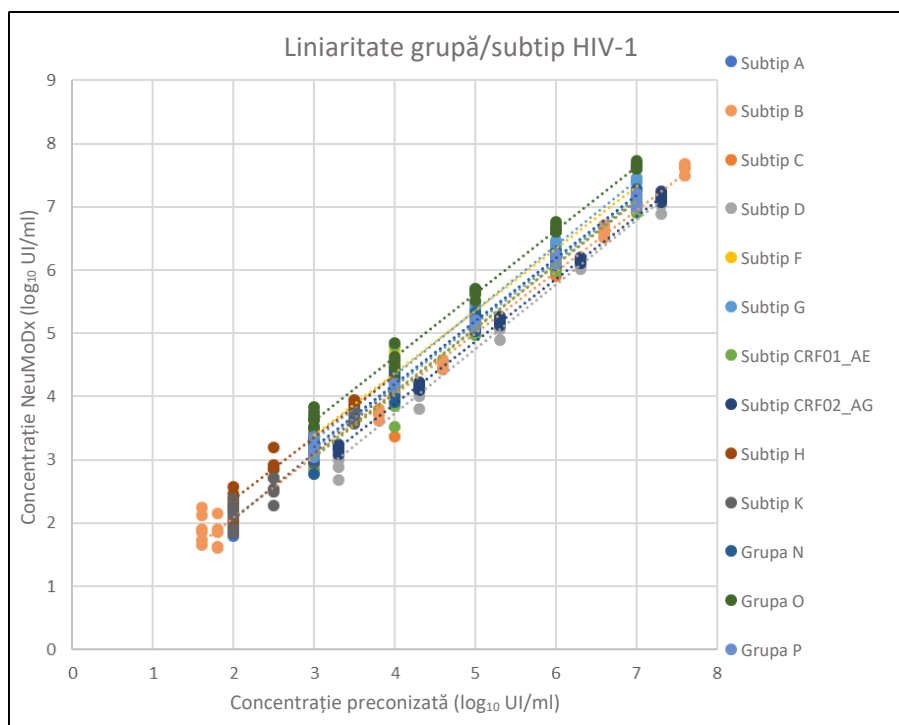

Figura 3: Intervalul liniar al analizei NeuMoDx HIV-1 Quant Assay

Sensibilitate analitică – Liniaritatea între genotipuri

Liniaritatea NeuMoDx HIV-1 Quant Assay în grupele M HIV-1 (subtipurile A, B, C, D, F, G, H, K, CRF01_AE, CRF02_AG), N, O și P a fost caracterizată prin testarea la cel puțin cinci (5) concentrații diferite ale fiecărei grupe/subtip de HIV-1 pregătit în plasmă EDTA comasată negativă la ARN-ul HIV-1. Nivelurile țintei HIV-1 testate în cadrul acestui studiu au depins de concentrația eșantionului sursă și, astfel, au fost diferite între grupe/subtipuri. Studiul a fost efectuat cu fiecare grupă/subtip, utilizând câte șase (6) replicare la fiecare nivel. Liniaritatea a fost demonstrată pe intervalele testate și este prezentată în *Tabelul 4* și în *Figura 4*.

Tabelul 4: Liniaritatea NeuMoDx HIV-1 Quant Assay între grupele M, N, O și P

Grupă	Subtip	Ecuția liniarității	
		$y = \text{cuantificare NeuMoDx HIV-1 Quant Assay } (\log_{10} \text{ UI/ml})$	$x = \text{cuantificare preconizată } (\log_{10} \text{ UI/ml})$
M	A	$y = 1,0217x - 0,008$	0,9953
	B	$y = 0,9715x + 0,1442$	0,9933
	C	$y = 1,0055x + 0,0658$	0,9879
	D	$y = 1,0203x - 0,3554$	0,9941
	F	$y = 0,9872x + 0,4278$	0,9955
	G	$y = 1,0282x + 0,2223$	0,9970
	CRF01_AE	$y = 1,0163x - 0,0053$	0,9824
	CRF02_AG	$y = 0,99x - 0,0783$	0,9989
	H	$y = 0,9803x + 0,4187$	0,9730
	K	$y = 1,0441x - 0,0223$	0,9684
N		$y = 0,996x + 0,2117$	0,9876
O		$y = 1,0043x + 0,6167$	0,9942
P		$y = 0,9927x + 0,1903$	0,9974


Figura 4: Liniaritatea NeuMoDx HIV-1 Quant Assay între subtipuri

Specificitate analitică – impurități microbiene potențial interferente

Specificitatea analitică a NeuMoDx HIV-1 Quant Assay a fost evaluată prin testarea unui panel de microorganisme (*Tabelul 5*) pregătit în plasmă EDTA negativă la ARN-ul HIV-1 la concentrații mari pentru reactivitate încrucișată. Interferența potențială a fost evaluată folosind același panel de microorganisme pregătit în plasmă EDTA și îmbogățit cu HIV-1 la 2,02 log₁₀ UI/ml. Nu s-a observat nicio reactivitate încrucișată, toate probele microbiene negative la HIV-1 generând rezultate negative. Toate probele microbiene pozitive la HIV-1 au generat rezultate pozitive și nu s-a observat nicio interferență semnificativă în aceste probe, așa cum s-a demonstrat prin abaterea minimă din cuantificarea HIV-1 raportată de la eșantioanele de control care nu conțin microorganisme potențial interferente. O reactivitate încrucișată potențială suplimentară a fost evaluată prin compararea secvenței nucleotidice a secvențelor țintă NeuMoDx HIV Quant Assay cu genomurile complete pentru 26 de patogeni suplimentari (*Tabelul 6*) folosind Instrumentul de căutare a aliniamentului local de bază (Basic Local Alignment Search Tool, BLASTn) pus la dispoziție de Centrul Național pentru Informații Biotehnologice (National Center for Biotechnology Information, NCBI). Analiza de comparație a secvențelor nu a demonstrat nicio analogie între secvențele vizate și genomurile examinate.

Tabelul 5: Patogeni testați pentru specificitate analitică

Microorganisme potențial interferente
Virusul hepatitei A
Virusul hepatitei B
Virusul hepatitei C
Virusul leucemiei cu celule T umane tip 1 (HTLV-1)
Virusul leucemiei cu celule T umane tip 2 (HTLV-2)
Virusul imunodeficienței umane tip 2 (HIV-2)
Virusul imunodeficienței simiene (SIV)
Virusul Epstein-Barr

Tabelul 6: Microorganisme incluse în analiza alinierii secvenței BLASTn

Microorganism	Număr (numere) de accesare	Microorganism	Număr (numere) de accesare
Adenovirus tip 12	X73487.1	Virusul herpetic uman 5	GQ221974.1 KR534211.1 GQ221975.1 NC_006273.2
Poliomavirus BK	AB369101.1 NC_001538.1 AB369092.1	Virusul herpetic uman 7	AF037218.1 NC_001716.2
<i>Chlamydia trachomatis</i>	CP018052.1 CP017731.1	Virusul herpetic uman 8	NC_009333.1
<i>Cutibacterium acnes</i>	NZ_CP006032.1	Virusul papiloma uman tip 18	NC_001357.1 MF288723.1
Virusul Dengue	KR919821.1 KR052012.1	Virusul papiloma uman tip 16	KY549222.1 KY549321.1
Virusul Herpes Simplex tip 2	Z86099.2	Parvovirus uman B19	KX752821.1 MH201456.1
Adenovirus uman 2	J01917.1 AC_000007.1	Gripă de tip A (toate segmentele)	MN253846.1 MH797924.1 MH842686.1 MN037420.1
Adenovirus uman 5	KX868466.2 AC_000008.1 AY601635.1	Virusul JC	J02226.1 AB081030.1
Adenovirus uman C	AY339865.1	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	CP034022.1 CP041586.1
Virusul betaherpetic uman 6A	NC_001664.4 X83413.2	<i>Propionibacterium acnes C1</i>	CP003877.1
Virusul herpetic uman 1	X14112.1 JQ780693.1	<i>Staphylococcus aureus</i>	AP017922.1
Virusul herpetic uman 2	LT797626.1 JN561323.2	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	AP008934.1
Virusul herpetic uman 3	DQ479962.1 KC847290.1	Virusul West Nile	M12294.2 MF797870.1

Specificitate analitică – Substanțe potențial interferente, endogene și exogene

NeuMoDx HIV-1 Quant Assay a fost evaluat pentru sensibilitatea la interferențe prin medicamente prescrise în mod obișnuit la persoanele infectate cu HIV-1, niveluri ridicate de substanțe endogene și prin prezența bolilor autoimune. Plasma EDTA negativă la ARN-ul HIV-1 testată prin screening a fost îmbogățită cu $3 \log_{10}$ UI/ml HIV-1 și cu albumină (120 mg/ml), bilirubină (0,03 mg/ml), hemoglobină (3,5 mg/ml), trigliceride (5,3 mg/ml) și compuși medicamentoși (Tabelul 7) la de trei ori C_{max} . Plasma stadiului bolii pentru lupusul eritematos sistemic (Systemic Lupus Erythematosus, SLE), anticorpul anti-nuclear (Antinuclear Antibody, ANA) și artrita reumatoidă (Rheumatoid Arthritis, RA) a fost, de asemenea, negativă la testarea prin screening și îmbogățită cu $3 \log_{10}$ UI/ml HIV-1 pentru testare. Nu s-a observat nicio interferență semnificativă. Rezultatele studiului sunt sintetizate în Tabelul 8.

Tabelul 7: Compuși medicamentoși testați pentru interferență

Clasificare medicament	Denumire medicament
Imunomodulator	Interferon alfa-2a, Interferon alfa-2b, Ribavirină
Antagonist CCR5	Maraviroc
Amplificator farmacocinetic	Cobicistat
Inhibitor non-nucleozidic de revers-transcriptază (Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, NNRTI)	Doravirine, Efavirenz, Nevirapină, Rilpivirină
Inhibitor de protează (Protease Inhibitor, PI)	Darunavir, Amprenavir, Ritonavir, Saquinavir, Simeprevir
Inhibitor nucleozidic de revers-transcriptază (Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, NRTI) sau inhibitor de ADN-polimerază	Cidofovir, Lamivudină, Ganciclovir, Tenofovir disoproxil, Zidovudină, Valganciclovir, Abacavir sulfat, Emtricitabină, Entecavir, Foscarnet, Sofosbuvir
Inhibitor de integrază	Raltegravir, Dolutegravir
Inhibitor de fuziune	Enfuvirtid
Tratamentul infecțiilor oportuniste	Azitromicină, Claritromicină, Fluconazol, Sulfametoxazol, Trimetoprim

Tabelul 8: Sumarul testării – Agenți exogeni și endogeni

Endogenă	Medie [HIV-1] (\log_{10} UI/ml)	Abatere (\log_{10} UI/ml)
Albumină	3,03	-0,11
Bilirubină	3,04	-0,09
Hemoglobină	3,04	-0,09
Trigliceride	3,14	0,01
Exogeni (medicamente)	Medie [HIV-1] (\log_{10} UI/ml)	Abatere (\log_{10} UI/ml)
Sursa 1: Interferon alfa-2a, Interferon alfa-2b, Ribavirină, Maraviroc, Cobicistat	3,06	-0,07
Sursa 2: Raltegravir, Dolutegravir, Efavirenz, Nevirapină, Rilpivirină	3,04	-0,09
Sursa 3: Doravirină, Darunavir, Amprenavir, Ritonavir, Saquinavir	3,11	-0,02
Sursa 4: Simeprevir, Enfuvirtid, Abacavir sulfat, Emtricitabină, Entecavir, Foscarnet	3,12	-0,01
Sursa 5: Cidofovir, Lamivudină, Ganciclovir, Tenofovir disoproxil, Zidovudină, Valganciclovir	3,14	0,01
Sursa 6: Sofosbuvir, Azitromicină, Claritromicină, Fluconazol, Sulfametoxazol, Trimetoprim	3,13	0
Stadiul bolii	Medie [HIV-1] (\log_{10} UI/ml)	Abatere (\log_{10} UI/ml)
Lupus eritematos sistemic (Systemic Lupus Erythematosus, SLE)	3,00	-0,13
Anticorp anti-nuclear (Antinuclear Antibody, ANA)	3,10	-0,03
Artrită reumatoidă (Rheumatoid Arthritis, RA)	3,25	0,12

Precizie

Precizia NeuMoDx HIV-1 Quant Assay a fost determinată prin testarea unui panel de patru elemente de probe HIV-1 preparate în plasmă negativă la HIV-1 (încorporând atât subtipul B HIV-1, cât și grupa O de la EQAPOL, Universitatea Duke) pe trei (3) sisteme NeuMoDx System pe parcursul a șase (6) zile. Au fost realizate un număr de 12 execuții pe fiecare sistem pentru fiecare nivel de probă, rezultând câte 216 replicare pe fiecare nivel pe durata testării. Au fost caracterizate precizia în cadrul rulării, precizia din timpul zilei și precizia în sistem, și abaterea standard globală s-a determinat a fi $\leq 0,15 \log_{10}$ UI/ml. Nu s-a constatat nicio diferență semnificativă în performanța între sisteme, zile sau execuții, după cum se arată în *Tabelul 9*. Precizia la nivelul operatorilor nu a fost caracterizată, deoarece operatorul nu joacă un rol semnificativ în procesarea probelor utilizând NeuMoDx System.

Tabelul 9: Precizie în laborator – NeuMoDx HIV-1 Quant Assay pe sisteme NeuMoDx System

	Conc. țintă (\log_{10} UI/ml)	Conc. medie (\log_{10} UI/ml)	SD în sistem	SD în timpul zilei	SD în execuție	SD în laborator (globală)
Subtip B	5,7	5,62	0,09	0,09	0,09	0,10
	3,7	3,62	0,10	0,10	0,10	0,13
Grupa O	4,7	4,65	0,09	0,09	0,09	0,12
	2,7	2,66	0,13	0,13	0,12	0,15

Variația de la un lot la altul

Reproductibilitatea de la un lot la altul a NeuMoDx HIV-1 Quant Assay a fost verificată prin analiza retrospectivă a datelor de testare calitativă pentru trei (3) loturi separate de reactivi critici. Aceste date au fost generate prin testarea funcțională a reactivilor pe un panel cu trei elemente al țintei HIV (AccuPlex Recombinant HIV/HCV Control) în plasmă negativă la ARN-ul HIV-1, împreună cu probe plasmatiche negative. În total, 18 replicare pozitive și 14 replicare negative au fost procesate pentru fiecare lot de NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip. Variația din cadrul lotului și între loturi a fost analizată și prezentată în *Tabelul 10*. Abaterea absolută globală nu a depășit $0,14 \log_{10}$ UI/ml și abaterea standard globală a scăzut sub $0,25 \log_{10}$ UI/ml. Nu s-a constatat nicio diferență semnificativă de performanță între loturi, deoarece cuantificarea tuturor elementelor panelului s-a încadrat în specificațiile de toleranță.

Tabelul 10: Reproducibilitatea de la un lot la altul – NeuMoDx HIV-1 Quant Assay

Conc. țintă (\log_{10} UI/ml)	Conc. medie Global (\log_{10} UI/ml)	Număr de testări valide	Abatere (\log_{10} UI/ml)	SD între loturi	SD în lot	Abatere standard globală
5,00	4,96	18	0,04	0,08	0,08	0,12
3,00	2,86	17	0,14	0,12	0,18	0,22
2,00	1,92	18	0,08	0,17	0,14	0,22

Eficacitatea substanței de control

O substanță de control pentru procesarea probei (Sample Process Control, SPC2) este inclusă în NeuMoDx HIV-1 Quant Assay pentru a raporta erorile din timpul procesării și/sau amplificării. Eficacitatea acestei substanțe de control interne a fost testată pe analiza analogă NeuMoDx HCV Quant Assay în condiții reprezentative pentru erorile critice din timpul etapelor de procesare, care ar putea apărea în timpul procesării probelor și care este posibil să nu fie detectate de senzorii de monitorizare a performanței NeuMoDx System. Au fost executate probe moderat pozitive și negative pentru a provoca substanța de control internă la prezența inhibitorilor de reacție, fără eliberarea reactivului NeuMoDx Wash Reagent și fără suflare de spălare. Condițiile care au avut un efect negativ asupra detecției țintei au fost, de asemenea, reflectate în detecția SPC2, sintetizată mai jos în *Tabelul 11*. Toate scenariile testate au demonstrat capacitatea substanței de control pentru procesarea probei de a monitoriza corect erorile sau că erorile nedetectate nu au avut un efect semnificativ asupra detecției și cuantificării țintei.

Tabelul 11: Sumarul studiului privind eficacitatea substanței de control pentru procesarea probei

Condiție de eroare simulată	Stare de amplificare SPC2	Stare de amplificare a țintei	Rezultatul analizei
Presence of Inhibitor (Prezența inhibitorului)	Not Amplified (Neamplificat)	Not Amplified (Neamplificat)	Unresolved (Nerezolvat)
No Wash Reagent Delivered (Niciun reactiv de spălare furnizat)	Not Amplified (Neamplificat)	Not Amplified (Neamplificat)	Unresolved (Nerezolvat)
No Wash Blowout (Lipsă suflare spălare)	Amplified (Amplificat)	Amplified (Amplificat)	Positive, $\pm 0,3 \log_{10}$ IU/mL of Control (Pozitiv, $\pm 0,3 \log_{10}$ UI/ml de substanță de control)

Contaminare încrucișată

Rata de contaminare încrucișată pentru NeuMoDx HIV-1 Quant Assay a fost determinată prin testarea a șase (6) execuții de probe de HIV-1 puternic pozitive și negative alternante. În total, 36 de replicare negative și 36 de replicare HIV-1 cu titru mare la $6,0 \log_{10}$ UI/ml au fost procesate într-o configurație tablă de șah. Toate replicările probelor negative au fost raportate ca negative, ceea ce demonstrează că nu s-a produs nicio contaminare încrucișată în timpul procesării probelor pe NeuMoDx System.

Echivalența matricelor eșantioanelor

Testarea a fost efectuată pentru a demonstra echivalența matricelor eșantioanelor dintre sângele integral recoltat în eprubete de recoltare cu EDTA și ACD pentru pregătirea plasmei. S-a efectuat o testare suplimentară pentru a determina echivalența dintre eșantioanele de plasmă proaspete și cele congelate (recoltate în două tipuri de eprubete). Eșantioanele proaspete au fost păstrate la 2-4 °C înainte de a fi îmbogățite cu patru niveluri de HIV-1 (inclusiv un nivel negativ) care acoperă intervalul cantitativ al NeuMoDx HIV-1 Quant Assay și testate pentru echivalență. Apoi probele au fost congelate timp de cel puțin 24 de ore la ≤ -20 °C. După această perioadă de depozitare în stare congelată, eșantioanele au fost decongelate și retestate. Rezultatele obținute din EDTA față de ACD și din eșantioanele de plasmă proaspete față de cele congelate au fost comparate pentru echivalență prin analiză de regresie. Rezultatele analizei datelor de regresie liniară nu au demonstrat nicio diferență semnificativă în valorile raportate între EDTA și ACD sau între condițiile de depozitare în stare proaspătă și congelată de plasmă testate folosind NeuMoDx HIV-1 Quant Assay.

S-a efectuat o testare suplimentară pentru a demonstra echivalența performanței NeuMoDx HIV-1 Quant Assay pe eșantioane primare față de eșantioane secundare. Panelurile de eșantioane ale donatorilor, negative la HIV-1, îmbogățite cu țintă HIV-1 (AccuPlex Recombinant HIV/HCV Control) și de eșantioane ale donatorilor, pozitive la HIV-1, au fost procesate pentru prima dată din eprubetele primare pentru eșantioane. După procesarea eprubetei primare, plasma rămasă din fiecare eșantion a fost împărțită în părți alicote într-o eprubetă secundară pentru eșantioane și reprocesată. Nu s-a constatat nicio diferență semnificativă în rezultatele raportate între procesarea eprubetelor primare și a celor secundare de plasmă.

Compararea metodelor clinice

Performanța calitativă și cantitativă a NeuMoDx HIV-1 Quant Assay a fost comparată cu cea a unei analize comparative aprobate de FDA/CE-IVD. Testarea internă a fost efectuată printr-un studiu simplu orb al eșantioanelor de plasmă reziduale, cu elementele de identificare anulate, de la un furnizor înregistrat de FDA. În total, 723 de eșantioane de plasmă au fost procesate folosind NeuMoDx HIV-1 Quant Assay pe mai multe sisteme NeuMoDx System. Toate probele care au generat inițial un rezultat nevalid au fost procesate din nou cu succes, generând rezultate valide pentru toate eșantioanele care fac obiectul acestui studiu.

Erorile de procesare și de sistem întâlnite în timpul testării au fost minime și s-au încadrat foarte bine în criteriile de acceptare. În total, douăsprezece (12) rezultate neconcludente (IND) și șapte (7) rezultate nerezolvate (UNR) generează o rată a rezultatelor neconcludente de 1,48% (ÎI 95%: 0,85-2,57%) și o rată a rezultatelor nerezolvate de 0,86% (ÎI 95%: 0,42-1,77%). S-a constatat că rata rezultatelor valide globale a fost de 97,7% (ÎI 95%: 96,4-98,5%).

Dintre cele 723 de rezultate valide obținute, NeuMoDx HIV-1 Quant Assay a raportat 165 de rezultate pozitive, cu valori de concentrație corespunzătoare atribuite prin testările de referință. Analizele de regresie Deming și cele de regresie Passing-Bablok au fost produse pentru a corela valorile de concentrație raportate ale NeuMoDx HIV-1 Quant Assay cu valorile raportate în testările de referință.

Au fost generate reprezentări grafice ale regresiei și reprezentări grafice reziduale pentru a reprezenta corelarea dintre concentrațiile NeuMoDx HIV-1 Quant Assay și valorile concentrațiilor din testările de referință, pentru toate probele testate, cu concentrațiile atribuite prin intermediul amândurora. Reprezentările grafice generate folosind analiza metodei Deming și metoda Passing-Bablok sunt prezentate în *Figurile 5 și, respectiv, 6*. Calitatea adaptării prin regresie Deming este ilustrată printr-un coeficient al pantei de 0,975 (ÎI 95%: 0,939, 1,011) și o intersecție (abatere) de -0,121 (ÎI 95%: -0,276, 0,033), care demonstrează că rezultatele concentrației obținute din NeuMoDx HIV-1 Quant Assay și testările de referință sunt puternic corelate cu abaterea acceptabilă. Calitatea adaptării liniare Passing-Bablok este ilustrată printr-un coeficient al pantei de 0,981 (ÎI 95%: 0,950, 1,012) și o intersecție (abatere) de -0,167 (ÎI 95%: -0,288, -0,036), care demonstrează, de asemenea, că rezultatele concentrației obținute între NeuMoDx HIV-1 Quant Assay și testările de referință sunt puternic corelate cu abaterea acceptabilă. Rezultatele analizelor Deming și Passing-Bablok sunt sintetizate mai jos în *Tabelul 12*.

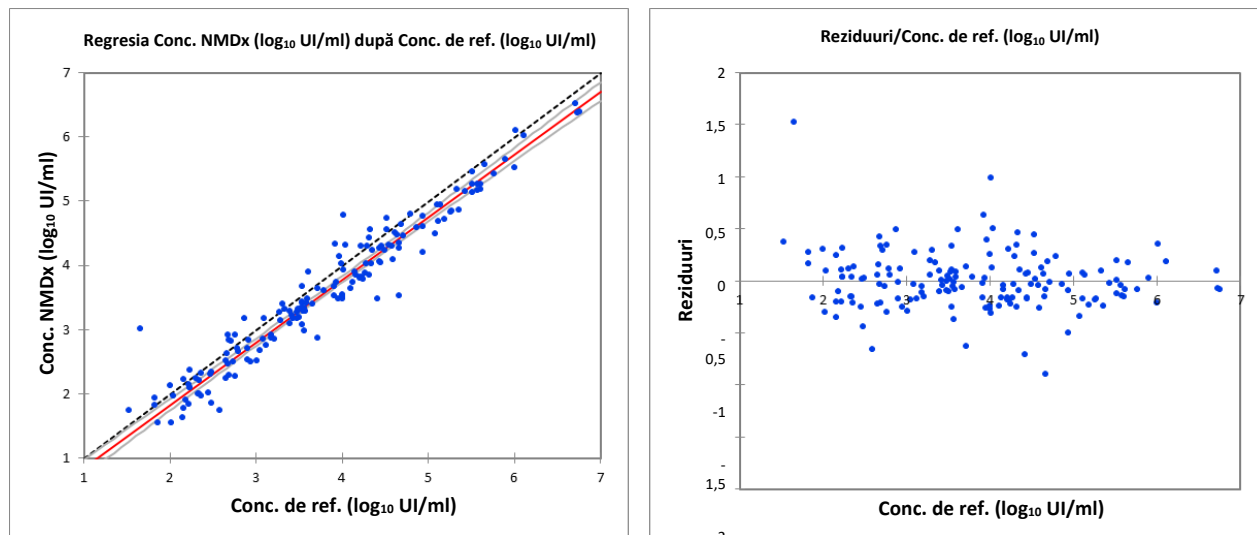


Figura 5: Reprezentări grafice ale echivalenței (stânga) și reprezentări grafice reziduale (dreapta) – Analiză cumulativă a NeuMoDx HIV-1 Quant Assay față de testările de referință – Analiza Deming

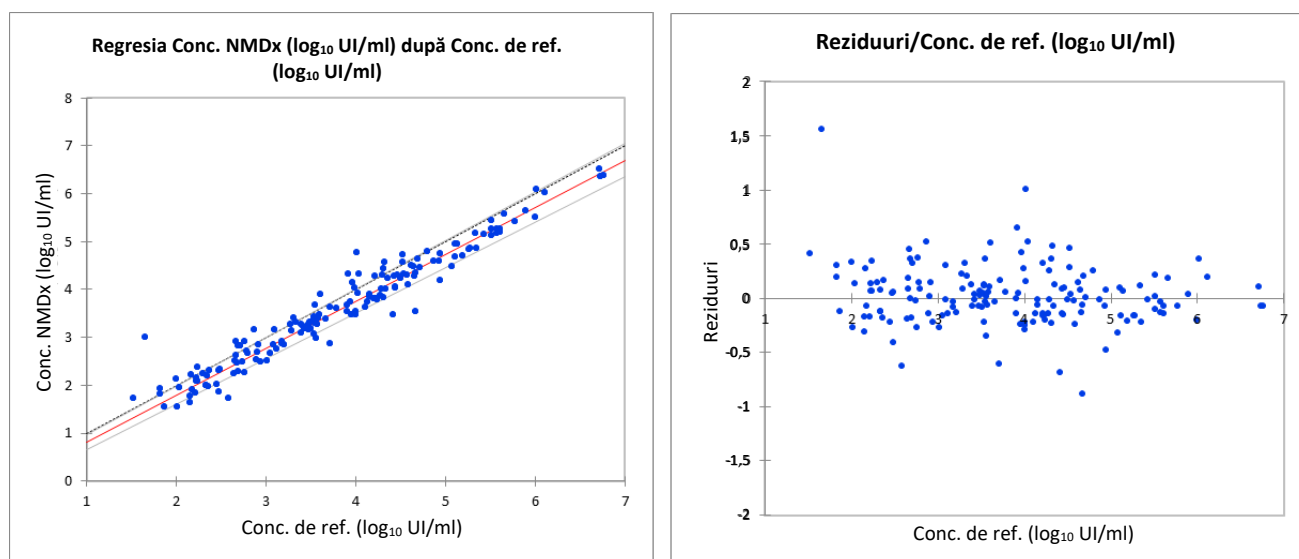


Figura 6: Reprezentări grafice ale echivalenței (stânga) și reprezentări grafice reziduale (dreapta) – Analiză cumulativă a NeuMoDx HIV-1 Quant Assay față de testările de referință – Analiza Passing-Bablok

Tabelul 12: Sumarul analizelor de regresie liniară Deming și Passing-Bablok

Analiză Deming		Analiză Passing-Bablok	
Intersecție	Coeficientul pantei	Intersecție	Coeficientul pantei
-0,121	0,975	-0,167	0,981
Îf 95% (-0,276, 0,033)	Îf 95% (0,939, 1,011)	Îf 95% (-0,288, -0,036)	Îf 95% (0,950, 1,012)

Dintre cele 723 de rezultate valide obținute utilizând NeuMoDx HIV-1 Quant Assay, 171 au fost raportate pozitive prin testările de referință și 552 au fost raportate negative. Sensibilitatea și specificitatea NeuMoDx HIV-1 Quant Assay au fost calculate în raport cu testările de referință și sunt sintetizate mai jos în *Tabelul 13*. Dintre cele 171 de probe pozitive testate, 165 au fost raportate pozitive de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay, demonstrând o sensibilitate de 96,5% (Îf 95%: 92,6-98,4%). Dintre cele 552 de probe negative testate, 551 au fost raportate negative de NeuMoDx HIV-1 Quant Assay, demonstrând o sensibilitate de 99,8% (Îf 95%: 99,0-100%).

Tabelul 13: Rezultatele comparației calitative a metodelor pentru NeuMoDx HIV-1 Quant Assay în comparație cu testările de referință

		Testare de referință		
		HIV-1	Positive (Pozitiv)	Negative (Negativ)
NeuMoDx	Positive (Pozitiv)	165	1	166
	Negative (Negativ)	6	551	557
	Total	171	552	723
Sensibilitate = 96,5% (ÎI 95% 92,6-98,4%)				
Specificitate = 99,8% (ÎI 95% 99,0-100%)				

Mai mult, un total de 12 paneluri comerciale de seroconversie, inclusiv 75 de probe plasmatice individuale, au fost procesate cu NeuMoDx HIV-1 Quant Assay pentru a demonstra detecția ARN-ului HIV-1 înainte de cea a anticorpilor/antigenilor folosind testări disponibile în comerț. Au fost incluse în analiză elementele panelului de pre-seroconversie, seroconversie precoce și seroconversie. Analiza a fost efectuată pentru a compara prima recoltare la care este detectat ARN HIV-1 prin NeuMoDx HIV-1 Quant Assay în comparație cu prima recoltare pozitivă pentru anticorpul/antigenul HIV-1 (Ab/Ag), așa cum este raportat de testări ale sângelui aprobate de FDA/CE-IVD disponibile în comerț. Pentru toate panelurile testate, NeuMoDx HIV-1 Quant Assay a detectat ARN HIV-1 cu cel puțin o recoltare mai devreme decât testările de sânge pentru detecția anticorpilor/antigenilor. Rezultatele sunt sintetizate în *Tabelul 14*.

Tabelul 14: Comparația panelurilor de seroconversie – NeuMoDx HIV-1 Quant Assay vs. testarea sângelui pentru HIV-1 Ab/Ag

ID panel	Ziua recoltării cu primul rezultat pozitiv	
	NeuMoDx HIV-1 Quant Assay	Testarea sângelui HIV-1 Ab/Ag
PRB969	4	7
PRB968	5	7
0600-0230	2	4
0600-0270	2	3
0600-0258	2	3
0600-0244 (PRB962)	3	5
0600-0272	3	4
PRB967	2	4
PRB964	3	6
PRB963	4	6
0600-0263	5	7
PRB956	2	4

Au fost efectuate analize suplimentare pentru a compara prima recoltare la care este detectat ARN HIV-1 prin NeuMoDx HIV-1 Quant Assay cu prima recoltare pozitivă pentru ARN-ul HIV-1, așa cum a fost demonstrat prin testări NAT aprobate de FDA/CE-IVD disponibile în comerț. Pentru toate panelurile testate, NeuMoDx HIV-1 Quant Assay a detectat ARN HIV-1 la aceeași recoltare ca și celelalte testări NAT pentru detecția ARN-ului HIV-1. În două paneluri, NeuMoDx HIV-1 Quant Assay a demonstrat detecția ARN-ului HIV-1 cu o recoltare mai devreme decât alte testări NAT. Rezultatele sunt sintetizate în *Tabelul 15*.

Tabelul 15: Comparația panelurilor de seroconversie – NeuMoDx HIV-1 Quant Assay vs. NAT pentru ARN HIV-1

ID panel	Ziua recoltării cu primul rezultat pozitiv	
	NeuMoDx HIV-1 Quant Assay	NAT de referință
PRB969	4	4
PRB968	5	5
0600-0230	2	2
0600-0270	2	2
0600-0258	2	2
0600-0244 (PRB962)	3	3
0600-0272	3	3
PRB967	2	2
PRB964	3	4
PRB963	4	5
0600-0263	5	5
PRB956	2	2

REFERINȚE


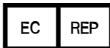








- Barré-sinoussi F, Ross AL, Delfraissy JF. Past, present and future: 30 years of HIV research. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11(12):877-83.
- Piot P, Plummer FA, Mhalu FS, Lamboray JL, Chin J, Mann JM. AIDS: an international perspective. *Science.* 1988;239(4840):573-9.
- Acheson ED. AIDS: a challenge for the public health. *Lancet.* 1986;1(8482):662-6.
- De cock KM, Jaffe HW, Curran JW. The evolving epidemiology of HIV/AIDS. *AIDS.* 2012;26(10):1205-13.
- Gaines H, Von sydow MA, Von stedingk LV, et al. Immunological changes in primary HIV-1 infection. *AIDS.* 1990;4(10):995-9.
- Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1993;328(5):327-35.
- Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med.* 1991;324(14):961-4.
- Clark SJ, Saag MS, Decker WD, et al. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 1991;324(14):954-60.
- Coombs RW, Collier AC, Allain JP, et al. Plasma viremia in human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1989;321(24):1626-31.
- Horsburgh CR, Ou CY, Jason J, et al. Duration of human immunodeficiency virus infection before detection of antibody. *Lancet.* 1989;2(8664):637-40.
- Piatak M, Saag MS, Yang LC, et al. High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. *Science.* 1993;259(5102):1749-54.
- Mellors JW, Margolick JB, Phair JP, et al. Prognostic value of HIV-1 RNA, CD4 cell count, and CD4 Cell count slope for progression to AIDS and death in untreated HIV-1 infection. *JAMA.* 2007;297(21):2349-50.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Updated December 18, 2019.
- Cohen MS, Chen YQ, Mccauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2011;365(6):493-505.
- Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature.* 1995;373(6510):123-6.
- Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature.* 1995;373(6510):117-22.
- Dimitrov DS, Martin MA. HIV results in the frame. CD4+ cell turnover. *Nature.* 1995;375(6528):194-5.
- 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.

MĂRCI COMERCIALE

NeuMoDx™ și NeuDry™ sunt mărci comerciale ale NeuMoDx Molecular, Inc.
 AccuPlex™ este marcă comercială a SeraCare Life Sciences, Inc.
 BD Vacutainer® este marcă comercială înregistrată a Becton, Dickinson and Company
 BD și PPT™ sunt mărci comerciale ale Becton, Dickinson and Company
 TaqMan® este marcă comercială înregistrată a Roche Molecular Systems, Inc.

Toate celelalte nume de produse, mărci comerciale și mărci comerciale înregistrate care pot apărea în acest document sunt deținute de proprietarii respectivi.

SIMBOLURI

SIMBOL	SEMNIȚAȚIE
R only	Doar pe bază de rețetă
	Producător
IVD	Dispozitiv medical pentru diagnosticare <i>in vitro</i>
	Reprezentanță autorizată în Comunitatea Europeană
REF	Număr de catalog
LOT	Cod lot
	Termen de valabilitate
	Limită de temperatură
	Limitare a umidității
	A nu se reutiliza
	Conține suficient pentru <n> (de) testări
	Consultați instrucțiunile de utilizare
	Atenție
	Riscuri biologice
CE	Marcaj CE

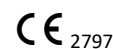


NeuMoDx Molecular, Inc.
1250 Eisenhower Place
Ann Arbor, MI 48108, USA

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



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



Asistență tehnică/Raportarea vigilanței: support@qiagen.com

Brevet: www.neumodx.com/patents