



Heinäkuu 2022

ipsogen[®] JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan turvallisuuden ja suorituskyvyn yhteenveto



Versio 2



In vitro -diagnostiikkaan

Käytettäväksi Rotor-Gene[®] Q MDx 5plex HRM -laitteen kanssa

Käytettäväksi *ipsogen*[®] JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan kanssa



0197



674623



QIAGEN, GmbH, QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, SAKSA



1124396FI

Turvallisuuden ja suorituskyvyn yhteenveto

Laitetunniste ja yleistä tietoa	
Nimi tai myyntinimi, mukaan lukien mallin numero tai versio	<i>ipsogen</i> ® JAK2 RGQ PCR Kit
Valmistaja (nimi ja osoite)	QIAGEN GmbH QIAGEN Strasse 1 Hilden 40724 Saksa
Laitteen yksilöllinen perustunniste (UDI-DI)	4053228RJAK2RGQ00000001RJ
Valmistajan yksittäinen rekisteröinti-numero (Single Registration Number, SRN), jos saatavilla	DE-MF-000004949

Lääketieteellisen laitteen nimistö	W01060299 Hankinnaisen geeni- tai kromosomimuunnoksen testit
Laitteen luokka	Luokka C
Vuosi, jolloin laite tuli EU:n markkinoille	<i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit (24) CE (tuotenumero 673623, versio 1), validi EU:n IVD-direktiivin 98/79/EY ja komission päätöksen 2010/227/EU (IVDD) mukaisesti, tuotiin EU:n markkinoille vuonna 2014.
Valtuutettu edustaja, jos saatavilla	Ei sovellu
Ilmoitettu tahojen yksittäinen tunnistenumero (Single Identification number, SIN)	TUV Rheinland; ilmoitettu tahon numero 0197
Laitteen käyttötarkoitus	
Käyttötarkoitus	<i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit on kvantitatiivinen in vitro -PCR-määritys, joka on tarkoitettu JAK2 V617F/G1849T -mutaation havaitsemiseen ja kvantifiointiin ihmisen perifeerisestä kokoverestä, jonka hyyttymisenestoon on käytetty 2K-EDTA-ainetta, eristetystä genomisesta DNA:sta. <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit -sarjalla saadut tulokset on tarkoitettu käytettäväksi epäillyn, Philadelphia (Ph) -kromosomin osalta negatiivisen myeloproliferatiivisen neoplasman (MPN) arvioinnin apuna ja molekulaaristen sairauksien seurannassa MPN-potilaille. Saatua

	<p>diagnostinen tulos on tulkittava yhdessä muiden kliinisten löydösten tai patologisten löydösten kanssa.</p>
<p>Käyttöaiheet ja kohderyhmät</p>	<p><i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit -sarja on tarkoitettu käytettäväksi sellaisten potilaiden tutkimiseen, joilla epäillään Philadelphia (Ph) -kromosomin osalta negatiivista myeloproliferatiivista neoplasmaa (MPN), sekä MPN-potilaiden molekulaaristen sairauksien seurantaan.</p>
<p>Vasta-aiheet ja/tai rajoitukset</p>	<p>Tämä sarja on tarkoitettu ammattikäyttöön.</p> <p>Tuotetta saavat käyttää vain asianmukaisesti opastetut, molekyylibiologian tekniikoihin koulutetut ja laitteen tekniikan tuntevat asiantuntijat. Laitteen toimenpide on tehtävä molekyylibiologisessa laboratorioympäristössä.</p> <p><i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit on tarkoitettu käytettäväksi vain yhdessä QIAGEN Rotor-Gene® Q MDx 5plex HRM -laitteen ja muiden hyväksytyjen työnkulun osien kanssa käyttöohjeen mukaisesti. <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit -sarja ei ole automaattinen laite. Analyysiä kuitenkin tukee erillinen automaattisen mutaatiokvantifikaation ohjelmisto.</p> <p><i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit -sarjaa on käytettävä käyttöohjeiden mukaisesti.</p> <p>Ota huomioon pakkauksen ja putkien etiketeissä ilmoitettut vanhenemispäivämäärät. Älä käytä vanhentuneita komponentteja.</p> <p>Kaikki <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan mukana toimitetut reagenssit on tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan muiden samaan sarjaan sisältyvien reagenssien kanssa. Mikäli tätä ohjetta ei noudateta, sillä saattaa olla vaikutusta suorituskykyyn.</p>

	<p><i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit -sarja on validoitu vain ihmisen 2K-EDTA:lla antikoaguloidun perifeerisen kokoveren analysointiin potilailta, joilla on diagnosoitu tai epäilty MPN.</p> <p><i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit -sarja on validoitu vain QIAsymphony DNA DSP Mini Kit -sarjan (tuotenumero 937236) tai QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit -sarjan (tuotenumero 61104) kanssa käytettäväksi.</p> <p><i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit -sarja on validoitu vain Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM -laitteella (PCR) ja QIAsymphony SP -laitteella (näytteen valmistelu) käytettäväksi.</p> <p>Tämän tuotteen off label -käyttö ja/tai osien muokkaaminen mitätöi QIAGENin vastuun.</p> <p>Saatu diagnostinen tulos on tulkittava yhdessä muiden kliinisten löydösten tai patologisten löydösten kanssa. Vaikka henkilöillä ei ole JAK2 V617F/G1849T -mutaatiota, hänellä saattaa silti olla muita JAK2-mutaatioita. Testistä saattaa tulla virheellisesti negatiivisia tuloksia, jos nukleotideissa 88504–88622 on muita mutaatioita.</p> <p>Käyttäjän vastuulla on validoida järjestelmän suorituskyky kaikissa niissä laboratorioissa käytetyissä menetelmissä, joita QIAGENin tekemät suorituskykytutkimukset eivät kata.</p>
<p>Laitteen kuvaus</p>	
<p>Laitteen kuvaus</p>	<p>a) Laitteen yleiskuvaus, mukaan lukien käyttötarkoitus ja kohdekäyttäjät</p> <p><i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit on kvantitatiivinen in vitro -PCR-määritys, joka on tarkoitettu JAK2 V617F/G1849T -mutaation havaitsemiseen ja</p>

kvantifiointiin ihmisen perifeerisestä kokoverestä, jonka hyytymisestä on käytetty 2K-EDTA-ainetta, eristetystä genomisesta DNA:sta.

ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit -sarjalla saadut tulokset on tarkoitettu käytettäväksi epäillyn, Philadelphia (Ph) -kromosomin osalta negatiivisen myeloproliferatiivisen neoplasman (MPN) arvioinnin apuna ja molekulaaristen sairauksien seurannassa MPN-potilailla. Saatu diagnostinen tulos on tulkittava yhdessä muiden kliinisten löydösten tai patologisten löydösten kanssa.

Tämä sarja on tarkoitettu ammattikäyttöön.

Tuotetta saavat käyttää vain asianmukaisesti opastetut, molekyylibiologian tekniikoihin koulutetut ja laitteen tekniikan tuntevat asiantuntijat. Laitteen toimenpide on tehtävä molekyylibiologisessa laboratorioympäristössä.

b) Määritysmenetelmän periaatteen tai laitteen toimintaperiaatteiden kuvaus;

ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit hyödyntää qPCR-oligonukleotidihydrolyysiperiaatetta yhdistettynä monistuksen refraktaariseen mutaatiojärjestelmään (Amplification Refractory Mutation System, ARMS), joka on yksinkertainen menetelmä yhden emäksen muutoksen sisältävien mutaatioiden (kutsutaan myös yksittäisen nukleotidin polymorfismiksi [Single Nucleotide Polymorphism, SNP]) havaitsemiseen. Polymeraasiketjureaktio käyttää alun perin etu- ja taka-alkkeita, jotka hybridisoituvat tiettyyn DNA-sekvenssiin tai kohdesekvenssiin sen monistamista varten. ARMS-tekniikka perustuu sekvenssispesifisten PCR-alkkeiden käyttöön, jotka mahdollistavat testin DNA:n monistamisen vain, kun kohdealleeli sisältyy näytteeseen. qPCR-oligonukleotidihydrolyysiperiaate perustuu väriaineeseen linkitettyyn oligonukleotidiin (kutsutaan myös koettimeksi), joka sisältyy

qPCR-seokseen. Tämä koetin, joka koostuu 5'-reportterivärillä merkitystä oligonukleotidista ja värjäämättömästä 3'-sammuttajasta, hybridisoituu kohdesekvenssiin PCR-tuotteessa. qPCR-analyysi hydrolyysikoettimilla hyödyntää *Thermus aquaticus* (Taq) -DNA-polymeraasin 5'→3'-eksonukleasiaktiivisuutta. Koettimen ollessa ehjä reportterivärin läheisyys sammuttajaan tukahduttaa reportterin fluoresenssin pääasiassa Förster-tyyppisellä energiansiirrolla. Jos kohdesekvenssi on PCR-ajossa läsnä, sekä etu- että taka-alkukeet kiinnittyvät koettimen molemmin puolin. DNA-polymeraasin 5'→3'-eksonukleasiaktiivisuus leikkaa koettimen reportterin ja sammuttajan välistä, mikä aiheuttaa reportterin fluoresenssiemission. Tämä prosessi tapahtuu jokaisessa sykissä eikä se häiritse tuotteen eksponentiaalista kertymistä. Siksi fluoresenssin lisääntyminen on suoraan suhteessa kohteen monistumiseen PCR:n aikana. qPCR-tekniikkaa käytettäessä kynnyksiarvon ylittävän signaalin tunnistamiseen tarvittavien PCR-sykliden määrä eli vaihduntapiste (Crossing point, Cp) tai syklien kynnyksiarvo (Cycle Threshold, Ct) on suoraan verrannollinen reaktion alussa olevan kohteen määrään.

c) Perustelu tuotteen luokitteluksi laitteeksi ja laitteen riskiluokka (ote viranomaisvaatimusten mukaisesta strategia-asiakirjasta);

ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit on reagenssisarja, jota käytetään yhdessä real-time PCR -laitteen (QIAGEN Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM -laite) kanssa tutkimaan ihmisperäisiä näytteitä, jotta saataisiin tietoa patologisesta prosessista tai tilasta (PH(-) MPN:n arvioinnin ja molekulaarisen vasteen seurannan apuna). Siten tuote noudattaa IVDMD:n määritelmää, kuten IVDR:ssä on todettu. JAK2 V617F -mutaatio on osa diagnoosialgoritmia ja voi olla myös myeloproliferatiivisten neoplasmien (MPN), joita ovat itsenäinen polysytemia (Polycythemia Vera, PV), primaari myelofibroosi (Primary Myelofibrosis, PMF) ja essentiaalinen

trombosytopenia (Essential Thrombocythemia, ET), seurantabiomarkkeri. Siten tuotteen riskiluokka on C IVDR:n mukaan.

d) Laitteen osien kuvaus.

ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit sisältää seuraavat osat:

Materiaalinumero	Komponentin nimi/kuvaus	Sarjakohtainen määrä putkien lukumääränä (tilavuus)
1073859	JAK2 MT -reaktioeos Oligonukleotidit mutatoituneen (Mutant, MT) alleelin havaitsemiseen ja sisäiseen kontrolliin, PCR-puskuri, MgCl ₂ , dNTPs <i>Reaktioeosiin kuuluva sisäistä monistamiskontrollia käytetään qPCR:n estymisen valvomiseen ja sulkemaan pois PCR-reaktion epäonnistumisen mahdollisuus, jos tulokset ovat negatiivisia.</i>	1 (1010µl)
1073856	JAK2 WT -reaktioeos Oligonukleotidit villityypin (Wild-Type, WT) alleelin havaitsemiseen ja sisäiseen kontrolliin, PCR-puskuri, MgCl ₂ , dNTPs <i>Reaktioeosiin kuuluva sisäistä monistamiskontrollia käytetään qPCR:n estymisen valvomiseen ja sulkemaan pois PCR-reaktion epäonnistumisen mahdollisuus, jos tulokset ovat negatiivisia.</i>	1 (1010µl)
1073892	Taq DNA -polymeraasi (<i>HotStarTaq</i> [®] 5 yksikköä/µl)	1 (85µl)
1073865	JAK2 WT -kontrolli (100 % villityypin alleeli) (Solulinjan DNA:ta, jossa 100-prosenttinen villityypin alleeli, monistamiskontrolli)	1 (33µl)
1073862	JAK2-mutanttikontrolli (100 % V617F-alleeli) (Solulinjan DNA:ta, jossa 100-prosenttinen V617F-alleeli, monistamiskontrolli)	1 (33µl)

Taulukko jatkuu seuraavalla sivulla

Taulukko jatkuu edelliseltä sivulta

Materialinumero	Komponentin nimi/kuvaus	Sarjakohtainen määrä putkien lukumääränä (tilavuus)
1095204.1–.4 (JAK2 WT - kvantifiointistandardien joukko: QS1–QS4)	JAK2 WT -kvantifiointistandardi 1 (5 x 10 ¹ villityyppikopiota / 5 µl)	1 (20 µl)
	JAK2 WT -kvantifiointistandardi 2 (5 x 10 ² villityyppikopiota / 5 µl)	1 (20 µl)
	JAK2 WT -kvantifiointistandardi 3 (5 x 10 ³ villityyppikopiota / 5 µl)	1 (20 µl)
	JAK2 WT -kvantifiointistandardi 4 (5 x 10 ⁴ villityyppikopiota / 5 µl)	1 (20 µl)
1095205.1–.4 (JAK2 MT- kvantifiointistandardien joukko: QS1–QS4)	JAK2 MT -kvantifiointistandardi 1 (5 x 10 ¹ V617F-kopiota / 5 µl)	1 (20 µl)
	JAK2 MT -kvantifiointistandardi 2 (5 x 10 ² V617F-kopiota / 5 µl)	1 (20 µl)
	JAK2 MT -kvantifiointistandardi 3 (5 x 10 ³ V617F-kopiota / 5 µl)	1 (20 µl)
	JAK2 MT -kvantifiointistandardi 4 (5 x 10 ⁴ V617F-kopiota / 5 µl)	1 (20 µl)
1067627	Vettä mallittamaan kontrolliin (NTC) (nukleasiton vesi)	1 (1,9 ml)
1073894	TE (This EDTA) -puskuri näytteen laimennukseen	1 (1,9 ml)

JAK2 MT -kvantifiointistandardit (QS1–QS4) ovat sarjalaimennuksia plasmideista, joissa on V617F-alleelisekvenssi.

JAK2 WT -kvantifiointistandardit (QS1–QS4) ovat sarjalaimennuksia plasmideista, joissa on WT-alleelisekvenssi.

e) Kuvaus laitteen mukana tulleista näytteenotto- ja kuljetusmateriaaleista;

Laitteen mukana ei toimiteta näytteenotto- tai kuljetusmateriaaleja.

f) Automaattisten määrittysten laitteet: kuvaus asianomaisista määrittysominaisuuksista tai erillisistä määrittysistä;

ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit ei ole automaattinen määrittys. Analyysiä kuitenkin tukee erillinen ohjelmisto.

g) Automaattiset määrittymiset: kuvaus asianomaisista välineominaisuuksista tai erillisistä välineistä;

ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit ei ole automaattinen määrittys. Analyysiä kuitenkin tukee erillinen ohjelmisto.

h) Kuvaus laitteen kanssa käytettävästä ohjelmistosta;

ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit on tarkoitettu käytettäväksi vain yhdessä QIAGEN Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM -laitteen ja muiden hyväksytyjen työnkulun osien kanssa käyttöohjeen mukaisesti. *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit -sarja ei ole automaattinen laite. Analyysiä kuitenkin tukee erillinen ohjelmisto: Rotor-Gene AssayManager® -ohjelmistoversio 2.1.x ($x \geq 0$), ja Rotor-Gene AssayManager Gamma Plug-in -versio 1.0.x ($x \geq 0$) sekä *ipsogen* _JAK2_blood_CE_IVDR Assay Profile (AP_ *ipsogen* _JAK2_blood_CE_IVDR_V2_0_x.iap ($x \geq 1$)).

i) Kuvaus tai täydellinen luettelo laitteen eri kokoonpanoista tai varianteista, jotka on tarkoitettu markkinoille tuotaviksi;

ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit (674623) -sarjasta ei parhaillaan ole varianttia, joka on suunniteltu kaupallistettavaksi Euroopan unionissa.

j) Kuvaus laitteen lisävarusteista, muista laitteista ja muista tuotteista, jotka eivät ole laitteita, jotka on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä laitteen kanssa.

ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit -sarjalle ei parhaillaan ole suunniteltu lisävarusteita. Tämä sarja on käyttövalmis reagenssien sarja.

ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan käyttäjillä on oltava seuraavat pakolliset laitteet ja materiaalit, joita ei toimiteta tämän sarjan kanssa, jotta he voivat suorittaa koko työnkulun:

- Tarvikkeet ja reagenssit manuaaliseen DNA:n eristämiseen
 - QIAamp® DSP DNA Blood Mini Kit -sarja (tuotenumero 61104)
 - Etanolia (96–100 %)
Huomautus: älä käytä denaturoitua alkoholia, koska se sisältää muita aineita, kuten metanolia tai metyylietyyliketonia.
- Tarvikkeet ja reagenssit automaattiseen DNA:n eristämiseen
 - QIASymphony DSP DNA Mini Kit -sarja (tuoteno 937236)
 - Sample Prep Cartridges, 8-well (tuoteno 997002)
 - 8-Rod Covers (tuoteno 997004)
 - Filter-Tips, 1500 µl (tuoteno 997024)
 - Filter-Tips, 200 µl (tuoteno 990332)
 - Elution Microtubes CL (tuoteno 19588)
 - Tip disposal bags (tuoteno 9013395)
 - Micro tubes 2.0 ml Type H (Sarstedt®, tuoteno 72.694, www.sarstedt.com)
- PCR-tarvikkeet ja -reagenssit
 - Nukleaasittomia aerosolisuojattuja steriilejä PCR-pipettikärkiä, joissa on hydrofobinen suodatin
 - 1,5 ml:n tai 2,0 ml:n nukleaasittomia PCR-putkia

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Strip Tubes and Caps, 0.1 ml, Rotor-Gene Q -laitetta varten (tuotenumero 981103 tai 981106) ○ Jäätä ● Laitteet <ul style="list-style-type: none"> ○ Säädetäviä pipettejä, * jotka on tarkoitettu PCR:ään (1–10 µl; 10–100 µl; 100 – 1 000 µl) ○ Kertakäyttökäsineitä ○ Vortex-sekoitin ○ Lämmitin näytteiden 56 °C:ssa tapahtuvaa lyysiä varten ○ Pöytämallinen sentrifugi*, jossa on roottori 0,5/1,5/2,0 ml:n reaktioputkia varten (ja joka kykenee saavuttamaan nopeuden 13 000–14 000 rpm) ○ Spektrofotometri* ● Laite näytteen valmisteluun <ul style="list-style-type: none"> ○ QIASymphony SP -laite (tuotenumero 9001297), ohjelmistoversio 4.0 tai uudempi, sekä laitteen mukana toimitetut tarvikkeet, mukaan lukien Blood_200_V7_DSP-protokolla (tai myöhempi versio) ○ Tube Insert 3B (tuki, 2,0 ml v2, näyteteline) (24), Qsym, tuotenumero 9242083) ● Real-time PCR -välineet <ul style="list-style-type: none"> ○ Real-time PCR -laite*: Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM Platform (tuoteno 9002032) tai Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM System (tuoteno 9002033) sekä toimitetut lisävarusteet
--	---

* Varmista ennen käyttöä, että laitteet on tarkistettu ja kalibroitu valmistajan suositusten mukaan.

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Asennettu Rotor-Gene AssayManager® -ohjelmiston versio 2.1.x ($x \geq 0$) ○ Asennettu Rotor-Gene AssayManager Gamma Plug-in -versio 1.0.x ($x \geq 0$) ○ Tuotu ipsogen_JAK2_blood_CE_IVDR-määritysprofiili (AP_ipsogen_JAK2_blood_CE_IVDR_V2_2_x.iap ($x \geq 1$))
<p>Viittaus laitteen aiempiin sukupolviin tai variantteihin (tarpeen mukaan) ja kuvaus eroista</p>	<p><i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit (24) CE (tuotenumero 673623, versio 1), validi EU:n IVD-direktiivin 98/79/EY ja komission päätöksen 2010/227/EU (IVDD) mukaisesti, tuotiin EU:n markkinoille vuonna 2014.</p> <p><i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit (tuotenumero 674623) on versio 2, jonka in vitro -diagnostisten laitteiden säädöksen EU/2017/746 (IVDR) noudatus on varmistettu erityisellä ohjelmalla.</p> <p>Molempien sarjojen 673623 ja 674623 osat ovat identtiset ja molemmat sarjat ovat teknisesti identtisiä ohjelmiston avustamassa analyysissä automaattisessa mutaation kvantifiointissa. <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan, tuotenumero 674623, erillinen määritysprofiili on luotu olemassa olevan <i>ipsogen</i>® JAK2 RGQ PCR Kit (24) CE -sarjan, tuotenumero 673623, version perusteella.</p> <p>Verrattuna <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit (24) CE -sarjan (tuotenumero 673623) käyttöohjeisiin, <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit (tuotenumero 674623) -sarjan käyttöohjeissa on seuraavat parannukset IVDR-vaatimusten noudattamista varten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Käyttötarkoitus ja kohdekäyttäjä tarkemmin määriteltynä ● Protokollat on järjestetty uudelleen ja niihin on lisätty lisäohjeita ja kuvia ymmärryksen parantamiseksi

	<ul style="list-style-type: none"> ● Genomisen DNA:n stabiiliutta ja käytön aikaista stabiiliutta koskevat väitteet on päivitetty ● Suorituskykyominaisuudet on päivitetty ja niihin on lisätty lisätietoja (analyttisiä ja kliinisiä) ● Viittaus turvallisuus- ja suorituskyvyn yhteenvedoon on lisätty <p>Symbolit on päivitetty ja niihin on lisätty lisämerkintöjä.</p>
<p>Kuvaus lisävarusteista, jotka on tarkoitettu käytettäväksi laitteen kanssa (tarpeen mukaan)</p>	<p>Ei sovellu.</p>
<p>Kuvaus muista laitteista ja tuotteista, jotka on tarkoitettu käytettäväksi laitteen kanssa (tarpeen mukaan)</p>	<p><i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit -sarjalle ei parhaillaan ole suunniteltu lisävarusteita. Tämä sarja on käyttövalmis reagenssien sarja.</p> <p><i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan käyttäjillä on oltava seuraavat pakolliset laitteet ja materiaalit, joita ei toimiteta tämän sarjan kanssa, jotta he voivat suorittaa koko yönkulun:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Tarvikkeet ja reagenssit manuaaliseen DNA:n eristämiseen <ul style="list-style-type: none"> ○ QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit -sarja (tuotenumero 61104) ○ Etanolia (96–100 %) <p>Huomautus: älä käytä denaturoitua alkoholia, koska se sisältää muita aineita, kuten metanolia tai metyylietyyliketonia.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ● Tarvikkeet ja reagenssit automaattiseen DNA:n eristämiseen <ul style="list-style-type: none"> ○ QIASymphony DSP DNA Mini Kit -sarja (tuotenro 937236) ○ Sample Prep Cartridges, 8-well (tuotenro 997002) ○ 8-Rod Covers (tuotenro 997004) ○ Filter-Tips, 1500 µl (tuotenro 997024) ○ Filter-Tips, 200 µl (tuotenro 990332) ○ Elution Microtubes CL (tuotenro 19588) ○ Tip disposal bags (tuotenro 9013395) ○ Micro tubes 2.0 ml Type H (Sarstedt, tuotenro 72.694, www.sarstedt.com) ● PCR-tarvikkeet ja -reagenssit <ul style="list-style-type: none"> ○ Nukleasittomia aerosolisuojattuja steriilejä PCR-pipettikärkiä, joissa on hydrofobinen suodatin ○ 1,5 ml:n tai 2,0 ml:n nukleasittomia PCR-putkia ○ Strip Tubes and Caps, 0.1 ml, Rotor-Gene Q -laitetta varten (tuotenumero 981103 tai 981106) ○ Jäätä ● Laitteet <ul style="list-style-type: none"> ○ Säädettäviä pipettejä, * jotka on tarkoitettu PCR:ään (1–10 µl; 10–100 µl; 100 – 1 000 µl) ○ Kertakäyttökäsitteitä ○ Vortex-sekoitin ○ Lämmitin näytteiden 56 °C:ssa tapahtuvaa lyysiä varten
--	--

* Varmista ennen käyttöä, että laitteet on tarkistettu ja kalibroitu valmistajan suositusten mukaan.

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Pöytämallinen sentrifugi*, jossa on roottori 0,5/1,5/2,0 ml:n reaktioputkia varten (ja joka kykenee saavuttamaan nopeuden 13 000–14 000 rpm) ○ Spektrofotometri* ● Laite näytteen valmisteluun <ul style="list-style-type: none"> ○ QIASymphony SP -laite (tuotenumero 9001297), ohjelmistoversio 4.0 tai uudempi, sekä laitteen mukana toimitetut tarvikkeet, mukaan lukien Blood_200_V7_DSP-protokolla (tai myöhempi versio) ○ Tube Insert 3B (tuki, 2,0 ml v2, näyteteline) (24), Qsym, tuotenumero 9242083) ● Real-time PCR -välineet <ul style="list-style-type: none"> ○ Real-time PCR -laite*: Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM Platform (tuotenro 9002032) tai Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM System (tuotenro 9002033) sekä toimitetut lisävarusteet ○ Asennettu Rotor-Gene AssayManager -ohjelmiston versio 2.1.x ($x \geq 0$) ○ Asennettu Rotor-Gene AssayManager Gamma Plug-in -versio 1.0.x ($x \geq 0$) ○ Tuotu ipsogen_JAK2_blood_CE_IVDR-määritysprofili (AP_ipsogen_JAK2_blood_CE_IVDR_V2_2_x.iap ($x \geq 1$))
--	--

* Varmista ennen käyttöä, että laitteet on tarkistettu ja kalibroitu valmistajan suositusten mukaan.

Standardiavuittaus

Käytetyt harmonisoidut standardit ja yleiset määräykset (Common Specifications, CS)

IVDR:n alaisena ei ole harmonisoituja standardeja. Seuraavassa taulukossa on esitetty standardit, joita on käytetty *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan kehityksessä.

Standardin nimi	Standardin otsikko
EN ISO 13485:2016	Medical devices - Quality management systems - Requirements for regulatory purposes (Terveydenhuollon laitteet ja tarvikkeet – Laadunhallintajärjestelmät – Vaatimukset viranomaismääräyksiä varten) (ISO 13485:2016)
EN ISO 14971:2019	Medical devices - Application of risk to medical devices (Lääkinnälliset laitteet – Riskinhallinnan soveltaminen lääikinnällisiin laitteisiin)
EN ISO 15223-1:2016	Medical devices - Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied - Part 1: General requirements (Lääkinnälliset laitteet – Lääkinnällisten laitteiden merkinnöissä, etiketeissä ja tiedoissa käytetyt symbolit – Osa 1: Yleiset vaatimukset)
EN ISO 18113-1:2011	In vitro diagnostic medical devices - Information supplied by the manufacturer (labelling) - Part 1: Terms, definitions and general requirements (In vitro -diagnostiset terveydenhuollon laitteet ja tarvikkeet – Valmistajan toimittamat tiedot (merkintä) – Osa 1: Termit, määritelmät ja yleiset vaatimukset)
EN ISO 18113-2:2011	In vitro diagnostic medical devices - Information supplied by the manufacturer (labelling) - Part 2: In vitro diagnostic reagents for professional use (In vitro -diagnostiset terveydenhuollon laitteet ja tarvikkeet – Valmistajan toimittamat tiedot (merkintä) – Osa 2: Ammattikäyttöön tarkoitetut in vitro -diagnostiset reagenssit)
EN ISO 23640:2015	In vitro diagnostic medical devices - Evaluation of stability of in vitro diagnostic reagents (In vitro -diagnostiset terveydenhuollon laitteet ja tarvikkeet – In vitro -diagnostisten reagenssien stabiiliuden arviointi) (ISO 23640:2011)
EN 62304:2006	Medical device software - Software life-cycle processes (Lääkinnällisten laitteiden ohjelmisto – Ohjelmiston elinkaari prosessit) (IEC 62304:2006)
EN 62366:2008	Medical devices - Application of usability engineering to medical devices (Lääkinnälliset laitteet – Käytettävyyssuunnittelun käyttö lääikinnällisiin laitteisiin) (IEC 62366:2007)

Yhteenveto suorituskyvyn arvioinnista ja markkinoille tulon jälkeisestä suorituskyvyn seurannasta

Yhteenveto suorituskyvyn arvioinnista ja markkinoille tulon jälkeisestä suorituskyvyn seurannasta

Suorituskyvyn arviointi vahvistaa *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan tieteellisen validiuden, analyttisen suorituskyvyn ja tarvittaessa kliinisen suorituskyvyn, jotta mahdollistetaan jäsentynyt ja läpinäkyvä prosessi, joka tuottaa luotettavia tietoja ja vakaita tutkimuksia.

Tieteellisen validiuden arviointi perustui systemaattiseen kirjallisuuskatsaukseen, *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit -sarjaan liittyvien saatavilla olevien / noudettujen / uusien tietojen arviointiin ja sarjan aiottuun käyttötarkoitukseen ja yhdenmukaisiin asiantuntijamielipiteisiin kansainvälisistä ohjeista. Tässä esitetyt tiedot osoittavat *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan tieteellisen validiuden käyttötarkoituksessaan.

Analyttinen suorituskyky osoitettiin sellaisten tutkimusten perusteella, joissa saavutettiin pyydetty suorituskykyindikaattorit: Tyhjän raja (Limit of Blank, LoB), havaitsemisraja (Limit of Detection, LoD) ja kvantitointiraja (Limit of Quantitation, LoQ), tarkkuus (toistettavuus ja uusittavuus), lineaarisuus, häiritsevät aineet, ristikontaminaatio, PCR:n tarkkuus ja WHO JAK2 -paneelin 16/120 testaus (yhdenmukaisuus, todenmukaisuus ja virheettömyys), mittausalue, näytteen stabiilius/käsittely, DNA:n kvantifioinnin hyväksyntäkriteerit, manuaalisen ja automaattisen eristyksen vertailu, käytettävyyden tarkistus, keinotekoisten näytteiden käyttö ja määritysprofiilin tarkistus. Näiden lähteiden arviointi osoitti, että *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan analyttinen suorituskyky on riittävä sen käyttötarkoitukseen nähden ja varmistaa käyttötarkoituksen mukaisen turvallisen käytön käyttäjälle ja potilasryhmälle.

Kliininen suorituskyky osoitettiin systemaattisella kirjallisuuskatsauksella, virheettömyyden/yhdenmukaisuuden osoittavilla kliinisillä suorituskykyindikaattorien kliinisillä suorituskykytutkimuksilla: PPV, NPV, diagnostinen herkkyys, spesifisyys, todennäköisyysuhde käyttämällä kliinisen suorituskykytutkimuksen tietoja sekä PPA ja NPA käyttämällä analyttisen virheettömyystutkimuksen ja kliinisen suorituskykytutkimuksen tietoja. Myös rutiinomaisesta diagnostisesta testauksesta saatu kokemus arvioitiin. Näiden lähteiden arviointi osoitti, että *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan kliininen suorituskyky on riittävä sen käyttötarkoitukseen nähden ja varmistaa käyttötarkoituksen mukaisen turvallisen käytön käyttäjälle ja potilasryhmälle.

Markkinoille tulon arviointijärjestelmä pyrkii vahvistamaan *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan turvallisuuden, suorituskyvyn ja tieteellisen validiuden koko sen odotetun käyttöiän ajan, jotta voidaan varmistaa jatkuva hyöty-/riskisuhteen hyväksyttävyyden ja havaita ilmaantuvia riskejä faktuaalisten todisteiden perusteella sekä määrittää, käyttää ja arvioida ennaltaehkäiseviä ja korjaavia toimenpiteitä.

Markkinoille tulon jälkeinen suorituskykyseuranta pyrkii vahvistamaan *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit - suorituskyvyn ja tieteellisen validiuden laitteen koko odotetun käyttöiän ajan, jotta voidaan varmistaa jatkuva hyöty-/riskisuhteen hyväksyttävyyden ja havaita ilmaantuvia riskejä faktuaalisten todisteiden perusteella.

Tarkoituksena on varmistaa kliininen turvallisuus ja suorituskyky odotetun käyttöiän aikana, tunnistaa aiemmin tuntemattomia riskejä tai rajoituksia suorituskyvyssä sekä vasta-aiheita, tunnistaa ja analysoida ilmeneviä riskejä faktuaalisten todisteiden perusteella, varmistaa kliinisten todisteiden ja hyöty-riski-suhteen jatkuva hyväksyttävyyden sekä tunnistaa mahdollisesti systemaattista väärinkäyttöä keräämällä seuraavia markkinoille tulon jälkeisiä suorituskyvyn seurantatietoja.

Trendeihin liittyvää kliinistä kokemusta kerätään markkinoille tulon jälkeisten tutkimusten tiedoista (yrityksen sponsoroimat tai tutkijan käynnistämät) sekä potilasrekistereistä Real World Data and Evidence (RWD/RWE) tarpeen mukaan.

Palautetta käyttäjiltä (terveydenhuollon ammattilaisilta, kliinisiltä mielipidejohtajilta ja laboratorioammattilaisilta) ja jälleenmyyjiltä ja maahantuojilta kyselyistä, julkaistuja tietoja käyttäjäperspektiiveistä sekä myynnistä ja koulutuksesta.

Tieteellisen kirjallisuuden arviointi laitteen ja samanlaisten tai vastaavien laitteiden kirjallisuushaun jälkeen, uudet tekniset tai lääketieteelliset ohjeet.

Tietoa teknisistä tai erikoistuneista tietueista, rekistereistä ja tapausraporteista QIAGENIN tarkistamana ja arvioimana.

Epidemiologiset tutkimukset observationaalisina markkinoille tulon jälkeisinä tutkimuksina tarkoituksena kerätä tietoa laitteen suorituskyvystä.

Markkinoille tulon jälkeinen suorituskykyseuranta päivitetään joka vuosi uusilla tiedoilla ja tuloksilla, markkinoille tulon jälkeisillä tutkimuksilla, viittauksilla asianmukaisiin yleisiin määrittämiin harmonisoiduista standardeista ja relevanteilla markkinoille tulon jälkeisillä suorituskykyseurannan ohjeilla.

Esimääritetyt tulokset voivat käynnistää lisätehtäviä ja -toimintoja. Esimääritetyt markkinoille tulon jälkeisen suorituskykyseurannan toimintojen käynnistimet perustuvat niiden vaikutukseen tuoteväitteisiin ja hyöty-riski-suhteeseen ja voivat sisältää asiakasreklamaatioita, julkaisuista peräisin olevia tietoja, ulkoisia laadunarviointiohjelmia ja muita rekistereitä.

**Yhteenveto
analyttisistä
suorituskyvystä**

Tyhjän raja

Tyhjän raja (Limit of Blank, LOB) määritettiin CLSI/NCCLS EP17-A2 -standardin mukaisesti 30 terveeltä luovuttajalta otetuista kokoverinäytteistä, joiden JAK2-tila oli villityyppinen (Wild-Type, WT), määrittäessä käytettiin kolmea reagenssierää (120 mittaus/erä).

LOB-tulosten yhteenveto

	Mitattu LOB	Tyhjän lopullinen raja
Erä 1	0 %	
Erä 2	0 %	0 %
Erä 3	0 %	

Tämä vastaa normaalin populaation odotettua arvoa käytettäessä *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit -sarjaa.

Havaitsemisraja

Havaitsemisraja (Limit of detection, LOD, tai analyttinen herkkyys) määritettiin Probit approach -menetelmällä, joka on kuvattu standardissa CLSI/NCCLS EP17-A2. Tässä tutkimuksessa analysoitiin kuusi heikon tason mutaatiota kolmesta erillisestä näytteestä (MPN-kokoveri-DNA lisättynä villityypin [wild-type, WT] kokoveri-DNA:han) kolmella erällä, 60 mittauksella per näyte ja per mutaatio. Saadut tulokset osoittivat analyttisen herkkyyden olevan 0,042 % JAK2 V617F -mutaation osalta.

LOD-tulosten yhteenveto

	Mitattu LOD	Lopullinen havaitsemisraja
Erä 1	0,041 %	
Erä 2	0,029 %	0,042 %
Erä 3	0,042 %	

Kvantitointiraja

Kvantitointirajan (Limit of Quantitation, LOQ) määrittely ja määrittäminen perustuu CLSI/NCCLS EP17-A2 -ohjeeseen. LoQ määritettiin matalimmaksi JAK2 V617F -mutaatioprosenttitasoksi, joka voidaan tarkasti erottaa *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan LoD:n rajoissa niin, että luottamusväli on 95 % (riski $\alpha = 0,05$). Tietoja yhden tutkimuslaitoksen toistettavuustutkimuksessa käytettiin *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan LoQ:n laskennassa. Saadut tulokset osoittivat LoQ:n olevan 0,233 % JAK2 V617F -mutaation osalta.

Molekulaarisen sairauden seurannan kontekstissa tämä tarkoittaa, että jos mitattu JAK2 V617F -mutaatioprosentti on alle 0,233 % tietyssä aikana, JAK2 V617F -alleelikuorman vähenemistä ei voida luotettavasti kvantifioida seuraavassa aikapisteessä.

Lineaarisuus

MPN-potilaiden JAK2-mutaation kvantifioinnin lineaarisuus arvioitiin CLSI/NCCLS EP06AE -standardin mukaisesti yhdellä *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan erällä ja testaamalla 11 mutaatiotasoa viidestä eri DNA-syötteestä. JAK2-mutaatiotaakan kvantifiointi MPN-näytteistä on lineaarista; ts. *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit kykenee kvantifioimaan näytteet LOD-arvosta 100-prosenttiseen mutaatioon, joka vastaa kohdepopulaation odotusarvoja, kunhan kvantifioidun näytteen pitoisuus on lähellä pitoisuutta 10 ng/ μ l (välillä 5–20 ng/ μ l).

Toistettavuus ja uusittavuus

Yhdessä tutkimuslaitoksessa tehdyn tarkkuustutkimuksen malli täyttää CLSI/NCCLS EP5-A3 -standardin vaatimukset. Testaus tehtiin 11 mutaatiotasolla, välillä 0,07–72,67 %, käyttämällä MPN-potilaalta otetulle kliiniselle näytteelle tehtyä laimennussarjaa. Kolme käyttäjää teki 108 mittausta jokaiselle mutaatiotasolle 27 päivän aikana (kaksi replikaattia joka ajossa ja kaksi ajoa päivässä) käyttämällä kolmea *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan erää ja kolmea Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM -laitetta. 100 %:n tason tarkkuus osoitetaan vertaamalla sitä 72,67 %:n tasolle määritettyyn tarkkuuteen perustuen trendianalyysiin, joita tukevat MUTZ-8-solinjan DNA:sta koostuvasta 100 %:n JAK2 V617F -näytteestä saadut lisätiedot (38 mittausta).

Tarkkuustulokset: toistettavuus (yhden tutkimuslaitoksen tutkimus)

Näyte	Keskimääräinen JAK2-mutaatioprosentti	SD _{R+}	SD _{RUN++}	SD _{YHT++}	CV _{YHT}
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: keskihajonta

R+: Toistettavuus.

RUN++: Ajojen välinen tarkkuus.

YHT+++ : Kokonaistarkkuus (mukaan lukien laitteiden, käyttäjien ja erien välinen tarkkuus).
CV_{YHT}: Kokonaistarkkuuden variaatiokerroin prosentteina.
ND: ei määritetty

Laboratorion välisen tarkkuustutkimuksen malli täyttää CLSI/NCCLS EP5-A3 -standardin vaatimukset. Tutkimukseen osallistui neljä tutkimuslaitosta (Ranskassa, Saksassa ja kaksi laitosta Yhdysvalloissa). Testaus tehtiin seitsemällä mutaatiotasolla, välillä 1,21–67,64 %, käyttäen laimennoksia terveiltä luovuttajilta saaduista MUTZ-8-solulinjan kokoverinäytteistä (eli keinotekoisia näytteitä). Jokaisessa laitoksessa tehtiin kolme DNA:n eristystä käyttämällä QIASymphony SP -laitetta ja yksilöllistä QIASymphony DSP DNA Mini Kit -sarjan erää. Jokainen DNA:n eristys testattiin kahdeksassa qPCR-ajossa (kaksi ajoa päivää ja laitosta kohti neljänä ei-peräkkäisenä päivänä) käyttämällä yksilöllistä *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit -sarjaa, jolloin saatiin 96 odotettua mittausta näytettä kohti kaikissa laitoksissa.

L2-näyte hylättiin yhdessä eristysajossa, jolloin qPCR-testejä oli yhteensä 88, ei 96. Lisäksi yksi qPCR-ajo oli virheellinen, josta seurasi kolme virheellistä testiä kaikille näytteille (poikkeuksena L2, eli 2 virheellistä tulosta). Lisäksi L7-näyte oli virheellinen yhdessä qPCR-ajossa ja L4 oli virheellinen kahdessa qPCR-ajossa, jolloin tuloksena oli 2 virheellistä testiä lisää.

100 %:n tason tarkkuus osoitetaan vertaamalla sitä 67,64 %:n tasolle määritettyyn tarkkuuteen perustuen trendianalyysiin, joita tukevat MUTZ-8-solulinjan DNA:sta koostuvasta 100 %:n JAK2 V617F -näytteestä saadut lisätiedot (38 mittausta).

Tarkkuustulokset: uusittavuus (laboratorioiden välinen tutkimus)

Näyte	Testejä yhteensä	Virheellisiä testejä yhteensä	JAK2%MT-keskiarvo	Ajon sisäinen, SD, %CV	Ajojen välinen päivässä, SD, %CV	Päivien välillä, SD, %CV	Tutkimuspaikkojen välillä, SD, %CV	Yhteensä, SD, %CV
L0	Ei oleellinen	Ei oleellinen	100	Ei oleellinen	Ei oleellinen	Ei oleellinen	Ei oleellinen	≤ 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-mutaatioprosentti; **SD:** keskihajonta; **CV:** variaatiokerroin prosentteina; **N/A:** Ei sovellu.

Lisäksi tehtiin laboratorioiden välinen tutkimus kolmessa tutkimuslaitoksessa (yksi Euroopassa ja kaksi Yhdysvalloissa). Tutkimuksessa käytettiin neljää MPN-potilailta otettua kokoverinäytettä (eli kliinisiä näytteitä). Jokaisessa tutkimuslaitoksessa tehtiin kolme DNA:n eristämisajoa. Jokainen DNA:n eristys testattiin 12 qPCR-ajossa (yksi replikaatti kohti ajoa ja kohti näytettä, kaksi ajoa kohti päivää ja kohti käyttäjää jokaisessa laitoksessa – jokaisessa laitoksessa tutkimukseen osallistui kaksi käyttäjää kolmen ei-peräkkäisen päivän aikana) käyttämällä yhtä Rotor-Gene Q MDx -laitetta ja yhtä *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan erää. Jokaisesta näytteestä saatiin 36 mittausta.

Laboratorioiden välisen lisätutkimuksen tulokset

Näyte	N	JAK2%MT-keskiarvo	Ajon sisäinen, SD, %CV	Ajojen välinen päivässä, SD, %CV	Päivien välinen, SD, %CV	Laitosten välinen, SD, %CV	Yhteensä, SD, %CV
Näyte 1	36	95,19	0,995, 1,04	0,000, 0,00	0,541, 0,57	0,000, 0,00	1,130, 1,19
Näyte 2	36	22,83	3,988; 17,47	0,000, 0,00	1,707; 7,48	1,552, 6,80	4,501; 19,72
Näyte 3	36	14,44	2,257; 15,63	1,398, 9,68	0,000; 0,00	1,422, 9,84	2,890; 20,01
Näyte 4	36	4,03	0,186, 4,63	0,835, 20,74	0,000; 0,00	0,608, 15,09	0,922; 22,91

JAK2% MT -keskiarvo: JAK2-mutaatioprosentti; **N:** mittausten lukumäärä; **SD:** keskihajonta; **CV:** variaatiokerroin prosentteina.

Häiritsevät aineet

Tutkimusjärjestely täyttää NCCLS-standardin EP7-A3 vaatimukset häiritsevien aineiden testaamisesta kliinisessä kemiassa. Seuraavat 19 verinäytteissä mahdollisesti olevaa ainetta valittiin niiden PCR-vaikutuksen tutkimiseksi: busulfaani, sitalopraamihydrobromidi, paroksetiinihydrokloridihemihydraatti, sertraliinihydrokloridi, fluoksetiinihydrokloridi, asetaminofeeni (parasetamoli), konjugoitumaton bilirubiini, kalium-2K-EDTA ja -3K-EDTA, natrium-EDTA, hemoglobiini (ihmisen), triglyseridit, lisinopriilidehydraatti, hydroksiurea, asetyylisalisyylihappo, salisyylihappo, tiotepa, anagrelidi, alfa-2b-interferoni.

Myös DNA:n eristysprosessin aineita arvioitiin (QIA Symphony DSP DNA Blood Mini Kit -sarjan QSL1, QSB1, QSW1, QSW2 ja PK, QIAGEN-proteasi, etanoli, QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit -sarjan AW1 ja AW2).

Saaduissa tuloksissa ei näkynyt häiritsevää vaikutusta näistä aineista.

Häiritsevät aineet

Testattu aine	Testattu pitoisuus
Konjugoitumaton bilirubiini	150,3 µg/ml
Hemoglobiini (ihmisen)	2 000 µg/ml
Triglyseridit	30 000 µg/ml
Busulfaani	38,4 µg/ml
Sitalopraamihydrobromidi	0,75 µg/ml
Paroksetiinihydrokloridihemihydraatti	1,14 µg/ml
Sertraliinihydrokloridi	0,67 µg/ml
Fluoksetiinihydrokloridi	3,87 µg/ml
Asetaminofeeni (parasetamoli)	200,7 µg/ml
Lisinopriilidehydraatti	0,33 µg/ml
Hydroksiurea	28,2 µg/ml
Asetyyლისისყილიჰაპო	651,6 µg/ml

Testattu aine	Testattu pitoisuus
Salisyylihappo	0,6 µg/ml
Tiotepa	48 µg/ml
Anagrelidi	6 µg/ml
Alfainterferoni 2b*	1,8 MU/l
Kalium-EDTA (2K-EDTA)	2X (3 600 µg/ml)
Kalium-EDTA (3K-EDTA)**	1X (1 800 µg/ml), 3X (5 400 µg/ml)
Natrium-EDTA (2Na-EDTA)**	1X (3 000 µg/ml), 3X (9 000 µg/ml)
QSL1	2 % koko näytemäärästä
QSB1	2 % koko näytemäärästä
QSW1	2 % koko näytemäärästä
QSW2	2 % koko näytemäärästä

Proteinaasi K (PK) [†]	2 % koko näytemäärästä
Proteinaasi K (PK) [†]	2x odotettu jäännösmäärä eristysprosessin jälkeen 3x odotettu jäännösmäärä eristysprosessin jälkeen
QIAGEN-proteaaasi	1,29 E-05 % koko näytemäärästä
Etanoli (EtOH)	1,29 E-03 % koko näytemäärästä
Buffer AW1	1,00 E-01 % koko näytemäärästä
Buffer AW2	1,00 % koko näytemäärästä

* Suositeltu annostus PV-potilaille on 3 MU, minkä oletetaan jakautuvan 5 litraan verta (henkilön paino 80 kg), jolloin pitoisuus on 0,6 MU/l. NCCLS-standardin EP7-A2 suositusten mukaan tämä pitoisuus testattiin kolminkertaisena, eli 1,8 MU/l.

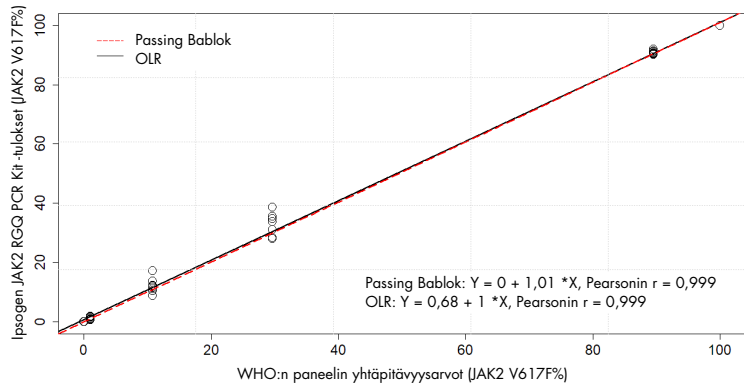
** 1X-pitoisuus toimittajan mukaan

[†] PK aiheuttaa häiritsevän vaikutuksen, kun testataan 2 %:n pitoisuudella koko näytemäärästä (tapahtuu epätodennäköisesti). Lisätestit vahvistivat, että PK poistuu eristämispöytäsuorituksissa: häiriöitä ei odoteta normaaleissa käyttöolosuhteissa.

WHO:n kansainvälisen genomisen JAK2 V617F -viitepaneelin testaaminen (NIBSC, paneelin koodi 16/120)

WHO:n 1. kansainvälinen viitepaneeli genomiselle JAK2 V617F:lle, jonka on kehittänyt National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC, paneelin koodi 16/120), testattiin käyttämällä kolmea ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan erää (kolme replikaattia viitepaneelin tasoa kohti ja reagenssierää kohti). Kokeet teki yksi käyttäjä kolmena päivänä yhdellä Rotor-Gene Q 5plex HRM -laitteella. ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan tulosten ja viitepaneelin käyttöohjeissa julkaistujen yhtäpitävyyssarvojen välinen yhdenmukaisuus arvioitiin käyttämällä tavallista lineaarista regressiota (kulmakerroin: 1,003, 95 %:n CI [0,997; 1,010] – poikkileikkauspiste: 0,677, 95 %:n CI [0,212; 1,289]) ja Passing-Bablok-regressio (kulmakerroin: 1,01, 95 %:n CI [1,00; 1,021] – poikkileikkauspiste: 0,00, 95 %:n CI [-0,02; 0,010]). Yhtäpitävyys on vahvistettu, ja se osoittaa sarjan soveltuvuuden JAK2 V617F -tietojen

tuottamiseen ja näiden tietojen yhtenevyyden muiden yleisesti käytettyjen diagnostisten tekniikojen kanssa.



Yhtäpitävyys ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan tulosten ja WHO:n kansainvälisen genomisen JAK2 V617F:n viitepaneelin (NIBSC, paneelin koodi 16/120) yhtäpitävyysarvojen välillä.

Yhtäpitävyyttä arvioitiin käyttämällä tavallista lineaarista regressiota (ordinary linear regression, OLR) ja Passing-Bablokin regressiota.

Paneeli koostuu seitsemästä JAK2 V617F -tasosta: 100 %, 89,5 %, 29,6 %, 10,8 %, 1,00 %, 0,03 % ja 0 %. WHO:n yhtäpitävyysarvot määritettiin käyttämällä erilaisia yleisesti käytössä olevia tekniikoita osana kansainvälistä yhteistyötutkimusta. Kullekin JAK2 V617F -prosentitasolle määritetyt viitearvot ovat mediaaniarvoja (lisätietoja osoitteesta <https://www.nibsc.org>).

Oikeellisuus ja tarkkuus

Mittauksen oikeellisuus on käänteisessä suhteessa systemaattiseen mittausvirheeseen (systematic error, SE, tai vinouma). Vinouma laskettiin NCCLS:n ohjeen EP09c ohjeiden mukaan kullekin viitepaneelin JAK2 V617F -prosenttitasolle, jokaisella reagenssierällä sekä kaikille reagenssierille. Laskuissa käytettiin yllä kuvatussa tutkimuksessa saatuja tietoja. Suurimmat vinouma-arvot saatiin *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan erästä 2.

Tarkkuus on testituloksen ja hyväksytyyn viitearvon yhtäpitävyyden läheisyydestä kertova arvo (tässä tapauksessa kullekin WHO:n paneelin JAK2 V617F -prosenttitasolle määritetty arvo). Tarkkuus huomioi sekä oikeellisuuden että tarkkuuden, ja se on käänteisessä suhteessa kokonaisvirheeseen, joka on laskettu kuten seuraavassa taulukossa.

Vinouma ja mittausvirhe

WHO:n paneeli Ampullikoodi Viitearvo	<i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit - erä	Vinouma (SE) Per erä [95 %:n CI]	Vinouma (SE) Yhteensä [95 %:n CI]	Kokonaisvirhe (Tarkkuus)
15/172 0 %	1	0,000 [-]	0,001	0,010
	2	0,003 [-0,011; 0,018]	[-0,001; 0,004]	
	3	0,000 [-]		
15/170 0,03 %	1	-0,010 [-0,053; 0,033]	0,003 [-0,021; 0,028]	0,024
	2	0,020		

			[-0,094; 0,134]		
		3	0,000 [-0,075; 0,075]		
15/168 1,00 %	1		-0,310 [-0,621; 0,001]	0,066 [-0,276; 0,407]	0,363
	2		0,617 [0,016; 1,217]		
	3		-0,110 [-0,261; 0,041]		
15/166 10,8 %	1		-0,183 [-4,523; 4,156]	1,207 [-0,630; 3,043]	2,521
	2		3,600 [-2,670; 9,870]		
	3		0,203 [-1,387; 1,793]		
15/244 29,6 %	1		0,970 [-8,238; 10,178]	2,874 [0,016; 5,733]	5,589
	2		6,347 [0,141; 12,552]		
	3		1,307 [-5,767; 8,381]		
15/246 89,5 %	1		1,000 [-0,295; 2,295]	1,381 [0,889; 1,873]	≤ 5,622

	2	1,783 [-0,316; 3,883]		
	3	1,360 [0,270; 2,450]		
15/164 100 %	1	-0,017 [-0,031; - 0,002]	-0,017 [-0,021; - 0,013]	≤ 5,450
	2	-0,020 [-]		
	3	-0,013 [-0,028; 0,001]		

SE: systemaattinen virhe tai vinouma, eli yksittäisen *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan mittauksen ($\bar{V}_{\text{JAK2 Kit}}$) ja WHO:n viitepaneelin yhtäpitävyyssarvon (V_{Ref}) välinen keskimääräinen ero.

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

Kokonaisvirhe (Total Error, TE) on laskettu arvona $TE = \sqrt{s^2 + SE^2}$, jossa s on keskihajonta (satunnainen virhe).

95 %:n CI: 95 %:n luottamusväli
-: ei sovellu

Analyttinen tarkkuus

Tämän tutkimuksen tarkoitus on validoida *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan analyttinen tarkkuus normaalissa käytössä analysoitaessa kliinisiä näytteitä tutkimushenkilöiltä, joilla epäillään myeloproliferatiivisia neoplasmoja. Tämä tutkimus tehtiin gDNA-näytteille, jotka eristettiin yhteensä 473 näytteestä: 276 näytteestä, joissa epäiltiin PV:tä, 98 näytteestä, joissa epäiltiin ET:tä, ja 99 näytteestä, joissa epäiltiin PMF:ää. *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan avulla potilasnäytteestä saatua JAK2 V617F -tilaa verrattiin JAK2-tilan määrittämiseen käytetyllä vertailumenetelmällä (eli erikseen validoidulla kaksisuuntaisella sekvensoinnilla [bi-directional sequencing, BDS]) saatua JAK2 V617F

-tilaan. Koska *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan LoD on 0,042 % JAK2 V617F -mutaatiolle, potilasnäytteen JAK2 V617F -tilaksi saadaan *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit -sarjalla testattaessa positiivinen, jos se saavuttaa tai ylittää tämän rajan, ja negatiivinen, jos se alittaa tämän rajan. 473 näytteestä 22 näytettä oli JAK2-positiivisia, kun ne testattiin *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit -sarjalla, vaikka ne saivat negatiivisen tuloksen BDS-menetelmällä.

Yleinen yhtäpitävyys 95,35 % (451/473 tutkittavaa; 95 %:n CI: 93,04%, 97,06%). Positiivinen yhtäpitävyys oli 100 % (165/165 tutkittavaa; 95 %:n CI: 97,79 %, 100 %) ja negatiivinen yhtäpitävyys oli 92,86 % (286/308 tutkittavaa; 95 %:n CI: 89,39 %; 95,47 %). Tulokset on esitetty seuraavassa.

ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan ja Sangerin kaksisuuntaisen sekvensoinnin yhtäpitävyys MPN-populaatiossa (yhdistetyt ET PMF- ja PV-populaatiot)

Sangerin kaksisuuntaisen sekvensointi

		JAK2 V617F - positiivinen	JAK2 V617F - negatiivinen	Yhteensä
<i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR kit	JAK2 V617F - positiivinen	165	22	187
	JAK2 V617F - negatiivinen	0	286	286
	Yhteensä	165	308	473

Analyttisen tarkkuuden arviointitutkimuksen tulokset MPN-kohorteissa

JAK2 V617F -mutaation suhteen saadut yhtäpitävyyden tulokset *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit -sarjalla ja Sangerin sekvensoinnilla (BDS) ET-, PMF- ja PV-tutkittavilla on annettu erikseen:

- ET:n osalta yleinen yhtäpitävyys 89,8% (88/98 tutkittavaa; 95 %:n CI: 82,03–95,0 %), positiivinen yhtäpitävyys on 100 % (43/43 tutkittavaa; 95 %:n CI: 91,78–100 %) ja negatiivinen yhtäpitävyys on 81,82% (45/55 tutkittavaa; 95 %:n CI: 69,1–90,92 %).
- PMF:n osalta yleinen yhtäpitävyys 93,94% (93/99 tutkittavaa; 95 %:n CI: 87,27–97,74%), positiivinen yhtäpitävyys on 100 % (51/51 tutkittavaa; 95 %:n CI: 93,02–100 %) ja negatiivinen yhtäpitävyys on 87,5% (42/48 tutkittavaa; 95 %:n CI: 74,75–95,27%).
- PV:n osalta yleinen yhtäpitävyys 97,83% (270/276 tutkittavaa; 95 %:n CI: 95,33–99,2%), positiivinen yhtäpitävyys on 100 % (71/71 tutkittavaa; 95 %:n CI: 94,94–100 %) ja negatiivinen yhtäpitävyys on 97,07% (199/205 tutkittavaa; 95 %:n CI: 93,74–98,92%).

Näytteissä, jotka tuottivat ristiriitaisia tuloksia, havaittiin BDS:n havaintokapasiteetin alittavia mutaatiotasoja (noin 10 %). Koska Sangerin sekvensointi ei ole yhtä herkkä kuin *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit -sarja, joka voi raportoida jopa 0,042 %:n JAK2 V617F -tasoja (eli LoD-arvo), suoritettiin uusi tutkimus validoidulla uuden sukupolven sekvensointiteknikalla (next-generation sequencing, NGS), jotta JAK2 V617F -alleeli voitiin havaita 15/22 ristiriitaisessa näytteessä (yhdeksän ET-ryhmässä, viisi PMF-ryhmässä ja yksi PV-ryhmässä) sekä satunnaisesti valitusta 22 JAK2 V617F -positiivisten ja -negatiivisten yhtäpitävien

	<p>näytteiden ryhmästä. Potilasnäytteiden JAK2 V617F -tila määritettiin NGS-menetelmällä menetelmän analyttisen herkkyuden rajojen perusteella (JAK2 V617F -mutaatiolle 1–2 %). Näin ollen potilasnäytteen JAK2 V617F -tila oli positiivinen, jos JAK2 V617F -mutaatio havaittiin NGS-menetelmällä ja vastavuoroisesti JAK2 V617F -tila oli negatiivinen, jos JAK2 V617F -mutaatiota ei havaittu.</p> <p>Kaikki 15 ristiriitaista näytettä saivat positiivisen tuloksen NGS-menetelmällä, mikä oli yhtäpitävä <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan tuloksen kanssa. Kaikki yhtäpitävät näytteet saivat samat tulokset NGS-menetelmällä ja <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit -sarjalla ja BDS-menetelmällä. Muita 7:ää näytettä pidettiin ristiriitaisina, koska niistä ei ollut saatavilla NGS-tietoja. Analyttisen tarkkuuden tutkimuksen yhteenveto.</p> <p><i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit -sarja osoitti 98,3 %:n tarkkuuden JAK2 V617F -alleelin havaitsemisessa kaikilta tutkittavilta, joiden JAK2 V617F -taso oli $\geq 0,042$ % (ts. LoD-arvo).</p>
<p>Yhteenveto kliinisestä suorituskyvystä</p>	<p>Herkkyys oli 94,64 % (95 %:n CI; 85,13 %, 98,88 %), mikä osoitti että WHO:n diagnostisten kriteerien puitteissa <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan voidaan odottaa havaitsevan PV suurimmalla osalla tutkittavia, joilla on kyseinen sairaus.</p> <p>PV-diagnoosin spesifisyys käytettäessä <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit -sarjaa WHO:n diagnostisten kriteerien puitteissa oli 95,62 % (95 %:n CI; 91,19 %, 98,22 %), mikä osoitti, että määrittämisen voidaan myös odottaa sulkevan pois PV:n mahdollisuus suurimmalla osalla tutkittavista, joilla tätä sairautta ei ole.</p>

	<p>Käytettäessä <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit -sarjaa WHO:n diagnostisten kriteerien puitteissa PPV oli 88,33 % (95 %:n CI; 77,27 %, 93,57 %)* ja NPV oli 98,08 % (95 %:n CI; 94,8 %, 99,4 %).</p> <p>Negatiivisen testin todennäköisyysuhde käytettäessä <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit -sarjaa PV-diagnosiin WHO:n diagnostisia kriteerejä noudattaen oli 21,61 (95 %:n CI; 10,44, 44,71), mikä osoitti, että JAK2 V617F -positiivinen tulos on todennäköisempi tutkittavilla, joilla on PV, kuin tutkittavilla, joilla ei ole PV:tä.</p> <p>Positiivisen testin todennäköisyysuhde käytettäessä <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit -sarjaa PV-diagnosiin WHO:n diagnostisia kriteerejä noudattaen oli 0,06 (95 %:n CI; 0,02, 0,18), mikä osoitti, että JAK2 V617F -negatiivinen tulos on paljon epätodennäköisempi tutkittavilla, joilla on PV, kuin tutkittavilla, joilla ei ole PV:tä.</p>
<p>Metrologinen jäljitettävyys</p>	
<p>Määritettyjen arvojen metrologinen jäljitettävyys</p>	<p>Kalibraattoreille ja kontrollimateriaaleille määritettyjen arvojen metrologinen jäljitettävyys, mukaan lukien käytettyjen viitemateriaalien tunnistus ja/tai merkittävämmät viitemittaustoimenpiteet sekä tietoa erien välisestä enimmäisvaihtelusta (itse sallittu), joka annettiin relevanttien lukujen ja mittayksiköiden kanssa.</p> <p>WHO:n 1. kansainvälinen genomisen JAK2 V617F:n (NIBSC-paneelikoodi 16/120) viitepaneeli määritettiin vuonna 2016 Expert Committee on Biological Standardization of the World Health Organization (WHO)</p>

* PPV riippuu esiintyvyydestä. Koska esiintyvyys oli tutkimuspopulaatiossa matala ja herkkyys ja spesifisyys ovat esiintyvyydestä erillisiä, herkkyys ja spesifisyys ovat merkityksellisempiä.

-asiantuntijakomitean toimesta (katso WHO:n asiakirja WHO/BS/2016.2293).

Paneeli koostuu seitsemästä pakastekuivatusta ihmisen genomisen DNA:n materiaalista, jotka on tuotettu yhdistämällä JAK2-villityypistä ja JAK2 V617F -solulinjoista saatu genominen DNA, mikä tuottaa standardeja kliinisesti relevanteilla JAK2 V617F -tasoilla. Tasot on ilmoitettu kokonais-JAK2:n prosenttiosuutena välillä 0–100 %. Katso [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) ja Sanzone AP et al. (2016) *Collaborative study to evaluate the proposed WHO 1st International Reference Panel for Genomic JAK2 V617F*.

Tämä paneeli tai arvomäärityt kalibraattorit (jotka on saatu tästä standardimateriaalista) eivät sisälly *ipsogen®* JAK2 RGQ PCR Kit -sarjaan. *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit ei sisällä kontrollimateriaaleja, mutta näitä ei ole saatu WHO:n viitemateriaalista. Siksi metrologista jäljitettävyyseraporttia ei ole.

Silti *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan tulosten yhdenmukaisuus paneelin yhtäpitävyyssarvojen kanssa on arvioitu ja varmistettu:


Tämä tutkimus on kuvattu *ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan käyttöohjeissa (käsikirjassa)*.

Käyttäjien ehdotettu profiili ja koulutus	
Käyttäjäprofiili	<i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit on tarkoitettu ammattilaiskäyttöön. Tuotetta saavat käyttää vain asianmukaisesti opastetut, molekyylibiologian tekniikoihin koulutetut ja laitteen tekniikan tuntevat asiantuntijat. Laitteen toimenpide on tehtävä molekyylibiologisessa laboratorioympäristössä.
Käyttäjän koulutus	Tuotetta saavat käyttää vain asianmukaisesti opastetut, molekyylibiologian tekniikoihin koulutetut ja laitteen tekniikan tuntevat asiantuntijat. Laitteen toimenpide on tehtävä molekyylibiologisessa laboratorioympäristössä.
Riskit ja varoitukset	
Jäännösriskit ja haittavaikutukset	<p>Liittyvät jäännösriskit tunnistettiin ja ilmoitettiin käyttäjälle varoituksina ja varotoimenpiteinä <i>ipsogen</i> JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan käyttöohjeissa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Kontaminaation vaara Katso käyttöohjeen kohtia "qPCR Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM -laite, jossa on 72 putken roottori" sekä "Varotoimet". ○ Noudata äärimmäistä varovaisuutta, jotta DNA tai PCR-tuote ei aiheuttaisi siirtymiskontaminaatiota ja siitä seuraavaa virheellisesti positiivista signaalia. ○ Käytä kaikissa pipetointivaiheissa uusia aerosolisuojattuja pipettikärkiä näytteiden ja reagenssien ristikontaminaation välttämiseksi. ○ Ole huolellinen, että vaihdat kärjet kunkin putken jälkeen epäspesifisen mallin tai reaktioseoksen kontaminaation ja niiden aiheuttamien virheellisten positiivisten tulosten välttämiseksi. Aloita lisäämällä testinäytteet, standardit ja lopuksi kontrollit.

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Seosten sekoittuminen JAK2 MT- ja JAK2 WT -kvantitointistandardireagenssien ja JAK2-mutantti- ja JAK2 WT -kontrollireagenssien sisältämiin synteettisiin materiaaleihin on estettävä huolellisesti. ● Sarjan reagenssien huononemisen vaara, joka johtaa qPCR-ajon epäonnistumiseen Katso käyttöohjeen kohtia "qPCR Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM -laite, jossa on 72 putken roottori" > "Toimenpide" > "qPCR-kokeen määrittäminen". Tärkeää: Älä anna komponenttien sulaa yli 30 minuuttia, jotta materiaali ei pilaannu. ● Putken virheellisen roottoriin asettamisen vaara, joka johtaa poikkeaviin tuloksiin Katso käyttöohjeen kohtaa Näytteiden käsittely Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM -laitteessa, jossa on 72 putken roottori. Tärkeää: Putket on asetettava roottoriin <i>ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan käyttöohjeiden</i> kuvan 6 mukaisesti, koska määrittämissä määritysprofiilissa määritetty automaattinen analyysi perustuu tähän järjestykseen. Jos järjestys on erilainen, tuloksista tulee poikkeavia.
<p>Varoitukset ja varotoimet</p>	<p>Huomaa, että saatat joutua tarkistamaan paikalliset määräykset laitteeseen liittyvien vakavien vaaratilanteiden raportoinnista valmistajalle ja/tai sen valtuutetulle edustajalle ja käyttäjän ja/tai potilaan oleskelumaan toimivaltaiselle viranomaiselle.</p> <p>Turvallisuustiedot</p> <p>Työskennellessä kemikaalien kanssa on aina käytettävä asianmukaista laboratoriotakkia, kertakäyttökäsineitä ja suojalaseja. Lisätietoa saa tuotekohtaisista käyttöturvatiedoista (Safety Data Sheet, SDS). Ne ovat</p>

saatavana PDF-tiedostoina osoitteessa www.qiagen.com/safety. Voit hakea, lukea ja tulostaa kaikkien QIAGEN-sarjojen ja niiden osien käyttöturvallisuustiedotteet.

- Näytteet voivat olla tartuntavaarallisia. Hävitä näyte- ja määritysäte paikallisten turvallisuuskäytäntöjen mukaisesti.

HUOMIO 	ÄLÄ lisää valkaisuainetta tai happamia liuoksia suoraan näyte- tai preparointijätteeseen.
--	---

Tiedot hätätilanteeseen

- CHEMTREC
Yhdysvaltojen ja Kanadan ulkopuolella +1 703-527-3887

Varotoimet

- qPCR-testit edellyttävät hyvien laboratoriokäytäntöjen noudattamista, kuten molekyylibiologiaan käytettävien laitteiden kunnossapitoa sovellettavien säädösten ja standardien mukaisesti.
- Tämä sarja on tarkoitettu käytettäväksi in vitro -diagnostiikassa. Tämän sarjan mukana toimitetut reagenssit ja ohjeet on validoitu suorituskyyvyltään optimaaliseksi.
- Testi on tarkoitettu tehtäväksi kokoverinäytteistä, joiden hyytyminen on estetty kalium-EDTA:lla (K₂-EDTA) ja joita on säilytetty 2–8 °C:ssä korkeintaan 96 tuntia ennen DNA:n eristämistä.
- Kaikki kemikaalit ja biologiset aineet ovat mahdollisesti vaarallisia. Näytteet ovat mahdollisesti tartuntavaarallisia ja niitä on kohdeltava biovaarallisina materiaaleina.

- Hävitä näyte- ja määritysjäte paikallisten turvallisuuskäytäntöjen mukaisesti.
- *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan reagenssit on laimennettu optimaalisesti. Älä laimenna reagensseja enempää, koska seurauksena saattaa olla suorituskyvyn heikkeneminen.
- Älä käytä alle 25 µl:n reaktiutilavuuksia (reaktioseos + näyte).
- Kaikki *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan mukana toimitetut reagenssit on tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan muiden samaan sarjaan sisältyvien reagenssien kanssa. Älä vaihda mitään yhden sarjan reagenssia toisen *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan samaan reagenssiin, vaikka ne olisivat samasta erästä, koska se voi vaikuttaa suorituskyvyn.
- Katso *Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM -laitteen* käyttöoppaasta, *Rotor-Gene AssayManager v2.1 Core Application* -käyttöoppaasta, *Gamma Plug-In* -käyttöoppaasta ja *QIAsymphony SP* -laitteen käyttöoppaasta lisätietoja varoituksista, varoimista ja toimenpiteistä.
- Inkubaatioajan ja -lämpötilan muuttaminen voi tuottaa virheellisiä tai ristiriitaisia tietoja.
- Älä käytä vanhentuneita tai virheellisesti säilytettyjä komponentteja.
- Reaktioseoksissa saattaa tapahtua muutoksia, jos ne altistuvat valolle.
- Seosten sekoittuminen JAK2 MT- ja JAK2 WT -kvantitointistandardireagenssien ja JAK2-mutantti- ja JAK2 WT -kontrollireagenssien sisältämiin synteettisiin materiaaleihin on estettävä huolellisesti.
- Noudata äärimmäistä varovaisuutta, jotta DNA tai PCR-tuote ei aiheuttaisi siirtymiskontaminaatiota ja siitä seuraavaa virheellisesti positiivista signaalia.
- Noudata äärimmäistä varovaisuutta, jotta ei tapahtuisi DNAasi-kontaminaatiota, joka saattaisi hajottaa malli-DNA:n.

- Käytä reaktioseosten valmistuksessa ja mallien lisäämisessä tarkoitukseen sopivia, erillisiä pipettejä.
- Älä avaa Rotor-Gene Q MDx -instrumenttia, ennen kuin ajo on päättynyt.
- Älä avaa Rotor-Gene Q -putkia, ennen kuin ajo on päättynyt.
- Varmista, että testaat oikean näytteen. Varo väärän näytteen käyttämistä, latausvirhettä ja pipetointivirheitä.
- Varmista näytteiden oikea tunnistus ja jäljitettävyyks käsittelemällä näytteitä järjestelmällisesti.

Siksi on suositeltavaa noudattaa seuraavia ohjeita:

- Käytä nukleasittomia laboratoriovälineitä (esimerkiksi pipettejä, pipettikärkiä, reaktiopulloja) ja käytä käsiaineita määritystä tehdessäsi.
- Käytä kaikissa pipetointivaiheissa uusia aerosolisuojuja pipettikärkiä näytteiden ja reagenssien ristikontaminaation välttämiseksi.
- Valmista esi-PCR-päaseos vain tarkoitukseen varatuilla materiaaleilla (pipetit, kärjet, jne.) erillisellä alueella, jonne ei tuoda DNA-matriiseja (DNA:ta, plasmideja tai PCR-tuotteita). Lisää malli erillisellä alueella (mieluiten erillisessä huoneessa), jolla on tarvittavat materiaalit (pipetit, kärjet ja muut).
- Katso QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit -eristyssarjan (tuotenumero 61104) ja QIASymphony DNA DSP Mini Kit -eristyssarjan (tuotenumero 937236) vianmääritykseen ja turvallisuuteen liittyvät tiedot vastaavasta käyttöohjeesta.
- Vianmääritystietoja Rotor-Gene AssayManager v2.1 -ohjelmistosta on *Rotor-Gene AssayManager v2.1 Core Application -käyttöoppaassa*.

Katso lisäksi *ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan käyttöohjeiden* kohtia:

	<ul style="list-style-type: none"> ● "Reagenssien säilytys ja käsittely" -osio: "Sarjan toistuvaa sulattamista ja pakastamista on vältettävä. Pakastus-sulatusjaksoja saa olla enintään viisi." ● "Automaattinen genomisen DNA:n eristys QIA-symphony DSP DNA Mini Kit -sarjalla" -osio: "Jos reagenssikasetti on käytetty vain osittain, tiivistä se uudelleenkäytettävillä tiivisteliuškoilla ja sulje proteinaasi K:ta sisältävät putket kierrekorkeilla heti protokollan päätyttyä, jotta niistä ei haihdu nestettä." ● "Rajoitukset" <ul style="list-style-type: none"> ○ Tämä sarja on tarkoitettu ammattikäyttöön. ○ Tuotetta saavat käyttää vain asianmukaisesti opastetut, molekyylibiologian tekniikoihin koulutetut ja laitteen tekniikan tuntevat asiantuntijat. Laitteen toimenpide on tehtävä molekyylibiologisessa laboratorioympäristössä. ○ <i>ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit</i> ei ole automaattinen laite, vaikka sillä tehtävän analyysin apuna käytetään erillistä mutaatioiden automaattiseen kvantifointiin tarkoitettua ohjelmistoa. ○ Tätä sarjaa on käytettävä <i>ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan käyttöohjeiden</i> mukaisesti yhdessä kohdassa "Tarvittavat materiaalit, jotka eivät kuulu toimitukseen" mainitun validoidun laitteen kanssa. ○ Ota huomioon pakkauksen ja putkien etiketeissä ilmoitetut vanhenemispäivämäärät. Älä käytä vanhentuneita komponentteja. ○ Kaikki <i>ipsogen JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan</i> mukana toimitetut reagenssit on tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan muiden samaan sarjaan sisältyvien reagenssien kanssa. Mikäli tätä ohjetta ei noudateta, sillä saattaa olla vaikutusta suorituskykyyn.
--	---

- *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit -sarja on validoitu vain ihmisen 2K-EDTA:lla antikoaguloitun perifeerisen kokoveren analysointiin potilailta, joilla on diagnosoitu tai epäilty MPN.
 - *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit -sarja on validoitu vain QIAAsymphony DNA DSP Mini Kit -sarjan (tuotenumero 937236) tai QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit -sarjan (tuotenumero 61104) kanssa käytettäväksi.
 - *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit -sarja on validoitu vain Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM -laitteella (PCR) ja QIAAsymphony SP -laitteella (näytteen valmistelu) käytettäväksi.
 - Tämän tuotteen off label -käyttö ja/tai osien muokkaaminen mitätöi QIAGENin vastuun.
 - Saatu diagnostinen tulos on tulkittava yhdessä muiden kliinisten löydösten tai patologisten löydösten kanssa. Vaikka henkilöillä ei ole JAK2 V617F/G1849T -mutaatiota, hänellä saattaa silti olla muita JAK2-mutaatioita. Testistä saattaa tulla virheellisesti negatiivisia tuloksia, jos nukleotideissa 88504–88622 on muita mutaatioita.
 - Käyttäjän vastuulla on validoida järjestelmän suorituskyky kaikissa niissä laboratorioissa käytetyissä menetelmissä, joita QIAGENin tekemät suorituskykytutkimukset eivät kata.
- "Suorituskykyominaisuudet, häiritsevät aineet"
 - Tutkimusjärjestely täyttää NCCLS-standardin EP7-A3 vaatimukset häiritsevien aineiden testaamisesta kliinisessä kemiassa. Seuraavat 19 verinäytteenä mahdollisesti olevaa ainetta valittiin niiden PCR-vaikutuksen tutkimiseksi: busulfaani, sitalopraamihydrobromidi, paroksetiinihydrokloridihemihydraatti, sertraliinihydrokloridi, fluoksetiinihydrokloridi, asetaminofeeni (parasetamoli), konjugoitumaton bilirubiini, kalium-2K-EDTA ja

-3K-EDTA, natrium-EDTA, hemoglobiini (ihmisen), triglyseridit, lisiinopriilidehydraatti, hydroksiurea, asetyylisalisyylihappo, salisyylilihappo, tiotepa, anagrelidi, alfa-2b-interferoni.

- Myös DNA:n eristysprosessin aineita arvioitiin (QIAsymphony DSP DNA Blood Mini Kit -sarjan QSL1, QSB1, QSW1, QSW2 ja PK, QIAGEN-proteaasi, etanoli, QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit -sarjan AW1 ja AW2).
- Saaduissa tuloksissa ei näkynyt häiritsevää vaikutusta näistä aineista.

- "Vianmääritysopas"

Vianmääritysopas voi auttaa ratkaisemaan ongelmia, joita voi ilmetä työnkulun seuraavissa osissa:

- näytteen käsittely ja viat
- virhe DNA-pitoisuudessa
- näyte on epävalidi pienen pitoisuuden vuoksi
- *ipsogen* JAK2 RGQ PCR Kit -sarjan käyttäjävirhe
- ei signaalia tai heikko signaali näytteessä ja kontrolleissa
- virheet RGQ:n käytössä

Jos tarvitset teknistä tukea tai lisätietoja, käy teknisen tukemme sivuilla osoitteessa www.qiagen.com/Support (katso yhteystiedot osoitteesta www.qiagen.com).