

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

**R only**

FORSIGTIG: Kun til eksport fra USA

**IVD** Til *in vitro*-diagnostisk brug med NeuMoDx 288 og NeuMoDx 96 Molecular Systems

 Opdateringer til indlægssedler kan findes på: [www.qiagen.com/neumodx-ifu](http://www.qiagen.com/neumodx-ifu)

Der står flere oplysninger i brugervejledningen til NeuMoDx 288 Molecular System, P/N 40600108

Der står flere oplysninger i brugervejledningen til NeuMoDx 96 Molecular System, P/N 40600317

### TILSIGTET ANVENDELSE

NeuMoDx HIV-1 Quant Assay, udført på NeuMoDx 96 Molecular System og NeuMoDx 288 Molecular System (NeuMoDx System(s)), er en automatiseret, kvantitativ og kvalitativ *in vitro*-diagnostisk nukleinsyreampifikationsstest, som er designet til påvisning og kvantitering af RNA fra human immunodefektvirus type 1 (HIV-1) i humant plasma.

NeuMoDx HIV-1 Quant Assay er beregnet til anvendelse i forbindelse med klinisk præsentation og andre laboratoriemarkører for sygdomsprognoсе som et hjælpemiddel til klinisk behandling af HIV-1-inficerede patienter og overvågning af virkningerne af antiretroviral behandling målt ud fra ændringer i HIV-1-RNA-niveauer i plasma. Analysen kan kvantitere HIV-1-RNA i området 34,2 til  $5,0 \times 10^7$  IE/ml ( $1,5-7,7 \log_{10}$  IE/ml). NeuMoDx HIV-1 Quant Assay er valideret til kvantificering af RNA fra HIV-1-gruppe M (undertyperne A, B, C, D, F, G, H, K, CRF01\_AE, CRF02\_AG) N, O og P.

NeuMoDx HIV-1 Quant Assay er beregnet som et hjælpemiddel ved diagnosticering af HIV-1-infektion, herunder akut eller primær infektion. Tilstedeværelse af HIV-1 RNA i plasmaet hos patienter uden antistoffer mod HIV-1 er tegn på akut eller primær HIV-1-infektion. NeuMoDx HIV-1 Quant Assay kan bruges som en supplerende test til prøver, der har gentagne reaktive resultater med godkendte HIV-immunanalyser, og som en bekræftelse af HIV-1-infektion.

NeuMoDx HIV-1 Quant Assay er ikke beregnet til anvendelse som donorscreeningstest for HIV-1 for tilstedeværelsen af HIV-1 i blod eller blodprodukter.

### OVERSIGT OG FORKLARING

Humant fuldblod opsamlet i sterile blodprøvetagningsrør, der enten indeholder ethylendiaminetetra-eddikesyre (EthyleneDiamineTetraacetic Acid EDTA) eller acid-citrate-dextrose (ACD) som antikoagulationsmidler, eller i rør til klargøring af plasma (Plasma Preparation Tubes, PPT). For at forberede til testning sættes plasma i et rør til sekundære prøver eller fraktioneret blod i et rør til primære prøver, der er kompatibelt med NeuMoDx System, på NeuMoDx System ved hjælp af en dertil beregnet prøverørsholder for at påbegynde behandlingen. Bland for hver prøve en 600 µl alikvot af plasmaprøven med NeuMoDx Lysis Buffer 3, og NeuMoDx System udfører automatisk alle de trin, der er nødvendige for at ekstrahere målnukleinsyren. Klargør det isolerede RNA til revers transskription-polymerasekædereaktion i realtid (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction, RT-PCR), og amplifier og påvis amplifikationsprodukterne, hvis de er til stede (sektioner af HIV-1-genomet i bevarede regioner). NeuMoDx HIV-1 Quant Assay inkluderer en RNA-prøveproceskontrol (Sample Process Control, SPC2) til hjælp til monitorering for forekomst af potentielle hæmmende stoffer og NeuMoDx System- eller reagensfejl, der kan opstå under ekstraktions- og amplifikationsprocessen.

Human immunodefektvirus (HIV) er den ætiologiske agens ved erhvervet immundefektsyndrom (AIDS) og er opdelt i to hovedtyper, hvor den mest almindelige og patogene er HIV type 1 (HIV-1). HIV-1 kan overføres gennem seksuel kontakt, eksponering for inficeret blod eller blodprodukter eller fra en inficeret mor til fosteret.<sup>1-4</sup> Akut HIV-1-infektion, kendetegnet ved influenzalignende symptomer, udvikler sig 3 til 5 uger efter den første infektion og er forbundet med høje niveauer af viremi. HIV-1-specifikt immunrespons kan påvises inden for 4 til 6 uger efter symptomdebut.<sup>5-9</sup>

Efter serokonversion går de fleste patienter ind i en asymptomatisk fase, der kan vare i årevis. Kvantitativ måling af HIV-1-RNA-niveauer i periferet blod har i høj grad bidraget til forståelsen af patogenesen af HIV-1-infektion og har vist sig at være en væsentlig parameter i prognostisering og håndtering af HIV-1-inficerede personer.<sup>10-11</sup> Beslutninger om iværksættelse eller ændringer af antiretroviral terapi træffes blandt andet på baggrund af overvågning af HIV-1-RNA-niveauer i plasma (viral belastning), CD4+ T-celletal og patientens kliniske tilstand.<sup>12-17</sup> Målet med antiretroviral terapi er at undertrykke HIV-1-replikation til under de detekterbare niveauer med de aktuelt tilgængelige virusbelastningstest. Virusniveauer i det perifere blod kan kvantificeres ved måling af HIV p24-antigenet i serum, ved kvantitativ dyrkning af HIV fra plasma eller ved direkte måling af viralt RNA i plasma ved anvendelse af nukleinsyreampifikations- eller signalamplificeringsteknologier.<sup>9-11</sup> Molekylære teknikker, såsom revers transkriptionsmedieret polymerasekædereaktion, er i vidt omfang blevet anvendt til at amplificere nukleinsyrer.<sup>11</sup> NeuMoDx HIV-1 Quant Assay anvender RT-PCR-teknologi med homogen fluorescenspåvisning i realtid. Analysen omfatter amplifikation og påvisning med dobbelt mål, og er målrettet mod to uafhængige regioner i HIV-1-genomet. Derudover muliggør analysens degenererede design påvisning af forskellige gruppe M-undertyper (A, B, C, D, F, G, H, K), herunder cirkulerende rekombinante former og gruppe N-, O- og P-isolater. Analyseresultaterne rapporteres i internationale enheder pr. ml (IE/ml).

### PROCEDUREPRINCIPPER

NeuMoDx HIV-1 Quant Assay kombinerer automatiseret RNA-ekstraktion, amplifikation/påvisning med realtids-RT-PCR. Prøver af fuldblod opsamles i EDTA- eller ACD- eller PPT-rør til klargøring af plasma. Den primære (fraktionerede) blodprøve eller en plasmaalikvot i et kompatibelt rør med sekundær prøve forsynes med stregkode og sættes på NeuMoDx System. NeuMoDx System aspirerer automatisk en alikvot af plasmaet til opblanding med NeuMoDx Lysis Buffer 3 og de reagenser, der er indeholdt i NeuMoDx Extraction Plate, for at starte behandlingen. NeuMoDx System automatiserer og integrerer RNA-ekstraktion og -koncentration, reagensklargøring og nukleinsyreampifikation/påvisning af målsekvenser ved hjælp af realtids-PCR (RT-PCR). Den indeholdte prøveproceskontrol (Sample Process Control, SPC2) hjælper med at monitorere for forekomst af hæmmende stoffer og system-, proces- eller reagensfejl. Ingen operatørintervention er nødvendig, når prøven er isat i NeuMoDx System.

NeuMoDx System anvender en kombination af varme, lytisk enzym og ekstraktionsreagenser til automatisk at udføre lysis, RNA-ekstraktion og fjernelse af hæmmere. De frigivne nukleinsyrer fanges af paramagnetiske partikler. Partiklerne og bundet nukleinsyre sættes i NeuMoDx Cartridge, hvor de ubundne elementer vaskes væk med NeuMoDx Wash Reagent. Det bundne RNA elueres derefter med NeuMoDx Release Reagent. NeuMoDx System anvender det eluerede RNA til at rehydrere egne NeuDry™-amplifikationsreagenser med alle de elementer, der er nødvendige for amplifikation af HIV-1- og SPC2-målene. Dette muliggør samtidig amplifikation og påvisning af både mål- og kontrol-RNA sekvenserne. Efter rekonstitution af de tørrede RT-PCR-reagenser dispenserer NeuMoDx System den klargjorte RT-PCR-klare blanding ind i ét PCR-kammer (pr. prøve) i NeuMoDx Cartridge. Revers transskription, amplifikation og påvisning af kontrollen og målsekvenserne (hvis disse findes) sker i PCR-kammeret. NeuMoDx Cartridge er designet til at indeholde amplitonet efter RT-PCR, så risikoen for kontaminering efter amplifikation praktisk talt elimineres.

De amplificerede mål påvises i realtid med hydrolyseproteokemi (almindeligvis omtalt som TaqMan®-kemi) ved hjælp af fluorogene oligonukleotidprobemolekyler, der er specifikke for amplitonerne for deres respektive mål. TaqMan-prober består af en fluorofor, der er kovalent sat på 5'-enden af oligonukleotidproben, og en quencher i 3'-enden. Mens proben er intakt, er fluoroforen og quencheren i nærheden af hinanden, hvilket gør quenchemolekylet i stand til at undertrykke den fluorescens, der udsendes af fluoroforen via Förster Resonance Energy Transfer (FRET).

TaqMan-prober er designet således, at de afhælder inden for en DNA-region, der er amplificeret af et specifikt sæt primere. Efterhånden som Taq DNA-polymerasen forlænger primeren og syntetiserer den nye streng, nedbryder Taq DNA-polymerasens 5' til 3'-eksonukleaseaktivitet den probe, der har afhærdet til skabelonen. Nedbrydning af proben frigiver fluoroforen og bryder nærheden til quencheren, hvorved den quenchingeffekt, der skyldes FRET, ophæves, så det er muligt at påvise fluoroforen. Det resulterende fluorescerende signal, der registreres i NeuMoDx Systems kvantitative RT-PCR-termocycler, er direkte proportionelt med den frigivne fluorofor og kan korreleres til den mængde af målet, der er til stede.

En TaqMan-probe mærket med en fluorofor (Excitation: 490 nm og emission: 521 nm) ved 5'-enden og en mørk quencher ved 3'-enden anvendes til at påvise HIV-1-RNA. Til påvisning af SPC2 mærkes TaqMan-proben med en anden fluorescerende farve (Excitation: 535 nm og emission: 556 nm) ved 5'-enden og en mørk quencher ved 3'-enden. NeuMoDx System-software monitorerer fluorescenssignalet, der udsendes af TaqMan-proberne ved slutningen af hver amplifikationscyklus. Når amplifikationen er færdig, analyserer NeuMoDx System-softwaren dataene og rapporterer et resultat (POSITIVE (positivt)/NEGATIVE (negativt)/INDETERMINATE (ubestemmeligt)/UNRESOLVED (uafklaret)). Hvis et resultat er positivt, og den beregnede koncentration er inden for kvantiteringsgrænserne, viser NeuMoDx System-softwaren også en kvantitativ værdi, der er forbundet med prøven.

### REAGENSER/FORBRUGSVARER

#### Medfølgende materiale

REF	Indhold	Tests pr. enhed	Tests pr. pakke
300500	<b>NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip</b> <i>Tørrede RT-PCR-reagenser med HIV-1- og SPC2-specifik TaqMan-probe og primere</i>	16	96

#### Yderligere nødvendigt materiale (fås separat)

REF	Indhold
100200	<b>NeuMoDx Extraction Plate</b> <i>Tørrede paramagnetiske partikler, lytisk enzym og prøveproceskontroller</i>
800304	<b>NeuMoDx HIV-1 Calibrators</b> <i>Høje og lave HIV-1-kalibratorsæt til engangsbrug til at fastlægge standardkurvens gyldighed</i>
900301	<b>NeuMoDx HIV-1 External Controls</b> <i>Positive og negative HIV-1-kontrolsæt til engangsbrug</i>
400600	<b>NeuMoDx Lysis Buffer 3</b>
400100	<b>NeuMoDx Wash Reagent</b>
400200	<b>NeuMoDx Release Reagent</b>
100100	<b>NeuMoDx Cartridge</b>
235903	<b>Hamilton CO-RE/CO-RE II Tips (300 µl) med filtre</b>
235905	<b>Hamilton CO-RE/CO-RE II Tips (1000 µl) med filtre</b>

#### Nødvendige instrumenter

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



### ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER

- NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip er til *in vitro*-diagnostisk brug udelukkende med NeuMoDx Molecular Systems.
- Brug ikke reagenserne eller forbrugsvarerne efter den angivne udløbsdato.
- Brug ikke reagenserne, hvis sikkerhedsforseglingen er brudt, eller hvis emballagen er beskadiget ved modtagelsen.
- Anvend ikke forbrugsvarerne eller reagenserne, hvis den beskyttende pose er åben eller brudt ved modtagelsen.
- En gyldig testkalibrering (genereret ved at behandle høje og lave kalibratorer NeuMoDx HIV-1 Calibrators [REF 800304]) skal foreligge, inden testresultaterne kan genereres for kliniske prøver.
- Der skal behandles eksterne kontroller (NeuMoDx HIV-1 External Controls [REF 900301]) med 24 timers mellemrum under testningen med NeuMoDx HIV-1 Quant Assay.
- Mindste prøvevolumen af sekundære alikvoter afhænger af rørstørrelse/prøverørsholder som defineret nedenfor. Et volumen under den anførte minimumværdi kan resultere i fejlen "Quantity Not Sufficient" (Kvantitet ikke tilstrækkelig).
- Anvendelse af prøver, der har været opbevaret ved forkert temperatur eller i længere tid end den anførte opbevaringstid, kan resultere i ugyldige eller fejlbehæftede resultater.
- Undgå mikrobiel kontaminering og kontaminering med ribonuklease (RNase) af alle reagenser og forbrugsvarer. Hvis der anvendes sekundære rør, anbefales det at bruge sterile RNase-fri overførselspipetter til engangsbrug. Anvend en ny pipette for hver prøve.
- Undgå at håndtere eller adskille en NeuMoDx Cartridge efter amplifikation for at undgå kontaminering. Opsaml under ingen omstændigheder NeuMoDx Cartridges fra opsamlingsbeholderen til biologisk farligt affald (NeuMoDx 288 Molecular System) eller beholderen til biologisk farligt affald (NeuMoDx 96 Molecular System). NeuMoDx Cartridge er designet til at forhindre kontaminering.
- I tilfælde, hvor laboratoriet også udfører PCR-tests på åbne rør, skal der udvises forsigtighed for at sikre, at NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip, de yderligere forbrugsvarer og reagenser, der skal bruges til testning, personligt beskyttelsesudstyr som f.eks. handsker og laboratoriekitler og NeuMoDx System ikke er kontaminerede.
- Der skal bruges rene, pulverfri nitrilhandsker ved håndtering af NeuMoDx-reagenser og -forbrugsvarer. Der skal udvises forsigtighed, så den øverste flade i NeuMoDx Cartridge, den folieforseglede flade i NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip og NeuMoDx Extraction Plate eller den øverste flade i NeuMoDx Lysis Buffer 3 ikke berøres. Håndtering af forbrugsvarerne og reagenserne må kun foregå ved at berøre sidefladerne.
- Sikkerhedsdatablade (Safety Data Sheets, SDS'er) for hvert reagens (efter relevans) findes på [www.qiagen.com/neumodx-ifu](http://www.qiagen.com/neumodx-ifu)
- Vask hænderne grundigt, når testen er udført.
- Der må ikke pipetteres med munden. Der må ikke ryges, drikkes eller spises på områder, hvor der håndteres prøver eller reagenser.
- Prøver skal altid behandles som værende smittefarlige og i overensstemmelse med sikre laboratorieprocedurer som dem, der er beskrevet i *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*<sup>18</sup> og i CLSI-dokument M29-A4.<sup>19</sup>
- Bortskaf ubrugte reagenser og affald i overensstemmelse med nationale, provinsielle, statslige og lokale bestemmelser.



### PRODUKTOPBEVARING, -HÅNDTERING OG -STABILITET

- NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strips er stabile i den primære emballage indtil den angivne udløbsdato på den umiddelbare produktetiket, når de opbevares ved 15-23 °C.
- NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strips leveres i en isoleret beholder, der indeholder pakker med køleløg.
- Ingen forbrugsvarer og reagenser må anvendes efter den angivne udløbsdato.
- Et testprodukt må ikke anvendes, hvis den primære eller sekundære emballage er blevet synligt kompromitteret.
- Hvis et testprodukt tidligere har været sat i et andet NeuMoDx System, må produktet ikke anvendes igen.
- Når NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip er isat, kan den forblive i NeuMoDx System i syv (7) dage. Den resterende holdbarhed for isatte teststrimler spores af softwaren og rapporteres til brugeren i realtid. Systemet beder brugeren om at fjerne en eventuel teststrimmel, der har været i brug ud over den tilladte periode.
- Selvom NeuMoDx-kalibratorerne og de eksterne kontroller er ikke-infektive, skal de kasseres efter brug som biologisk farligt affald for at mindske risikoen for kontaminering som følge af den indeholdte mÅlnukleinsyre.

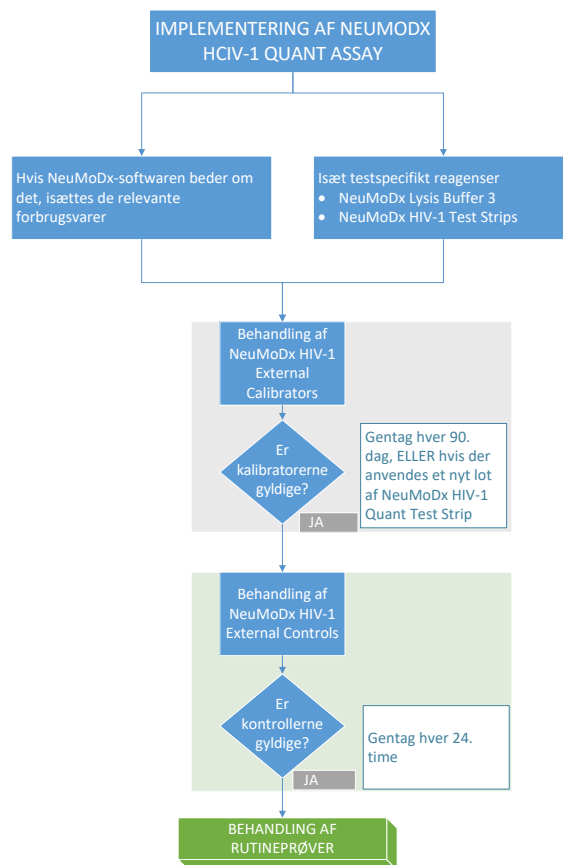
### PRØVEINDSAMLING, TRANSPORT OG OPBEVARING



1. Håndter alle prøver, kalibratorer og kontroller, som om de kan overføre smitstoffer.
2. Fuldblod eller prøver, der opbevares i primære rør, må ikke nedfryses.
3. Fuldblod skal opsamles i sterile rør, der indeholder EDTA eller ACD til antikoagulation, til klargøring af plasmaprøver. Følg instruktionerne fra producenten af prøvetagningsrøret om klargøring og opbevaring.
4. Prøver kan testes i primære prøvetagningsrør eller sekundære prøverør. Anbefales ved testning af rør med primær prøve: BD Vacutainer® Plus Plastic K<sub>2</sub>EDTA Tube (BD #368589) eller BD Vacutainer PPT™ Plasma Preparation Tube (BD #362799).
5. Klargjorte plasmaprøver kan opbevares i NeuMoDx System i op til 8 timer inden behandling. Hvis yderligere opbevaringstid er påkrævet, anbefales det, at prøverne enten nedkøles eller nedfryses som sekundære plasmaaliquoter.
6. Klargjorte plasmaprøver skal opbevares ved 2 til 8 °C i maksimalt 7 dage før testning og i maksimalt 8 timer ved stuetemperatur.

7. Klargjorte prøver kan opbevares ved  $\leq -20$  °C i op til 8 uger for plasma inden behandling.
  - a. Hvis prøverne fryses, skal de tøjelt op ved stuetemperatur (15-30 °C). Bland dem i vortexer for at få en ensartet fordeling i prøverne.
  - b. Når de frosne prøvet er tøjelt, skal testen udføres inden for 8 timer.
  - c. Plasmaprøver må ikke udsættes for mere end 4 cyklusser med frysning/optøning, inden de anvendes
8. Hvis prøverne sendes, skal de pakkes og mærkes i overensstemmelse med de gældende regler i landet og/eller internationale regler.
9. Mærk prøverne tydeligt, og angiv, at prøverne er til HIV-1-testning.
10. Fortsæt med afsnittet *Testklargøring*.

Den samlede proces for implementering af NeuMoDx HIV-1-analyse opsummeres nedenfor i *Figur 1*.



**Figur 1:** Arbejdsgang for implementering af NeuMoDx HIV-1 Quant Assay

## BRUGSANVISNING

### Testklargøring

1. Sæt prøvestregkodeetiket på et prøverør, der er kompatibelt med NeuMoDx System. Det primære blodprøvetagningsrør kan forsynes med etiket og sættes direkte i en prøverørsholder med plads til 24 eller 32 rør efterfulgt af centrifugering i henhold til producentens vejledning. Alternativt kan der overføres en alikvot af plasmaet til et sekundært rør med henblik på behandling på NeuMoDx System.
2. Hvis prøven skal testes i det primære prøvetagningsrør, skal du sætte røret med stregkode i en prøverørsholder og sørge for, at hættet er taget af, inden røret sættes i NeuMoDx System.
3. Hvis der anvendes et sekundært rør, skal du overføre en alikvot af plasmaet til et prøverør med stregkode, der er kompatibelt med NeuMoDx System, i henhold til nedenstående mængder:
  - Prøverørsholder (32 rør): 11-14 mm i diameter og 60-120 mm i højden, mindste fyldningsvolumen  $\geq 750$   $\mu$ l
  - Prøverørsholder (24 rør): 14,5-18 mm i diameter og 60-120 mm i højden, mindste fyldningsvolumen  $\geq 1200$   $\mu$ l
  - Prøverørsholder med lavt volumen (32 rør): Mikrocentrifugerør på 1,5 ml med konisk bund, mindste fyldningsvolumen  $\geq 700$   $\mu$ l

### Betjening af NeuMoDx System

Der står flere oplysninger i brugervejledningerne til NeuMoDx 288 og 96 Molecular System (p/p 40600108 og 40600317)

1. Sæt NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip(s) i ét eller flere NeuMoDx System Test Strip-holder(e) og brug berøringskærmen til at sætte teststrimmelholde(e) i NeuMoDx System.
2. Hvis NeuMoDx System-softwaren beder om det, tilsættes de nødvendige påkrævede forbrugsvarer til NeuMoDx Systems holdere til forbrugsvarer, og berøringskærmen bruges til at sætte holderen/holderne i NeuMoDx System.
3. Hvis NeuMoDx System-softwaren beder om det, skal du udskifte NeuMoDx Wash Reagent, NeuMoDx Release Reagent. Primingaffaldet, opsamlingsbeholderen til biologisk farligt affald (kun NeuMoDx 288 Molecular System), beholderen til biologisk farligt spidsaffald (kun NeuMoDx 96 Molecular System) eller beholderen til biologisk farligt affald (kun NeuMoDx 96 Molecular System) tømmes efter behov.
4. Hvis NeuMoDx System-softwaren beder om det, skal NeuMoDx HIV-1 Calibrators [REF 800304] og/eller NeuMoDx HIV-1 External Controls [REF 900301] behandles. Der er yderligere oplysninger vedrørende kalibratorer og kontroller i afsnittet *Resultatbehandling*.
5. Sæt prøve-/kalibrator-/kontrolrørret/-ne ind i en prøverørsholder, og sørg for, at hæfterne er taget af alle rør.
6. Anbring prøverørsholderen/-ne på hylden til automatisk isætning, og brug berøringskærmen til at isætte holderen/-ne i NeuMoDx System. Derved startes behandlingen af de isatte prøver for de identificerede tests, forudsat at der er en gyldig testbestilling i systemet.

### BEGRÆNSNINGER

1. NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip kan kun anvendes på NeuMoDx Molecular Systems.
2. Ydeevnen for NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip er blevet fastlagt for plasmaprøver, der blev klargjort fra fuldblod, der var opsamlet med EDTA/ACD som antikoagulerende middel. Anvendelsen af NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip med andre kilder er ikke vurderet, og ydelseskarakteristika kendes ikke for andre prøvetyper.
3. Ydeevnen for NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip er blevet fastlagt for testning af rør med primær prøve ved brug af BD Vacutainer Plus Plastic K<sub>2</sub>EDTA Tubes og BD Vacutainer PPT™ Plasma Preparation Tube.
4. NeuMoDx HIV-1 Quant Assay må ikke anvendes med prøver fra personer, der har fået blodfortyndende medicin.
5. Da påvisningen af HIV-1 afhænger af antallet af viruspartikler, der er til stede i prøven, afhænger pålidelige resultater af korrekt prøveindsamling, håndtering og opbevaring.
6. NeuMoDx HIV-1 Calibrators og NeuMoDx HIV-1 External Controls skal behandles i henhold til anbefalingen i indlægssedlerne, når det angives af NeuMoDx System-softwaren, inden behandling af rutinemæssige kliniske prøver.
7. Der kan forekomme fejlbehæftede resultater fra forkert prøveindsamling, håndtering, opbevaring, tekniske fejl eller forveksling af prøverør. Desuden kan der forekomme falske negative resultater, fordi antallet af viruspartikler i prøven er under påvisningsgrænsen i NeuMoDx HIV-1 Quant Assay.
8. Kun personale, der er uddannet i brugen af NeuMoDx System, må betjene NeuMoDx System.
9. Hvis både HIV-1-målet og SPC2-målet ikke amplificeres, vil resultatet blive rapporteret som ugyldigt (Indeterminate (ubestemmeligt) eller Unresolved (uafklaret)), og testen skal gentages.
10. Hvis resultatet fra NeuMoDx HIV-1 Quant Assay er Positive (Positivt), men kvantiteringsværdien er under grænserne for kvantitering, vil NeuMoDx System rapportere, om det påviste HIV-1 var under den nederste grænse for kvantitering (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) eller over den øverste grænse for kvantitering (Upper Limit of Quantitation, ULoQ).
11. Hvis det påviste HIV-1 var under LLoQ, kan NeuMoDx HIV-1 Quant Assay gentages (hvis det ønskes) med en anden alikvot af prøven.
12. Hvis det påviste HIV-1 var over ULoQ, skal NeuMoDx HIV-1 Quant Assay gentages med en fortyndet alikvot af den oprindelige prøve. Det anbefales at anvende en fortynding på 1:100 eller 1:1000 i HIV-1-negativ plasma eller Basematrix 53 Diluent (Basematrix) (SeraCare, Milford, MA). Koncentrationen af den oprindelige prøve kan beregnes som følger:  
$$\text{koncentration af oprindelig prøve} = \log_{10}(\text{fortyndingsfaktor}) + \text{rapporteret koncentration af den fortyndede prøve}$$
13. Der kan af og til være en forekomst af PCR-hæmmere i plasma, som kan føre til en kvantiteringsfejl i systemet. Hvis det sker, anbefales det at gentage testen med samme prøve fortyndet i Basematrix med 1:10 eller 1:100.
14. Et positivt resultat indikerer ikke nødvendigvis forekomsten af levedygtigt HIV-1. Men et positivt resultat angiver, at det er sandsynligt, at der er HIV-1 RNA.
15. Deletioner eller mutationer i de bevarede regioner, som NeuMoDx HIV-1 Quant Assay er målrettet mod, kan få indflydelse på påvisningen og føre til et fejlbehæftet resultat.
16. Resultater fra NeuMoDx HIV-1 Quant Assay skal anvendes som et supplement til kliniske observationer og andre oplysninger, der er tilgængelige for lægen.
17. God laboratoriepraksis anbefales, herunder handskeskift mellem håndtering af patientprøver for at undgå kontaminering.

### RESULTATBEHANDLING

Tilgængelige resultater kan vises eller udskrives fra fanen 'Results' (Resultater) i vinduet Results (Resultater) på NeuMoDx Systems berøringskærm. NeuMoDx HIV-1 Quant Assay-resultater genereres automatisk af NeuMoDx System-softwaren ved hjælp af beslutningsalgoritmen og de parametre for resultatbehandling, der er angivet i NeuMoDx HIV-1-analysedefinitionsfilen (HIV-1-ADF). Et NeuMoDx HIV-1 Quant Assay-resultat kan rapporteres som Negative (Negativt), Positive (Positivt) med en rapporteret HIV-1-koncentration, Positive (Positivt) over ULoQ, Positive (Positivt) under LLoQ, Indeterminate (Ubestemmeligt) eller Unresolved (Uafklaret) baseret på målets og prøveproceskontrollens amplifikationsstatus. Resultater rapporteres ud fra ADF-beslutningsalgoritmen, som er opsummeret nedenfor i *Tabel 1*.

**Tabel 1: Opsummering af beslutningsalgoritme for HIV-1 Quant Assay**

RESULTAT*	HIV-1-mål	Prøveproceskontrol (Sample Process Control, SPC2)
<b>Positive (positivt) med rapporteret koncentration</b>	Amplified (amplificeret), $1,5 \leq [\text{HIV-1}] \leq 7,7 \log_{10} \text{ IE/ml}$	Amplified (amplificeret) eller Not Amplified (ikke amplificeret)
<b>Positive (positivt), over ULoQ</b>	Amplified (amplificeret), $[\text{HIV-1}] > 7,7 \log_{10} \text{ IE/ml}$	Amplified (amplificeret) eller Not Amplified (ikke amplificeret)
<b>Positive (positivt), under LLoQ</b>	Amplified (amplificeret), $[\text{HIV-1}] < 1,5 \log_{10} \text{ IE/ml}$	Amplified (amplificeret) eller Not Amplified (ikke amplificeret)
<b>Negative (Negativt)</b>	Not Amplified (ikke amplificeret)	Amplified (amplificeret)
<b>Indeterminate (ubestemmeligt)</b>	Not Amplified, System Error Detected (ikke amplificeret/systemfejl registreret)	
<b>Unresolved (uafklaret)</b>	Not Amplified, No System Error Detected (Ikke amplificeret, Ingen systemfejl registreret)	

\*Kvantificeringsområdet NeuMoDx HIV-1 Quant Assay er 1,5 til  $7,7 \log_{10} \text{ IE/ml}$ . Et POSITIVE (POSITIVT) resultat indikerer, at HIV-1-RNA påvises, og hjælper med til diagnosen HIV-1-infektion. Et NEGATIVE (NEGATIVT) resultat indikerer enten fraværet af HIV-1-RNA, eller at den virale belastning er under påvisningsgrænsen. Falsk-negative eller falsk lave resultater for viral belastning kan være forårsaget af forkert indsamling eller opbevaring af prøver. Resultaterne skal fortolkes i sammenhæng med relevante kliniske fund og laboratoriefund.

### Testberegning

- For prøver, der ligger inden for kvantiteringsområdet for NeuMoDx HIV-1 Quant Assay, beregnes koncentrationen af HIV-1-RNA i prøverne ved hjælp af den gemte standardkurve sammen med kalibreringskoefficienten.
  - Der beregnes en kalibreringskoefficient ud fra resultaterne fra de behandlede NeuMoDx HIV-1 Calibrators for at fastlægge gyldigheden af standardkurven for et givet lot af NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip på et bestemt NeuMoDx System.
  - Kalibreringskoefficienten indgår i den endelige bestemmelse af koncentrationen af HIV-1-RNA.
- NeuMoDx HIV-1 Quant Assay-resultaterne rapporteres i  $\log_{10} \text{ IE/ml}$ . Konverteringsfaktoren for NeuMoDx HIV-1 Quant Assay er 0,75 kopier/IE.
- Den deraf følgende kvantitering af de ukendte prøver er sporbar i henhold til et kalibreret referencemateriale, der er indhentet hos National Institute for Biological Standards and Control.

### Testkalibrering

En gyldig kalibrering baseret på standardkurven er nødvendig for at kvantitere HIV-1-RNA i prøverne. For at generere gyldige resultater skal der gennemføres en testkalibrering med de kalibratorer, der er leveret af NeuMoDx Molecular, Inc.

### Kalibratorer

- NeuMoDx HIV-1 Calibrators [REF 800304] indeholder ikke-infektiøst indkapslet HIV-1-mål klargjort i Basematrix.
- Der skal behandles et sæt HIV-1-kalibratorer med hvert nyt lot af NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strips, hvis en ny HIV-1-analysedefinitionsfil uploades i NeuMoDx System, hvis det aktuelle kalibratorsæt har overskredet gyldighedstiden (i øjeblikket indstillet til 90 dage), eller hvis NeuMoDx System-softwaren ændres.
- NeuMoDx System-softwaren vil informere brugeren om, hvornår kalibratorerne skal behandles. Et nyt lot teststrimler kan ikke bruges til testning, før behandlingen af kalibratorerne er gennemført.
- Kalibreringens gyldighed fastlægges efter følgende metode:
  - Et sæt med to kalibratorer – én (1) høj og én (1) lav – skal behandles for at fastlægge gyldigheden.
  - Mindst to (2) ud af de tre (3) replikater skal give resultater inden for på forhånd definerede parametre. Det nominelle mål for den lave kalibrator er  $3 \log_{10} \text{ IE/ml}$ , og det nominelle mål for den høje kalibrator er  $5 \log_{10} \text{ IE/ml}$ .
  - Der beregnes en kalibreringskoefficient for at tage højde for forventet variation mellem teststrimmellot. Denne kalibreringskoefficient bruges til bestemmelse af den endelige HIV-1-koncentration.

5. Hvis gyldighedskontrollen ikke lykkes for den ene eller begge kalibratorer, skal behandlingen af den eller disse kalibrator(er) gentages med et nyt hætteglas. Hvis gyldigheden ikke er som ønsket for en kalibrator, er det muligt kun at gentage denne kalibrator, da systemet ikke kræver, at brugeren skal køre begge kalibratorer igen.
6. Hvis gyldighedskontrollen gentagne gange i træk ikke lykkes for kalibratoren/kalibratorerne, skal du kontakte NeuMoDx Molecular, Inc.

### Kvalitetskontrol

Lokale bestemmelser angiver typisk, at laboratoriet er ansvarligt for kontrolprocedurer, der monitorerer nøjagtighed og præcision for hele den analytiske proces og skal dokumentere antal, type og hyppighed for testkontrolmaterialer ved hjælp af verificerede ydelsesspecifikationer for et umodificeret, godkendt testsystem.

### Eksterne kontroller

1. NeuMoDx HIV-1 External Controls [REF 900301] indeholder positive kontroller for ikke-infektiøst indkapslet HIV-1-mål, der er klargjort i Basematrix, og negative kontroller udelukkende for Basematrix.
2. Der skal behandles positive og negative eksterne kontroller med 24 timers mellemrum under testningen med NeuMoDx HIV-1 Quant Assay. Hvis resultaterne for et sæt gyldige eksterne kontroller ikke findes, vil NeuMoDx System-softwaren bede brugeren om, at behandle kontroller, inden prøveresultaterne kan rapporteres.
3. Gyldigheden af eksterne kontroller vil blive vurderet af NeuMoDx System baseret på det forventede resultat. Den positive kontrol bør give et HIV-1 Positive (Positivt) resultat, og den negative kontrol bør give et HIV-1 Negative (Negativt) resultat.
4. Et afvigende resultat for eksterne kontroller håndteres som følger:
  - a) Et Positive (positivt) testresultat, der rapporteres for en negativ kontrolprøve, angiver et problem med kontamination af en prøve.
  - b) Et Negative (negativt) testresultat, der rapporteres for en positiv kontrolprøve, kan indikere, at der er et problem i forbindelse med et reagens eller et instrument.
  - c) I begge ovenstående tilfælde eller i tilfælde af et ubestemmeligt (IND) resultat skal NeuMoDx HIV-1 External Controls gentages med friske hætteglas for den/de kontrol(ler), hvor gyldighedstesten ikke lykkedes.
  - d) Hvis der fortsat rapporteres et Negative (Negativt) resultat for en positiv NeuMoDx HIV-1 External Control, skal du kontakte teknisk service hos NeuMoDx.
  - e) Hvis der fortsat rapporteres et Positive (Positivt) resultat for en negativ NeuMoDx HIV-1 External Control, skal du forsøge at eliminere alle kilder til en mulig kontaminering, herunder at udskifte alle reagenser, inden du kontakter teknisk service hos NeuMoDx.

### (Interne) prøveproceskontroller

Der er indbygget en eksogen prøveproceskontrol (Sample Process Control, SPC2) i NeuMoDx Extraction Plate, og denne bliver udsat for hele processen med nukleinsyreekstraktion og RT-PCR-amplifikation i realtid sammen med hver prøve. Desuden indeholder hver NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip primere og probe, der er specifikke for SPC2, så SPC2 kan påvises med mål-HIV-1-RNA (hvis dette er til stede) via multiplex-RT-PCR. Påvisning af SPC2-amplifikation gør det muligt for NeuMoDx System-softwaren at monitorere effekten af RNA-ekstraktions- og RT-PCR-amplifikationsprocesserne.

### Ugyldige resultater

Hvis en NeuMoDx HIV-1 Quant Assay, der er udført i NeuMoDx System, ikke leverer et gyldigt resultat, rapporteres den som enten Indeterminate (IND) (ubestemmelig) eller Unresolved (UNR) (uafklaret) baseret på den fejltipe, der fandt sted.

IND (ubestemmeligt) rapporteres som resultat, hvis der registreres en NeuMoDx System-fejl under prøvebehandling. Hvis IND (ubestemmeligt) rapporteres som resultat, anbefales en omtest.

UNR (uafklaret) vil blive rapporteret som resultat, hvis der ikke påvises en gyldig amplifikation af HIV-1-RNA eller SPC2, hvilket angiver en mulig reagensfejl eller forekomst af hæmmere. Hvis UNR (uafklaret) rapporteres som resultat, anbefales en omtest som første trin. Hvis omtesten ikke lykkes, kan der anvendes en prøvefortynding for at dæmpe virkningen af en eventuel prøveinhibering.

### YDELSESKARAKTERISTIKA

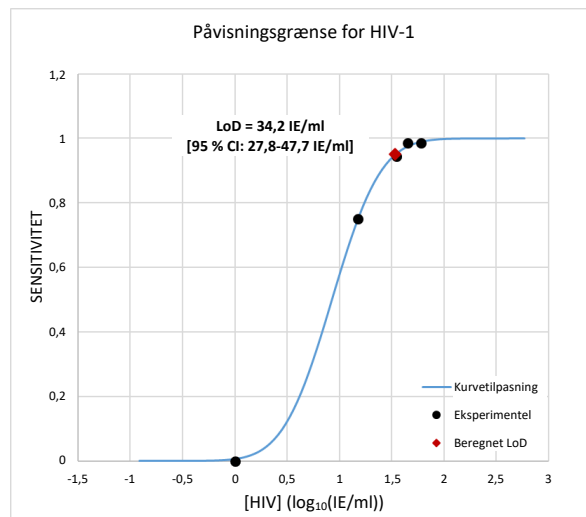
#### Analytisk sensitivitet – påvisningsgrænse

Den analytiske sensitivitet i NeuMoDx HIV-1 Quant Assay blev beskrevet gennem test af en fortyndingsserie, der er sporbar til WHO 3<sup>rd</sup> HIV-1 International Standard i screenet HIV-1-RNA-negativt EDTA-plasma for at bestemme påvisningsgrænsen (Limit of Detection, LoD) i NeuMoDx Systems. LoD defineres som det laveste målniveau, der blev påvist ved  $\geq 95\%$  som bestemt ved probitanalyse. Studiet blev foretaget i løbet af tre (3) dage med flere systems, brugere, kørsler og lot af NeuMoDx HIV-1 Quant Assay-reagenser. Hvert system behandlede 12 replikater på hvert fortyndingsniveau pr. dag. Påvisningsrater er afbildet i *tabel 2*.

**Tabel 2: Positive påvisningsrater til LoD-bestemmelse af NeuMoDx HIV-1 Quant Assay**

Målkonzentration (IE/ml)	Målkonzentration (log <sub>10</sub> IE/ml)	Antal gyldige tests	Antal positive	Påvisningsrate (%)
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 %

Ved hjælp af probitanalyse blev LoD for NeuMoDx HIV-1 Quant Assay i plasma fra alle genotyper bestemt til at være **34,2 IE/ml (1,5 log<sub>10</sub> IE/ml)** med 95 % konfidensinterval (Confidence Interval, CI) på 27,8 til 47,7 IE/ml (1,4–1,7 log<sub>10</sub> IE/ml) som testet på NeuMoDx 288 Molecular System [Figur 2].


**Figur 2: Probitanalyse af påvisningsgrænsen for NeuMoDx HIV-1 Quant Assay**

### Analytisk sensitivitet – nederste kvantiteringsgrænse

Den nederste grænse for kvantitering (Lower Limit of Quantitation, LLoQ) defineres som det laveste målniveau, hvor > 95 % påvisning opnås, og analytiske fejl i alt er ≤ 1. For at bestemme LLoQ blev analytiske fejl i alt (Total Analytical Error, TAE) beregnet for hvert HIV-1-målniveau som en del af LoD-beregningen. TAE defineres som følger:

$$\text{TAE} = \text{bias} + 2 \cdot \text{SD} \quad (\text{Westgard-regler})$$

hvor

**bias** er den absolutte værdi af differencen mellem den beregnede koncentration og den forventede koncentration  
**SD** er standardafvigelsen af den kvantiterede værdi af prøven

En samlet præsentation af resultaterne for de fire (4) niveauer af HIV-1-plasmaprøver, som blev brugt i LLoQ-studiet med brug af undertype B, er vist i Tabel 3. Fordi den beregnede TAE var ≤ 1 ved HIV-1-niveauer under LoD, demonstrerede NeuMoDx HIV-1 Quant Assay en laveste kvantiteringsgrænse svarende til påvisningsgrænsen: **34,2 IE/ml (95 % CI 27,8-47,7 IE/ml)** or **1,5 log<sub>10</sub> IE/ml (95 % CI 1,4-1,7 log<sub>10</sub> IE/ml)**.

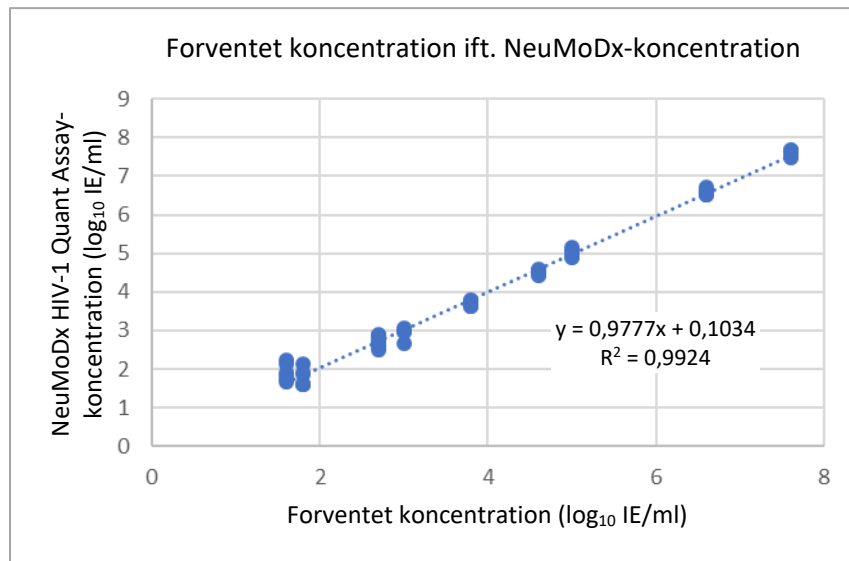
**Tabel 3: NeuMoDx HIV-1 Quant Assay LLoQ med bias og TAE**

Målkonc. (IE/ml)	Målkonc. (log <sub>10</sub> IE/ml)	Gennemsnitlig konc. (log <sub>10</sub> IE/ml)	Påvisning (%)	SD	Bias	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



### Analytisk sensitivitet – Linearitet og bestemmelse af øverste grænse for kvantitering

Linearitet og bestemmelse af øverste grænse for kvantitering (Upper Limit of Quantitation, ULoQ) for NeuMoDx HIV-1 Quant Assay blev fastlagt ved at klargøre en fortyndingsserie af HIV-1, der blev indhentet fra The External Quality Assurance Program Oversight Laboratory (Duke University, NC, USA), AccuPlex™ Recombinant HIV/HCV Control (Seracare, MA, USA) og HIV-1 RNA Working Reagent 2 til NAT-analyser (NIBSC). Et panel med ni elementer blev klargjort i poollet HIV-1 RNA-negativt EDTA-plasma for at dække et koncentrationsområde på 7,70-1,70 log<sub>10</sub> IE/ml. NeuMoDx HIV-1 Quant Assay påviste evnen til at kvantitere HIV-1 for alle 6 log<sub>10</sub> lineære områder med en nøjagtighed på ±0,33 log<sub>10</sub> IE/ml baseret på standardfejlen beregnet med 95 % konfidensinterval. Der blev ikke opnået en fordel ved at bruge regressionsligninger i 2. og 3. række. ULoQ blev bestemt ved hjælp af dataene fra dette studie til at være **7,7 log<sub>10</sub> IE/ml**. De HIV-1-analysekoncentrationer, der blev rapporteret fra NeuMoDx System, sammenlignet med de forventede værdier, er vist i *Figur 3*.



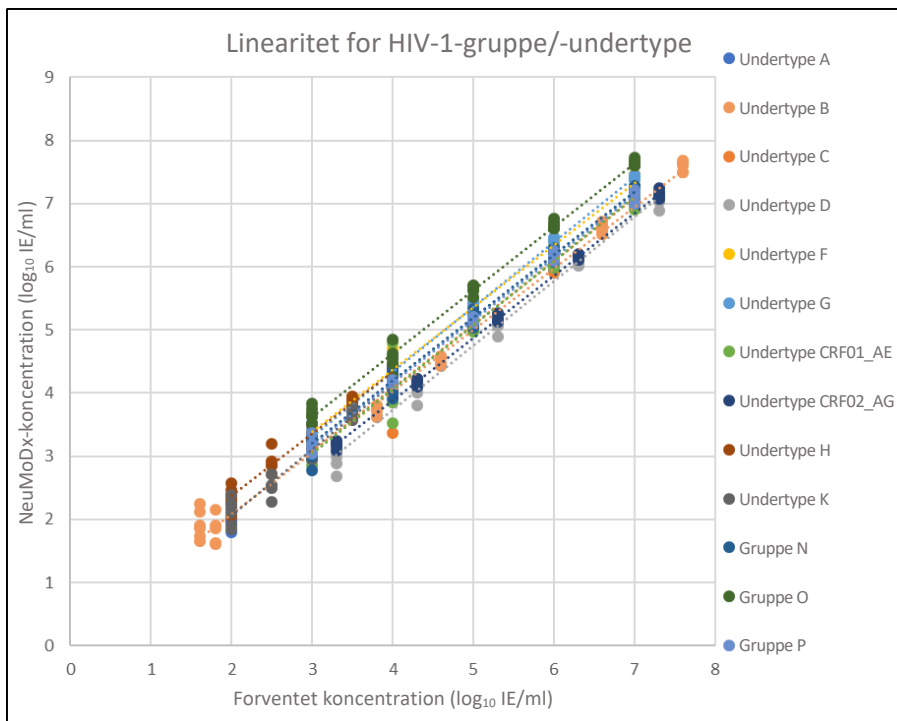
Figur 3: Lineært område for NeuMoDx HIV-1 Quant Assay

### Analytisk sensitivitet – Linearitet for alle genotyper

Lineariteten for NeuMoDx HIV-1 Quant Assay for HIV-1-grupperne M (undertyperne A, B, C, D, F, G, H, K, CRF01\_AE, CRF02\_AG), N, O og P blev beskrevet gennem testning af mindst fem (5) forskellige koncentrationer af hver gruppe/undertype af HIV-1, der var klargjort i poollet HIV-1-RNA-negativt EDTA-plasma. De testede niveauer af HIV-1-målet, der blev testet i dette studie, afhang af koncentrationen af kildeprøven og varierede derfor mellem de forskellige grupper/undertyper. Studiet blev udført med hver gruppe/undertype, hvor der blev brugt seks (6) replikater på hvert niveau. Lineariteten blev påvist for alle de testede områder og præsenteres i *Tabel 4* og *Figur 4*.

Tabel 4: Lineariteten for NeuMoDx HIV-1 Quant Assay for grupperne M, N, O og P

Gruppe	Undertype	Linearitetsligning	R <sup>2</sup>
		$y = \text{NeuMoDx HIV-1 Quant Assay-kvantitering (log}_{10} \text{ IE/ml)}$ $x = \text{Forventet kvantitering (log}_{10} \text{ IE/ml)}$	
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



**Figur 4:** Linearitet for NeuMoDx HIV-1 Quant Assay for alle undertyper

**Analytisk specificitet – Potentielt interfererende mikrobiologiske kontaminerende stoffer**

Den analytiske specificitet for NeuMoDx HIV-1 Quant Assay blev evalueret ved at teste et panel af mikroorganismer (*tabel 5*), der var klargjort i HIV-1-RNA-negativt EDTA-plasma ved høje koncentrationer, for krydsreaktivitet. Potential interferens blev vurderet ved brug af samme panel af mikroorganismer klargjort i EDTA-plasma og tilsat HIV-1 ved 2,02 log<sub>10</sub> IE/ml. Der blev ikke observeret krydsreaktivitet, og alle HIV-1-negative mikrobielle prøver gav negative resultater. Alle HIV-1-positive mikrobielle prøver gav positive resultater, og der blev ikke observeret nogen signifikant interferens i disse prøver, hvilket også fremgår af den minimale afvigelse i rapporteret HIV-1-quantitering fra kontrolprøver, der ikke indeholdt potentielt interfererende mikroorganismer. Yderligere potentiel krydsreaktivitet blev vurderet ved sammenligning af nukleotidsekvenser af NeuMoDx HIV Quant Assay-målskvenser med de komplette genomer af 26 yderligere patogener (*Tabel 6*) ved hjælp af et søgeværktøj til sekvensanalyse (Basic Local Alignment Search Tool, BLASTn), som var stillet til rådighed af National Center for Biotechnology Information (NCBI). Sekvenssammenligningsanalysen viste ingen analogi mellem målskvenser og de undersøgte genomer.

**Tabel 5:** Patogener, der blev testet for analytisk specificitet

Potentielt interfererende mikroorganisme
Hepatitis A-virus
Hepatitis B-virus
Hepatitis C-virus
Humant T-celleleukæmivirus type 1 (HTLV-1)
Humant T-celleleukæmivirus type 2 (HTLV-2)
Human immundefektvirus type 2 (HIV-2)
Simian-immundefektvirus (SIV)
Epstein-Barr Virus

Tabel 6: Mikroorganismer, som var inkluderet i BLASTn-sekvensanalyse

Mikroorganisme	Adgangsnummer	Mikroorganisme	Adgangsnummer
Adenovirus type 12	X73487.1	Humant herpesvirus 5	GQ221974.1 KR534211.1 GQ221975.1 NC_006273.2
BK-polyomavirus	AB369101.1 NC_001538.1 AB369092.1	Humant herpesvirus 7	AF037218.1 NC_001716.2
<i>Chlamydia trachomatis</i>	CP018052.1 CP017731.1	Humant herpesvirus 8	NC_009333.1
<i>Cutibacterium acnes</i>	NZ_CP006032.1	Humant papillomavirus type 18	NC_001357.1 MF288723.1
Denguevirus	KR919821.1 KR052012.1	Humant papillomavirus type 16	KY549222.1 KY549321.1
Herpes Simplex-virus type 2	Z86099.2	Humant parvovirus B19	KX752821.1 MH201456.1
Humant Adenovirus 2	J01917.1 AC_000007.1	Influenza A (alle segmenter)	MN253846.1 MH797924.1 MH842686.1 MN037420.1
Humant Adenovirus 5	KX868466.2 AC_000008.1 AY601635.1	JC-virus	J02226.1 AB081030.1
Humant Adenovirus C	AY339865.1	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	CP034022.1 CP041586.1
Humant betaherpesvirus 6A	NC_001664.4 X83413.2	<i>Propionibacterium acnes C1</i>	CP003877.1
Humant herpesvirus 1	X14112.1 JQ780693.1	<i>Staphylococcus aureus</i>	AP017922.1
Humant herpesvirus 2	LT797626.1 JN561323.2	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	AP008934.1
Humant herpesvirus 3	DQ479962.1 KC847290.1	Vestnilvirus	M12294.2 MF797870.1

### Analytisk specificitet – potentielt interfererende endogene og eksogene stoffer

The NeuMoDx HIV-1 Quant Assay blev evalueret for modtagelighed for interferens af lægemidler, der typisk ordineres til HIV-1-inficerede personer, forhøjede niveauer af endogene stoffer og ved tilstedeværelsen af autoimmune sygdomme. Screenet HIV-1-RNA-negativt EDTA-plasma fik tilsat  $3 \log_{10}$  IE/ml HIV-1 og albumin (120 mg/ml), bilirubin (0,03 mg/ml), hæmoglobin (3,5 mg/ml), triglycerider (5,3 mg/ml) og lægemiddelforbindinger (Tabel 7) ved tre gange  $C_{max}$ . Plasma fra sygdomsstadie ved systemisk lupus erythematosus (SLE), antinukleært antistof (ANA) og reumatoid arthritis (RA) blev ligeledes screenet negativt og fik tilsat  $3 \log_{10}$  IE/ml HIV-1 til testning. Der blev ikke observeret nogen signifikant interferens. Resultaterne af studiet opsummeres i Tabel 8.

Tabel 7: Lægemiddelforbindinger, der blev testet for interferens

Lægemiddelklassifikation	Lægemiddelnavn
Immunmodulator	Interferon alfa-2a, Interferon alfa-2b, Ribavirin
CCR5-antagonist	Maraviroc
Farmakokinetisk forstærkende stof	Cobicistat
Non-nukleosid revers transskriptase-hæmmer (Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, NNRTI)	Doravirine, Efavirenz, Nevirapine, Rilpivirine
Proteasehæmmer (Protease Inhibitor, PI)	Darunavir, Amprenavir, Ritonavir, Saquinavir, Simeprevir
Nukleosid revers transskriptase-hæmmer (Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, NRTI) eller DNA-polymerasehæmmer	Cidofovir, Lamivudine, Ganciclovir, Tenofovir disoproxil, Zidovudine, Valganciclovir, Abacavir sulfat, Emtricitabine, Entecavir, Fosarnet, Sofosbuvir
Integrasehæmmer	Raltegravir, Dolutegravir
Fusionshæmmer	Enfuvirtid
Behandling af opportunistisk infektion	Azithromycin, Clarithromycin, Fluconazole, Sulfamethoxazole, Trimethoprim

Tabel 8: Resumé af interferenstest – eksogene og endogene midler

Endogene	Gennemsnit [HIV-1] ( $\log_{10}$ IE/ml)	Bias ( $\log_{10}$ IE/ml)
Albumin	3,03	-0,11
Bilirubin	3,04	-0,09
Hæmoglobin	3,04	-0,09
Triglycerider	3,14	0,01
Eksogene (lægemidler)	Gennemsnit [HIV-1] ( $\log_{10}$ IE/ml)	Bias ( $\log_{10}$ IE/ml)
Pool 1: Interferon alfa-2a, Interferon alfa-2b, Ribavirin, Maraviroc, Cobicistat	3,06	-0,07
Pool 2: Raltegravir, Dolutegravir, Efavirenz, Nevirapine, Rilpivirine	3,04	-0,09
Pool 3: Doravirine, Darunavir, Amprenavir, Ritonavir, Saquinavir	3,11	-0,02
Pool 4: Simeprevir, Enfuvirtid, Abacavir sulfat, Emtricitabine, Entecavir, Fosarnet	3,12	-0,01
Pool 5: Cidofovir, Lamivudine, Ganciclovir, Tenofovir disoproxil, Zidovudine, Valganciclovir	3,14	0,01
Pool 6: Sofosbuvir, Azithromycin, Clarithromycin, Fluconazole, Sulfamethoxazole, Trimethoprim	3,13	0
Sygdomsstadie	Gennemsnit [HIV-1] ( $\log_{10}$ IE/ml)	Bias ( $\log_{10}$ IE/ml)
Systemisk lupus erythematosus (SLE)	3,00	-0,13
Antinukleært antistof (ANA)	3,10	-0,03
Rheumatoid arthritis (RA)	3,25	0,12

### Præcision

Præcisionen for NeuMoDx HIV-1 Quant Assay blev bestemt ved at teste et panel med fire elementer med HIV-1-prøver, der var klargjort i HIV-1-negativt plasma (inklusive både HIV-1-undertype B og gruppe O fra EQAPOL, Duke University) på tre (3) NeuMoDx Systems i løbet af seks (6) dage. Der blev foretaget i alt 12 kørsler på hvert system for hvert prøveniveau, hvilket resulterede i 216 replikater pr. niveau i løbet af testperioden. Præcisionen inden for samme analyse, inden for samme dag og med samme system blev beskrevet, og den samlede standardafvigelse blev bestemt til at være  $\leq 0,15 \log_{10}$  IE/ml. Der blev ikke fundet nogen signifikant forskel i ydeevnen uanset valg af systemer, dage eller kørsler som vist i Tabel 9. Præcisionen fra operatør til operatør blev ikke beskrevet, da operatøren ikke har nogen særlig indflydelse på behandlingen af prøver i NeuMoDx System.

**Table 9:** Præcision af NeuMoDx HIV-1 Quant Assay i NeuMoDx System på samme laboratorium

	Målkonc. (log <sub>10</sub> IE/ml)	Gns. konc. (log <sub>10</sub> IE/ml)	SD inden for systemet	SD i løbet af en dag	SD inden for kørsel	Standardafvigelse inden for laboratorium (samlet)
Undertype 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
Gruppe 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

### Variation fra lot til lot

Reproducerbarheden fra lot til lot for NeuMoDx HIV-1 Quant Assay blev verificeret ved retrospektiv analyse af kvalitetstestdata for tre (3) separate lot af kritiske reagenser. Disse data blev genereret gennem funktionel testning af reagenserne på et panel med tre elementer med HIV-mål (AccuPlex Recombinant HIV/HCV Control) i HIV-1-RNA-negativt plasma, sammen med negative plasma prøver. Der blev behandlet i alt 18 positive og 14 negative replikater pr. lot af NeuMoDx HIV-1 Quant Test Strip. Variationen inden for et lot og fra lot til blev analyseret og præsenteres her i *Table 10*. Samlet absolut bias oversteg ikke 0,14 log<sub>10</sub> IE/ml, og den samlede standardafvigelse var under 0,25 log<sub>10</sub> IE/ml. Der blev ikke fundet nogen signifikant forskel i ydeevnen i alle lot, da kvantiteringen af alle panelelementer var inden for specifikationen for tolerancen.

**Table 10:** Reproducerbarhed fra lot til lot – NeuMoDx HIV-1 Quant Assay

Målkonc. (log <sub>10</sub> IE/ml)	Middelværdi for konc. Samlet (log <sub>10</sub> IE/ml)	Antal gyldige tests	Bias  (log <sub>10</sub> IE/ml)	Standardafvigelse fra lot til lot	Standardafvigelse inden for lot	Samlet standardafvigelse
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

### Effektivitet for kontrol

Der medfølger en prøveproceskontrol (Sample Process Control, SPC2) i NeuMoDx HIV-1 Quant Assay til brug ved rapportering af proces- og/eller amplifikationsfejl. Effektiviteten af denne interne kontrol blev testet på det analoge NeuMoDx HCV Quant Assay under forhold, der er repræsentative for kritiske procesrinfejl, der muligvis kunne opstå under prøvebehandlingen, og som måske ikke påvises af de sensorer, der monitorerer NeuMoDx Systems ydeevne. Moderat positive og negative prøver blev analyseret for at udfordre den interne kontrol med tilstedeværelsen af reaktionshæmmere, ingen tilførsel af NeuMoDx Wash Reagent og ingen vaskeudblæsning. Forhold, der havde en negativ virkning på målpåvisning, blev ligeledes afspejlet i SPC2-påvisning, opsummeret nedenfor i *Table 11*. Alle testede scenarier viste prøveproceskontrollens evne til tilstrækkelig monitorering af fejl, eller at de ikke-detekterede fejl ikke havde nogen signifikant effekt på påvisning og kvantitering af mål.

**Table 11:** Resumé af studie til undersøgelse af prøveproceskontrollens effektivitet

Simuleret fejltilstand	Status for amplifikation af SPC2	Status for amplifikation af mål	Analyseresultat
Presence of Inhibitor (forekomst af hæmmer)	Not Amplified (ikke amplificeret)	Not Amplified (ikke amplificeret)	Unresolved (uafklaret)
No Wash Reagent Delivered (Intet vaskereagens tilført)	Not Amplified (ikke amplificeret)	Not Amplified (ikke amplificeret)	Unresolved (uafklaret)
No Wash Blowout (ingen vaskeudblæsning)	Amplified (amplificeret)	Amplified (amplificeret)	Positive, ± 0.3 log <sub>10</sub> IE/ml of Control (Positiv, ± 0,3 log <sub>10</sub> IE/ml kontrolprøve)

### Krydskontaminering

Krydskontamineringen for NeuMoDx HIV-1 Quant Assay blev bestemt ved at teste seks (6) kørsler af skiftevis høje positive og negative HIV-1-prøver. I alt 36 negative replikater og 36 HIV-1-replikater med høj titer på 6,0 log<sub>10</sub> IE/ml blev behandlet i skakbrætskonfiguration. Alle replikater af de negative prøver blev rapporteret som negative, hvilket viser, at der ikke var nogen krydskontaminering under nogen del af prøvebehandlingen i NeuMoDx System.

### Ækvivalens af prøvematrix

Testningen blev udført for at påvise ækvivalensen mellem prøvematrix og fuldblod opsamlet i EDTA- og ACD-opsamlingsrør til klargøring af plasma. Der blev udført yderligere test for at bestemme ækvivalensen mellem friske og frosne plasma prøver (opsamlet i de to typer af rør). De friske prøver blev opbevaret ved 2-4 °C, før de fik tilsat fire niveauer af HIV-1 (inklusive et negativt niveau) fordelt på hele det kvantitative område i NeuMoDx HIV-1 Quant Assay og blev testet for ækvivalens. Derefter blev prøverne frosset ned i mindst 24 timer ved ≤ -20 °C. Efter forløbet af denne tid med opbevaring i nedfrosset tilstand blev prøverne tøet og omtestet. Resultaterne fra test med EDTA vs. ACD og friske vs. frosne plasma prøver blev sammenlignet for at fastslå ækvivalens via en regressionsanalyse. Resultaterne af den lineære regressionsdataanalyse viste ingen signifikant forskel i rapporterede værdier mellem EDTA og ACD eller mellem friske og frosne opbevaringsbetingelser af plasma, der blev testet med NeuMoDx HIV-1 Quant Assay.

Der blev foretaget yderligere testning for at påvise ækvivalens af NeuMoDx HIV-1 Quant Assay-ydeevnen med primære prøver vs. sekundære prøver. Først blev paneler bestående af HIV-1-negative donorprøver tilsat HIV-1-mål (AccuPlex Recombinant HIV/HCV Control) og HIV-1-positive donorprøver behandlet fra rørene med primær prøve. Efter behandling af rør med primær prøve blev det resterende plasma fra hver prøve overført til et rør til sekundær prøve og behandlet på ny. I de rapporterede resultater blev der ikke fundet nogen signifikant forskel mellem behandling af rør med hhv. primær og sekundær plasmaprøve.

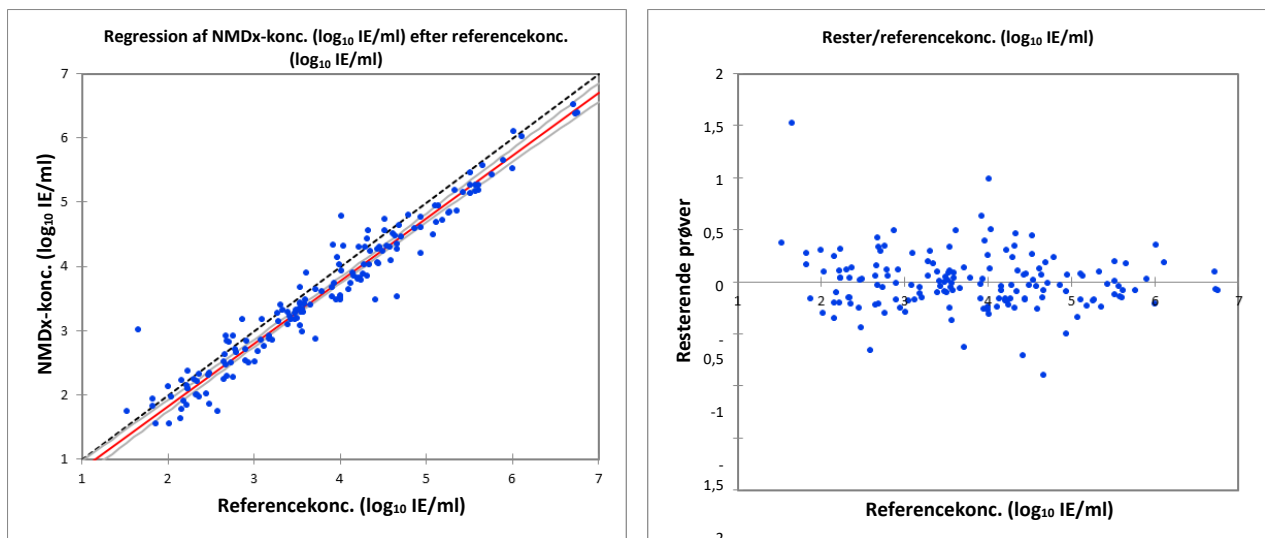
### Sammenligning af kliniske metoder

Den kvalitative og kvantitative ydeevne for NeuMoDx HIV-1 Quant Assay blev sammenlignet med ydeevnen hos en FDA-/CE-IVD-godkendt komparatoranalyse. Det blev udført intern testning i form af en enkeltblindet undersøgelse af anonymiserede rester af plasmaprøver, som blev indhentet hos en FDA-registreret leverandør. I alt 723 plasmaprøver blev behandlet ved hjælp af NeuMoDx HIV-1 Quant Assay på forskellige NeuMoDx Systems. Alle de prøver, som ved første analyse gav et ugyldigt resultat, blev behandlet igen, hvilket resulterede i gyldige resultater for alle prøver i denne undersøgelse.

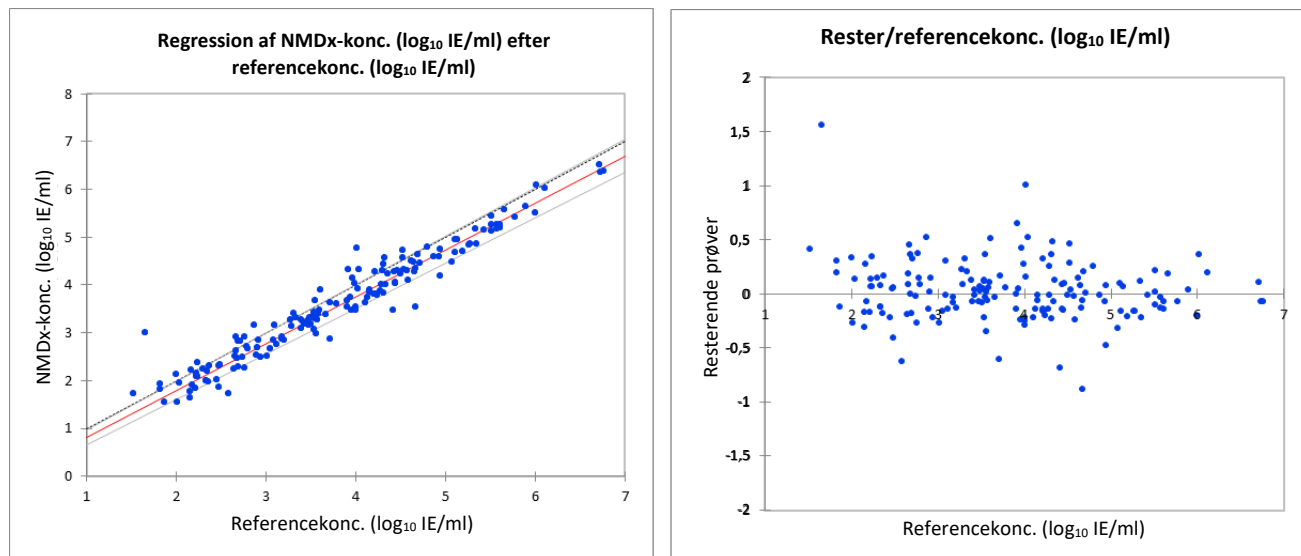
Antallet af behandlings- og systemfejl under testningen var minimalt og inden for godkendelseskriterierne. I alt tolv (12) ubestemmelige (IND) resultater og syv (7) uafklarede (UNR) resultater giver en hyppighed for ubestemmelige resultater på 1,48 % (95 % CI: 0,85-2,57 %) og en hyppighed for uafklarede resultater på 0,86 % (95 % CI: 0,42-1,77 %). Det blev konkluderet, at den samlede hyppighed for gyldige resultater var 97,7 % (95 % CI: 96,4-98,5 %).

Af de 723 gyldige resultater, der blev opnået, blev 165 rapporteret som positive med NeuMoDx HIV-1 Quant Assay med tilsvarende koncentrationstværdier, som blev anvendt med referenceprøverne. Der blev udarbejdet Deming- og Passing-Bablok-regressionsanalyser for at fastslå korrelationen mellem rapporterede koncentrationstværdier for NeuMoDx HIV-1 Quant Assay og de rapporterede referencetestværdier.

Der blev genereret diagrammer over regression og rester for at vise korrelationen mellem værdierne for NeuMoDx HIV-1 Quant Assay-koncentrationer og referencetestkoncentrationer for alle prøver, der blev testet med koncentrationer tildelt af begge. Diagrammer genereret ved hjælp af Deming-metodeanalysen og Passing-Bablok-metoden er vist i henholdsvis *Figur 5* og *6*. Kvaliteten af Deming-regressionstilpasningen illustreres med en hældningskoefficient på 0,975 (95 % CI: 0,939, 1,011) og et skæringspunkt (bias) på -0,121 (95 % CI: -0,276, 0,033), hvilket viser, at de opnåede resultater for koncentrationen fra NeuMoDx HIV-1 Quant Assay og referencetestene har en høj grad af korrelation og en acceptabel bias. Kvaliteten af den lineære tilpasning med Passing-Bablok illustreres med en hældningskoefficient på 0,981 (95 % CI: 0,950, 1,012) og et skæringspunkt (bias) på -0,167 (95 % CI: -0,288, -0,036), hvilket på samme måde viser, at de opnåede resultater for koncentrationen mellem NeuMoDx HIV-1 Quant Assay i forhold til referencetestene har en høj grad af korrelation og en acceptabel bias. Resultaterne af Deming- og Passing-Bablok-analyserne opsummeres nedenfor i *Tabel 12*.



**Figur 5:** Grafer for ækvivalens (til venstre) og rest (til højre) – kumuleret analyse af NeuMoDx HIV-1 Quant Assay ift. referencetest – Deming-analyse



**Figur 6:** Grafer for ækvivalens (til venstre) og rest (til højre) – kumuleret analyse af NeuMoDx HIV-1 Quant Assay ift. referencetest – Passing-Bablok-analyse

**Tabel 12:** Oversigt over lineære regressionsanalyser med Deming og Passing-Bablok

Deming-analyse		Passing-Bablok-analyse	
Intercept	Hældningskoefficient	Intercept	Hældningskoefficient
-0,121	0,975	-0,167	0,981
95 % CI (-0,276, 0,033)	95 % CI (0,939, 1,011)	95 % CI (-0,288, -0,036)	95 % CI (0,950, 1,012)

Af de 723 gyldige resultater, der blev opnået ved hjælp af NeuMoDx HIV-1 Quant Assay, blev 171 rapporteret som positive af referencetestene, og 552 blev rapporteret som negative. Sensitivitet og specificitet hos NeuMoDx HIV-1 Quant Assay blev udregnet i forhold til referencetestene og er angivet nedenfor i *Tabel 13*. Af de 171 positive prøver, der blev testet, blev 165 rapporteret som positive ved hjælp af NeuMoDx HIV-1 Quant Assay, hvilket gav en sensitivitet på 96,5 % (95 % CI: 92,6-98,4 %). Af de 552 negative prøver, der blev testet, blev 551 rapporteret som negative ved hjælp af NeuMoDx HIV-1 Quant Assay, hvilket gav en sensitivitet på 99,8 % (95 % CI: 99,0-100 %).

**Tabel 13:** Resultater af kvalitativ metodesammenligning for NeuMoDx HIV-1 Quant Assay ift. referencetest

		Referencetest			
		HIV-1	Positive (Positivt)	Negative (Negativt)	I alt
NeuMoDx	Positive (Positivt)		165	1	166
	Negative (Negativt)		6	551	557
	I alt		171	552	723
<b>Sensitivitet = 96,5 % (95 % CI 92,6-98,4 %)</b>					
<b>Specificitet = 99,8 % (95 % CI 99,0-100 %)</b>					

Derudover blev i alt 12 kommercielle serokonversionspaneler, heriblandt 75 individuelle plasmaprøver, behandlet med NeuMoDx HIV-1 Quant Assay for at påvise HIV-1-RNA før påvisning af antistoffer/antigener ved anvendelse af kommercielt tilgængelige test. Præ-serokonversions-, tidlig serokonversions- og serokonversionspanelementer indgik i analysen. Analysen blev foretaget for at sammenligne den første blødning, hvor HIV-1-RNA påvises af NeuMoDx HIV-1 Quant Assay, i sammenligning med den første blødning positiv for HIV-1 antistoffer/antigen (Ab/Ag), som påvises af kommercielt tilgængelige FDA/CE-IVD-godkendte blodtest. Ved alle testede paneler påviste NeuMoDx HIV-1 Quant Assay som minimum HIV-1-RNA en blødning tidligere end blodtestene for påvisning af antistoffer/antigen. Resultaterne er opsummeret i *Tabel 14*.

**Tabel 14:** Sammenligning af serokonversionspaneler – NeuMoDx HIV-1 Quant Assay ift. blodtest for HIV-1 Ab/Ag

Panel-ID	Blødningsdag med det første positive resultat	
	NeuMoDx HIV-1 Quant Assay	HIV-1 Ab/Ag blodtest
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

Der blev foretaget yderligere analyser for at sammenligne den første blødning, hvor der blev konstateret HIV-1-RNA af NeuMoDx HIV-1 Quant Assay, men den første blødning, der blev testet positive for HIV-1-RNA ved hjælp af FDA-/CE-IVD-godkendte NAT-test, der er kommercielt tilgængelige. Ved alle testede paneler påviste NeuMoDx HIV-1 Quant Assay HIV-1-RNA ved samme blødning som andre NAT-test til påvisning af HIV-1-RNA. Ved to paneler påviste NeuMoDx HIV-1 Quant Assay HIV-1-RNA en blødning før andre NAT-test. Resultaterne er opsummeret i *Tabel 15*.

**Tabel 15:** Sammenligning af serokonversionspaneler – NeuMoDx HIV-1 Quant Assay ift. NAT for HIV-1-RNA

Panel-ID	Blødningsdag med det første positive resultat	
	NeuMoDx HIV-1 Quant Assay	Reference NAT
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



### REFERENCER

1. Barré-sinoussi F, Ross AL, Delfraissy JF. Past, present and future: 30 years of HIV research. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11(12):877-83.
2. Piot P, Plummer FA, Mhalu FS, Lamboray JL, Chin J, Mann JM. AIDS: an international perspective. *Science.* 1988;239(4840):573-9.
3. Acheson ED. AIDS: a challenge for the public health. *Lancet.* 1986;1(8482):662-6.
4. De Cock KM, Jaffe HW, Curran JW. The evolving epidemiology of HIV/AIDS. *AIDS.* 2012;26(10):1205-13.
5. Gaines H, Von sydow MA, Von stedingk LV, et al. Immunological changes in primary HIV-1 infection. *AIDS.* 1990;4(10):995-9.
6. Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1993;328(5):327-35.
7. 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.
8. 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.
9. Coombs RW, Collier AC, Allain JP, et al. Plasma viremia in human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1989;321(24):1626-31.
10. Horsburgh CR, Ou CY, Jason J, et al. Duration of human immunodeficiency virus infection before detection of antibody. *Lancet.* 1989;2(8664):637-40.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature.* 1995;373(6510):117-22.
17. Dimitrov DS, Martin MA. HIV results in the frame. CD4+ cell turnover. *Nature.* 1995;375(6528):194-5.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5<sup>th</sup> edition. HHS Publication No. (CDC) 21-1112, Revised December 2009.
19. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline – Fourth Edition. CLSI document M29-A4; May 2014.

### VAREMÆRKER

NeuMoDx™ og NeuDry™ er varemærker, der tilhører NeuMoDx Molecular, Inc.

AccuPlex™ er et varemærke tilhørende SeraCare Life Sciences, Inc.










BD Vacutainer® er et registreret varemærke, der tilhører Becton, Dickinson and Company

BD og PPT™ er varemærker, der tilhører Becton, Dickinson and Company

TaqMan® er et registreret varemærke, der tilhører Roche Molecular Systems, Inc.

Alle andre produktnavne, varemærker og registrerede varemærker, der eventuelt vises i dette dokument, tilhører deres respektive ejere.

### SYMBOLER

SYMBOL	BETYDNING
<b>R only</b>	Receptpligtig
	Producent
<b>IVD</b>	<i>In vitro</i> -diagnostisk medicinsk udstyr
<b>EC REP</b>	Autoriseret repræsentant i EU
<b>REF</b>	Katalognummer
<b>LOT</b>	Batchkode
	Anvendes inden
	Temperaturbegrænsning
	Fugtighedsbegrænsning
	Må ikke genbruges
	Indholdet er tilstrækkeligt til <n> tests
	Læs brugsanvisningen
	Forsigtig
	Biologiske risici
<b>CE</b>	CE-mærke



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



Teknisk support/indberetning af bivirkninger og uønskede hændelser: [support@qiagen.com](mailto:support@qiagen.com)

Patent: [www.neumodx.com/patents](http://www.neumodx.com/patents)